

Психобіотики як перспективні засоби для лікування психосоматичних ускладнень при цукровому діабеті

О.В. Зінич,
В.В. Корпачев,
В.В. Ховака

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Розвиток цукрового діабету (ЦД) пов'язаний із такими ускладненнями, як депресія, тривожність, зниження когнітивності. Актуальною проблемою є пошук засобів, які дозволять поліпшити психосоматичний стан пацієнтів. Останнім часом дослідники в багатьох країнах світу стали вивчати пробіотики як засоби, здатні впливати на функціонування мозку. Такі пробіотики отримали назву психобіотиків — живих бактерій, здатних впливати на функції мозку і покращувати психофізіологічний стан шляхом взаємодії з кишковою мікробіотою. Ряд дослідників включають до психобіотиків і пребіотики, які сприяють збільшенню кількості корисних кишкових бактерій. Кишкова мікробіота охоплює всі мікроорганізми, які населяють простір від порожнини рота до прямої кишки. Вона слугує фундаментальною складовою кишково-мозкової вісі — біспрямованої системи, за допомогою якої мозок модулює функції шлунково-кишкового тракту. Кишкова мікробіота виконує важливу роль у формуванні гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі, яка бере участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів. Її стимуляція супроводжується підвищеною продукцією глюкокортикоїдів, зокрема, кортизолу і кортикостерону, відомих як маркерів стресу. Концентрації глюкокортикоїдів, що циркулюють, зростають у відповідь на психічний та фізичний стрес. Вони також посилюють відчуття загрози і пригнічують настрій, знижують пам'ять та інші когнітивні функції. Психобіотики виявляють анксиолітичний та антидепресивний ефекти, які характеризуються позитивними змінами в емоційній та когнітивній сферах. Виявилось, що психобіотики впливають на патогенетичні ланки стресорної реакції, які залучені до формування негативних психосоматичних ускладнень при ЦД. Отримані обнадійливі результати експериментальних та клінічних досліджень психобіотиків, які свідчать про перспективність їх використання в лікуванні пацієнтів із ЦД та ожирінням, а також в антиейджингових програмах. Перспективним є подальше дослідження застосування психобіотиків у лікуванні психосоматичних порушень при ЦД.

Ключові слова: пробіотики, психобіотики, цукровий діабет, депресія, тривожність, когнітивність.

Захворювання на ЦД супроводжується негативними психосоматичними проявами, такими як депресія, тривожність, зниження когнітивних функцій [1, 2]. Через це значний інтерес

становить пошук засобів, які дозволяють їх лікувати. Перспективним виглядає застосування як таких препаратів психобіотиків.

Психобіотики — живі бактерії (пробіотики), здатні впливати на функції мозку і покращувати

психофізіологічний стан шляхом взаємодії з кишковою мікробіотою [3]. Вони виявляють анксиолітичний та антидепресивний ефекти, які характеризуються позитивними змінами в емоційній, когнітивній та нервовій сферах. Низка дослідників включають до психобіотиків і пребіотики, які сприяють збільшенню кількості корисних кишкових бактерій [4].

Кишкова мікробіота охоплює усі мікроорганізми, які населяють простір від порожнини рота до прямої кишки. Вона слугує фундаментальною складовою кишково-мозкової вісі (КМВ) — біспрямованої системи, за допомогою якої мозок модулює функції шлунково-кишкового тракту [5].

Кишкова мікробіота виконує важливу роль у формуванні гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової вісі (ГГНВ), яка бере участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів, зокрема, електрофізіологічної активності ентеральної нервової системи. Остання являє собою підсистему нервової системи, структурно залучену в усі відділи шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яка регулює усі його функції: моторику, секрецію, кровообіг та ендокринну активність [6-9]. Стимуляція ГГНВ супроводжується підвищеною продукцією глюкокортикоїдів, зокрема, кортизолу і кортикостерону, відомих як маркери стресу. Концентрації глюкокортикоїдів, що циркулюють, зростають у відповідь на психічний та фізичний стрес. Збільшення їх секреції порушує метаболізм глюкози. Вони також посилюють відчуття загрози й пригнічують настрій, знижують пам'ять та інші когнітивні функції. У людей усі ці прояви обумовлені дією кортизолу. Через те, що глюкокортикоїди підвищують готовність організму до зустрічі з небезпекою чи невизначеністю, дерегуляція активності ГГНВ і підвищення рівнів глюкокортикоїдів, що циркулюють, супроводжується відчуттям тривоги та депресією [4].

Основну масу мікробіоти складають комменсальні кишкові бактерії, чи комменсали, які співіснують у симбіотичній єдності з організмом. Комменсали включають 1000 різних видів (species) і 7000 штамів (strains). Головними резидентами мікробної спільноти є анаероби, представлені *Firmicutes* і *Bacteroidetes* (близько 75%), до яких долучаються менші бактеріальні групи: *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* й *Verrucomicrobia*. Крім бактерій,

у ШКТ мешкають малі спільноти археїв, грибів, найпростіших та вірусів [4]. До групи бактерій-пробіотиків, відносять родини грампозитивних *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, які виявляють корисний вплив на здоров'я людини [10, 11]. Загальна кількість мікроорганізмів, які населяють різні відділи людського тіла, складає 1×10^{14} . 75-78% усієї мікрофлори населяє ШКТ, досягаючи найбільшої щільності в товстій кишці та складаючи біля 50% її вмісту [12].

Сукупність генів мікробіоти — мікробіом — перевищує кількість генів людини в кілька сотень разів [13]. Існує погляд, що поєднання усіх мікроорганізмів і макроорганізму формує «суперорганізм» [5, 12].

Взаємозв'язок між травною та нервовою системами вивчався І.П. Павловим [5]. Роль першовідкривача загальних позитивних ефектів застосування продуктів, які містили представників нормальної мікрофлори, належить І.І. Мечникову [14, 15]. Саме він у 1907 р. припустив, що застосування *Lactobacillus delbrueckii subsq. Bulgaris* здатне загальмувати старіння. Інтерес психіатрів до шлунково-кишкового дискомфорту активувався після того, як було відзначено існування кореляції між частотою закріпів і депресією [16], на взаємозв'язок яких звертав увагу ще Гіппократ [5, 16]. Відзначено, що кишкові інфекції і хронічні запальні захворювання супроводжуються тривожними, депресивними та когнітивними порушеннями в 60% пацієнтів [16, 17]. Перше припущення щодо можливості використання представників нормальної мікрофлори в терапії депресивних розладів зроблено в 1923 р. лікарем Джорджем Поттером Філіпсом, який відзначав покращення настрою в пацієнтів із меланхолією після курсу лікування живими кисломолочними бактеріями [14, 15].

Доклінічні дослідження пробіотиків-психобіотиків проводили на експериментальних моделях (щури, миші) в умовах індукції стресу і тестування реакцій поведінки для оцінки показників тривоги й депресії. Досліджували їх вплив на емоційні та когнітивні процеси.

Встановлено, що експериментальний стрес викликав неадекватну активацію ГГНВ у гнотобіотичних мишей, яка супроводжувалась збільшенням продукції адренкортикотропного гормону (АКТГ) і кортикостерону. Стан ГГНО повертався до норми після

Огляди

комбінованої колонізації ШКТ цих мишей мікробіотою, отриманою від SPF-мишей, та введенням *Bifidobacterium infantis* [18].

Встановлено, що стрес раннього віку, викликаний відлученням щурят від матері, супроводжувався зниженням працездатності при форсованому плаванні, розвитком системного запалення (підвищення рівня ІЛ-6 у крові), зменшенням вмісту норадреналіну в головному мозку і підвищенням концентрації mRNA кортикотропінвизивляючого фактора в міндалевидному тілі головного мозку. Введення щурам психобіотика *B. infantis* із кормом супроводжувалось нормалізацією всіх досліджуваних показників, порівняно з дією антидепресанта циталопрама (селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну) [19].

Щури, які отримували психобіотик *L. rhamnosus JB-1*, демонстрували значне зниження депресії і тривожності в тестах із форсованим плаванням і вирішенням завдань у лабіринті. У цих тварин знижувався рівень кортикостероїдів [20].

В експериментах зі здоровими мишами лінії BALB/c, які отримували психобіотик *Mycobacterium vaccae*, продемонстровано, що він сприяв кращому подоланню тваринами лабіринту і зниженню в них тривожності [21].

Ефекти психобіотиків вивчали в стресовій ситуації, модельованій шляхом тривалого знеухомлення на щурах лінії Sprague–Dawley. Тварини отримували психобіотик *L. helveticus NS8*, циталопрам чи плацебо. Щури, яким вводили психобіотик, продемонстрували суттєво нижчу тривожність і кращу пам'ять. Рівні кортикостерону та АКТГ в їх крові були суттєво нижчі. Ефекти цього психобіотика та антидепресанта циталопрама були однонаправленими і порівнянними [22].

Бактерії *L. helveticus NS8* здатні зменшувати прояви симптомів тривоги й поліпшувати когнітивні функції в щурів лінії Sprague–Dawley в експериментальній моделі гіпераммоніємії, яка супроводжувалась печінковою енцефалопатією. Введення цього психобіотика приводило до зниження виразності симптомів тривогоподібної реакції, покращенню когнітивних функцій, оцінених за допомогою тесту водного лабіринту [23].

Психобіотик *L. Lactobacillus pentosus var. plantarum C29* знижував прояви депресії в щурів

лінії Фішер, а також покращував у них когнітивні функції [24].

Крім пробіотиків, позитивні психобіотичні ефекти викликали і пребіотики. Пребіотики, являють собою сполуки, які при їх ферментації в кишківнику викликають специфічні зміни в складі мікробіоти чи її активності [25]. Пребіотики підтримують ріст ендogenous бактерій-комменсалів. Найбільшу активність у цих процесах мають фруктани та олігосахариди. Вони слугують субстратним джерелом харчування для *Bifidobacteria* та *Lactobacilli*, одночасно стимулюючи їх активність та заселення кишківника [4].

Щурам лінії Sprague–Dawley вводили пребіотики галактоолігосахарид (GOS (B-GOS)) та фруктоолігосахарид (FOS). Пребіотики підвищували експресію мозкового нейротрофічного фактора (МНТФ, brain-derived neurotrophic factor, BDNF) у гіпокампі і експресію mRNA МНТФ у зубчатій звивині головного мозку. Одночасно в гіпокампі підвищувалась експресія субодиноць рецептора N-метил-D-аспартата. Ці рецептори відіграють суттєву роль в оптимізації пам'яті [26]. Подібні ефекти пребіотиків зберігались протягом тривалого часу [27, 28]. МНТФ виконує важливу роль у процесах навчання і запам'ятовування, включаючи просторове навчання, розпізнавання об'єктів, зниження відчуття страху [29, 30]. Концентрація МНТФ зменшується при тривозі і депресії [31].

Ефекти психобіотиків, встановлені в експериментах на тваринах, підтвердилися результатами клінічних досліджень. Так, у рандомізованому подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні на здорових добровольцях, які приймали комбінацію психобіотиків (*L. helveticus R0052* у *B. longum*) чи плацебо, учасники з групи психобіотиків відзначали значне зменшення негативної емоційності та дистресу. У них також знижувався вміст кортизолу в добовій сечі [32].

У рандомізованому дослідженні на здорових добровольцях, які приймали комбінацію психобіотиків (*B. bifidum W23*, *B. lactis W52*, *L. acidophilus W37*, *L. brevis W63*, *L. casei W56*, *L. salivarius W24*, *L. lactis W19* та *W58*) протягом 4 тижнів, встановлено зниження негативної психосоматики та покращення когнітивності порівняно з групою плацебо [33].

У плацебо контрольованому дослідженні психобіотика *L. casei Shirota* встановлено, що він

знижував рівень кортизола в студентів у день здачі екзаменів [34]. Приймання цього психобіотики здатне зменшувати виразність симптомів тривоги в пацієнтів із синдромом хронічної втоми [14]. Було досліджено позитивний вплив вищезгаданого психобіотики на емоційний стан 124 здорових добровольців, які його отримували протягом 20 днів, і опитувались за анкетною POMS (Profiles of Mood States) [16].

Встановлено зниження тривожності (оцінюваної за шкалою Гамільтона) у пацієнтів, які перенесли ларінгектомію і приймали психобіотик *Cl. butyricum* [35].

Психобіотична композиція, яка містила *L. Helveticus R0052* та *Bifidobacterium longum R0175*, знижувала вміст кортизолу в сечі, а також вираженість тривоги і депресії, сприяла підвищенню кількості балів за шкалою вирішення проблем при обранні копінг-стратегії в здорових добровольців [36].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів із депресією, які отримували психобіотичну композицію з *L. acidophilus*, *Lactobacillus casei* та *Bifidobacterium bifidum*, встановлено зменшення виразності депресії, оціненої за шкалою Бека. У цих пацієнтів також було відзначено зниження інсулінемії [37].

Приймання здоровими добровольцями пребіотики В-GOS супроводжувалось зниженням рівня кортизолу в момент пробудження, а також проявів тривоги і депресії [38-40].

Встановлені різні механізми впливу психобіотиків на негативну психосоматику:

- 1) Сприяють зниженню активації ГГНВ, зокрема, знижують і нормалізують рівень кортизолу [5];
- 2) Здатні пригнічувати неспецифічне запалення, беруть участь в антиоксидантному захисті організму, стимулюють виділення МНТФ, залученого в процеси росту і розвитку нейронів і патогенез тривоги та депресії [41-43];
- 3) Впливають на метаболізм таких нейротрансмітерів, як гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), дофамін, адреналін, норадреналін, серотонін і мелатонін [44].

Нейротрансмітери відіграють важливу роль у реалізації ефектів психобіотиків.

ГАМК синтезується ГАМК-ергічними нейронами центральної нервової системи. Це

гальмівний медіатор, зв'язування якого зі специфічними рецепторами приводить до зупинки нервового імпульсу. ГАМК виконує імуномодульну та гіпотензивну функції, стимулює синтез інсуліну. Дисбаланс ГАМК-ергічної системи мозку грає важливу роль у патогенезі тривоги і депресії [43, 45]. Здатність до синтезу ГАМК виявлено в багатьох бактерій, виділених із кишківника людини [46]. Знайдені штами здатні продукувати ГАМК у значних кількостях [47]. Крім того, у бактерій родини *L. rhamnosus* була виявлена здатність підвищувати експресію ГАМК-рецепторів у мозку [23].

Катехоламіни — дофамін, адреналін і норадреналін — синтезуються з L-тирозину в різних відділах мозку, наднирниках, деяких симпатичних нервових волокнах. В організмі людини адреналін і норадреналін є нейротрансмітерами та гормонами, які відповідають за розвиток стрес-реакції. Разом з АКТГ, кортикостероном та кортизолом, адреналін і норадреналін є основними продуктами активації ГГНВ, дисфункція якої супроводжується гіперактивністю симпатичної нервової системи, що спостерігається в пацієнтів із депресією та тривогою. Різні позитивні психологічні процеси сприяють збільшенню рівня дофаміну в мозку. Вплив адреналіну та норадреналіну на кишкову мікробіоту виявляється в посиленні росту та вірулентності умовно-патогенних бактерій, що спостерігається в людей у стресових умовах [5].

90-95% серотоніну синтезується ентерохромафінними клітинами кишківника. Його попередником є амінокислота триптофан. Із неї також синтезується ендogenous адаптоген — мелатонін, якому притаманний широкий спектр позитивних ефектів [5]. Серотонін являє собою нейротрансмітер, залучений у регуляцію сну, апетиту, настрою, навчання, пам'яті. Низька активність серотонінергічної системи головного мозку вважається найважливішим нейробіологічним підґрунтям тривоги і депресії. У пацієнтів, які страждають на депресію, встановлено зниження секреції мелатоніну і серотоніну [43]. В основі антидепресивного та анксиолітичного ефектів психобіотиків може лежати мікробний синтез триптофану [5].

Таким чином, наявні численні переконливі докази позитивних ефектів психобіотиків на нормалізацію патофізіологічних порушень, які формують негативну психосоматику.

Огляди

Відомо про існування зв'язків між порушенням ранньої бактеріальної колонізації чи мікроекології кишківника з ожирінням [12, 14, 17], ЦД 2-го типу [48], нейродегенеративними захворюваннями, аутизмом [49], синдромом хронічної втоми [14] і синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю [17].

У хворих на ЦД спостерігається активація, зокрема, ГГНВ. Для них характерними є пов'язані з цією активацією прояви тривоги, депресії, зниження когнітивних функцій. Тому цілком обґрунтованим і перспективним є призначення пробіотиків для усунення психосоматичних порушень при ЦД.

Останнім часом були проведені експериментальні та клінічні дослідження, які продемонстрували позитивні ефекти пробіотиків на метаболічні процеси при порушенні вуглеводного обміну. У метааналізі, в основу якого покладено результати 13 доклінічних та 7 рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, продемонстровано позитивні ефекти пробіотиків родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* на маркери оксидативного стресу, неспецифічного запалення, вміст інкретинів та інші біохімічні показники при ЦД [50]. Зокрема, у дослідях на мишах лінії C57BL / 6J, у яких ЦД 2-го типу було модельовано призначенням дієти з високим вмістом жиру, продемонстровано позитивні зміни низки біохімічних показників та маркерів оксидативного стресу після введення пробіотичних штамів MTCC5690 та MTCC5689 [51]. В іншому дослідженні ЦД 2-го типу в щурів моделювався шляхом призначення дієти з високим вмістом жиру протягом 3 тижнів та введенням стрептозотоцину в низькій дозі. Щури протягом 6 тижнів отримували пробіотик *Lactobacillus rhamnosus* NCDC17. У цих тварин покращувалися біохімічні показники (толерантність до глюкози, рівень глікемії та інсулінемії натще, глікозильованого гемоглобіну, вміст вільних жирних кислот, тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїдів високої й низької щільності), маркери оксидативного стресу (супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, активність каталази в крові та печінці), нормалізувався вміст біфідобактерій та лактобактерій у сліпій кишці [52].

На моделі ЦД 2-го типу, отриманої шляхом призначення щурам Вістар дієти багатої

жиром та введенням стрептозотоцину в дозі 35 мг/кг, було продемонстровано позитивний ефект при введенні пробіотика *Lactobacillus plantarum*, інуліну та їх комбінації. У щурів, які отримували ці засоби, відзначалися позитивні біохімічні зміни окислювальних маркерів крові (супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, малонового діальдегіду та загальної антиоксидантної активності), а також вмісту серотоніну та рівня МНТФ. Крім того, ці щури продемонстрували кращі показники при проходженні тестів із подоланням лабіринту та форсованого плавання [53].

Дослідження пробіотика *L. Plantarum* продемонструвало, що він усував дисбактеріоз у кишківнику, зменшував прояви оксидативного стресу та покращував нейропсихологічні та когнітивні показники в щурів з експериментально-модельованим ЦД 2-го типу [54, 55].

Експериментальні дослідження встановили значну кореляцію між окислювальними маркерами крові, інсулінемією та глікемією натще з депресивною та тривожною поведінкою. Пробіотики здатні поліпшувати вищезазначені показники і давати позитивний психотропний ефект [53].

В експериментальних дослідженнях на тваринах встановлено, що мікробіота кишківника впливає на старіння організму, змінюючись із віком. За допомогою пробіотиків можливо загальмувати процеси старіння, нормалізуючи склад мікробіоти [56, 57].

Отримані експериментальні підтвердження позитивного впливу пробіотиків при ожирінні [12, 14].

Таким чином, результати всебічних досліджень пробіотиків беззаперечно свідчать про їх анксиолітичну та антидепресивну дію, яка характеризується позитивними змінами в емоційності та когнітивності. Пробіотики впливають на патогенетичні ланки стресорної реакції, які задіяні у формуванні негативних психосоматичних ускладнень при ЦД. Отримані обнадійливі результати експериментальних та клінічних досліджень пробіотиків, які свідчать про перспективність їх використання в лікуванні пацієнтів із ЦД та ожирінням, а також в антиейджингових програмах. Перспективним є подальше дослідження застосування пробіотиків у лікуванні психосоматичних порушень при ЦД.

Список використаної літератури

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98.
- Coleman SM, Katon W. Treatment implications for comorbid diabetes mellitus and depression. *Psychiatric Times*. 2013 Jan;30(1): 3-10.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013 Nov 15;74(10):720-6.
- Ивашкин ВТ, Ивашкин КВ. Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018; 28(1):4-12. (Ivashkin VT, Ivashkin KV. Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):4-12. Russian).
- Кирпиченко АА, Ким ИЮ. Психобиотики: способна ли микробиота кишечника оказывать влияние на психическое здоровье хозяина? *Вестник ВГМУ*. 2017;16(2):26-42. (Kirpichenko AA, Kim IY. Psychobiotics: can gut microbiota influence host's mental health? *Vestnik VGMU*. 2017;16(2):26-42. Russian).
- Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1268-73.
- 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 Aug 29;500(7464):541-6.
- Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Dec;12(6):667-72.
- Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013 May;36(5):305-12.
- Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014 Nov 12;34(46):15490-6.
- Burnet PW, Cowen PJ. Psychobiotics highlight the pathways to happiness. *Biol Psychiatry*. 2013 Nov 15;74(10):708-9.
- Шульпекова ЮО, Бабаева ГГ, Русяев ВЮ. Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(4):7-14. (Shulpekova Yu.O., Babaeva G.H., Rusyaev V.Yu. Pathogenetic Substantiation of the Therapeutic Impact on Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(4):7-14. Russian).
- Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / Human Microbiome Project Consortium. *Nature*. 2012 Jun;486(7402):207-214.
- Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog*. 2009 Mar;1(1):1-6.
- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 May;9(5):313-23.
- Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Mar; 61(3):355-61.
- Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Sep;25(9):713-19.
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-Ni, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004 Jul;558(1):263-75.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010 Nov 10;170(4):1179-88.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Sep 20;108(38):16050-5.
- Matthews DM, Jenks SM. Ingestion of *Mycobacterium vaccae* decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice. *Behav Processes*. 2013 Jun;96:27-35.
- 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 Dec 3;310:561-77.
- Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, Li W, Jin F. Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci China Life Sci*. 2014 Mar;57(3):327-335.
- Jeong JJ, Woo JY, Kim KA, Han MJ, Kim DH. *Lactobacillus pentosus* var. *plantarum* C29 ameliorates age-dependent memory impairment in Fischer 344 rats. *Lett Appl Microbiol*. 2015 Apr;60(4):307-14.
- Ouweland A, Vesterlund S. Health aspects of probiotics. *IDrugs*. 2003 Jun;6(6):573-80.
- Savignac HM, Corona G, Mills H, Chen L, Spancer JP, Tzortzis G, Burnet PW. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int*. 2013 Dec;63(8):756-64.
- Oliveros E, Ramirez M, Vazquez E, Barranco A, Gruart A, Delgado-Garcia JM, Buck R, Rueda R, Martin MJ. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem*. 2016 May;31:20-7.
- Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Mar;61(3):355-61.
- Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem*. 2008 Mar;89(3):312-23.
- Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, Ressler KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry*. 2007 Jul;12(7):656-70.
- Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(1):73-83.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, 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 Mar;105(5):755-64.
- Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato L.S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015 Aug;48:258-64.
- Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Kawai M, Kikuchi-Hayakawa H, Suda K, 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 May 31;82(12):3649-58.
- Yang H, Zhao X, Tang S, Huang H, Zhao X, Ning Z, et al. Probiotics reduce psychological stress in patients before laryngeal cancer surgery. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016 Mar;12(1): e92-6.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, 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 Mar;105(5):755-64.
- Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016 Mar;32(3):315-20.
- Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PW. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 May;232(10):1793-801.
- Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Oct;182(1):54-7.
- Mannie ZN, Harmer CJ, Cowen PJ. Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression. *Am J Psychiatry*. 2007 Apr;164(4):617-21.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701-12.
- Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses*. 2005;64(3):533-8.

Огляди

43. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013 May;36(5):305-12.
44. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:221-39.
45. Kalueff AV, Nutt D. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety.* 2007;24(7):495-517.
46. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. Gamma-aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012 Aug;113(2): 411-17.
47. Cho YR, Chang JY, Chang HC. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *J Microbiol Biotechnol.* 2007 Jan;17(1):104-9.
48. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55-60.
49. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 May;24(5):405-13.
50. Bordalo Tonucci L, Dos Santos KM, De Lucus Fortes Ferreira CL, Ribeiro SM, De Oliveira LL, Martino HS. Gut microbiota and probiotics: Focus on diabetes mellitus. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Jul 24;57(11):2296-2309.
51. Balakumar M, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Rokana N, Kumar R, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Eur J Nutr.* 2018 Feb;57(1):279-95.
52. Singh S, Sharma RK, Malhotra S, Pothuraju R, Shandilya UK. *Lactobacillus rhamnosus* NCD17 ameliorates type-2 diabetes by improving gut function, oxidative stress and inflammation in high-fat-diet fed and streptozotocin-treated rats. *Benef Microbes.* 2017 Apr 26;8(2):243-55.
53. Morshedi M, Valenlia KB, Hosseinfard ES, Shahabi P, Abbasi MM, Ghorbani M, et al. Beneficial psychological effects of novel psychobiotics in diabetic rats: the interaction among the gut, blood and amygdala. *J Nutr Biochem.* 2018 Jul;57:145-52.
54. Hosseinfard ES, Morshedi M, Bavafa-Valenlia K, Saghafi-Asl M. The novel insight into anti-inflammatory and anxiolytic effects of psychobiotics in diabetic rats: possible link between gut microbiota and brain regions. *Eur J Nutr.* 2019 Dec;58(8):3361-75.
55. Morshedi M, Saghafi-Asl M, Hosseinfard ES. The potential therapeutic effects of the gut microbiome manipulation by synbiotic containing-*Lactobacillus plantarum* on neuropsychological performance of diabetic rats. *J Transl Med.* 2020 Jan 10;18(1):18.
56. Starovoitova S. Probiotics as a remedy against stress. *Eurasian Journal of Applied Biotechnology.* 2018;2:1-11.
57. Tang F, Reddy BL, Saier MH Jr. Psychobiotics and their involvement in mental health. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2014;24(4):211-4.

Психобиотики как перспективные средства для лечения психосоматических осложнений сахарного диабета

А.В. Зинич, В.В. Корпачев, В.В. Ховака

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Развитие сахарного диабета (СД) связано с такими осложнениями, как депрессия, тревожность, снижение когнитивности. Актуальной проблемой является поиск средств, которые позволяют улучшить психосоматическое состояние пациентов. В последнее время исследователи во многих странах мира стали изучать пробиотики в качестве средств, способных влиять на функционирование мозга. Такие пробиотики получили название психобиотиков — живых бактерий, способных влиять на функции мозга и улучшать его психофизиологическое состояние путём

взаимодействия с кишечной микробиотой. Ряд исследователей включают к психобиотикам и пребиотики, которые способствуют увеличению количества полезных кишечных бактерий. Кишечная микробиота охватывает все микроорганизмы, которые населяют пространство от ротовой полости до прямой кишки. Она служит фундаментальной составляющей кишечно-мозговой оси — би-направленной системы, с помощью которой мозг модулирует функции желудочно-кишечного тракта. Кишечная микробиота выполняет важную роль в формировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечной оси, которая принимает участие в регуляции многих физиологических процессов. Её стимуляция сопровождается повышенной продукцией глюкокортикоидов, в частности, кортизола и кортикостерона, известных как маркеры стресса. Концентрации циркулирующих глюкокортикоидов возрастают в ответ на психический и физический стресс. Они также усиливают чувство угрозы и угнетают настроение, снижают память и другие когнитивные функции. Психобиотики проявляют анксиолитический и антидепрессивный эффекты, которые характеризуются положительными изменениями в эмоциональной и когнитивной сферах. Оказалось, что психобиотики влияют на патогенетические звенья стрессорной реакции, которые задействованы в формировании негативных психосоматических осложнений при СД. Получены обнадеживающие результаты экспериментальных и клинических исследований психобиотиков, которые свидетельствуют о перспективности их использования в лечении пациентов с СД и ожирением, а также в антиэйджинговых программах. Перспективным является дальнейшее исследование применения психобиотиков в лечении психосоматических нарушений при СД.

Ключевые слова: пробиотики, психобиотики, сахарный диабет, депрессия, тревожность, когнитивность.

Psychobiotics as prospective means for treatment of psychosomatic complications of diabetes mellitus

A.V. Zinich, V.V. Korpachev, V.V. Hovaka

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The development of diabetes mellitus (DM) is associated with such complications as depression, anxiety, and cognitive decline. An urgent problem is the search for means which can improve the psychosomatic state of patients. Recently, researchers in many countries around the world have begun to study probiotics as agents that can influence the brain functioning. Such probiotics are called psychobiotics — living bacteria that can influence on brain function and improve its psychophysiological state by interacting with the intestinal microbiota. A number of researchers includes prebiotics to psychobiotics, which contribute the increase in beneficial gut bacteria. The gut microbiota encompasses all microorganisms that inhabit the space from the mouth to the rectum. It serves as a fundamental component of the cerebro-intestinal axis — the bidirectional system by which

the brain modulates the functions of the gastrointestinal tract. The intestinal microbiota plays an important role in the formation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which is involved in the regulation of many physiological processes. Its stimulation is accompanied by increased production of glucocorticoids, in particular cortisol and corticosterone, known as stress markers. Circulating glucocorticoid concentrations are increased in response to mental and physical stress. They also increase the sense of threat and depress mood, memory and other cognitive functions. Psychobiotics exhibit anxiolytic and antidepressant effects, which are characterized by positive changes in the emotional and cognitive spheres. It turned out that psychobiotics affect the pathogenetic links of the stress response, which are involved in the formation of negative psychosomatic complications in DM. Encouraging results of experimental and clinical studies of psychobiotics have been obtained, which indicate the promise of their use in the treatment of patients with DM and obesity, as well as in antiaging programs. Further research on the use of psychobiotics in the treatment of psychosomatic disorders in DM is promising.

Keywords: probiotics, psychobiotics, diabetes mellitus, depression, anxiety, cognition.

Для цитування: Зінич ОВ, Корпачев ВВ, Ховака ВВ. Психобіотики як перспективні засоби для лікування психосоматичних ускладнень при цукровому діабеті. *Ендокринологія*. 2021;26(1):152-159. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.152.

Адреса для листування: Ховака Віталій Васильович; haviki33@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Зінич Олеся Вадимівна, д-р мед. наук, завідувачка відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID:0000-0002-0516-0148; Корпачев Вадим Валерійович, д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0003-0182-9753; Ховака Віталій Васильович, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0001-7358-8843.

Особистий внесок: О.В. Зінич — аналіз проблеми і розробка концепції статті; В.В. Корпачев — аналіз даних; В.В. Ховака — підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 25.02.2021 р.; перероблена 02.03.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

Для цитування: Зинич АВ, Корпачев ВВ, Ховака ВВ. Психобиотики как перспективные средства для лечения психосоматических осложнений при сахарном диабете. *Эндокринология*. 2021;26(1):152-159. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.152..

Адрес для переписки: Ховака Виталий Васильевич; haviki33@gmail.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Зинич Олеся Вадимовна, д-р мед. наук, заведующая отделом возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-0516-0148; Корпачев Вадим Валериевич, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-0182-9753; Ховака Виталий Васильевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-7358-8843.

Личный вклад: А.В. Зинич — анализ проблемы и разработка концепции статьи; В.В. Корпачев — анализ данных; В.В. Ховака — подготовка статьи.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 25.02.2021 г.; переработана 02.03.2021 г.; принята в печать 02.07.2021 г.; напечатана 14.07.2021 г.

For citation: Zinich OV, Korpachev VV, Hovaka VV. Psychobiotics as prospective means for treatment of psychosomatic complications of diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2021;26 (1):152-159. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.152.

Correspondence address: Hovaka Vitaliy Vasilievich; haviki33@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Zinich Olesya Vadimovna, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology. ORCID: 0000-0002-0516-0148; Korpachev Vadim Valerievich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology. ORCID: 0000-0003-0182-9753; Hovaka Vitaliy Vasilievich, Cand. Sci. (Medicine), Leading Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology. ORCID: 0000-0001-7358-8843.

Authors' contributions: O.V. Zinich — problem analysis and development of the concept of the article; V.V. Korpachev — analysis of data; V.V. Hovaka — preparation of an article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received 25 February 2021; revised 02 March 2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.