

Мікробіом людини та ментальне здоров'я: новітні погляди

В. В. Артьоменко, О. В. Жовтенко, Я. О. Стасій, М. Пірон-Думітраску

Одеський національний медичний університет

Ментальне здоров'я – це емоційне, психологічне та соціальне благополуччя людини, яка почуває себе захищеною, потрібною, реалізує свої здібності, може долати життєві стреси.

Серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі на сьогодні є ментальні розлади (МР), які призводять до значного медичного тягаря та економічних втрат як медичних закладів, так і пацієнтів та їхніх родин. На сьогодні МР є одним із пріоритетних напрямлень у повсякденній практиці лікарів України. До МР можна віднести тривогу, депресію, біполярний розлад, розлад аутистичного спектра, шизофренію, розлади харчової поведінки тощо.

Останнім часом увага науковців та лікарів повернута до питання взаємодії мікробіому та ментального здоров'я. Дослідження, спрямовані на визначення того, що являє собою здоровий мікробіом, виявили значні індивідуальні відмінності в його складі та різноманітності. Встановлено, що певний склад мікробіому кишечника (МК) пов'язаний з розвитком тривожних розладів.

Результати досліджень демонструють, що у пацієнтів та тваринних моделей (миші) з тривожними розладами спостерігається різке зниження мікробного багатства та різноманіття. Пацієнти з тривожним розладом зазвичай мали знижену кількість *Firmicutes* та підвищену кількість *Bacteroidetes* і *Fusobacteria*. Окрім цього, зміни МК були пов'язані з виникненням та розвитком депресивного розладу. Виявлено відмінності складу фекальних мікробіот у пацієнтів з великим депресивним розладом.

Основними методами лікування МР на сьогодні є фармакотерапія та психотерапія, які мають обмежену ефективність. Проте практикуючі лікарі шукають альтернативні шляхи допомоги таким пацієнтам. Результати багатьох досліджень свідчать, що пребіотики (наприклад, харчові волокна та альфа-лактальбумін), а також постбіотики справляють захисний вплив на ментальне здоров'я, особливо при комбінованому застосуванні. Водночас пребіотики можуть бути потенційним агентом для полегшення побічних ефектів нейролептиків, які застосовують у лікуванні МР. Для вивчення впливу харчових компонентів на МР через вісь мозок–кишечник–мікробіом необхідно проводити більше експериментальних досліджень та високоякісних клінічних випробувань.

Ключові слова: ментальні розлади, мікробіом кишечника, тривожні розлади, депресивні розлади, пребіотики, постбіотики, вісь мозок–кишечник–мікробіом.

The human microbiome and mental health: the latest views

V. V. Artyomenko, O. V. Zhovtenko, Ya. O. Stasii, M. Piron-Dumitrascu

Mental health is the emotional, psychological, and social well-being of a person who feels protected, needed, realizes his abilities, and can overcome life's stresses.

Mental disorders (MD) are a serious health problem worldwide today, which lead to a significant medical burden and economic losses for both medical institutions and patients and their families. Today, MD are one of the priority directions in the daily practice of Ukrainian doctors. MD can include anxiety, depression, bipolar disorder, autism spectrum disorder, schizophrenia, eating disorders, etc.

Recently, the attention of scientists and doctors has been paid to the interaction between the microbiome and mental health. The researches which are aimed at defining what is a healthy microbiome have revealed significant individual differences in its composition and diversity. It has been established that a certain composition of the gut microbiome (GM) is associated with the development of anxiety disorders.

Research results show that patients and animal models (mice) with anxiety disorders have a dramatic decrease in microbial richness and diversity. Patients with anxiety disorder typically had reduced *Firmicutes* and increased *Bacteroidetes* and *Fusobacteria*. In addition, GM changes were associated with the onset and development of depressive disorder. Differences in the composition of fecal microbiota in patients with major depressive disorder were revealed.

The main methods of MD treatment today are pharmacotherapy and psychotherapy, which have limited effectiveness. However, practitioners are looking for alternative ways to help such patients. The results of many studies indicate that prebiotics (e.g., dietary fiber and alpha-lactalbumin) as well as postbiotics show a protective effect on mental health, especially when used in combination. At the same time, prebiotics may be a potential agent for alleviating the side effects of antipsychotics used in the treatment of MD.

More experimental researches and high-quality clinical trials are needed to study the effects of dietary components on MD through the brain–gut–microbiome axis.

Keywords: mental disorders, gut microbiome, anxiety disorders, depressive disorders, prebiotics, postbiotics, brain-gut-microbiome axis.

Ментальні розлади (МР) є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, окрім цього вони призводять до величезного медичного тягаря та економічних втрат як медичних закладів, так і пацієнтів та їх родин.

Пандемія COVID-19 стала випробуванням для багатьох людей та призвела до помітного зростання проблем із ментальним здоров'ям [1, 2]. Хоча пандемія поступово минула, для відновлення економіки до нормального рівня необхідно багато часу, а умови зниження доходів і безробіття триватимуть ще довго.

До ментальних розладів належать тривога, депресія, біполярний розлад, розлад аутистичного спектра (РАС), шизофренія, розлади харчування тощо [3]. У світі станом на 2019 р. кількість пацієнтів, які страждають на психічні та МР, становила близько 970 млн осіб [4].

Спираючись на актуальність інформації та розповсюдженість МР, проведено пошук інформації в наукових джерелах PubMed, Medscape, Researchgate, Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського для виявлення новітніх поглядів щодо взаємозв'язку між МР та змінами мікробіому людини і пошуків нових підходів до довготривалого персоналізованого меднедждменту таких пацієнтів.

МР сьогодні є одним із пріоритетних напрямлень у повсякденній практиці лікарів України. Повномасштабна війна у нашій країні ще більше поглибила кризу в усіх сферах життя людей та збільшила кількість пацієнтів, які потребують підтримки саме ментального здоров'я.

Концепція статевих відмінностей у кишково-мозковій осі нещодавно була висунута на перший план, зокрема в оглядах Jaggar et al. 2020 [5] та Jašarević et al. 2016 [6]. У ранньому віці мікробіом кишечника (МК) є відносно простим з точки зору складу та різноманітності,

нестабільним та дуже чутливим до впливу навколишнього середовища (наприклад, дієти, стресу, ліків) [7]. Складність та стабільність МК змінюється із плином віку, але залишається пластичним та динамічним протягом усього життя [7]. Саме ця пластичність робить мікробіом захоплюючою потенційною терапевтичною мішенню [8–10]. Увага науковців до взаємодії мікробіому та ментального здоров'я зросла за останні десятиліття. Вісь мозок–кишечник–мікробіом є ключовим регулятором стресових систем та реакцій [11, 12]. Зростає інтерес до розуміння того, як саме мікробіом впливає на розвиток мозку, та які взаємодії між мікробіомом та мозком спричиняють розвиток нейробіологічних та поведінкових порушень при МР [13].

Щоб зрозуміти, як мікробіом пов'язаний з виникненням МР, важливо розглянути фактори, які впливають на склад, різноманітність та функцію мікробіому взагалі. Дослідження, спрямовані на визначення того, що є здоровим мікробіомом, виявили значні індивідуальні відмінності в його складі та різноманітності [14, 15].

Слід зазначити, що мікробіом кожної людини є персоналізованим. Кілька факторів впливають на склад, різноманітність та функцію мікробіому, включаючи генетичні чинники, навколишнє середовище та спосіб життя людини. Оскільки все більше науковців інтегрують вивчення мікробіому у клінічні дослідження та дослідження на тваринах, потрібне чітке розуміння того, як ці фактори впливають на мікробіом та який зв'язок між мікробіомом та мозком.

Крім того, існує прогалина в розумінні того, як гени, зовнішнє середовище та фактори способу життя взаємодіють, впливаючи на здоров'я та захворювання. Ключові особливості внутрішньо- та міжіндивідуальних відмінностей представлено на рис. 1.

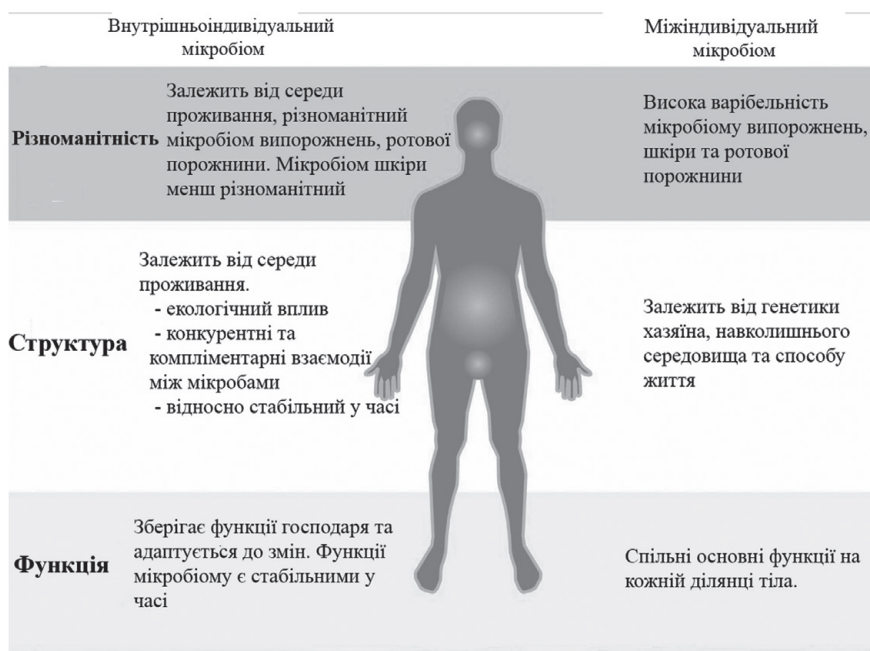


Рис. 1. Внутрішньоіндивідуальні та міжіндивідуальні відмінності в різноманітності, багатстві, складі та функції мікробіому

Характеристики мікробіому, включаючи кількість різних наявних таксонів бактерій, їхня відносна кількість та функціональна здатність відрізняються в організмі людини та між людьми (див. рис. 1). Фактори, які визначають відмінності в характеристиках мікробіому з різними середовищами організму людини, включають взаємодію між відповідними мікробами та впливом навколишнього середовища. Водночас генетика, навколишнє середовище та фактори способу життя сприяють відмінностям мікробіомів між людьми.

Загалом склад, стабільність та функція мікробіому різняться між ділянками тіла, відображаючи мікроорганізми, адаптовані до унікальних впливів навколишнього середовища та кожної ділянки тіла. Вивчення складу та функцій мікробіому у певній частині організму необхідно для визначення того, як саме окремі бактерії або групи бактерій пов'язані зі здоров'ям регіональних та периферичних фізіологічних систем господаря, а також ризиком виникнення різних захворювань.

Загальновідомим є те, що МК та його метаболіти мають значний вплив на збереження загального здоров'я хазяїна. Дослідження встановили, що зміни МК пов'язані з виникненням та розвитком низки хронічних метаболічних захворювань, таких, як ожиріння, цукровий діабет, рак тощо [16–20]. Крім того, численні дослідження вказують на те, що МК може бути пов'язаний з ментальним здоров'ям [21–24]. Це може бути реалізовано кількома шляхами, а саме: через взаємодію з блукаючим нервом, мікробну регуляцію нейроімунних сигналів, опосередкований мікробіомом метаболізм триптофану, мікробний контроль нейроендокринної функції, мікробне виробництво нейроактивних сполук тощо [25]. Також МК може виробляти та регулювати нейромедіатори, такі, як серотонін, дофамін та глутамат, що відіграють важливу роль у неврологічній та імунологічній діяльності мозку [26].

Велике дослідження виявило, що *Bacteroides uniformis*, *Roseburia inulinivorans*, *Eubacterium rectale* та *Faecalibacterium prausnitzii* мали позитивний вплив на ментальне здоров'я, через вироблення коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA) та регулюючі шляхи метаболізму амінокислот, таурину та кортизолу [27]. Зміни МК можуть сприяти виникненню та прогресуванню МР [26, 28]. Саме тому дослідження та подальша корекція змін МК можуть бути новітнім підходом до профілактики та лікування пацієнтів з МР.

На сьогодні основні методи лікування МР включають фармакотерапію та психотерапію, які мають обмежену ефективність, а низка препаратів мають побічні ефекти [29]. Практикуючі лікарі сьогодні шукають альтернативні шляхи допомоги таким пацієнтам [29]. Останніми роками вплив продуктів харчування на розвиток та перебіг МР широко обговорюються в дієтології, психології та психіатрії [30–33]. Дослідження продемонстрували, що деякі пробіотики та харчові продукти відіграють життєво важливу роль у лікуванні МР через модулювання МК [25, 34, 35]. Наприклад, результати дослідження, проведеного у популяції 502 494 людей середнього віку засвідчило, що споживання великої кількості овочів, фруктів та клітковини позитивно впливає на ментальне здоров'я [36].

МК складний та різноманітний. Деякі мікроорганізми МК можуть бути протекторами ментального здоров'я, тоді як інші можуть, навпаки, бути пов'язані з виникненням та розвитком МР. Поговоримо більш детально про найрозповсюдженіші МР, які зустрічаються у своїй повсякденній практиці лікарі будь-якої спеціальності, а саме – тривогу та депресію [37].

Певний склад МК може бути пов'язаний з тривожними розладами (ТР) у пацієнтів. Одне з досліджень продемонструвало, що в осіб із соціальною ізоляцією розмір популяції *Prevotella* був більшим, а співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* та розмір популяції *Faecalibacterium* spp. були значно знижені [38, 39]. Крім того, пацієнти з генералізованим ТР мали нижчу мікробну кількість, різноманітність та знижені рівні популяції *Firmicutes* spp., але збільшену популяцію *Fusobacteria* та *Bacteroidetes* [40].

Проспективне обсерваційне дослідження продемонструвало, що у пацієнтів з виразковим колітом та ТР було визначено зміни різноманітності фекального мікробіому, а саме: зменшення кількості *Prevotella* 9 та *Lachnospira* і збільшення кількості *Lactobacillales*, *Sellimonas*, *Streptococcus* та *Enterococcus* [41]. Крім того, зміни фекального мікробіому можуть впливати на поведінку мишей, які мали ТР [42] через значно нижчі рівні *Firmicutes* [43, 44].

Пацієнти та тваринні моделі (миші) з ТР продемонстрували різке зниження мікробного багатства та різноманітності. На рівні групи пацієнти/миші з ТР зазвичай мали знижену кількість *Firmicutes* та підвищену кількість *Bacteroidetes* і *Fusobacteria*. Сьогодні більшість досліджень зосереджено на родовому рівні МК, пов'язаної із змінами у ментальному здоров'ї. Було б доцільним, якби майбутні додаткові дослідження висвітлювали видовий рівень МК, враховуючи, що різні види в тих самих умовах можуть виконувати різні, а іноді навіть протилежні функції щодо ТР.

Депресія (Д) вважається основною проблемою охорони здоров'я на всіх ланках надання медичної допомоги [45, 46]. Депресія може призвести до серйозних наслідків для здоров'я та більше пов'язана з високим рівнем самогубств. Дослідження продемонстрували, що зміни МК були пов'язані з виникненням та розвитком депресивного розладу (ДР) [47, 48]. Були виявлені відмінності складу фекального мікробіому у чотирьох типах та у 16 сімейств бактерій між здоровими людьми та тими, які мали великий депресивний розлад (ВДР), а саме ці пацієнти мали вищі рівні *Prevotella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* і *Clostridium* XI, але нижчі рівні *Bacteroidetes* [40, 49, 51]. Результати ще одного дослідження засвідчили, що знижені рівні популяції *Dialistera Coprococcus* spp. були у пацієнтів з ДР [50].

Зміни МК можуть бути вирішальним фактором у патогенезі ДР через вплив на експресію білка у тканинах, пов'язаних з віссю мозок–кишечник. Хоча конкретний МК людей з ДР не є сталим, усі ці відкриття зазначили, що склад МК значно відрізняється у пацієнтів з ДР. Також було визначено, що МК може бути новою мішенню для профілактики та лікування ДР.

Існують докази того, що зв'язок між складом МК та ДР може відрізнятися залежно від статі. В одному

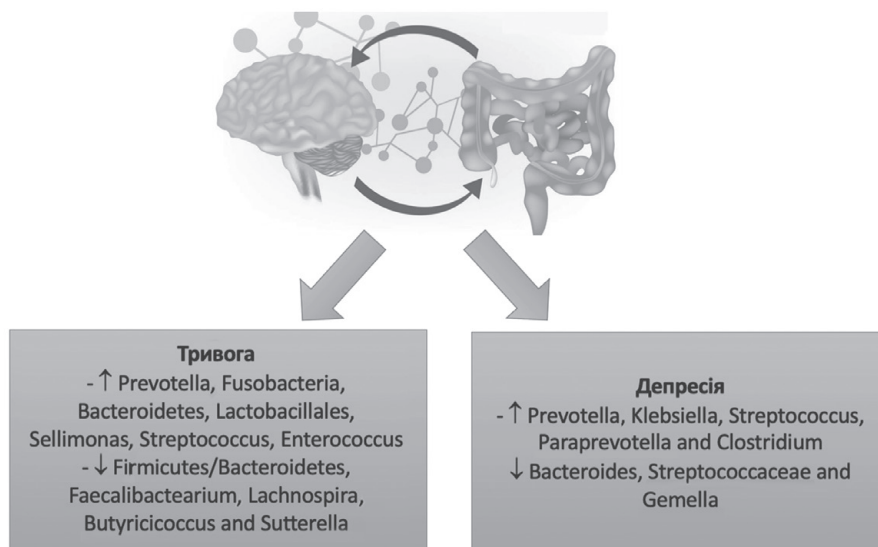


Рис. 2. Взаємозв'язок мікробіому кишечника та ментальних розладів

невеликому дослідженні було виявлено, що жінки із ВДР мали підвищений рівень Actinobacteria порівняно зі здоровими особами контрольної групи, тоді як у чоловіків із ВДР був знижений рівень Bacteroidetes [52].

Статеві відмінності у вісі мозок–кишечник–мікробіом також фіксують у пацієнтів з іншими МР. Наприклад, пацієнти з біполярним розладом страждають від хронічних проблем із травним трактом та мають дисбіоз МК [45, 47]. Обмежені дослідження статевих відмінностей довели, що порівняно з чоловіками, жінки мають підвищені рівні Flavonifactor та Candida albicans, зменшене мікробне різноманіття та посилення шлунково-кишкових симптомів [53, 54–57].

Збірні дані щодо змін мікробіому при тривожних та депресивних розладах представлено на рис. 2.

Є переконливі докази того, що депресія частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків. А шизофренія та аутизм частіше фіксують у чоловіків [57]. Відомо, що МК та імунна функція тісно пов'язані, та, як і у випадку з МК, є дані про відмінності в імунній функції між чоловіками та жінками [58]. Крім того, на мікробіоту кишечника впливають статеві гормони. Ще однією ланкою є те, що МК та відмінності в імунитеті сприяють різниці в поширеності МР серед чоловіків і жінок.

Можливі терапевтичні стратегії

Пробіотики

На сьогодні пробіотики є широко досліджуваними у різних галузях (харчова промисловість, дієтологія, медицина). Відомо, що їх можна використовувати для профілактики та лікування таких захворювань, як шлунково-кишкові розлади, ожиріння та серцево-судинні захворювання тощо. Результати багатьох досліджень демонструють, що пробіотики, зокрема рід *Lactobacillus*, можуть запобігати та контролювати МР шляхом модуляції МК. Наприклад, одне дослідження продемонструвало, що *Lactobacillus murine* (*L. murine*) та *L. Reuteri* можуть збільшити вміст ГАМК у гіпокампі

та покращити стан тварин з модульованим ДР [59, 60]. Препарати із вмістом *L. rhamnosus* zz-1 покращували у мишей поведінку, подібну до ДР, покращували гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркових залоз та посилювали моноамінові нейромедіатори, нейротрофічний фактор мозку та рецептор тирозинкінази В шляхом регуляції МК (відновлення відносної кількості *Lachnospiraceae* NK4A136, *Bacteroides* та *Muribaculum*) [61].

Пробіотик *Pediococcus acidilactici* CCFM6432 може позитивно впливати на поведінку із модульованим у мишей ТР шляхом інгібування надмірної проліферації *Escherichia shigella* та сприяння росту *Bifidobacterium* C57BL/6 [62]. Водночас *Akkermansia muciniphila* зменшили прояви ДР у мишей шляхом гармонізації МК [63]. Дослідження, проведене за участю 423 жінок у Новій Зеландії, продемонструвало, що *L. Rhamnosus* HN001 значно знизив показники ДР та ТР у жінок у післяпологовий період [64]. Інше дослідження встановило, що *L. Rhamnosus* Probio-M9 покращує психологічну та фізіологічну якість життя у дорослих, які переживають стрес, шляхом збільшення відносної кількості певних видів МК [65].

Пробіотики, такі, як *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Pediococcus acidilactici* CCFM6432 та *Akkermansia muciniphila*, продемонстрували значний профілактичний та терапевтичний вплив на МР щодо тривоги та депресії. Вони вплинули на метаболізм нейромедіаторів, покращили гіперактивність вісі мозок–кишечник. Багатоштамові пробіотичні препарати можуть мати більш ефективну дію щодо захисту ментального здоров'я порівняно з одним пробіотичним штамом. Важливо враховувати взаємодію між різними бактеріями та їхніми метаболітами при дослідженні композицій пробіотиків із кількома штамми. Сприятливий вплив більшої кількості пробіотиків на різні МР (не лише на тривогу та депресію) у майбутньому слід досліджувати за допомогою високоякісних клінічних випробувань.

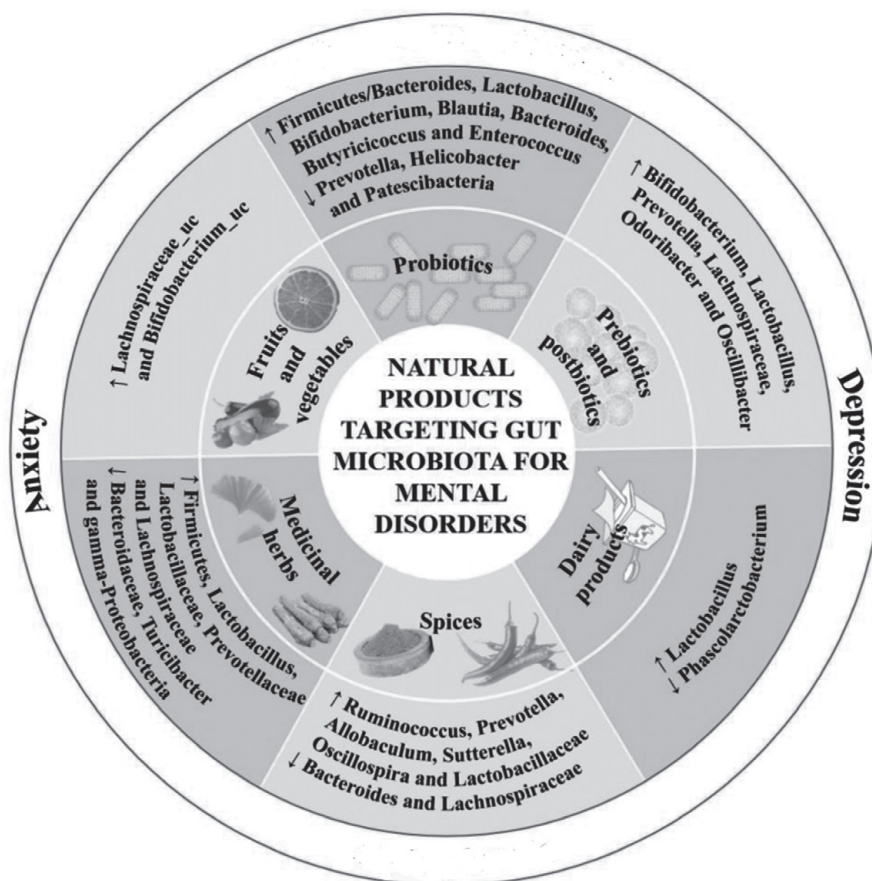


Рис. 3. Вплив певних продуктів харчування на ментальні розлади

Пребіотики та постбіотики

Дослідження продемонстрували, що пребіотики та постбіотики також можуть бути потенційними для профілактики та лікування тривоги та депресії [66–68].

У дослідженні пребіотик галактоолігосахаридів (GOS) зменшив прояви ТР за рахунок підвищення кількості *Bifidobacterium* у дівчат-підлітків [69]. Інше дослідження не мало позитивного впливу на перебіг ДР за рахунок введення пребіотика 4G-бета-D-галактосахарози (LS) [70]. Розбіжність між цими результатами може бути наслідком расової різниці, типів пребіотиків тощо. Поєднання пробіотиків і пребіотиків (синбіотиків) може позитивно впливати на ментальне здоров'я. Результати дослідження засвідчили, що 4-тижневе вживання харчових добавок, що містять пробіотики, пребіотики, рослинні екстракти та поживні речовини, позитивно впливало на ментальне здоров'я за рахунок збільшення кількості *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* [71]. Водночас синбіотики також можуть знизити прояви побічних ефектів, спричинених вживанням нейролептиків. Було виявлено, що синбіотики послаблюють індуковане оланзапіном збільшення маси тіла та інсулінорезистентність [72].

Вживання SCFAs може зменшити прояви депресії, спричиненої високим вмістом фруктози. Це було доведено на тваринних моделях (миші) шляхом покращення нейрогенезу гіпокампу та пошкодження

гематоенцефалічного бар'єра [73]. Комбінація пребіотиків та постбіотиків може синергічно впливати на декілька МР. Наприклад, дослідження довело, що альфа-лактальбумін та бутират натрію покращили деякі патологічні аспекти поведінки мишей з проявами аутизму та депресії, окремо або в комбінації (рис. 3) [74].

ВИСНОВКИ

МК та його метаболіти можуть відігравати важливу роль у ментальному здоров'ї через вісь мозок–кишечник–мікробіом. Необхідне визначення потенційних відмінностей у складі МК, які відбуваються у кожній людини з МР, задля персоналізованого лікування цих розладів шляхом націлювання на МК. Епідеміологічні, експериментальні та клінічні дослідження виявили, що багато видів пробіотиків (зокрема *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*), пребіотиків (наприклад, харчові волокна, GOS та альфа-лактальбумін), синбіотиків, постбіотиків (наприклад, SCFAs) можуть запобігати розвитку МР та можуть бути включені у комплекс заходів з персоналізованого менеджменту пацієнта із вказаними захворюваннями.

У майбутньому потрібна більша кількість експериментальних досліджень та високоякісних клінічних випробувань з великою вибіркою, щоб дослідити вплив більшої кількості харчових компонентів на МР через вісь мозок–кишечник–мікробіом.

Відомості про авторів

Артьоменко Володимир Вікторович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; КНП «Одеський пологовий будинок № 5» Одеської міської ради. *E-mail: vartyomenko2017@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2490-375X

Жовтенко Оlesia Вікторівна – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет. *E-mail: olesia.zhovtenko@onmedu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-7600-6578

Стасій Яна Олександрівна – лікар акушер-гінеколог, медичний психолог, КНП «Одеський пологовий будинок № 5» Одеської міської ради; аспірант, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет.
ORCID: 0000-0003-2623-860X

Мадаліна Пірон-Думітраску – д-р мед. наук, доц., відділення акушерства та гінекології, Клінічна лікарня Полізу, Університет медицини та фармації «Кароль Давіла», Бухарест, Румунія
ORCID: 0009-0002-1875-0742

Information about the authors

Artyomenko Volodymyr V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University, Municipal Non-Profit Enterprise “Odesa Maternity Hospital No. 5” of Odesa City Council, *E-mail: vartyomenko2017@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2490-375X

Zhovtenko Olesia V. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University. *E-mail: olesia.zhovtenko@onmedu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-7600-6578

Stasiu Yana O. – MD, Obstetrician-Gynecologist, Medical Psychologist, Non-Profit Enterprise “Odesa Maternity Hospital No. 5” of the Odesa City Council, PhD-Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University.
ORCID: 0000-0003-2623-860X

Madalina Piron-Dumitrascu – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Polizu Clinical Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.
ORCID: 0009-0002-1875-0742

ПОСИЛАННЯ

- Pan KY, Kok AAL, Eikelenboom M, Horstfall M, Jorg F, Luteijn RA, et al. The mental health impact of the COVID-19 pandemic on people with and without depressive, anxiety, or obsessive-compulsive disorders: A longitudinal study of three Dutch case-control cohorts. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):121-9. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30491-0.
- Toubasi AA, AbuAnzeh RB, Abu Tawileh HB, Aldebei RH, Alryalat SAS. A meta-analysis: The mortality and severity of COVID-19 among patients with mental disorders. *Psychiatry Res*. 2021;299:113856. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113856.
- Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F, Baron EC, Breuer E, Chandra P, et al. Social determinants of mental disorders and the Sustainable Development Goals: A systematic review of reviews. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(4):357-69. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30060-9.
- Ferrari AJ, Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, Ashbaugh C, Erskine HE, et al. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-50. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3.
- Jaggar M, Rea K, Spichak S, Dinan TG, Cryan JF. You've got male: sex and the microbiota-gut-brain axis across the lifespan. *Front Neuroendocrinol*. 2020;56:100815. doi: 10.1016/j.ynme.2019.100815.
- Jašarević E, Morrison KE, Bale TL. Sex differences in the gut microbiome – brain axis across the lifespan. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2016;371(1688):20150122. doi: 10.1098/rstb.2015.0122.
- Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20:509-18. doi: 10.1016/j.molmed.2014.05.002.
- Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis. *Clin Pract*. 2017;7(4):987. doi: 10.4081/cp.2017.987.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry Elsevier*. 2013;74:720-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
- Kerry RG, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin H-S, Das G. Benefaction of probiotics for human health: a review. *J Food Drug Anal Elsevier*. 2018;26:927-39. doi: 10.1016/j.jfda.2018.01.002.
- Audet MC. Stress-induced disturbances along the gut microbiota-immune-brain axis and implications for mental health: does sex matter? *Front Neuroendocrinol*. 2019;54:100772. doi: 10.1016/j.ynme.2019.100772.
- Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017;7:124-36. doi: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001.
- Butler M, Moerkl S, Sandhu K, Cryan J, Dinan T. The gut microbiome and mental health; What should we tell our patients? *Can J Psychiatry*. 2019;64(11):747-60. doi: 10.1177/0706743719874168.
- Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF, Mujagic Z, Imhann F, Vila AV, et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat Genet*. 2016;48(11):1407-12. doi: 10.1038/ng.3663.
- Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Sci*. 2016;352(6285):560-4. doi: 10.1126/science.aad3503.
- Cao SY, Zhao CN, Xu XY, Tang GY, Corke H, Gan RY, et al. Dietary plants, gut microbiota, and obesity: Effects and mechanisms. *Trends Food Sci Technol*. 2019;92:194-204. doi: 10.1016/j.tifs.2019.08.004.
- Li HY, Zhou DD, Gan RY, Huang SY, Zhao CN, Shang A, et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: A narrative review. *Nutrients*. 2021;13(9):3211. doi: 10.3390/nu13093211.
- Luo M, Zhou DD, Shang A, Gan RY, Li HB. Influences of food contaminants and additives on gut microbiota as well as protective effects of dietary bioactive compounds. *Trends Food Sci Technol*. 2021;113(2):180-92. doi:10.1016/j.tifs.2021.05.006.
- Tao J, Li S, Gan RY, Zhao CN, Meng X, Li HB. Targeting gut microbiota with dietary components on cancer: Effects and potential mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(6):1025-37. doi: 10.1080/10408398.2018.1555789.
- Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):7493-519. doi: 10.3390/ijms16047493.
- Forsten SD, Ouweland AC, Griffin SM, Patterson E. One giant leap from mouse to man: The microbiota-gut-brain axis in mood disorders and translational challenges moving towards human clinical trials. *Nutr*. 2022;14(3):568. doi: 10.3390/nu14030568.
- Wu SX, Li J, Zhou DD, Xiong RG, Huang SY, Saimaiti A, et al. Possible effects and mechanisms of dietary natural products and nutrients on depression and anxiety: A narrative review. *Antioxidants*. 2022;11(11):2132. doi: 10.3390/antiox11112132.
- Xiong RG, Li J, Cheng J, Wu SX, Huang SY, Zhou DD, et al. New insights into the protection of dietary components on anxiety, depression, and other mental disorders caused by contaminants and food additives. *Trends Food Sci Technol*. 2023;138(3):44-56. doi: 10.1016/j.tifs.2023.06.004.
- Generoso JS, Giridharan W, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J Psychiatry*. 2021;43(3):293-305. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0987.
- Godos J, Currenti W, Angelino D, Mena P, Castellano S, Caraci F, et al. Diet and mental health: Review of the recent updates on molecular mechanisms. *Antioxidants*. 2020;9(4):346. doi: 10.3390/antiox9040346.
- Bhatia NY, Jalgaonkar MP, Hargude AB, Sherje AP, Oza MJ, Doshi GM. Gut-brain axis and neurological disorders-how microbiomes affect our mental health. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2023;22(7):1008-30. doi: 10.2174/1871527321666220822172039.
- Hao Z, Meng C, Li L, Feng S, Zhu Y, Yang J, et al. Positive mood-related gut microbiota in a long-term closed environment: A multiomics study based on the “Lunar Palace 365” experiment. *Microbiome*. 2023;11(1):88. doi: 10.1186/s40168-023-01506-0.
- Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: From pathogenesis to treatment. *EbioMedicine*.

- 2023;90:104527. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104527.
29. Asher GN, Gerkin J, Gaynes BN. Complementary therapies for mental health disorders. *Med Clin North Am*. 2017;101(5):847-64. doi: 10.1016/j.mcna.2017.04.004.
30. Amini S, Jafarirad S, Abiri B. Vitamin D, testosterone and depression in middle-aged and elderly men: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(21):5194-205. doi: 10.1080/10408398.2021.2015284.
31. Dobersek U, Teel K, Altmeyer S, Adkins J, Wy G, Peak J. Meat and mental health: A meta-analysis of meat consumption, depression, and anxiety. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(19):3556-73. doi: 10.1080/10408398.2021.1974336.
32. Fusar-Poli L, Gabbadini A, Ciancio A, Voza L, Signorelli MS, Aguglia E. The effect of cocoa-rich products on depression, anxiety, and mood: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(28):7905-16. doi: 10.1080/10408398.2021.1920570.
33. Musazadeh V, Zarezadeh M, Faghfour AH, Keramati M, Jamilian P, Jamilian P, et al. Probiotics as an effective therapeutic approach in alleviating depression symptoms: An umbrella meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(26):8292-300. doi: 10.1080/10408398.2022.2051164.
34. Pferschy-Wenzig EM, Pausan MR, Arjomand-Woelkart K, Röck S, Ammar RM, Kelber O, et al. Medicinal plants and their impact on the gut microbiome in mental health: A systematic review. *Nutr*. 2022;14(10):2111. doi: 10.3390/nu14102111.
35. Yilmaz C, Gökmen V. Neuroactive compounds in foods: Occurrence, mechanism and potential health effects. *Food Res Int*. 2020;128:108744. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108744.
36. Hepsomali P, Groeger JA. Diet, sleep, and mental health: Insights from the UK biobank study. *Nutr*. 2021;13(8):2573. doi: 10.3390/nu13082573.
37. Penninx B, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021;397(10277):914-27. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00359-7.
38. Kim CS, Shin GE, Cheong Y, Shin DM, Chun WY. Experiencing social exclusion changes gut microbiota composition. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):254. doi: 10.1038/s41398-022-02023-8.
39. Malan-Müller S, Valles-Colomer M, Palomo T, Leza JC. The gut-microbiota-brain axis in a Spanish population in the aftermath of the COVID-19 pandemic: Microbiota composition linked to anxiety, trauma, and depression profiles. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2162306. doi: 10.1080/19490976.2022.2162306.
40. Jiang HY, Zhang X, Yu ZH, Zhang Z, Deng M, Zhao JH, et al. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*. 2018;104:130-6. doi: 10.1016/j.jpsy.2018.07.007.
41. Yuan XM, Chen BQ, Duan ZL, Xia ZQ, Ding Y, Chen T, et al. Depression and anxiety in patients with active ulcerative colitis: Crosstalk of gut microbiota, metabolomics and proteomics. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1987779. doi: 10.1080/19490976.2021.1987779.
42. Ericsson AC, Hart ML, Kwan J, Lanoue L, Bower LR, Araiza R, et al. Supplier-origin mouse microbiomes significantly influence locomotor and anxiety-related behavior, body morphology, and metabolism. *Commun Biol*. 2021;4(1):716. doi: 10.1038/s42003-021-02249-0.
43. Huang E, Kang S, Park H, Park S, Ji Y, Holzappel WH. Differences in anxiety levels of various murine models in relation to the gut microbiota composition. *Biomedicines*. 2018;6(4):113. doi: 10.3390/biomedicines6040113.
44. Artyomenko V, Nastradina N, Kozhukhar H. Changes in the microbiome in women with polycystic ovary syndrome: Literature review. *Reprod Endocrinol*. 2023;68:30-5.
45. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
46. Artyomenko V, Nastradina NM, Nitochko KO, Altyieva MA. Hypomenstrual syndrome in adolescent girls as a result of reproductive dysfunction in their mothers. Literature review. *Reprod Endocrinol*. 2021;61:66-70. doi: 18370/2309-4117.2021.61.66-70.
47. Tan X, Zhang L, Wang D, Guan S, Lu P, Xu X, et al. Influence of early life stress on depression: From the perspective of neuroendocrine to the participation of gut microbiota. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(23):25588-601. doi: 10.18632/aging.203746.
48. Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: What we know and what we need to know. *Rev Neurosci*. 2018;29(6):629-43. doi: 10.1515/revneuro-2017-0072.
49. Chen Z, Li J, Gui S, Zhou C, Chen J, Yang C, et al. Comparative metaproteomics analysis shows altered fecal microbiota signatures in patients with major depressive disorder. *Neuroreport*. 2018;29(5):417-42. doi: 10.1097/WNR.0000000000000985.
50. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019;4(4):623-32. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x.
51. Lin P, Ding B, Feng C, Yin S, Zhang T, Qi X, et al. Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017;207:300-4. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.051.
52. Chen JJ, Zheng P, Liu YY, Zhong XG, Wang HY, Guo YJ, et al. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:647-55. doi: 10.2147/NDT.S159322.
53. Painold A, Morkl S, Kashofer K, Halwachs B, Dalkner N, Bengesser S, et al. A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. *Bipolar Disord*. 2019;21(1):40-9. doi: 10.1111/bdi.12682.
54. Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: What we know and what we need to know. *Rev Neurosci*. 2018;29(6):629-43. doi: 10.1515/revneuro-2017-0072.
55. Gu Y, Zheng L, Kumari S, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. The relationship between Helicobacter pylori infection and depressive symptoms in the general population in China: The TCSIH cohort study. *Helicobacter*. 2019;24(5):e12632. doi: 10.1111/hel.12632.
56. Liu Q, Meng X, Li Y, Zhao CN, Tang Y, Li S, et al. Natural products for the prevention and management of Helicobacter pylori infection. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2018;17(4):937-52. doi: 10.1111/1541-4337.12355.
57. Takagi T, Naito Y, Inoue R, Kashiwagi S, Uchiyama K, Mizushima K, et al. Differences in gut microbiota associated with age, sex, and stool consistency in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol*. 2019;54(1):53-63. doi: 10.1007/s00535-018-1488-5.
58. Jha MK, Miller AH, Minhajuddin A, Trivedi MH. Association of T and non-T cell cytokines with anhedonia: role of gender differences. *Psychoneuroendocrinol*. 2018;95:1-7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.017.
59. Zhou H, Zhang S, Zhang X, Zhou H, Wen T, Wang J. Depression-like symptoms due to Dcf1 deficiency are alleviated by intestinal transplantation of Lactobacillus murine and Lactobacillus reuteri. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;593:137-43. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.01.026.
60. Lefterov V, Artyomenko V, Gutsol V, Harkavets S, Volchenko L. The influence of psychological characteristics on managers efficiency within medical institutions during the COVID-19 pandemic. *J Med Life*. 2023;16(1):135-43. doi: 10.25122/jml-2022-0295.
61. Xu J, Tang M, Wu X, Kong X, Liu Y, Xu X. Lactobacillus rhamnosus zz-1 exerts preventive effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression in mice via regulating the intestinal microenvironment. *Food Funct*. 2022;13:4331-43. doi: 10.1039/D1FO03804D.
62. Tian P, Chen Y, Qian X, Zou R, Zhu H, Zhao J, et al. Pediococcus acidilactici CCFM6432 mitigates chronic stress-induced anxiety and gut microbial abnormalities. *Food Funct*. 2021;12(22):11241-9. doi: 10.1039/d1fo01608c.
63. Ding Y, Bu F, Chen T, Shi G, Yuan X, Feng Z, et al. A next-generation probiotic: Akkermansia muciniphila ameliorates chronic stress-induced depressive-like behavior in mice by regulating gut microbiota and metabolites. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105(21-22):8411-26. doi: 10.1007/s00253-021-11622-2.
64. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JMD, Barthow C, Murphy R, et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus h001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2017;24:159-65. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.09.013.
65. Zheng Y, Yu Z, Zhang W, Sun T. Lactobacillus rhamnosus probio-m9 improves the quality of life in stressed adults by gut microbiota. *Foods*. 2021;10(10):2384. doi: 10.3390/foods10102384.
66. Aslam H, Green J, Jacka FN, Collier F, Berk M, Pasco J, et al. Fermented foods, the gut and mental health: A mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutr Neurosci*. 2020;23(9):659-71. doi: 10.1080/1028415X.2018.1544332.
67. Munawar N, Ahmad A, Anwar MA, Muhammad K. Modulation of gut microbial diversity through non-pharmaceutical approaches to treat schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2625. doi: 10.3390/ijms23052625.
68. Xiong RG, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, Saimaiti A, Yang ZJ, et al. Health benefits and side effects of short-chain fatty acids. *Foods*. 2022;11(18):2863. doi: 10.3390/foods11182863.
69. Johnstone N, Milesi C, Burn O, van den Bogert B, Nauta A, Hart K, et al. Anxiolytic effects of a galacto-oligosaccharides prebiotic in healthy females (18-25 years) with corresponding changes in gut bacterial composition. *Sci Rep*. 2021;11(1):8302. doi: 10.1038/s41598-021-87865-w.
70. Tarutani S, Omori M, Ido Y, Yano M, Komatsu T, Okamura T. Effects of 4G-beta-D-Galactosylsucrose in patients with depression: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group comparative study. *J Psychiatr Res*. 2022;148:110-20. doi: 10.1016/j.jpsy.2022.01.059.
71. Talbott SM, Talbott JA, Stephens BJ, Oddou MP. Effect of coordinated probiotic/prebiotic/phytobiotic supplementation on microbiome balance and psychological mood state in healthy stressed adults. *Funct Foods Health Dis*. 2009;9(4):265-75. doi: 10.31989/ffhd.v9i4.599.
72. Huang J, Kang D, Zhang F, Yang Y, Liu C, Xiao J, et al. Probiotics plus dietary fiber supplements attenuate olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: Two randomized clinical trials. *Schizophr Bull*. 2022;48(4):850-9. doi: 10.1093/schbul/sbac044.
73. Tang CF, Wang CY, Wang JH, Wang QN, Li SJ, Wang HO, et al. Short-chain fatty acids ameliorate depressive-like behaviors of high fructose-fed mice by rescuing hippocampal neurogenesis decline and blood-brain barrier damage. *Nutr*. 2022;14(9):1882. doi: 10.3390/nu14091882.
74. Leo A, De Caro C, Mainardi P, Tallarico M, Nesci V, Marascio N, et al. Increased efficacy of combining prebiotic and postbiotic in mouse models relevant to autism and depression. *Neuropharmacol*. 2021;198:108782. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108782.

Стаття надійшла до редакції 27.02.2024. – Дата першого рішення 06.03.2024. – Стаття подана до друку 10.04.2024