






Мікробіом кишечника як таргетний орган під час діагностики та лікування нервово-психічних розладів і захворювань (огляд літератури)

В. В. Мінухін ^{C,E,F}, О. В. Книш ^{*A-E}, Л. А. Ждамарова ^{B-D}, Г. М. Большакова ^{B-D},
Ю. В. Войда ^{B-D}

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», м. Харків

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – аналіз відомостей фахової літератури, що стосуються дослідження зв'язку між змінами складу, метаболічної активності кишкової мікробіоти та розвитком психоневрологічних розладів, захворювань.

Результати. Незважаючи на різний етіопатогенез, клінічні прояви, нервово-психічні розлади і захворювання мають спільні патогенетичні ланки: кишковий дисбіоз зі збідненням мікробного різноманіття, збільшенням представництва «прозапальних» таксонів і зміною метаболізму кишкової мікробіоти; порушення мукозального бар'єра та збільшення проникності стінки кишечника; активація імунної відповіді з розвитком системного запалення та нейрозапалення; порушення нервових, ендокринних, метаболічних механізмів передачі сигналів у межах осі кишечник – мозок. Специфічні зміни складу, метаболічної активності кишкової мікробіоти – біомаркери або додаткові діагностичні критерії при деяких психоневрологічних захворюваннях. Позитивний ефект мають терапевтичні підходи, що спрямовані на корекцію складу й метаболічної активності мікробіоти кишечника, – фекальна трансплантація, застосування психобіотиків і нейроактивних похідних пробіотичних бактерій.

Висновки. Механізми впливу конкретних мікроорганізмів та їхніх дериватів на функціональну активність ЦНС потребують продовження вивчення. Мікробіом кишечника потрібно розглядати як таргетний орган під час діагностики, терапії нервово-психічних розладів і захворювань. Мікробіомний підхід сприяє ранній діагностиці та прогнозуванню тяжкості їхнього перебігу. Спрямування на корекцію складу та функціональної активності кишкової мікробіоти – перспективна стратегія підвищення ефективності лікування психоневрологічної патології.

Ключові слова:

вісь кишечник – мозок, кишкова мікробіота, дисбіоз, нейрозапалення, психобіотики, фекальна трансплантація, нейроактивні мікробні метаболіти.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 123-131

*E-mail:
knysh_oksana@ukr.net

Gut microbiome as a target organ in diagnosis and treatment of neuropsychiatric disorders and diseases (a literature review)

V. V. Minukhin, O. V. Knysh, L. A. Zhdamarova, H. M. Bolshakova, Yu. V. Voida

The aim: analysis of literature data concerning the study on the relationship between changes in the composition, metabolic activity of the intestinal microbiota and the development of neuropsychiatric disorders and diseases.

Results. Despite the different etiopathogenesis and clinical manifestations, neuropsychiatric disorders and diseases share common pathogenetic links: intestinal dysbiosis with depletion of microbial diversity, an increase in the representation of “pro-inflammatory” taxa and changes in the metabolism of the intestinal microbiota; damage of the mucosal barrier and increased permeability of the intestinal wall; immune response activation with the development of systemic inflammation and neuroinflammation; impairment of the nervous, endocrine and metabolic mechanisms of signal transmission within the gut-brain axis. Specific changes in the composition and metabolic activity of the intestinal microbiota act as biomarkers or additional diagnostic criteria at some neuropsychiatric diseases. Therapeutic approaches aimed at correcting the composition and metabolic activity of the intestinal microbiota: fecal transplantation, the use of psychobiotics and neuroactive derivatives of probiotic bacteria demonstrate a positive effect.

Conclusions. The mechanisms of the specific microorganisms and their derivatives for influencing the functional activity of the central nervous system require further study. The gut microbiome should be considered as a target organ in the diagnosis and treatment of neuropsychiatric disorders and diseases. The microbiome-based approach contributes to early diagnosis and prediction of the clinical course severity. Targeting the correction of the intestinal microbiota composition and functional activity is a promising strategy for increasing the effectiveness of the neuropsychiatric pathology treatment.

Key words:

gut-brain axis, gut microbiota, dysbiosis, neuroinflammation, psychobiotics, fecal transplantation, neuroactive microbial metabolites.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (1), 123-131

Мікробіом кишечника как таргетный орган при диагностике и лечении нервно-психических расстройств и заболеваний (обзор литературы)

В. В. Минухин, О. В. Книш, Л. А. Ждамарова, Г. М. Большакова, Ю. В. Войда

Цель работы – анализ сведений научной литературы, касающихся исследования связи между изменениями состава, метаболической активности кишечной микробиоты и развитием психоневрологических расстройств, заболеваний.

Результаты. Несмотря на разный этиопатогенез и клинические проявления, нервно-психические расстройства и заболевания имеют общие патогенетические звенья: кишечный дисбиоз с обеднением микробного разнообразия, увеличением

Ключевые слова:

ось кишечника – мозг, кишечная микробиота, дисбиоз, нейровоспаление, психобиотики, фекальная трансплантация, нейроактивные микробные метаболиты.

Запорожский медицинский журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 123-131

представительства «провоспалительных» таксонов и изменением метаболизма кишечной микробиоты; нарушение мукозального барьера и увеличение проницаемости стенки кишечника; активация иммунного ответа с развитием системного воспаления и нейровоспаления; нарушение нервных, эндокринных и метаболических механизмов передачи сигналов в пределах оси кишечник – мозг. Специфические изменения состава и метаболической активности кишечной микробиоты – биомаркеры или дополнительные диагностические критерии при некоторых психоневрологических заболеваниях. Положительный эффект имеют терапевтические подходы, направленные на коррекцию состава и метаболической активности микробиоты кишечника: фекальная трансплантация, применение психобиотиков и нейроактивных производных пробиотических бактерий.

Выводы. Механизмы влияния конкретных микроорганизмов и их дериватов на функциональную активность ЦНС требуют дальнейшего изучения. Микробиом кишечника нужно рассматривать как целевой орган в ходе диагностики, терапии нервно-психических расстройств и заболеваний. Микробиомный подход способствует ранней диагностике и прогнозированию тяжести их течения. Нацеливание на коррекцию состава и функциональной активности кишечной микробиоты – перспективная стратегия повышения эффективности лечения психоневрологической патологии.

To fix your brain, fix your gut

Дослідження останніх років показують значущість впливу мікробиоти кишечника на фізіологію та функції центральної нервової системи (ЦНС), зворотного впливу нервової системи на структуру та функції кишкової мікробної спільноти через вісь кишечник – мозок. Ця уявна вісь – двоспрямований комунікативний канал зв'язку між когнітивними, емоційними центрами головного мозку, нервовою системою та микробиотою гастро-інтестинального тракту через пряму й непряму перехресну взаємодію між ендокринною (гіпоталамус – гіпофіз – наднирники), імунною та автономною нервовою системами [1–7]. З одного боку, в експериментах із залученням тварин доведено, що навіть короточасний стрес призводить до суттєвих зрушень у складі кишкової мікробиоти, спектрі її метаболітів, активності сигнальних шляхів. З іншого боку, микробиота кишечника є ключовим регулятором осі кишечник – мозок і здатна формувати реакцію організму на стрес, суттєво впливати на настрій, мотивовану поведінку та вищі емоційно-когнітивні процеси [1,3].

Кишкова микробиота модулює розвиток і гомеостаз нервової системи, впливає на властивості, функції мікроглії, астроцитів і нейронів через залучення імунних і нейрогуморальних шляхів регуляції [4,6,8–14]. З'ясування конкретних видів мікроорганізмів і шляхів, що опосередковують нейрогенез і мають визначальний вплив на здоров'я ЦНС, має бути предметом активних наукових досліджень, адже є необхідною передумовою розроблення нових підходів до профілактики та лікування нервово-психічних розладів, захворювань [4,15,16].

Кишкова микробиота та нервово-психічні розлади, захворювання. Відомості фахової літератури вказують на сильну кореляцію між дисбалансом кишкової микробиоти та нервово-психічними розладами, аутистичними, нейрозапальними і нейродегенеративними захворюваннями ЦНС [1,4,6,16–21].

Зв'язки між кишковим микробиомом і захворюваннями ЦНС найчастіше досліджували на моделях гризунів [22]. Показано, що порушення складу кишкової микробиоти у тварин, зокрема під впливом антибіотиків, супроводжується активацією сигнального шляху NF-κB, що призводить до системного запалення, розвитку нейрозапалення з порушенням нейрохімії, фізіології головного мозку, виявляється як зміна поведінки та пізнавальної активності. У мишей з антибіотик-індукованим дисбіозом або позбавлених асоціативної мікрофлори

спостерігають дисбаланс важливих нейромедіаторів (серотоніну (5-гідрокситриптаміну, 5-HT), N-метил-D-аспартату (NMDA), нейротрофічного фактора мозку (BDNF), погіршення пам'яті, здатності до навчання, розпізнавання, тривожність та інші порушення емоційної поведінки [1–3,6,23,24].

За сучасними поглядами, ключова роль у патогенезі депресивного синдрому належить микробиоті кишечника. У пацієнтів із депресією частіше виявляють нижчий рівень біфідобактерій та/або лактобактерій порівняно з контролем [25]. Важливі патогенетичні ланки – зміни складу микробиоти під впливом психологічного або органічного стресу, порушення епітеліального бар'єра шлунково-кишкового тракту, збільшення проницності кишкової стінки для бактерій і продуктів їхнього обміну, активація імунної відповіді з розвитком системного запалення та посиленою продукцією медіаторів запалення і на периферії, і в ЦНС, зміна низки сигнальних шляхів та експресії генів, модуляція функції мозкових центрів, мереж, що беруть участь у регуляції настрою та пізнання [1,19,26].

Накопичено великий обсяг даних, що свідчать про тісний зв'язок між змінами складу микробиоти кишечника та розладами аутистичного спектра в дітей. Вважають, що мікроекологічні порушення – ко-фактор розвитку аутизму. Аналіз відомостей фахової літератури показує, що у таких пацієнтів поширений дисбіоз кишечника. Однак єдиний унікальний профіль микробиоти в дітей із розладами аутистичного спектра не визначили [21,27,28]. Одні автори, досліджуючи зразки микробиомів дванадцятипалої кишки, не виявили зміни видового різноманіття, але спостерігали збільшення кількості бактерій, що належать до роду *Burkholderia*, та зменшення кількості представників роду *Neisseria*, видів *Bacteroides*, *Escherichia coli* [29]. Інші автори повідомили про зміни структури кишкового микробиому зі збільшенням микробного різноманіття, суттєвим збільшенням співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, зменшенням кількості бактерій родів *Bifidobacterium*, *Dialister*, *Parabacteroides*, *Veillonella*, а представництво родів *Collinsella*, *Corynebacterium*, *Dorea*, *Lactobacillus*, *Caloramator*, *Sarcina*, *Akkermansia*, *Sutterellaceae*, *Enterobacteriaceae* виявилось істотно збільшеним [21,27,28]. Характерним було зменшення кількості представників видів *Bifidobacterium*, які можуть мати захисну роль при аутизмі завдяки протизапальним властивостям, а також *Enterococcus*, *Prevotella*, *Coprococcus* і роду *Veillonellaceae*, котрі відповідають за ферментацію вуглеводів [21,27]. Продукти метаболізму

бактерій родів *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Bacteroides vulgatus* і грибів *Candida albicans*, збільшення вмісту яких у мікробіомах пацієнтів з аутизмом виявляють часто, вважають важливими факторами вірулентності, що спричиняють розвиток захворювання та погіршують його перебіг [21,27,28,30]. Дисбіотичні порушення при аутизмі супроводжуються змінами спектра мікробних метаболітів і пов'язаним із цим дисбалансом нейромедіаторів. Характерне зниження рівня коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) підтверджує зв'язок захворювання зі змінами мікробіому [21,27,28].

Дослідники повідомляють, що в дітей із синдромом дефіциту уваги/гіперактивності змінений склад кишкового мікробіому зумовлює розвиток запалення низької інтенсивності, імунну дисрегуляцію та порушення функції шлунково-кишкового тракту [31]. Характерним є надмірне розростання біфідобактерій і посилення біосинтезу попередника допаміну, що позитивно корелює з клінічними проявами (наприклад, реакціями очікування негайної винагороди) [3,30]. Зміни мікробіоти кишечника при синдромі Туретта в дітей (зменшення представництва роду *Prevotella* та збільшення *Ruminococcus*) корелюють із вираженістю тиків [32].

Дослідження взаємозв'язку між розвитком дитячого нейропсихічного синдрому з гострим початком (PANS) і дитячими аутоімунними нейропсихічними розладами, що пов'язані зі стрептококковими інфекціями (PANDAS) та екологією мікробіоти кишечника, показало наявність зміненої структури бактеріальної спільноти в пацієнтів із PANS/PANDAS щодо контролю. У пацієнтів молодшої вікової групи (4–8 років) виявили істотне збільшення кількості представників типу *Bacteroidetes*. Так, роди *Bacteroides*, *Odoribacter*, *Oscillospira* ідентифікували як потенційні мікробні біомаркери. Для старшої групи пацієнтів (>9 років) характерні негативна кореляція між антистрептолізином O та кількістю представників роду *Firmicutes*, позитивна кореляція між антистрептолізином O та кількістю представників роду *Odoribacter*. Крім зміни мікробних спільнот кишечника в бік переважання штамів із прозапальними властивостями, в пацієнтів спостерігали активацію імунної відповіді та порушення метаболізму КЛЖК, D-аланіну, тирозину та допаміну, тобто метаболічних шляхів, важливих для нормальної роботи мозку [33].

У пацієнтів із розсіяним склерозом у кишкових мікробіомах виявили підвищений рівень специфічних таксонів *Akkermansia muciniphila* та *Acinetobacter calcoaceticus*, що здатні індукувати запалення через стимуляцію продукції запальних цитокінів [20,34]. Введення цих бактерій від пацієнтів безмікробним мишам зі змодельованим експериментальним аутоімунним енцефаломієлітом призводило до загострення процесу через посилення прозапальної T-клітинної відповіді та ослаблення реакцій Treg [34]. Подібне посилення специфічного аутоімунного нейрозапалення спостерігали після введення трансгенним мишам мікробіоти кишечника хворих на розсіяний склероз [35]. Виснаження в мікробіомах дітей із розсіяним склерозом певних «протизапальних» таксонів – ознака високого ризику рецидиву захворювання [36].

Дослідження останніх років указують на мікробіом кишечника як на важливий фактор патогенезу хвороби

Альцгеймера [7,37]. Метаболіт кишкової мікробіоти триметиламіну N-оксид (ТМАО), визначений у лікворі пацієнтів, – біомаркер, що дає змогу оцінити ризик розвитку та тяжкість перебігу захворювання [30,38]. Для мишей зі змодельованим патологічним процесом характерне збіднення мікробного різноманіття, порушення складу кишкових мікробіомів і мікробного метаболізму, що проявляється експансією *Verrucomicrobia* і *Proteobacteria*, виснаженням пулу *Ruminococcus* і *Butyricoccus*, зменшенням вмісту КЛЖК [2,39]. Повідомляють про певну роль у розвитку хвороби Альцгеймера *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Eubacterium rectale*, *Bacteroides fragilis* [37]. Активізація в умовах впливу конкретних видів мікробіоти кишечника (наприклад, бактероїдів) прозапальних сигнальних шляхів із підвищенням рівня вивільнення медіаторів запалення (iNOS, ROS, COX2 та NF-κB) у мікроглії та розвиток нейрозапалення – важлива ланка в патогенезі хвороби Альцгеймера [4,7].

Передування гастроінтестинальних симптомів моторним неврологічним порушенням і поява патоморфологічних ознак захворювання (тілець Леві та α-синуклеїну) в нейронах кишечника до появи в нейронах мозку призвели до формулювання гіпотези, що хвороба Паркінсона починається в кишечнику й поширюється на мозок [40]. Центральна роль мікробіоти кишечника в патогенезі хвороби Паркінсона доведена в низці сучасних досліджень [17,18,40,41]. Завдяки вивченню мікробіому кишечника на глобальному, таксономічному, функціональному рівнях за допомогою методу метагеномного секвенування можна виявити захворювання в ранньому продромальному періоді. Склад мікробіоти кишечника таких пацієнтів відрізняється від здорового контролю суттєвим збільшенням умісту бактерій із прозапальними властивостями, тісно пов'язаних із порушенням кишкового бар'єра або імунною дисфункцією (*H. pylori*, представники родин *Enterobacteriaceae*, *Akkermansia*, *Christensenellaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Tissierellaceae* тощо), збільшенням представництва *Lactobacillaceae* і *Bifidobacteriaceae*, зменшенням кількості «протизапальних» бактерій, активних продуцентів КЛЖК (*Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Pasteurellaceae* тощо) [2,18,40,41]. Виявили, що склад мікробіому кишечника залежить від тривалості захворювання. Зменшення кількості представників родини *Lachnospiraceae*, збільшення представництва родин *Lactobacillaceae* і *Christensenellaceae* пов'язані з більш несприятливим клінічним перебігом. Автори припускають, що мікробіота кишечника може бути екологічним модулятором патогенезу захворювання [17].

Порівняльні дослідження з використанням методу секвенування 16S rRNA показали істотні відмінності складу кишкового мікробіому хворих на шизофренію та здорових людей [42]. Для мікробіомів хворих характерне значуще збільшення кількості представників типу *Proteobacteria*, родів *Succinivibrio*, *Megasphaera*, *Collinsella*, *Clostridium*, *Klebsiella* і *Methanobrevibacter* із прозапальною активністю, суттєве зменшення кількості представників родів *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia*, що відповідальні за збереження бар'єрної функції кишечника. Застосувавши біоінформаційний програмний пакет PICRUSt (Phylogenetic Investigation of Communities by

Reconstruction of Unobserved States), виявили: кілька метаболічних шляхів, зокрема вітаміну B₆ і жирних кислот, суттєво відрізняються у хворих на шизофренію. Автори стверджують, що відмінні ознаки складу й метаболічних шляхів слід вважати біомаркерами шизофренії та використовувати як діагностичні критерії під час прогнозування перебігу захворювання [43]. Інші дослідники вважають панель, що складається з *Aerococcaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Brucellaceae*, *Pasteurellaceae* та *Rikenellaceae*, достатньою, щоб відрізнити мікробіом хворого на шизофренію від здорового контролю [44].

Суперечливі результати вивчення мікробіому хворих на шизофренію, отримані різними дослідниками, та виявлена подібність змін складу кишкових мікробіомів пацієнтів із депресією та шизофренією поставили під сумнів наявність специфічного для хворих на шизофренію профілю кишкового мікробіому. Однак не викликає сумнівів негативний внесок дисбіозу в розвиток шизофренії. Про це свідчать маркери бактеріальної транслокації та кишкового, системного запалення, що виявляють у хворих на шизофренію. Дисбіоз вважають одним з імовірних етіологічних чинників розвитку захворювання, а також негативним наслідком лікування антипсихотичними засобами.

Вивчення ролі мікробіому в розвитку шизофренії тільки почалося. Для встановлення діагностичних біомаркерів захворювання необхідне вдосконалення методології здійснення досліджень, підвищення точності профілювання мікробіомів [42].

Специфічні зміни кишкового мікробіому виявили також при психоневрологічних розладах: тривожному, біполярному, obsесивно-компульсивному та харчової поведінки [3,30].

Отже, незважаючи на різну етіологію, патогенез і клінічні прояви названих нервово-психічних розладів і захворювань, спільними патогенетичними ланками для них є кишковий дисбіоз, що призводить до порушення слизового бар'єра та збільшення проникності стінки кишечника для бактерій, токсинів і метаболітів, активації імунної відповіді з вивільненням запальних цитокінів і хемокінів, розвитку системного запалення з залученням ЦНС (нейрозапалення), порушення нервових, ендокринних і метаболічних механізмів передачі сигналів у межах осі кишечник – мозок.

Корекція кишкової мікробіоти як терапевтична стратегія при нервово-психічних розладах і захворюваннях. Зважаючи на здатність мікробної спільноти кишечника впливати на ЦНС через вісь кишечник – мозок і важливу роль дисбіотичних порушень у патогенезі нервово-психічних розладів і захворювань, застосували програму лікування, що передбачала маніпулювання кишковою мікробіотою.

Зменшення кількості пляшок бета-амілоїду та нейрозапалення в мозку мишей зі змодельованою хворобою Альцгеймера після тривалого лікування антибіотиками широкого спектра дії та введення фекальної мікробіоти від здорових тварин стало свідченням перспективності терапевтичної стратегії стримування розвитку хвороби шляхом корекції складу кишкової мікробіоти [4]. Про ефективність такої стратегії свідчило також полегшення перебігу змодельованої у тварин хвороби Паркінсона шляхом введення антибіотиків, бактеріальних метаболітів і фекальної мікробіоти здорових мишей або людей [41,45]. Фекальна трансплантація як метод збалансування мікробіому кишечника показала ефективність при аутизмі, синдромі Туретта й епілепсії [41,46–48], але тривалість позитивного ефекту не встановили. Дослідження з визначення оптимального способу доставки «трансплантата» та стандартів ідентифікації «здорового донора» тривають. Потенційні ризики та побічні реакції фекальної трансплантації залишаються не до кінця з'ясованими, зумовлюючи необхідність продовження досліджень у цьому напрямі [22,41].

Психобіотики. Останнім часом з'являється все більше доказів позитивного впливу пробіотичних бактерій на перебіг нервово-психічних розладів і захворювань. Встановлено, що порушення нейрогенезу можна корегувати шляхом введення комбінацій пробіотичних штамів бактерій [49]. Щоденне введення лактобактерій, біфідобактерій зменшує нейрозапалення, полегшує симптоми стресу та тривоги, супроводжується зниженням рівня кортикостерону, підвищенням рівня допаміну, серотоніну, норадреналіну в мозку тварин [2,3,15,19,23,24,50].

Позитивний вплив пробіотичних мікроорганізмів на психічне здоров'я людини підтверджено в низці клінічних досліджень. Отримали докази полегшення симптомів стресу, депресії, послаблення тривоги, покращення пам'яті та настрою завдяки їхньому впливові [3,50–52]. Є повідомлення про знижений ризик розвитку синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги в дітей, які отримували *L. rhamnosus* GG і поліпшення самоконтролю, уваги в дітей із цим синдромом у результаті лікування харчовими добавками, що містять *L. acidophilus* [53]. Додавання пробіотиків *Bacillus subtilis*, *Clostridium butyricum*, *Enterococcus* до лікування антипсихотичним препаратом призводило до суттєвого полегшення перебігу синдрому Туретта [48]. Введення пробіотиків (передусім суміші біфідобактерій, лактобактерій і стрептококів) – ефективний спосіб подолання нервово-поведінкових симптомів і дисфункцій кишечника при розладах аутистичного спектра [27].

Модифікація кишкової мікробіоти пробіотиками може сприяти лікуванню розсіяного склерозу [4]. Позитивну динаміку цього захворювання спостерігали після введення хворим пробіотика VSL3, що містить 8 штамів живих бактерій: *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. delbrueckii subspecies bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis* та *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*. Пробиотична суміш індукує збагачення мікробіоти кишечника видами з протизапальними ефектами [54].

У мишей зі змодельованою хворобою Альцгеймера після регулярного введення низки штамів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* спостерігали поліпшення когнітивних функцій і пам'яті [50]. Введення пробіотичних бактерій *L. johnsonii*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. casei* та *Bacterioides fragilis* мало позитивний вплив на перебіг захворювання завдяки їхній протизапальній та антиоксидантній активності [55].

Вживання пробіотичних препаратів, що містять штам *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, вплинуло на поліпшення рухових функцій у пацієнтів із хворобою Паркінсона [56]. Виявили також позитивний терапевтичний ефект для *Bacillus subtilis*, що полягав у пригніченні агрегації та стимуляції дезагрегації α -синуклеїну [41].

Результати досліджень впливу пробіотиків на перебіг шизофренії суперечливі. Позитивні ефекти від приймання пробіотичних бактерій родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* полягали в тенденції до підвищення рівня нейротрофічного фактора у крові хворих, зменшенні тривоги, депресії, поліпшенні клінічних показників за рейтинговою шкалою кількісного та структурного оцінювання позитивних і негативних психопатологічних синдромів (PANSS), підвищенні загальної антиоксидантної здатності плазми, зниженні рівня циркулюючого С-реактивного білка. Але підвищення рівня IFN- γ , IL-1R1, IL-10, IL-22 та зниження рівня TNF- α після приймання хворими *Bifidobacterium breve* A-1 протягом 4 тижнів оцінюють неоднозначно. Наприклад, підвищення рівня IL-22, що асоціюється із запальними реакціями, викликає занепокоєння [42].

Пробіотики, що мали позитивний ефект на психічне здоров'я через вплив на мікробіоту організму господаря, визначили в окрему групу пробіотичних засобів під назвою «психобіотики» [50,53]. Незважаючи на те, що нині накопичено чимало доказів здатності психобіотиків суттєво поліпшувати якість життя людей із нейропсихічними розладами й захворюваннями, для з'ясування точних механізмів дії, підтвердження ефективності й безпеки, визначення штамів, доз, схем лікування в конкретних випадках, необхідні поглиблені доклінічні, подвійні сліпі плацебо-контрольовані клінічні випробування.

Нейроактивні мікробні деривати. Комунікативний зв'язок кишкової мікробіоти з мозком підтримується через імунну, кишкову нервову систему і блукаючий нерв, метаболізм триптофану та шляхом залучення нейтроактивних мікробних дериватів (структурних компонентів, метаболітів або сигнальних молекул) [3,26,55]. З одного боку, продукти метаболізму кишкової мікробіоти відіграють важливу роль у розвитку та функціонуванні нервової системи. З іншого, мікробні метаболіти, що продукуються незбалансованою мікробіотою, беруть активну участь у розвитку нервово-психічних порушень і можуть їх посилювати [15].

До важливих нейроактивних продуктів мікробного метаболізму належать метаболіти триптофану: триптамін, кінуренін, хінолінат, індол, похідні індолу (індолицетова й індопропіонова кислоти), серотонін і мелатонін [3,57]. Найбільшу здатність метаболізувати триптофан виявили у представників 5 асоційованих із кишечником родин: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* (зокрема мікроорганізми родів *Clostridium*, *Burkholderia*, *Streptomyces*, *Pseudomonas* і *Bacillus*) [57].

Через метаболізм триптофану мікробіота кишечника має непрямий вплив на серотонінергічну передачу сигналу у головному мозку. Метаболізуючи триптофан, мікробіота знижує його біодоступність як субстрату, що необхідний для синтезу нейромедіаторів в організмі господаря. В результаті спостерігають пригнічення серотонінергічної медіації, котра проявляється порушенням когнітивних функцій, депресією, в тому числі [3,57]. У «безмікробних» мишей вища концентрація триптофану поєднана з високою концентрацією серотоніну в гіпокампі порівняно зі звичайними тваринами [2]. Дослідження мікробіомів пацієнтів з психоневрологічними захворюваннями показало високу ймовірність зв'язку між

переважанням певних шляхів метаболізму триптофану та нозологічними формами [57]. У тканині мозку хворих на шизофренію виявили підвищений рівень кінуренату, що свідчить про переважання перетворення триптофану шляхом кінуреніну. Саме з активністю кінуренату як антагоніста глутаматних рецепторів широкого спектра дії пов'язують гіпофункцію N-метил-D-аспартат-рецепторів (NMDAR) при шизофренії [42]. У пацієнтів із хворобою Паркінсона порушення метаболізму триптофану поєднане з порушенням метаболізму β -глюкуронату [30].

Окремі представники кишкової мікробіоти (*Lactobacillus* spp.) метаболізують триптофан з утворенням агоністів арильних вуглеводневих рецепторів (AHR) [55,58]. Вони характеризуються нейропротекторною активністю при нейрозапаленні. У мишей, які отримували антибіотик і мали знижений рівень агоністів AHR, спостерігали тяжчий перебіг захворювання. У тварин, які отримували метаболіти триптофану, визначили істотне ослаблення запального процесу [26]. Захисний вплив на ЦНС також мають вітаміни, що синтезуються кишковими бактеріями (K, B₂, B₉ і B₁₂) [59].

Нейромедіатори – важливі регулятори розвитку та функціонування нервової системи, від них залежить емоційний стан, функції пам'яті, навчання, збереження психічного здоров'я. Нейромедіаторні порушення відіграють важливу роль у розвитку нервово-психічних розладів і захворювань. Представники кишкової мікробної спільноти – продуценти широкого спектра нейромедіаторів, точні механізми впливу яких на організм господаря остаточно не з'ясовано [3,53,55,57]. Деякі штами *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. здатні продукувати γ -аміномасляну кислоту (ГАМК), допамін, серотонін (*L. brevis*, *B. dentium*, *L. plantarum*), ацетилхолін (*L. plantarum*, *L. odontolyticus*) та гістамін (*L. reuteri*) [55,57,58]. ГАМК, яку виробляють лакто- і біфідобактерії з глутамату натрію, є головним інгібіторним нейромедіатором. Зі здатністю *L. rhamnosus* JB-1 та *L. brevis* FPA3709 продукувати ГАМК пов'язують антидепресивний ефект після їхнього введення мишам і щурам [55]. Але надмірна продукція кишковою мікробіотою ГАМК призводить до підвищення її рівня в нейронах ЦНС і порушення формування синапсів, що супроводжується погіршенням пам'яті та депресією [37]. Представники *Escherichia* spp., *Bacillus* spp. виробляють норадреналін, який є регулятором рухових, когнітивних та ендокринних процесів. Стрептококи, ентерококи, псевдомонади, лактококи, лактобактерії, ешерихії продукують серотонін, який контролює емоційну сферу. Штами *Lactobacillus* та *Bacillus* – продуценти ацетилхоліну, нейромедіатора, відповідального за основні функції, що пов'язані з пам'яттю та навчанням. Продукцію гістаміну, який відіграє важливу роль у порушеннях сну, забезпечують штами *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* та *Enterococcus*. Допамін, який виробляють представники родів *Escherichia*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, впливає на нейрональну сигналізацію під час депресії, тривожності, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера [55,57].

КЛЖК, що продукуються кишковою мікробіотою (бутират, пропіонат та ацетат), впливають принаймні на дві системи молекулярної сигналізації. Вони є природними інгібіторами гістондеацетилази та активаторами специфічних рецепторів (GPR41 і GPR43), пов'язаних

із трансмембранними G-білками та відповідальних за перетворення зовнішніх сигналів у внутрішньоклітинні [2,55]. КЛЖК можуть впливати на вивільнення нейро-медіатора серотоніну з кишкових ентерохромафінних клітин і нейрозапалення через модуляцію продукції імунними клітинами запальних цитокінів, захищати гематоенцефалічний бар'єр від окисного стресу, сприяти відновленню мікроглії, запобігати допамінергічній дегенерації нейронів, стимулювати пам'ять, синаптичну пластичність [41,53,57,60–62]. Довголанцюгові жирні кислоти, зокрема арахідонова та докозагексаснова, відіграють важливу роль у розвитку та функціонуванні нервової системи. Вони є основним структурним компонентом біліпідного шару плазматичної мембрани нейрона, регулюють роботу іонних каналів, нейрорецепторів. На їхню концентрацію в мозку вдалося вплинути введенням пробіотичних штамів *B. breve*. Плазмогени (гліцерофосфоліпіди) цитоплазматичної мембрани *B. animalis subsp. lactis* виявили антиоксидантну активність при нейродегенеративних захворюваннях [55].

Надалі прогрес у вивченні впливу кишкового мікробіому на функціонування і розвиток патології центральної нервової системи та впровадження мікробіомної стратегії діагностики, лікування психоневрологічних захворювань певною мірою визначатиметься застосуванням у дослідженнях «омікських» технологій – геноміки, транскриптоміки, метаболоміки, протеоміки, пробіогеноміки.

Висновки

1. Аналіз відомостей фахової літератури свідчить про актуальність досліджень, що поглиблюють розуміння складних зв'язків між кишковим мікробіомом і мозком. Механізми впливу конкретних мікроорганізмів та їхніх дериватів на функціональну активність ЦНС потребують продовження вивчення.

2. Мікробіом кишечника треба розглядати як цільовий орган під час діагностики, терапії нервово-психічних розладів і захворювань. Мікробіомний підхід сприяє ранній діагностиці та прогнозуванню тяжкості їхнього перебігу.

3. Спрямування на корекцію складу та функціональної активності кишкової мікробіоти – перспективна стратегія підвищення ефективності лікування психоневрологічної патології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.07.2021

Після доопрацювання / Revised: 20.08.2021

Прийнято до друку / Accepted: 27.08.2021

Відомості про авторів:

Мінухін В. В., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-9682-9686](https://orcid.org/0000-0002-9682-9686)

Книш О. В., д-р мед. наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник лабораторії та клінічного відділу імунофармакології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-4105-1299](https://orcid.org/0000-0002-4105-1299)

Ждамарова Л. А., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник лабораторії профілактики краплинних інфекцій, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-8792-1918](https://orcid.org/0000-0001-8792-1918)

Большакова Г. М., канд. мед. наук, доцент, старший науковий співробітник лабораторії загальної мікробіології та музеєм мікроорганізмів, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-1151-0562](https://orcid.org/0000-0002-1151-0562)

Войда Ю. В., канд. біол. наук, доцент, науковий співробітник лабораторії протимікробних засобів, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0003-2003-4040](https://orcid.org/0000-0003-2003-4040)

Information about authors:

Minukhin V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Knysh O. V., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Leading Researcher of Laboratory and Clinical Department of Molecular Immunopharmacology, State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Zhdamarova L. A., MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Respiratory Infections Prevention, State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Bolshakova H. M., MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of General Microbiology with the Museum of Microorganisms, State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Voida Yu. V., PhD, Associate Professor, Researcher, Laboratory of Antimicrobial Agents, State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторах:

Минухин В. В., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Кныш О. В., д-р мед. наук, старший исследователь, ведущий научный сотрудник лаборатории и клинического отдела иммунофармакологии, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Ждамарова Л. А., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики капельных инфекций, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Большакова Г. М., канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории общей микробиологии с музеем микроорганизмов, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Войда Ю. В., канд. биол. наук, доцент, научный сотрудник лаборатории противомикробных средств, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] Foster J. A., Rinaman L., Cryan J. F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*. 2017. Vol. 7. P. 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.yynstr.2017.03.001>
- [2] You Talking to Me? Says the Enteric Nervous System (ENS) to the Microbe. How Intestinal Microbes Interact with the ENS / M. Giffredi et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. Issue 11. P. 3705. <https://doi.org/10.3390/jcm9113705>
- [3] The Brain-Gut-Microbiome Axis in Psychiatry / S. H. Jang, Y. S. Woo, S. Y. Lee, W. M. Bahk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Issue 19. P. 7122. <https://doi.org/10.3390/ijms21197122>
- [4] Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis / Q. Ma et al. *Journal of Neuroinflammation*. 2019. Vol. 16. Issue 1. Article 53. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>
- [5] The Brain-Gut-Microbiome Axis / C. R. Martin, V. Osadchij, A. Kalani, E. A. Mayer. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2018. Vol. 6. Issue 2. P. 133-148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>

- [6] The Central Nervous System and the Gut Microbiome / G. Sharon, T. R. Sampson, D. H. Geschwind, S. K. Mazmanian. *Cell*. 2016. Vol. 167. Issue 4. P. 915-932. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>
- [7] Target Dysbiosis of Gut Microbes as a Future Therapeutic Manipulation in Alzheimer's Disease / F. Zhu et al. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020. Vol. 12. P. 544235. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.544235>
- [8] The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective / S. Cusotto, K. V. Sandhu, T. G. Dinan, J. F. Cryan. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018. Vol. 51. P. 80-101. <https://doi.org/10.1016/j.ynrne.2018.04.002>
- [9] Dinan T. G., Cryan J. F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of Physiology*. 2016. Vol. 595. Issue 2. P. 489-503. <https://doi.org/10.1113/JP273106>
- [10] Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders / J. R. Kelly et al. *Frontiers in Neuroscience*. 2017. Vol. 11. P. 490. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00490>
- [11] Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis / O. Matcovitch-Natan et al. *Science*. 2016. Vol. 353. Issue 6301. P. aad8670. <https://doi.org/10.1126/science.aad8670>
- [12] Microbiome Influences Prenatal and Adult Microglia in a Sex-Specific Manner / M. S. Thion et al. *Cell*. 2018. Vol. 172. Issue 3. P. 500-516.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.042>
- [13] The gut microbiome in human neurological disease: A review / H. Tremlett et al. *Annals of Neurology*. 2017. Vol. 81. Issue 3. P. 369-382. <https://doi.org/10.1002/ana.24901>
- [14] Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice / J. Zhang et al. *Journal of Neuroinflammation*. 2018. Vol. 15. Issue 1. P. 37. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1052-x>
- [15] Feng Q., Chen W. D., & Wang Y. D. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Frontiers in Microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151>
- [16] Fung T. C., Olson C. A., Hsiao E. Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*. 2017. Vol. 20. Issue 2. P. 145-155. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
- [17] Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism / M. Barichella et al. *Movement Disorders*. Vol. 34. Issue 3. P. 396-405. <https://doi.org/10.1002/mds.27581>
- [18] Das Darmmikrobiom bei der Parkinson-Krankheit / J. R. Bedarf et al. *Der Nervenarzt*. 2018. Vol. 90. Issue 2. P. 160-166. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0601-6>
- [19] Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation / A. S. Carlessi et al. *European Journal of Neuroscience*. 2019. Vol. 53. Issue 1. P. 222-235. <https://doi.org/10.1111/ejn.14631>
- [20] Kirby T. O., Ochoa-Repáraz J. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. *Medical Sciences*. 2018. Vol. 6. Issue 3. P. 69. <https://doi.org/10.3390/medsci6030069>
- [21] Pulikkan J., Mazumder A., Grace T. Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology: Vol. 1118. Reviews on Biomarker Studies in Psychiatric and Neurodegenerative Disorders* / Ed. P. Guest. Springer, Cham, 2019. P. 253-269. https://doi.org/10.1007/978-3-030-05542-4_13
- [22] Winek K., Dirmagl U., Meisel A. The Gut Microbiome as Therapeutic Target in Central Nervous System Diseases: Implications for Stroke. *Neurotherapeutics*. 2016. Vol. 13. Issue 4. P. 762-774. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0475-x>
- [23] Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuro-inflammation, and anxiety in mice / H. M. Jang et al. *Mucosal Immunology*. 2018. Vol. 11. Issue 5. P. 1386-1397. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0042-3>
- [24] Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders / T. Karakan et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13. Issue 2. P. 389. <https://doi.org/10.3390/nu13020389>
- [25] Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder / E. Aizawa et al. *Journal of Affective Disorders*. 2016. Vol. 202. P. 254-257. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038>
- [26] The Microbiota-Gut-Brain Axis / J. F. Cryan et al. *Physiological Reviews*. 2019. Vol. 99. Issue 4. P. 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- [27] Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota / A. Fattorusso et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Issue 3. P. 521. <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
- [28] New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders / F. Strati et al. *Microbiome*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. 24. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1>
- [29] Analysis of the Duodenal Microbiome in Autistic Individuals: Association With Carbohydrate Digestion / R. I. Kushak et al. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. Vol. 64. Issue 5. P. e110-e116. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001458>
- [30] Gut-Brain Axis and its Neuro-Psychiatric Effects: A Narrative Review / L. Shaik et al. *Cureus*. 2020. Vol. 12. Issue 10. P. e11131. <https://doi.org/10.7759/cureus.11131>
- [31] A Gut Feeling: A Hypothesis of the Role of the Microbiome in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders / X. Ming et al. *Child Neurology Open*. 2018. Vol. 5. P. 2329048X18786799. <https://doi.org/10.1177/2329048X18786799>
- [32] Lee W. T., Wong L. C. Alterations of the intestinal microbiota were correlated with the severity of Tourette syndrome in children. *Movement Disorders*. 2018. Vol. 33. Suppl. 2. URL : <https://www.mdsabstracts.org/abstract/alterations-of-the-intestinal-microbiota-were-correlated-with-the-severity-of-tourette-syndrome-in-children/>
- [33] Gut Microbiota Profiling and Gut-Brain Crosstalk in Children Affected by Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections / A. Quagliarello et al. *Frontiers in Microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 675. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00675>
- [34] Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models / E. Cekanaviciute et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017. Vol. 114. Issue 40. P. 10713-10718. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114>
- [35] Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice / K. Berer et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017. Vol. 114. Issue 40. P. 10719-10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>
- [36] Tremlett H., Waubant E. Gut microbiome and pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2018. Vol. 24. Issue 1. P. 64-68. <https://doi.org/10.1177/1352458517737369>
- [37] Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease / T. C. Ekundayo, T. A. Olasehinde, K. Okaiyeto, A. I. Okoh. *Frontiers in Neuroscience*. 2021. Vol. 15. P. 648484. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.648484>
- [38] The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease / N. M. Vogt et al. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2018. Vol. 10. Issue 1. P. 124. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0451-2>
- [39] Altered Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease / L. Zhang et al. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017. Vol. 60. Issue 4. P. 1241-1257. <https://doi.org/10.3233/JAD-170020>
- [40] Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome / E. M. Hill-Burns et al. *Movement Disorders*. 2017. Vol. 32. Issue 5. P. 739-749. <https://doi.org/10.1002/mds.26942>
- [41] Bhattarai Y., Kashyap P. C. Parkinson's disease: Are gut microbes involved? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020. Vol. 319. Issue 5. P. G529-G540. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00058.2020>
- [42] The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications / T. Szeligowski, A. L. Yun, B. R. Lennox, P. Burnet. *Frontiers in Psychiatry*. 2020. Vol. 11. P. 156. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00156>
- [43] Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study / Y. Shen et al. *Schizophrenia Research*. 2018. Vol. 197. P. 470-477. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.002>
- [44] The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice / P. Zheng et al. *Science Advances*. 2019. Vol. 5. Issue 2. P. eaau8317. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau8317>
- [45] Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease / T. R. Sampson et al. *Cell*. 2016. Vol. 167. Issue 6. P. 1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
- [46] Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report / Z. He et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 23. Issue 19. P. 3565-3568. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i19.3565>
- [47] Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study / D. W. Kang et al. *Microbiome*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. 10. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
- [48] The Effect of Fecal Microbiota Transplantation on a Child with Tourette Syndrome / H. Zhao et al. *Case Reports in Medicine*. 2017. Vol. 2017. P. 6165239. <https://doi.org/10.1155/2017/6165239>
- [49] Ly6C(hi) Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis / L. Möhle et al. *Cell Reports*. 2016. Vol. 15. Issue 9. P. 1945-1956. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.074>
- [50] Psychobiotics in daily food against psychiatric disorders / K. T. Magalhães-Guedes et al. *African Journal of Food Science*. 2020. Vol. 14. Issue 6. P. 161-166. <https://doi.org/10.5897/ajfs2020.1927>

- [51] *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers / A. P. Allen et al. *Translational Psychiatry*. 2016. Vol. 6. Issue 11. P. e939. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- [52] Wallace C., Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*. 2017. Vol. 16. P. 14. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
- [53] Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders / L. H. Cheng et al. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2019. Vol. 27. Issue 3. P. 632-648. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002>
- [54] Investigation of probiotics in multiple sclerosis / S. K. Tankou et al. *Multiple Sclerosis*. 2018. Vol. 24. Issue 1. P. 58-63. <https://doi.org/10.1177/1352458517737390>
- [55] Singh A., Vishwakarma V., Singhal B. Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities – Metabiotics: Probiotics Effector Molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2018. Vol. 9. Issue 4. P. 147-189. <https://doi.org/10.4236/abb.2018.94012>
- [56] Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / O. R. Tamtaji et al. *Clinical Nutrition*. 2019. Vol. 38. Issue 3. P. 1031-1035. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018>
- [57] Kaur H., Bose C., Mande S. S. Tryptophan Metabolism by Gut Microbiome and Gut-Brain-Axis: An in silico Analysis. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 1365. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01365>
- [58] *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ T cells / L. Cervantes-Barragan et al. *Science*. 2017. Vol. 357. Issue 6353. P. 806-810. <https://doi.org/10.1126/science.aah5825>
- [59] Parker A., Fonseca S., Carding S. R. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*. 2019. Vol. 11. Issue 2. P. 135-157. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1638722>
- [60] Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier / L. Hoyles et al. *Microbiome*. 2018. Vol. 6. Issue 1. P. 55. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y>
- [61] Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation / J. Park et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. Issue 1. P. 8837. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45311-y>
- [62] Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls / M. M. Unger et al. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016. Vol. 32. P. 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.019>
- [11] Matcovitch-Natan, O., Winter, D. R., Giladi, A., Vargas Aguilar, S., Spinrad, A., Sarrazin, S., Ben-Yehuda, H., David, E., Zelada González, F., Perrin, P., Keren-Shaul, H., Gur, M., Lara-Astaiso, D., Thaiss, C. A., Cohen, M., Bahar Halpern, K., Baruch, K., Deczkowska, A., Lorenzo-Vivas, E., Itzkovitz, S., ... Amit, I. (2016). Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science*, 353(6301), Article aad8670. <https://doi.org/10.1126/science.aad8670>
- [12] Thion, M. S., Low, D., Silvin, A., Chen, J., Grisel, P., Schulte-Schrepping, J., Blecher, R., Ulas, T., Squarzon, P., Hoeffel, G., Couplier, F., Siopi, E., David, F. S., Scholz, C., Shihui, F., Lum, J., Amoy, A. A., Larbi, A., Poidinger, M., Buttgerit, A., ... Garel, S. (2018). Microbiome Influences Prenatal and Adult Microglia in a Sex-Specific Manner. *Cell*, 172(3), 500-516.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.042>
- [13] Tremlett, H., Bauer, K. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., & Waubant, E. (2017). The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Annals of Neurology*, 81(3), 369-382. <https://doi.org/10.1002/ana.24901>
- [14] Zhang, J., Yu, C., Zhang, X., Chen, H., Dong, J., Lu, W., Song, Z., & Zhou, W. (2018). *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), Article 37. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1052-x>
- [15] Feng, Q., Chen, W. D., & Wang, Y. D. (2018). Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Frontiers in Microbiology*, 9, Article 151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151>
- [16] Fung, T. C., Olson, C. A., & Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*, 20(2), 145-155. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
- [17] Barichella, M., Severgnini, M., Cilia, R., Cassani, E., Bolliri, C., Caronni, S., Ferri, V., Cancelli, R., Ceccarani, C., Faierman, S., Pinelli, G., De Bellis, G., Zecca, L., Cereda, E., Consolandi, C., & Pezzoli, G. (2019). Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Movement Disorders*, 34(3), 396-405. <https://doi.org/10.1002/mds.27581>
- [18] Bedarf, J. R., Hildebrand, F., Goeser, F., Bork, P., & Willner, U. (2019). Das Darmmikrobiom bei der Parkinson-Krankheit. *Der Nervenarzt*, 90(2), 160-166. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0601-6>
- [19] Carlessi, A. S., Borba, L. A., Zugno, A. I., Quevedo, J., & Réus, G. Z. (2021). Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation. *European Journal of Neuroscience*, 53(1), 222-235. <https://doi.org/10.1111/ejn.14631>
- [20] Kirby, T. O., & Ochoa-Repáraz, J. (2018). The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. *Medical Sciences*, 6(3), Article 69. <https://doi.org/10.3390/medsci6030069>
- [21] Pulikkan, J., Mazumder, A., & Grace, T. (2019). Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders. In P. Guest (Ed.), *Advances in Experimental Medicine and Biology: Vol. 1118. Reviews on Biomarker Studies in Psychiatric and Neurodegenerative Disorders* (pp. 253-269). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-05542-4_13
- [22] Winek, K., Dimagl, U., & Meisel, A. (2016). The Gut Microbiome as Therapeutic Target in Central Nervous System Diseases: Implications for Stroke. *Neurotherapeutics*, 13(4), 762-774. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0475-x>
- [23] Jang, H. M., Lee, H. J., Jang, S. E., Han, M. J., & Kim, D. H. (2018). Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuro-inflammation, and anxiety in mice. *Mucosal Immunology*, 11(5), 1386-1397. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0042-3>
- [24] Karakan, T., Ozkul, C., Kùpel Akkol, E., Bilici, S., Sobarzo-Sánchez, E., & Capasso, R. (2021). Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*, 13(2), Article 389. <https://doi.org/10.3390/nu13020389>
- [25] Aizawa, E., Tsuji, H., Asahara, T., Takahashi, T., Teraishi, T., Yoshida, S., Ota, M., Koga, N., Hattori, K., & Kunugi, H. (2016). Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 202, 254-257. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038>
- [26] Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C., Sandhu, K. V., Bastiaansen, T., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggard, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- [27] Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3), Article 521. <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
- [28] Strati, F., Cavalleri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Renzi, D., Calabrò, A., & De Filippo, C. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 5(1), Article 24. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1>
- [29] Kushak, R. I., Winter, H. S., Buie, T. M., Cox, S. B., Phillips, C. D., & Ward, N. L. (2017). Analysis of the Duodenal Microbiome in Autistic Individuals: Association With Carbohydrate Digestion. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(5), e110-e116. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001458>

- [30] Shaik, L., Kashyap, R., Thotamgari, S. R., Singh, R., & Khanna, S. (2020). Gut-Brain Axis and its Neuro-Psychiatric Effects: A Narrative Review. *Cureus*, 12(10), Article e11131. <https://doi.org/10.7759/cureus.11131>
- [31] Ming, X., Chen, N., Ray, C., Brewer, G., Kornitzer, J., & Steer, R. A. (2018). A Gut Feeling: A Hypothesis of the Role of the Microbiome in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders. *Child Neurology Open*, 5, Article 2329048X18786799. <https://doi.org/10.1177/2329048X18786799>
- [32] Lee, W. T., & Wong, L. C. (2018). Alterations of the intestinal microbiota were correlated with the severity of Tourette syndrome in children. *Movement Disorders*, 33(Suppl. 2). <https://www.mdscabstracts.org/abstract/alterations-of-the-intestinal-microbiota-were-correlated-with-the-severity-of-tourette-syndrome-in-children/>
- [33] Quagliariello, A., Del Chierico, F., Russo, A., Reddel, S., Conte, G., Lopetuso, L. R., Ianiro, G., Dallapiccola, B., Cardona, F., Gasbarrini, A., & Putignani, L. (2018). Gut Microbiota Profiling and Gut-Brain Crosstalk in Children Affected by Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *Frontiers in Microbiology*, 9, Article 675. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00675>
- [34] Cekanaviciute, E., Yoo, B. B., Runia, T. F., Debelius, J. W., Singh, S., Nelson, C. A., Kanner, R., Bencosme, Y., Lee, Y. K., Hauser, S. L., Crabtree-Hartman, E., Sand, I. K., Gacias, M., Zhu, Y., Casaccia, P., Cree, B., Knight, R., Mazmanian, S. K., & Baranzini, S. E. (2017). Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(40), 10713-10718. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114>
- [35] Berer, K., Gerdes, L. A., Cekanaviciute, E., Jia, X., Xiao, L., Xia, Z., Liu, C., Klotz, L., Stauffer, U., Baranzini, S. E., Kumpfel, T., Hohlfeld, R., Krishnamoorthy, G., & Wekerle, H. (2017). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enable spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(40), 10719-10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>
- [36] Tremlett, H., & Waubant, E. (2018). Gut microbiome and pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 24(1), 64-68. <https://doi.org/10.1177/1352458517737369>
- [37] Ekdanday, T. C., Olasehinde, T. A., Okaiyeto, K., & Okoh, A. I. (2021). Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15, Article 648484. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.648484>
- [38] Vogt, N. M., Romano, K. A., Darst, B. F., Engelman, C. D., Johnson, S. C., Carlsson, C. M., Asthana, S., Blennow, K., Zetterberg, H., Bendlin, B. B., & Rey, F. E. (2018). The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), Article 124. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0451-2>
- [39] Zhang, L., Wang, Y., Xiayu, X., Shi, C., Chen, W., Song, N., Fu, X., Zhou, R., Xu, Y. F., Huang, L., Zhu, H., Han, Y., & Qin, C. (2017). Altered Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(4), 1241-1257. <https://doi.org/10.3233/JAD-170020>
- [40] Hill-Burns, E. M., Debelius, J. W., Morton, J. T., Wissemann, W. T., Lewis, M. R., Wallen, Z. D., Peddada, S. D., Factor, S. A., Molho, E., Zabetian, C. P., Knight, R., & Payami, H. (2017). Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement Disorders*, 32(5), 739-749. <https://doi.org/10.1002/mds.26942>
- [41] Bhattarai, Y., & Kashyap, P. C. (2020). Parkinson's disease: Are gut microbes involved? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 319(5), G529-G540. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00058.2020>
- [42] Szeligowski, T., Yun, A. L., Lennox, B. R., & Burnet, P. (2020). The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications. *Frontiers in Psychiatry*, 11, Article 156. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00156>
- [43] Shen, Y., Xu, J., Li, Z., Huang, Y., Yuan, Y., Wang, J., Zhang, M., Hu, S., & Liang, Y. (2018). Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study. *Schizophrenia Research*, 197, 470-477. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.002>
- [44] Zheng, P., Zeng, B., Liu, M., Chen, J., Pan, J., Han, Y., Liu, Y., Cheng, K., Zhou, C., Wang, H., Zhou, X., Gui, S., Perry, S. W., Wong, M. L., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2019). The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Science Advances*, 5(2), Article eaau8317. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau8317>
- [45] Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Challis, C., Schretter, C. E., Rocha, S., Gradinaru, V., Cheseselet, M. F., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
- [46] He, Z., Cui, B. T., Zhang, T., Li, P., Long, C. Y., Ji, G. Z., & Zhang, F. M. (2017). Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World Journal of Gastroenterology*, 23(19), 3565-3568. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i19.3565>
- [47] Kang, D. W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2017). Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, 5(1), Article 10. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
- [48] Zhao, H., Shi, Y., Luo, X., Peng, L., Yang, Y., & Zou, L. (2017). The Effect of Fecal Microbiota Transplantation on a Child with Tourette Syndrome. *Case Reports in Medicine*, 2017, Article 6165239. <https://doi.org/10.1155/2017/6165239>
- [49] Möhle, L., Mattei, D., Heimesaat, M. M., Bereswill, S., Fischer, A., Alutis, M., French, T., Hambardzumyan, D., Matzinger, P., Dunay, I. R., & Wolf, S. A. (2016). Ly6C(hi) Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cell Reports*, 15(9), 1945-1956. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.074>
- [50] Magalhães-Guedes, K. T., do Nascimento, A. S. M., da Anunciação, T. A., & Soares, S. E. (2020). Psychobiotics in daily food against psychiatric disorders. *African Journal of Food Science*, 14(6), 161-166. <https://doi.org/10.5897/ajfs2020.1927>
- [51] Allen, A. P., Hutch, W., Borre, Y. E., Kennedy, P. J., Temko, A., Boylan, G., Murphy, E., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2016). Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational Psychiatry*, 6(11), Article e939. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- [52] Wallace, C., & Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*, 16, Article 14. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
- [53] Cheng, L. H., Liu, Y. W., Wu, C. C., Wang, S., & Tsai, Y. C. (2019). Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(3), 632-648. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002>
- [54] Tankou, S. K., Regev, K., Healy, B. C., Cox, L. M., Tjon, E., Kivisakk, P., Vanande, I. P., Cook, S., Gandhi, R., Glanz, B., Stankiewicz, J., & Weiner, H. L. (2018). Investigation of probiotics in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 24(1), 58-63. <https://doi.org/10.1177/1352458517737390>
- [55] Singh, A., Vishwakarma, V., & Singhal, B. (2018). Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities – Metabiotics: Probiotics Effector Molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 9(4), 147-189. <https://doi.org/10.4236/abb.2018.94012>
- [56] Tamtaji, O. R., Taghizadeh, M., Daneshvar Kakhaki, R., Kouchaki, E., Bahmani, F., Borzabadi, S., Oryan, S., Mafi, A., & Asemi, Z. (2019). Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 38(3), 1031-1035. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018>
- [57] Kaur, H., Bose, C., & Mande, S. S. (2019). Tryptophan Metabolism by Gut Microbiome and Gut-Brain-Axis: An in silico Analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 13, Article 1365. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01365>
- [58] Cervantes-Barragan, L., Chai, J. N., Tianero, M. D., Di Luccia, B., Ahern, P. P., Merriman, J., Cortez, V. S., Caparon, M. G., Donia, M. S., Gilfillan, S., Cella, M., Gordon, J. I., Hsieh, C. S., & Colonna, M. (2017). Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4+CD8αα+ T cells. *Science*, 357(6353), 806-810. <https://doi.org/10.1126/science.aah5825>
- [59] Parker, A., Fonseca, S., & Carding, S. R. (2020). Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*, 11(2), 135-157. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1638722>
- [60] Hoyles, L., Snelling, T., Umlai, U. K., Nicholson, J. K., Carding, S. R., Glen, R. C., & McArthur, S. (2018). Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome*, 6(1), Article 55. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y>
- [61] Park, J., Wang, Q., Wu, Q., Mao-Draayer, Y., & Kim, C. H. (2019). Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation. *Scientific Reports*, 9(1), Article 8837. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45311-y>
- [62] Unger, M. M., Spiegel, J., Dillmann, K. U., Grundmann, D., Philippel, H., Bürmann, J., Faßbender, K., Schwiertz, A., & Schäfer, K. H. (2016). Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism & Related Disorders*, 32, 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.019>