



Вплив мікробіому кишечника на психологічний стан людини

В.В. Баті, Л.М. Бугина, Г.М. Коваль

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

Анотація. Мета: на основі даних новітніх іноземних та вітчизняних досліджень про мікробний склад макроорганізму та нормобіоти в цілому провести аналіз деяких припущень щодо ймовірного впливу мікробіому на психологічний стан людини. **Результати.** Стан здоров'я людини залежить від харчування як найбільш важливого чинника, що регулює мікробіоту людини. Депресивні симптоми провокуються збільшенням споживання продуктів із високим вмістом жирів та цукру і є довгостроковими наслідками цих шкідливих харчових звичок. Мікробні зміни, спричинені неправильним харчуванням, можуть провокувати та посилювати депресивні симптоми. У той самий час коригування харчування, навпаки, може запобігти розвитку депресії. Кишкова мікробіота виробляє широкий спектр сполук, що мають важливе значення для організму: всі основні нейромедіатори, включаючи серотонін, цитокіни, триптофан, коротколанцюгові жирні кислоти. Недостатність серотоніну розглядається як значний причинний фактор у розвитку тривоги, афективних розладів та стресу. Серед основних нейробіологічних шляхів формування психічних розладів розглядають запалення, оксидативний стрес, кишковий мікробіом, епігенетичні модифікації та нейропластичність. У контексті нутрицевтичного втручання як перспективні для майбутніх досліджень розглядаються омега-3 жирні кислоти, фолат, S-аденозилметіонін, N-ацетилцистеїн та пробіотики. **Висновок.** Встановлений двосторонній взаємозв'язок між кишковим мікробіомом та центральною нервовою системою через прямі та опосередковані шляхи: гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову, імунну та вегетативну нервову систему.

Ключові слова: мікробіом, стрес, депресія, триптофан, серотонін.

Вступ

Мікробіом людського кишечника є унікальною сукупністю мікроорганізмів. Його незрима наявність опосередковує цілу низку важливих процесів: від метаболічних та імунних до когнітивних, а відхилення його складу від норми призводить до розвитку різноманітних патологічних станів: алергічних та аутоімунних захворювань, цукрового діабету, ожиріння тощо.

Ще донедавна вважалося, що плід в утробі матері захищений від контакту зі світом мікроорганізмів, тобто людина народжується повністю стерильною, а заселення організму бактеріями відбувається пізніше. Але останніми роками з'явилися дані про те, що перші колонізатори освоюють організм людини ще до народження. У ряді досліджень виявлено, що в плаценті, навколоплідних водах, пуповинній крові і первинному калі — меконії — містяться бактерії родів *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* і *Streptococcus*, у недоношених немовлят — сліди *Enterobacter*, *Enterococcus*, у доношених — *Lactobacillus*, *Photorhabdus* та *Tannerella* [1–5].

Мета статті: провести аналіз деяких припущень щодо ймовірного впливу мікробіому на психологічний стан людини на основі новітніх іноземних та вітчизняних досліджень і літературних відомостей про мікробний склад макроорганізму й мікробіому в цілому.

Результати аналізу даних літератури

У ХХ ст. відомим науковцем І.І. Мечниковим було передбачено, що зміна мікробіоти людини може стати причиною розвитку низки захворювань. Пізніше ним доведено взаємодію між якістю і тривалістю життя та станом мікробного складу кишкової мікробіоти людини. Відомо, що мікроорганізми шлунково-кишкового тракту (ШКТ) відіграють вагомий роль у формуванні імунної системи лю-

дини, беруть участь у метаболізмі, обміні речовин, синтезі вітамінів, деяких амінокислот і цілого ряду біохімічних сполук [6].

У складній системі взаємодії між слизовою оболонкою кишечника, власною індигенною мікробіотою та компонентами харчування кишкова мікробіота відіграє виключну роль.

Бактерії (бактеріом), гриби (міком) та віруси (віром) співіснують разом у гармонії та динамічній рівновазі у ШКТ макроорганізму. Незважаючи на те що вірусам приділяють менше уваги, вони відіграють важливу роль у кишковій екосистемі: 90% інтестинального вірому складається з бактеріофагів, тоді як решта 10% припадає на різноманітні рослинні та тваринні віруси, які постійно надходять до організму з їжею [7]. Спочатку кишкова мікробіота представлена переважно *Firmicutes* та *Bacteroidetes* (їх частка становить до 70% мікробів від усієї мікробіоти), згодом до них приєднуються *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, але в значно меншій кількості [8]. Склад кишкової мікробіоти неоднорідний: бактерії, які перебувають у просвіті кишечника (просвітна мікробіота), значно відрізняються від таких біля його слизової оболонки (мукозна мікробіота). У просвіті кишечника домінують представники родів *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* та *Ruminococcus*, тоді як біля слизової оболонки переважають *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium* та *Akkermansia*. Мукозна мікробіота відіграє дуже велику роль у підтриманні гомеостазу через її тісний контакт з кишковим епітелієм та імунну активність слизової оболонки кишечника [9–10].

Склад і функціональна активність мікробіому можуть змінюватися під впливом різноманітних факторів. Перша масивна колонізація кишечника у немовлят за-

лежить від способу народження (вагінальні пологи або кесарів розтин), типу харчування (грудне, змішане або штучне вигодовування), прийому ліків та антибіотиків, рівня гігієни, впливу навколишнього середовища та генетичного фону [11]. У дорослих на стан і функції мікробіому впливають їжа та деякі харчові компоненти (забруднювальні речовини, харчові добавки), тривала антибіотикотерапія, зловживання алкоголем. Стрес, патологія ШКТ, нездоровий спосіб життя, інфекційні захворювання чинять значний згубний вплив на мікробіоту [12].

З кожним роком з'являється все більше достовірних наукових даних щодо зв'язку мікробіому з іншими системами організму. Так, останнім часом науковців цікавить питання зв'язку мікробіому з психологічним станом людини [13].

А.С. Bested та співавтори (2013) опублікували огляд тривалої історії вивчення взаємозв'язку «кишечник — мозок», починаючи з перших припущень про те, що системні захворювання, у тому числі психічні розлади, можуть сягати корінням у «self-infective»-процеси в кишечнику. Підвищення ймовірності розвитку меланхолії може бути побічним продуктом урбанізації мікрофлори, а, можливо, опосередковано — дієтичних звичок та токсинів, що надходять із ШКТ [3]. Доведено, що порушення функцій мікробіому кишечника можуть викликати занепокоєння, дизсомнічні розлади і навіть призводити до аутизмспецифічних порушень [1]. Більше того, виявляється, що стресові фактори в пренатальний період та в перші роки життя є факторами ризику розвитку психопатології та породжують потенційно шкідливі зміни мікробіоти кишечника, які можуть виявлятися під час критичних періодів розвитку нервової системи та зберігатися у зрілому віці. Таким чином, стресові ситуації в період пренатального та раннього постнатального розвитку модулюють мікробний склад кишечника у дітей раннього віку та визначають наслідки у вигляді вразливості до психічних розладів.

У публікаціях останніх років, які належать до цієї порівняно нової галузі досліджень, висловлюються припущення про те, що нещодавно виявлена асоціація між якістю харчування та депресивними розладами частково опосередковується мікробіотою кишечника [14]. Депресивні симптоми провокуються збільшенням споживання продуктів із високим вмістом жирів та цукру і є довгостроковими наслідками цих шкідливих харчових звичок. Мікробні зміни, спричинені неправильним харчуванням, можуть провокувати та посилювати депресивні симптоми. У той самий час регулювання харчування, навпаки, може запобігти розвитку депресії.

Пробіотики — живі мікроорганізми, які при вживанні у відповідній кількості позитивно впливають на здоров'я людини. Термін «пробіотики» означає «для життя». Коригування мікробіоти кишечника за допомогою психобіотиків, пробіотиків, пребіотиків або синбіотиків може становити новий підхід до зміни функції головного мозку та лікування психічних розладів, таких, наприклад, як депресія чи аутизм.

На сучасному етапі важливу роль відіграє коменсальний мікробіом як ключовий регулятор імунітету, психіки та поведінки. Такий вплив мікробіому здійснюється через збільшення тривалості життя та регуляцію поведінкових та імунологічних реакцій на соціальний стрес.

Основними нейробиологічними шляхами формування психічних розладів вважають запалення, оксидативний стрес, кишковий мікробіом, епігенетичні модифікації та нейропластичність. У контексті нутрицевтичного втручання перспективними для майбутніх досліджень розглядаються омега-3 жирні кислоти, фолат, S-аденозилметіонін, N-ацетилцистеїн та пробіотики.

Принцип спрямованої імунокорекції за допомогою пробіотиків у першу чергу базується на тому, що структурні компоненти клітинних стінок молочнокислих і біфідобактерій мають здатність взаємодіяти з рецепторами розпізнавання образів (Pattern recognition receptors — PRR), зокрема з Toll-подібними рецепторами (Toll-like receptors — TLR) на поверхні клітин фагоцитарної системи, інтраепітеліальних Т-лімфоцитів, природних клітин-кілерів, що активують внутрішньоклітинні молекулярні каскади, які, у свою чергу, стимулюють експресію багатьох генів імунної відповіді. Результатом цієї стимуляції є виробництво різних імунорегуляторних цитокінів, залежно від типу активованих TLR. Нейронний шлях працює через нервову систему кишечника, автономну нервову систему та аферентні нерви, що передають сенсорну інформацію від внутрішніх органів до центральної нервової системи. Пряма взаємодія між нейронами кишечника та мікробіомом відбувається через TLR [19]. Взаємодія TLR з патогенними мікробами індукує синтез прозапальних цитокінів.

Відмічено, що порушення мікробіоти кишечника може призводити до надмірної колонізації нейротоксинпродукуючих бактерій, що викликає аутистичні симптоми. У дітей з регресивним аутизмом відзначають значне різноманіття клостридіальних видів, наявність неспортованих анаеробів та мікроаерофільних бактерій [7]. Бактерії *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* регулюють продукцію протизапальних цитокінів, нейромедіаторів та метаболізм триптофану. Таким чином, мікробна дія на метаболізм триптофану та серотонінергічну систему є необхідною ланкою у взаємодії головного мозку з кишечником.

Серотонін відіграє значну роль у психічному функціонуванні людини. Зокрема, він бере участь у модуляції тривоги, реакцій страху та стресових реакцій, соціальної поведінки.

Доведено, що деякі психічні розлади пов'язані з дисбіозом кишечника. Порушення нормобіоценозу призводить до зменшення кількості біфідо- і лактобактерій, відмічають ріст наявних умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів та, як наслідок, — розвиток дисбактеріозу (дисбіозу). За даними ряду науковців, при дисбіозі кишечника порушуються процеси травлення і всмоктування харчових продуктів, а це, у свою чергу, призводить до таких небажаних станів, як гіпотрофія, анемія, гіповітаміноз тощо [8–11]. Дисбактеріоз кишечника є одним із факторів, який зумовлює затяжний розвиток різних захворювань чи загострення вже наявних, у тому числі захворювань психічної сфери. При цьому зв'язок між кишечником та головним мозком є взаємопов'язаним. Стрес може призвести до дисбіозу кишечника, що, у свою чергу, знижує стійкість макроорганізму до стресу. Клінічні дослідження також вказують на наявність дисбіозу кишечника у пацієнтів із депресією.

Адаптивний ресурс особистості визначає характер і особливості власної поведінки в ситуації дистресу (за Г. Сельє). У разі дефіциту особистісного ресурсу мож-



ливий патологічний варіант стрес-реакції з наступним формуванням афективних розладів, що посилюється дисбалансом лише на рівні мікробіоти. При цьому афективні розлади формуються внаслідок двох механізмів — психовегетативного (за рахунок патологічної активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи) та психоемоційного (за рахунок порушень емоційного регулювання психічної діяльності та поведінки) [7].

В огляді досліджень механізмів мікробіоти, що регулюють стрес, T.G. Dinan і J.F. Cryan (2017) стверджують, що стрес викликає підвищення проникності кишечника, дозволяючи бактеріям та бактеріальним антигенам перетинати епітеліальний бар'єр та активувати імунну відповідь слизової оболонки, що змінює склад мікробіоти і веде до посиленої відповіді системи «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» [5]. Так, вплив стресора викликає суттєві зміни в комплексі мікробіоти, що виявлено за допомогою піросеквенування в дослідженні [13]. Зокрема, відмічено зниження відносного вмісту бактерій роду *Bacteroides* зі збільшенням відносної чисельності роду *Clostridium*.

Ряд досліджень також демонструє істотний вплив кишкових бактерій на когнітивну сферу, що підтверджується в тому числі в осіб з нейродегенеративними розладами (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона) [16].

Мікробіом людини тісно пов'язаний із розвитком і перебігом депресивного стану [15]. При депресивних розладах у складі мікробіоти різко збільшується кількість бактерій родів *Anaerostipes*, *Blautia*, *Clostridium* і зменшується кількість бактерій родів *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*. Зазначимо, що у пацієнтів з депресивним розладом збільшується кількість бактерій з прозапальною дією та зменшується число бактерій, які утворюють коротколанцюгові жирні кислоти. Існують різні шляхи, за допомогою яких цитокіни як сигнальні молекули імунної системи можуть брати участь у патофізіології депресивних станів.

Висновок

За результатами аналізу літературних даних можна зробити висновок, що мікробіом кишечника людини індивідуальний, специфічний і багато в чому залежить від генетичних особливостей. У цілому представлені вище дані свідчать про досить важливу роль компонентів цієї системи, причому кожен із них може претендувати на роль «мозку». Регуляція центральної нервової системи за допомогою мікробіому може бути досягнута за допомогою нейронних, ендокринних, метаболічних та імунологічних механізмів. Вагома роль мікробіоти ШКТ у формуванні імунітету, участь у метаболізмі, забезпеченні організму життєво необхідними речовинами є доведеними. Слід підкреслити двосторонній взаємний зв'язок між кишковою мікробіотою та центральною нервовою системою через прямі та опосередковані шляхи: гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову, імунну та вегетативну нервову системи.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи персоніфікованого дослідження мікробіоти макроорганізму дадуть можливість для профілактики та лікування психічних та психосоматичних розладів з урахуванням корекції мікробіоти, що потребує більш детальних та системних міждисциплінарних досліджень.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Agus A., Planchais J., Sokol H. (2018) Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*, 23(6): 716–724. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
2. Balakumar M., Prabhu D., Sathishkumar C. et al. (2018) Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Eur. J. Nutr.*, 57(1): 279–295.
3. Bested A.C., Logan A.C., Selhub E.M. (2013) Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part I — autointoxication revisited. *Gut Pathog.*, 5(1): 5. doi: 10.1186/1757-4749-5-5.
4. Comai S., Bertazzo A., Brughera M., Crotti S. (2020) Tryptophan in health and disease. *Adv. Clin. Chem.*, 95: 165–218. doi: 10.1016/bs.acc.2019.08.005.
5. Dinan T.G., Cryan J.F. (2017) The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin. North Am.*, 46(1): 77–89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007.
6. Goma E.Z. (2020) Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 113(12): 2019–2040. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7.
7. Finegold S.M., Molitoris D., Song Y. et al. (2002) Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin. Infect. Dis.*, 35 (Suppl. 1): S6–S16. doi: 10.1086/341914.
8. Hosseinfard E.S., Morshedi M., Bavafa-Valenlia K., Saghafi-Asl M. (2019) The novel insight into anti-inflammatory and anxiolytic effects of psychobiotics in diabetic rats: possible link between gut microbiota and brain regions. *Eur. J. Nutr.*, 58(8): 3361–3375.
9. Marchenko A.V., Loban G.A., Petrushanko T.O. et al. (2020) The effect of the psycho-emotional stress on the state of microbiota of the gingival sulcus. *Світ медицини та біології*, 3(73): 69–74. doi: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-74-77.
10. Morshedi M., Saghafi-Asl M., Hosseinfard E.S. (2020) The potential therapeutic effects of the gut microbiome manipulation by synbiotic containing *Lactobacillus plantarum* on neuropsychological performance of diabetic rats. *J. Transl. Med.*, 18(1): 18.
11. Morshedi M., Valenlia K.B., Hosseinfard E.S. et al. (2018) Beneficial psychological effects of novel psychobiotics in diabetic rats: the interaction among the gut, blood and amygdala. *J. Nutr. Biochem.*, 57: 145–152.
12. Moser G., Fournier C., Peter J. (2018) Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med. Wochenschr.*, 168(3–4): 62–66. doi: 10.1007/s10354-017-0592-0.
13. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E. et al. (2015) Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.*, 277: 32–48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.
14. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. (2017) Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.*, 15(1): 73. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y.
15. Starovoitova S. (2018) Probiotics as a remedy against stress. *Eurasian J. Applied Biotechnol.*, 2: 1–11.
16. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M. et al. (2019) The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.*, 99(4): 1877–2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018.

The impact of the gut microbiome on human psychological state

V.V. Bati, L.M. Bugyna, G.M. Koval

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Abstract. *The purpose:* to analyze some assumptions regarding the likely impact of the microbiome on the psychological state of a person on the basis of the latest foreign and domestic studies of the microbial composition of the macroorganism and the normobiota as a whole. **Results.** The state of human health depends on nutrition, as the most important factor regulating human microbiota. Depressive symptoms are triggered by increased consumption of foods high in fat and sugar and are the long-term consequences of these un-

healthy eating habits. Microbial changes caused by poor nutrition can provoke and exacerbate depressive symptoms. At the same time, adjusting nutrition, on the contrary, can prevent the development of depression. Gut microbiota produces a wide range of compounds that are important for the body: all major neurotransmitters, including serotonin, cytokines, tryptophan, and short-chain fatty acids. Serotonin deficiency is considered a significant causal factor in the development of anxiety, affective disorders and stress. Inflammation, oxidative stress, intestinal microbiome, epigenetic modifications and neuroplasticity are considered among the

main neurobiological pathways of the formation of mental disorders. In the context of nutraceutical intervention, omega-3 fatty acids, folate, S-adenosylmethionine, N-acetylcysteine, and probiotics are considered promising for future research. **Conclusion.** A two-way relationship between the gut microbiome and the central nervous system has been established through direct and indirect pathways: the hypothalamic-pituitary-adrenal system, the immune system, and the autonomic nervous system.

Key words: microbiome, stress, depression, tryptophan, serotonin.

Відомості про авторів:

Баті Вікторія Віталіївна — кандидат біологічних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. orcid.org/0000-0002-7799-9655

Бугина Лариса Михайлівна — кандидат біологічних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. orcid.org/0000-0001-5950-5116

Коваль Галина Миколаївна — доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. orcid.org/0000-0002-0623-2326

Адреса для кореспонденції:

Баті Вікторія Віталіївна
88000, Ужгород, пл. Народна, 3
E-mail: victoria.bati@uzhnu.edu.ua

Information about the authors:

Bati Viktoriia V. — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology with Courses of Infectious Diseases of the Medical faculty of the Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. orcid.org/0000-0002-7799-9655

Bugyna Larysa M. — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology with Courses of Infectious Diseases of the Medical faculty of the Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. orcid.org/0000-0001-5950-5116

Koval Galina M. — Doctor of Medicine, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology with Courses of Infectious Diseases of the Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. orcid.org/0000-0002-0623-2326

Address for correspondence:

Viktoriia Bati
88000, Uzhhorod, Narodna Sq., 3
E-mail: victoria.bati@uzhnu.edu.ua

Надійшла до редакції/Received: 29.07.2022

Прийнято до друку/Accepted: 15.08.2022