



ПСИХОБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ – СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ПОИСКОВЫЙ ОБЗОР

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

COELHO, Taiane¹, KERPEL, Raquel²

COELHO, Taiane. KERPEL, Raquel. **Психобиотики в лечении депрессии: новый взгляд на психическое здоровье – систематический поисковый обзор.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Год. 07, изд. 05, Том. 01, стр. 125-152. Май 2022 г. ISSN: 2448-0959, Ссылка для доступа: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/питание/психобиотики>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/ru/118840

СВОДКА

Большое депрессивное расстройство (БДР) — это многофакторное психическое расстройство, обычно лечится антидепрессантами. Симптомы, вызванные самой депрессивной симптоматикой, и побочные эффекты, вызванные лекарствами, являются одними из факторов, отрицательно влияющих на приверженность к фармакологическому лечению. В настоящее время, после того как пробиотики продемонстрировали психотропные эффекты, научная сфера активизировала усилия, чтобы понять, служат ли пробиотические добавки средством лечения психических расстройств. Таким образом, в настоящем исследовании сформулирован следующий вопрос: можно ли считать психобиотики (пробиотики) средством лечения Большого депрессивного расстройства? Цель: ответить на главный вопрос посредством обзора исследований, в которых психобиотики добавлялись с целью лечения Большого

¹ Окончил в области питания; Сертификация в области пищевой психиатрии (INCCOR-RJ). ORCID: 0000-0002-1588-5679.

² Советник. Дипломированный диетолог; Кандидат наук в области коллективного здоровья; Магистр метаболизма и диетологии; Профессор в области диетологии. ORCID: 0000-0002-7556-2548.



депрессивное расстройство . Методология: для этого обзора был разработан систематический поиск, где в течение сентября 2021 года поиски проводились в базах данных; *Pubmed*, *Google Scholar* и *Scielo* с использованием дескрипторов «*probiotics AND depression AND dysbiosis*» на английском и португальском языках и фильтров для отбора исследований, опубликованных в период с 2005 по 2021 год. После выбора материалов дубликаты были обработаны в *EndNote*, а Методологическое качество рандомизированных исследований оценивали с помощью инструмента *Risk of Bias-2* (ROB 2). Результаты: предпочтение было отдано 10 исследованиям; доклинический (n=4), рандомизированный (n=5) и открытый пилотный (n=1), которые соответствовали критериям включения и показали значимые результаты по шкале депрессии по психиатрическим шкалам; продемонстрировав снижение ангедонии, когнитивной реактивности и бессонницы у больных с диагнозом Большое депрессивное расстройство, кроме того, отмечены существенные изменения факторов, которые могут быть связаны с патогенезом депрессии, таких как дисбиоз, воспалительное состояние на фоне снижение воспалительных биомаркеров. Заключительные соображения: по результатам обзора данных получен следующий ответ на наводящий вопрос: психобиотики можно обозначить как средство для лечения Большое депрессивное расстройство. Однако из-за необходимости лучшего понимания оси кишечник-мозг и механизмов действия психобиотиков добавки рекомендуются в качестве дополнительной терапии к антидепрессантам. Поэтому следует проводить исследования с более крупными выборками и более длительными периодами вмешательства.

Ключевые слова: большое депрессивное расстройство, пробиотики, дисбактериоз.

1. ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирная организация здравоохранения (OMS, 2020 г.) около 300 миллионов человек во всем мире страдают депрессивными расстройствами. Это заболевание преобладает у мужчин (от 5 до 12%) и женщин (от 10 до 25%),



занимает второе место по бремени болезней, наносящих большой ущерб в экономической и социальной сфере, а также в области здравоохранения (MOTTA; MORÉE; NUNES, 2017; ZALAR; HALSBERGER; PETERLIN, 2018).

Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам-5 (DSM-V), БДР диагностируется, когда у человека в течение 2 недель наблюдается не менее 5 из следующих симптомов: депрессивное настроение, ангедония, чрезмерное чувство вины, суицидальные настроения. мышления, изменения аппетита и сна, заторможенность психомоторного развития, отсутствие концентрации внимания и утомляемость. Среди этих критериев должны присутствовать ангедония или депрессивное настроение (или оба), чтобы их можно было рассматривать для постановки диагноза (BAPTISTA, 2018).

При постановке диагноза первым вариантом лечения считается применение антидепрессантов, однако у 30–40% пациентов не наблюдается значительного ответа, а у 60–70% не наблюдается ожидаемой ремиссии заболевания (YUAN et al., 2020). Кроме того, пациенты также часто отказываются от фармакологического лечения из-за побочных эффектов и трудностей в соблюдении режима (IBANEZ et al., 2014). Помимо других причин, препятствиями для соблюдения режима лечения также являются социальная стигматизация, нехватка ресурсов и квалифицированных специалистов (OMS, 2020 г.).

В результате поиск новых методов лечения вызвал отклик у исследователей, укоренившихся термин «кишечно-мозговая ось» в научном языке. Механизмы этой оси широко изучались после результатов исследований, которые показали, что кишечник и мозг имеют двунаправленную связь и сложную структуру, которая связывает центральную нервную систему с энтеральной нервной системой и множеством метаболических, воспалительных и эндокринных путей. Поэтому можно предположить, что в этих «основных путях» есть ряд факторов, которые необходимо изучить (KONTUREK; BRZOZOWSKI; KONTUREK, 2011; MAYER, 2011).

RC: 118840

Доступно в: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/питание/психобиотики>



Пока понятно, что в рамках этой связи кишечная микробиота является одним из основных промежуточных факторов. Этот факт делает приоритетным для лечения понимание того, как кишечные микробы генерируют сигналы по нескольким путям. Кроме того, также важно учитывать, что существуют различия в составе микробиоты между отдельными людьми и в разных клинических популяциях. Таким образом, модулирование и трансплантация микробиоты являются обсуждаемыми альтернативами лечения психических заболеваний и расстройств (BERCIK; COLLINS; VERDU, 2012; DORÉ *et al.*, 2013; SMITS *et al.*, 2013).

Однако кишечная микробиота сложна и включает около 100 триллионов живых микроорганизмов, состав которых относительно стабилен на протяжении всей жизни. Этот состав, хотя и «стабильный», может подвергаться изменениям, называемым «состоянием дисбактериоза», дисбалансу, часто связанному с рядом заболеваний (FORSYTHE *et al.*, 2010; RODRÍGUEZ *et al.*, 2015). Считается, что на это состояние (дисбактериоз) влияет несколько факторов. Согласно David *et al.* (2014) и Wu *et al.* (2011) диета является одним из них, а Goodrich *et al.* (2014) рассматривают генетику, Yatsunenکو *et al.* (2012) возраст, O'mahony *et al.* (2009) и Werbner *et al.* (2019) стресс, а Markle *et al.* (2013) влияние различных половых гормонов.

Следовательно, с целью восстановления баланса микробиоты пробиотики стали экспоненциально изучаться. В исследованиях также использовалось использование пребиотиков, поскольку пребиотики и пробиотики работают синергично и смягчают присутствие вредных бактерий в кишечнике, обеспечивая важные корректировки (VARAVALLO; THOMÉ; THESHIMA, 2008; TSAI *et al.*, 2019).

В последнее время в области психиатрии пробиотики также стали предметом исследований после того, как было доказано, что они производят «психотропные эффекты», и по этой причине они были концептуализированный как психобиотики: «живой организм, который при попадании в организм в адекватных количествах, приносит пользу здоровью пациентов, страдающих



психическими заболеваниями» (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013; DINAN; CRYAN, 2016).

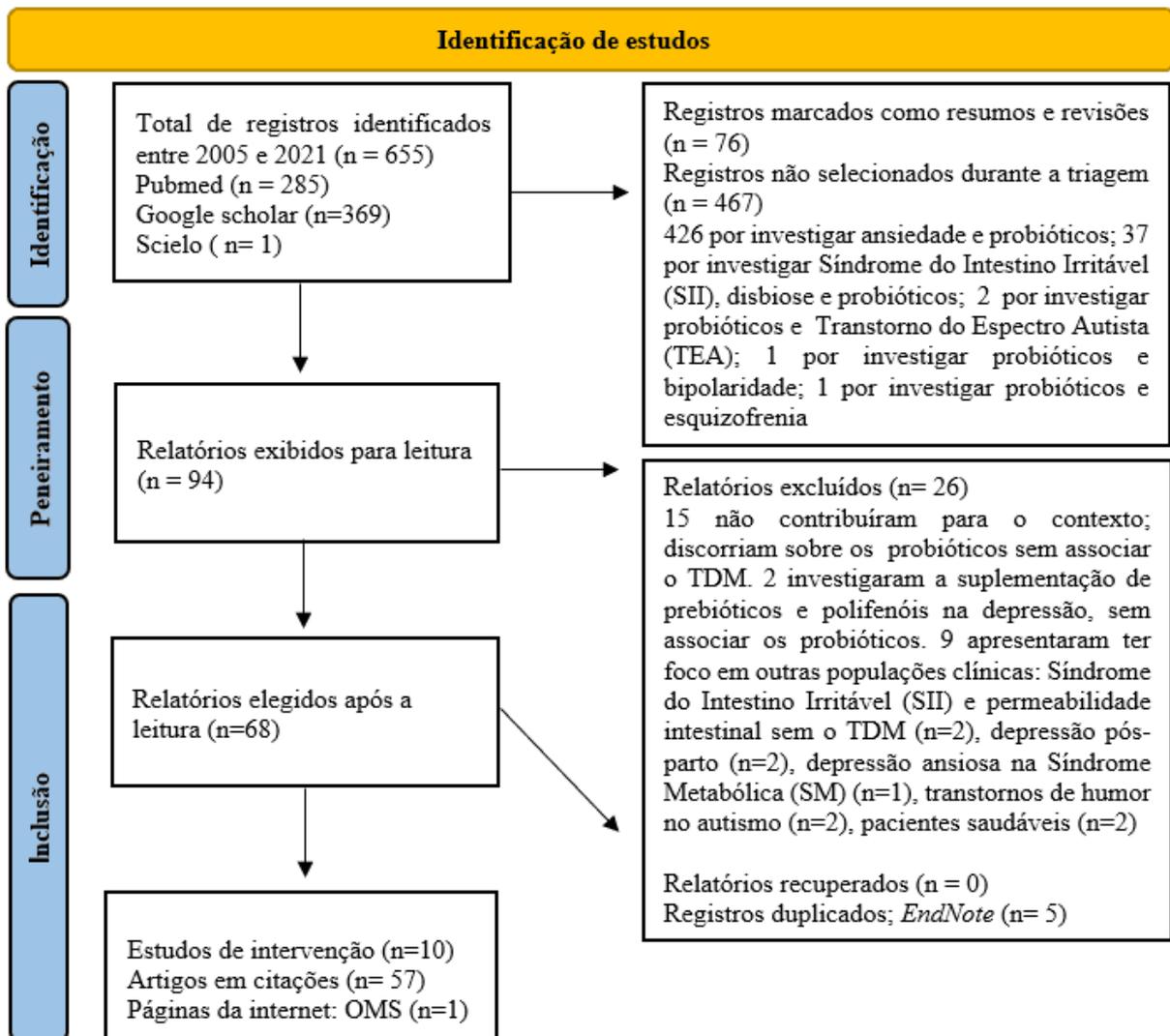
Ввиду углубления поиска психобиотиков наблюдается, что в обзорных статьях чаще сообщалось о доклинических исследованиях, и по-прежнему мало обзоров исследований, которые проводились на людях с диагнозом БДР (BERCIK; COLLINS; VERDU, 2012; CRYAN; O'MAHONY, 2011; HUANG; WANG; HU, 2016; LIU; WALSH; SHEEHAN, 2019; YONG *et al.*, 2020). Таким образом, новые обзоры, анализирующие методологическое качество самых последних исследований, жизненно важны для этой растущей области исследований.

Таким образом, настоящее исследование сформулирован следующий вопрос: можно ли считать психобиотики средством лечения Большое депрессивное расстройство? Поэтому была определена цель: ответить на главный вопрос посредством обзора исследований, в которых психобиотики добавлялись с целью лечения большого депрессивного расстройства. Эти добавки назначаются как в адьювантной форме антидепрессантов, так и в автономной форме (то есть без сочетания добавок с какими-либо антидепрессантами).

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это систематический поисковый обзор (FERENHOF; FERNANDES, 2016). В котором данные были собраны с начала до конца сентября 2021 года через три базы данных: *Pubmed*, *Google Scholar* и *Scielo*, где использовались фильтры для выбора исследований, опубликованных в период с 2005 по 2021 год. 2021, и условия, предоставленные Дескрипторы медицинских наук (DeCS/MeSH), на английском языке: *probiotics AND depression*, *probiotics AND depression AND dysbiosis*, а также на португальском языке: *probióticos e depressão*, *probióticos e depressão e disbiose*. Этапы этого процесса были описаны в блок-схеме (Изображение 1) ниже.

Изображение 1. Схема поиска по блок-схеме (PRISMA 2020)



Источники: этапы блок-схемы были изначально детализированы авторами этого обзора. Посетите, чтобы узнать больше о блок-схеме PRISMA: PAGE, J. Matthew, et al. Заявление PRISMA 2020: обновленное руководство по составлению отчетов о систематических обзорах. Версия системы, том. 10, нет. 89, апр. 2021. Доступно по адресу: <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4> Дата обращения: 01.09.2021. Ссылка на блок-схему доступа: <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>



2.1 ПОДРОБНОСТИ ПОИСКА И ИЗВЛЕЧЕНИЯ ДАННЫХ

После обысков было выявлено в общей сложности 655 статей, из которых 94 статьи были отобраны для чтения, так как содержали актуальную информацию. Среди них 26 были исключены, так как они не способствовали теоретическому развитию и исследовали использование пробиотиков без ассоциации Большое депрессивное расстройство. Наконец, были отобраны 68 материалов, представленных на португальском (n=65), английском (n=2) и испанском (n=1) языках. Из них 10 интервенционных исследований способствовали извлечению данных, а методологическое качество 5 из них (рандомизированных) оценивалось с использованием инструмента *Risk of Bias-2* (ROB-2; предоставляется бесплатно *Cochrane* организацией. Вскоре после этого в базе данных *SCI Journal (Science Journal Impact Factor)* был проверен Импакт-Фактор (ИФ) журналов, опубликовавших выбранные исследования (как показано в Таблица 3).

Перед тем, как 10 исследований были признаны приемлемыми, были определены следующие критерии включения: полнотекстовая презентация, анализ эффектов пробиотических добавок у людей или грызунов, обоих полов, взрослых и пожилых людей, диагностировано депрессивное поведение и БДР в соответствии с критериями DSM-IV/V, наконец, были определены как критерия невключения: исследования, в которых анализировались другие психические расстройства (пример: тревога, биполярность).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

С точки зрения новых методов лечения Logan и Katzman (2005) заявили, что добавки с пробиотиками являются обоснованным предложением для исследований, поскольку, с точки зрения их гипотезы, добавки будут служить адъювантной терапией при Большое депрессивное расстройство, поскольку они обладают способностью уменьшают воспалительные реакции, улучшают состояние питания и облегчают окислительный стресс.



Интервенционные исследования на людях и на животных моделях подтверждают это предположение точно так же, как исследования, выбранные для этого обзора, показали эффекты такого рода. В доклинических исследованиях было показано, что существует корреляция между дисбиозом, кишечной проницаемостью и депрессивным поведением (ARSENEAULT-BRÉARD *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2019; QIU *et al.*, 2021). При анализе предполагается, что эта взаимосвязь также включает метаболиты, полученные из микробиоты, и их потенциальное влияние на образование серотонина (5-HT); основной нейротрансмиттер для эмоционального гомеостаза. Пробиотические добавки у крыс оказали влияние на микробиоту кишечника и повысили уровень 5-HT в лобной коре. Эти эффекты могут быть важным вкладом, поскольку депрессивная симптоматика связана с более низкими концентрациями серотонина в этой области мозга (LI *et al.*, 2019). Другие положительные аспекты также наблюдались в эпителии кишечника через белки Зонулин и E-кадгерин, а также в состоянии воспаления из-за снижения провоспалительных цитокинов (ARSENEAULT-BRÉARD *et al.*, 2012; QIU *et al.*, 2021). В дополнение к влиянию на воспалительные пути, регуляция экспрессии генов в рецепторах нервной системы, по-видимому, также способствует антидепрессивному эффекту во время приема добавок. Вид *L. helveticus* MCC1848 отличался модуляцией паттерна экспрессии генов (*Drd3* и *Htr1a*) NAC; область мозга, связанная с вознаграждением, что предполагает восстановление дофаминергической и серотонинергической систем. Однако, поскольку эти данные свидетельствуют о том, что пробиотики могут способствовать лечению, необходимо выяснить, проявляются ли эти эффекты и у людей (MAENATA *et al.*, 2019).

Поддерживая этот поиск, Akkashah *et al.* (2016) были одними из первых, кто вмешался в людей с диагнозом БДР и добился положительных результатов по шкале BDI (Инвентаризация депрессии Бека) после 8 недель приема добавок *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Тем не менее, в этом исследовании пробиотики использовались в качестве дополнительного лечения к антидепрессантам, что представляет собой вероятность того, что эффекты проявятся более чем через



8 недель, если они не будут дополнены лекарством, поэтому продолжительность испытаний следует изучить более тщательно. (ROMIJN *et al.*, 2017).

Напротив, исследователи рассмотрели возможность анализа различных штаммов и временных рамок вмешательства. Кроме того, особое внимание уделяется дополнительному приему витаминов, минералов и пробиотиков, особенно при изменениях настроения (JAMILIAN *et al.*, 2018; OSTADMOHAMMADI *et al.*, 2019). Тем не менее, эта совместная добавка все еще недостаточна для БДР, что приводит к большему интересу к симбиотическим добавкам, поскольку они уже продемонстрировали положительное влияние на микробиоту и психическое здоровье здоровых пациентов (GHORBANI *et al.*, 2018). Тем не менее, Reininghaus *et al.* (2020) подчеркнули, что совместное употребление витаминов и симбиотиков может быть интересным способом лечения депрессии, поскольку в их результатах наблюдалось выраженное влияние на воспалительные и метаболические пути. По мнению авторов исследования, углубление поиска путем анализа метаболических путей может послужить ключом к лучшему пониманию течения заболеваний, взаимосвязи психических расстройств и воспалительных процессов. Как видно из благоприятных последствий для психиатрических шкал и воспалительных биомаркеров, выбранные исследования дают основания для улучшения этой точки зрения (SHANWAN *et al.*, 2019; GHORBANI *et al.*, 2018; MAJEED *et al.*, 2018; REITER *et al.*, 2020; WALLACE; MILEV, 2021).

Результаты доклинических исследований (Таблица 1), рандомизированных испытаний и открытых пилотных испытаний (Таблица 2) представлены ниже.



Таблица 1 – Исследования, в которых проводились вмешательства на животных моделях

Автор/год/страна	Животные/тесты	UFC пробиотики/длительность	Результаты	Группы/плацебо	Конфликт интересов	Ограничения
Arseneault-Breárd <i>et al.</i> (2012) Канада	40 мышей <i>Sprague-Dawley</i> Принудительное плавание, социальное взаимодействие, пассивное уклонение	Probio'Stick <i>L. helveticus</i> <i>B. longum</i> 1 миллиард UFC Разведенный в воде (200 мл) 14 дней	↓ Депрессия ↓ Кишечная проницаемость ↓ IL-1 β цитокин ↑ Социальное взаимодействие	4 группы (n=10) Мальтодекстрин, разведенный в воде (200 мл)	Заявлено, что не содержит	Торакальная хирургия и инфаркт миокарда
Li <i>et al.</i> (2019) Китай	50 мышей <i>Wistar</i> CUMS, принудительное плавание, предпочтение сахарозе	<i>B. longum</i> <i>L. rhamnosus</i> 1 x 10 ⁹ КОЕ Через зонд 28 дней	↓ Депрессия ↑ 5-HT/ТРН2 лобная кора ↓ <i>Firmicutes</i> и <i>Tenericutes</i> ↑ Контроль веса	5 группы (n = 10) Солевой раствор через трубку	Заявлено, что не содержит	Вмешательство микробиоты в модели дополнительной депрессия не анализировалось, были добавлены обычные пробиотики, и в исследовании были распознаны только центральные метаболические признаки.

Maehata	48 мышей <i>C57BL / 6J</i>	<i>L. helveticus</i> MCC1848 1 x 10 ⁹ UFC	↓ Ангедония	3 группы (n=16) Диета без	Заявлено, что не содержит	Была использована животная модель,
---------	-------------------------------	--	-------------	------------------------------	---------------------------	------------------------------------



<i>et al.</i> (2019) Япония	(B6) и ICR Социальное взаимодействие, предпочтение сахарозы, принудительное плавание	Пробиотический препарат был добавлен в составленный рацион (AIN93G) 7 дней		пробиотиков	ит	демонстрирующая легкую депрессию с меньшим физическим стрессом
Qiu <i>et al.</i> (2021) Китай	32 мышей C57BL / 6J Предпочтение сахарозы, принудительное плавание (LP S – инъекция для индукции депрессии)	Lac <i>L. delbrueckii. subsp. bulgaricus</i> 1 x 10 ⁹ UFC Через зонд 7 дней	↓ Депрессия ↓ Дисбактериоз ↓ Кишечная проницаемость ↓ Суперактивация микроглии ↓ TLR4 и NLRP3 ↓ IL-1β цитокин ↑ ZO-1 и E-кадгерин	4 группы (n=8) Физиологическая сыворотка через пробирку	Заявлено, что не содержит	Нет описаний

Источник: оригинальная обработка, организованная авторами обзора.

Надпись: ↑ увеличено, ↓ уменьшено. КОЕ колониеобразующие единицы, 5-HT серотонин, TPH2 триптофангидроксилаза 2, ZO-1 Zonula Occludens-1.

Таблица 2 – Исследования, в которых проводились вмешательства на людях

Автор/год/ страна	Участники/возраст/ диагноз/весы	Дозировка КОЕ/длительность/препарат	Результаты	Группы/п лацебо	Конфликт интересов	Ограничения
-------------------	---------------------------------	-------------------------------------	------------	-----------------	--------------------	-------------



Ghorbani <i>et al.</i> (2018) Иран	40 пациенты 18 – 65 лет TD умеренный HAM-D	Familact H® Симбиотический 2 капсула/день <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> 3x 10 ⁸ , 2 x 10 ⁹ , 2 x 10 ⁸ , 1 x 10 ⁹ UFC 6 недели Препарат: (флуоксетин гидрохлорид) на 10 недель	↓ Депрессия	2 группы (n=20) Стеарат магния	Заявлено, что не содержит	Небольшая выборка, короткий период добавления
Majeed <i>et al.</i> (2018) Индия	40 пациенты 20 – 65 лет БДРPHAM-D, MADRS, CES-D	LactoSpore® 1 капсула/день. <i>coagulans</i> MTCC 5856 (споры) 2 x 10 ⁹ UFC90 днейПрепарат: не используется	↓ Депрессия↓ Бессонница↓ Симптомы СРК↓ Миелопероксидаза	2 группы (n=20) Идентичная таблетка без пробиотика	Заявлено, что эта работа спонсировалась и поддерживалась Sabinsa Corporation NJ 08520, USA.	Небольшой образец

Chahwan <i>et al.</i> (2019) Австралия	71 пациент Легкая/умеренная и тяжелая TD 18 лет + MINI, BDI-II, DASS-21 BAI, LEIDS-R	Ecologic® Barrier 2 пакетика порошка/день <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. casei</i> , <i>L.</i>	↓ Депрессия ↓ Когнитивная реактивность	2 группы (n=34 пробиотик, n=37 плацебо) Кукурузный крахмал и мальтодекстрин	Заявлено, что не содержит	Высокий уровень отсева можно объяснить еженедельными посещениями. В пост-испытании (неделя 9) участники отсутствовали
---	---	--	--	--	---------------------------	---



		<i>salivarius</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. lactis</i> W58, 1 x 10 ¹⁰ UFC 8 недель Препарат: не используется				ли
Reininghaus <i>et al.</i> (2020) Австралия	61 пациенты 18 – 75 лет БДР HAM – D, BDI-II, SCL-90	OMNi-BiOTiC® STRESS симбиотический 1 пакетик порошка/день <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. lactis</i> ≥ 2,5 x 10 ⁹ UFC Добавлен D-Биотин (125 мг) 28 дней Лекарство: обычные антидепрессанты участников	↓ Депрессия ↑ Регуляция пути IL-17 ↑ Регуляция метаболических путей (KEGG) ↑ <i>R. gaurvreauii</i> и <i>Coprococcus</i>	2 группы (n=28 пробиотики, n=33 плацебо) Идентичный напиток без пробиотика, с добавлением биотина по этическим соображениям.	Заявлено, что не содержит	Небольшая выборка, курильщики между двумя группами, короткий период приема добавок и больничная диета могли повлиять на результаты. Был разрыв; первоначальное распределение (n=82)



Reiter et al. (2020) Австрия	61 пациент 18 – 75 лет БДР HAM – D, BDI-II, SCL-90	OMNi-BiOTiC® STRESS симбиотический 1 пакетик порошка/день <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. lactis</i> ≥ 2,5 × 10 ⁹ UFC 4 недель Лекарство: обычные антидепрессанты участников	↓ Депрессия ↓ IL-6 цитокин	2 группы (n=28 пробиотики, n=33 плацебо) Идентичный напиток без пробиотика, с добавлением биотина по этическим соображениям.	Заявлено, что не содержит	Влияние различных лекарств, короткий период приема добавок, возрастные и гендерные различия участников могут влиять на микробиоту. Был разрыв; первичное распределение (n=82)
Wallace и Milev et al. (2021) Канада	10 пациент 18 – 75 лет БДР CAN-BIND, MADRS, QIDS-SR16, SHAPS	CEREBIOME® 1 пакетик порошка/день <i>B. longum</i> , <i>L. helveticus</i> 3 × 10 ⁹ UFC 8 недель Препарат: не используется	↓ Депрессия ↓ Ангедония ↑ Акачество сна	Не было группы плацебо	Заявлено, что не содержит	Небольшая выборка, 70% были женщинами, короткий период приема добавок и метод не был слепым без группы плацебо.

Источник: оригинальная обработка, организованная авторами обзора.

Надпись: ↑ увеличено, ↓ уменьшено. Во всех исследованиях на людях отбирали представителей обоих полов мужчин ♂ и женщин ♀.

Подразделения формирования колоний UFC. СРК синдром раздраженного кишечника. Шкалы: ВАИ Инвентарь Бека Инвентарь, BDI Инвентаризация депрессии Бека, CAN-BIND Канадская сеть по интеграции биомаркеров

RC: 118840

Доступно в: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/питание/психобиотики>



депрессии, CES-D Шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований, HAM-D Рейтинговая шкала Гамильтона для депрессии, LEIDS-R Индекс чувствительности к Лейденской депрессии - Пересмотренная, Шкала оценки депрессии MADRS – Montgamarey – Asberg, Мини-международное нейropsychиатрическое интервью MINI, QIDS-SR16 Быстрый перечень симптоматики депрессии, Шкала оценки симптомов SCL-90-90-R-SCL-Revisited, Шкала удовольствия SHAPS Снейта-Гамильтона.

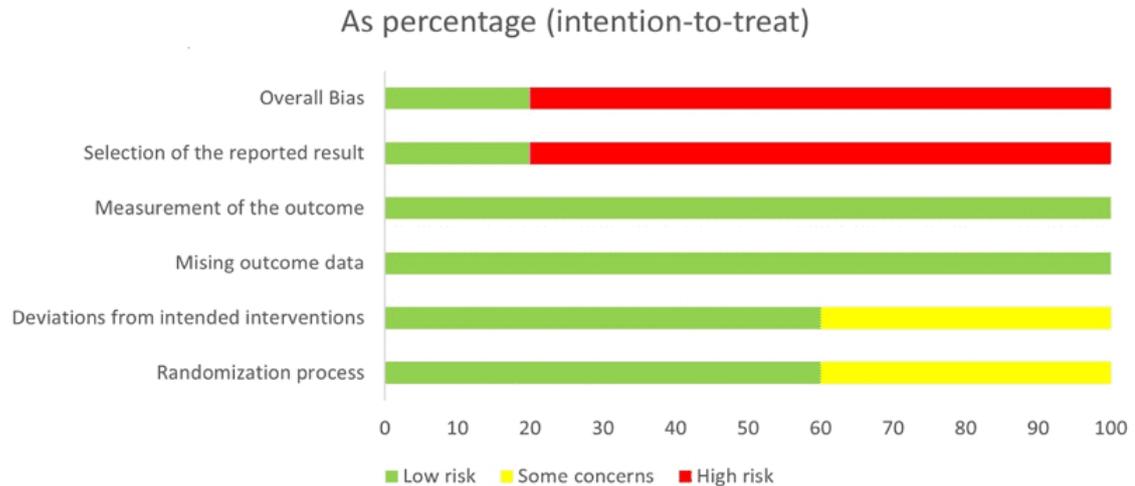
В соответствии с извлечением данных был проведен оценочный анализ риска систематической ошибки рандомизированных исследований в 5 областях инструмента ROB-2 (Изображение . 2), в результате чего был представлен график (Изображение 2.1) ниже.

Изображение 2 – Анализ риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5
	1	Ghorbani (2018)	Symbiotic	Placebo	NA	1	+	+	+	+	+
	2	Majeed (2018)	Probiotic	Placebo	NA	1	+	+	+	+	-
	3	Chahwan (2019)	Probiotic	Placebo	NA	1	+	+	+	+	-
	4	Reininghaus (2020)	Symbiotic	Placebo	NA	1	!	!	+	+	-
	5	Reiter (2020)	Symbiotic	Placebo	NA	1	!	!	+	+	-

Источник: оригинальные результаты, полученные в результате оценочного анализа авторов данного обзора. Доступ к дополнительным сведениям об инструменте Risk of Bias-2 (ROB-2): STERNE, Jonathan A.C., et al. RoB 2: пересмотренный инструмент для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях. БМЖ, том. 366, нет. I4898, авг. 2019. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.1136/bmj.I4898> Дата обращения: 06.11.2021. Ссылка для скачивания инструмента: <https://www.riskofbias.info/> Подписи: намерение лечить: Идентификатор исследования: эксперимент (дополнение) x компаратор (плацебо): 5 доменов (D). Цвета: красный; высокий риск смещения, желтый; некоторые проблемы, зеленый; никаких рисков.[/caption]

Изображение 2.1 – Проценты риска систематической ошибки на графике



Источник: оригинальные результаты, полученные в результате оценочного анализа авторов данного обзора. Доступ к дополнительным сведениям об инструменте Risk of Bias-2 (ROB-2): STERNE, Jonathan A.C., et al. RoB 2: пересмотренный инструмент для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях. БМЖ, том. 366, нет. 14898, авг. 2019. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.1136/bmj.14898> Дата обращения: 06.11.2021. Ссылка для скачивания инструмента: <https://www.riskofbias.info/> Подпись: темы графиков: в процентах (намерение лечить): общая систематическая ошибка, выбор результата, измерение результата, пропущенные результаты, отклонения от предполагаемого вмешательства, процесс рандомизации. Цвета: красный; высокий риск смещения, желтый; некоторые проблемы, зеленый; никаких рисков. [caption]

Далее 10 выбранных исследований и их вмешательства (отмеченные X) представлены вместе и в хронологическом порядке.

Таблица 3 – Вмешательства, примененные в наборе исследований

N	Автор/год	Название, журнал/страна, журнал: Импакт-Фактор (ИФ)	Пробиотики	Антидепрессант	Пребиотики	Витамины	Побочные эффекты



I	Arseneau It-Breárd <i>et al.</i> (2012)	Combination of <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 and <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. Канада. Br J Nutr. ИФ – WSG: 3.334, Индекс Н: 188, ИФ – Scopus: 4.105	X				
II	Li <i>et al.</i> (2019)	Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. Китай. Neurogastroenterol Motil. ИФ – WSG: 3,008, Индекс Н: 42, ИФ – Scopus: 3,65	X		X		



II I	Maehata <i>et al.</i> (2019)	Heat- killed <i>Lactobacill</i> <i>us helveticus</i> strain MCC1848 confers resilience to anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice. Япония. Biosci Biotech Bioch. ИФ – WSG: 1.516, Индекс H: 116, ИФ – Scopus: 1,986	X				
---------	------------------------------------	---	---	--	--	--	--

IV	Qiu <i>et</i> <i>al.</i> (2021)	<i>Lactobacillus</i> <i>delbrueckii</i> alleviates depression-like behavior through inhibiting toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in mice. Китай. Ann Transl Med. ИФ – WSG: 3.297, Индекс H: 48, ИФ – Scopus: н/о	X				
V	Ghorbani <i>et al.</i> (2018)	The Effect of Synbiotic as a Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. Иран. Arch	X	X	X		X



		Neurosci. ИФ – н/о					
VI	Majeed <i>et al.</i> (2018)	<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. Индия. Food Nutr Res. ИФ – WSG: 0,756, Индекс Н:24, ИФ – Scopus:1.259	X				
VII	Chahwan <i>et al.</i> (2019)	A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. Австралия. J Affect Disord. ИФ – WSG: 3.892, Индекс Н: 188, ИФ – Scopus: 5,104	X				X

VIII	Reininger <i>et al.</i> (2020)	PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. Австрия. Nutrients. ИФ – WSG: 4.546, Индекс Н: 115, ИФ – Scopus: 5,929	X	X	X	X	
IX	Reiter <i>et al.</i> (2020)	Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies	X	X	X	X	



		Probiotic in Major Depressive Disorder- Preliminary Results of the PROVIT Study. Австрия. Nutrients. ИФ – WSG: 4.546 , Индекс H: 115, ИФ – Scopus: 5,929					
X	Wallace и Milev (2021)	Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study. Канада. Front Psychiatry. ИФ – WSG: 4.157, Индекс H: <i>n/o</i> , ИФ – Scopus: 7.864	X				

*Источник: оригинальная обработка, организованная авторами обзора.
Заголовок: Импакт-фактор FI, индекс H – Google Scholar, н/о не определено, WSG*

4. ДИСКУССИЯ

По данным Всемирная организация здравоохранения (OMS, 2020 г.), депрессивное расстройство было представлено как тревожное состояние в 21 веке, поскольку оно отражает рост числа самоубийств. Научная сфера постоянно обращалась к этой теме и активизировала усилия по разработке новых методов лечения, которые могут способствовать улучшению симптомов депрессии за счет модуляции кишечника (KELLY *et al.*, 2016; YONG *et al.*, 2020).

Однако в литературе преобладают доклинические исследования, дополняющие психобиотики, и получены значительные результаты по дисбиозу, кишечной проницаемости и нейрохимии головного мозга (ARSENEAULT-BRÉARD *et al.*, 2012; CRYAN; O'MAHONY, 2011; LI *et al.*, 2019; MAENATA *et al.*, 2019; QIU *et al.*, 2021; YONG *et al.*, 2020). К счастью, этот сценарий меняется, и исследования на людях все чаще поощряются, признавая, что пробиотики приносят пользу



микробиоте и множественным эндокринным, воспалительным и нервным путям. Однако эта гетерогенность действия требует более глубокого понимания «микробиома кишечно-кишечно-мозговой системы» (DINAN; CRYAN, 2016; CRYAN; O'MAHONY, 2011; NEMARAJATA; VERSALOVIC, 2013).

Различные результаты по биомаркерам и баллам по психиатрическим шкалам подтверждают это утверждение, поскольку становится ясно, что механизмы действия различаются в зависимости от пола и вида пробиотика с добавками. На сегодняшний день наиболее изученными механизмами являются бактерии родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, которые, как показано, в значительной степени безопасны, в том числе при лечении депрессивных расстройств (IVANOV; HONDA, 2012; VIZCAÍNO *et al.*, 2016; ZAWISTOWSKA-ROJEK; TYSKI, 2018).

Однако диета и факторы питания также имеют значение в этом исследовании (DASH *et al.*, 2015; HOLSCHER, 2017; LEDOCHOWSKI *et al.*, 2000; LIU; CAO; ZHANG, 2015; SUZUKI, 2020; SKONIECZNA-ŻYDECKA *et al.*, 2018). Согласно Logan и Katzman (2005), улучшение состояния питания и усиление противовоспалительных эффектов имеют важное значение для достижения большего успеха в облегчении симптомов депрессии.

В связи с этим стоит отметить, что совместное добавление симбиотика и витамина B7 (D-биотин) продемонстрировало способность регулировать как метаболические, так и воспалительные пути, а также благотворно влиять на кишечную микробиоту пациентов с БДР. Кроме того, результаты этого совместного приема показали увеличение концентрации *Ruminococcus gauvreauii* и *Coprococcus*; которые преимущественно связаны с повышением качества жизни, однако не оказывают никакого влияния на кишечную проницаемость. Тем не менее, учитывая результаты, Reininghaus *et al.* (2020) пришли к выводу, что существует важная связь между качеством диеты, микробиотой кишечника и психическим здоровьем, что побудило новые исследования включать анализ метаболических путей наряду с исследованиями воспалительных путей.

RC: 118840

Доступно в: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/питание/психобиотики>



На сегодняшний день наибольший интерес представляет понимание мозговой активности и воспалительных реакций при дисбиозе и психических расстройствах (LEVY *et al.*, 2017; TILLISCH *et al.*, 2013; TRAN *et al.*, 2019). Считается, что провоспалительные цитокины играют важную роль в патогенезе депрессии, и при этом особое внимание уделяется интерлейкину-6 (ИЛ-6). Напротив, ответы иммунной системы осуществляются каскадно и охватывают широкое системное взаимодействие, поэтому необходимы дополнительные исследования подтипов воспаления при разных степенях депрессии (REITER *et al.*, 2020). Соответственно, важно распространить анализ на другие типы пробиотических штаммов и наблюдать за целостностью врожденных иммунных ответов, поскольку это также требует тщательного изучения (MAJEED *et al.*, 2018).

Как пребиотические, так и пробиотические добавки продемонстрировали способность воздействовать на иммунитет и различные заболевания (DIDARI *et al.*, 2015; SLAVIN, 2013; VIZCAÍNO *et al.*, 2016; ZALAR; HALSBERGER; PETERLIN, 2018). Таким образом, в этих добавках необходимо учитывать различия микробиоты каждого человека. Например, у пациентов с депрессией обычно обнаруживается «депрессивная микробиота» с преобладанием бактерий из филума *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*. Это разнообразие, составляющее микробиоту, стимулировало таксономический анализ резидентных кишечных бактерий из разных клинических популяций, чтобы сравнить их и понять их реакции (GOODMAN *et al.*, 2011; NEISH, 2009; SARTOR, 2008; ZHENG *et al.*, 2016)).

В конце концов, есть исследования, которые выявляют различия в микробиоте во время приема пробиотических добавок. Shahwan *et al.* (2019) в своем исследовании проанализировали различия в составе микробиоты между лицами, у которых диагностирована легкая, умеренная и тяжелая депрессия, и показали, что между ними нет достоверной разницы, тогда как при сравнении между недепрессивными и депрессивными лицами преобладание *Ruminococcus gnavus* у лиц с диагнозом тяжелая депрессия. В этом



исследовании побочные эффекты, такие как тошнота и сонливость, также наблюдались во время приема *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Как и в этом, в другом исследовании также были описаны побочные эффекты у субъектов в группе плацебо и пробиотиков, несмотря на это, в обоих исследованиях была достигнута хорошая приверженность лечению (SHANWAN *et al.*, 2019; GHORBANI *et al.*, 2018). По сравнению с исследованием Majeed *et al.* (2018) добавление *Bacillus coagulans* MTCC 5856 не вызывало побочных эффектов и ослабляло именно желудочно-кишечные симптомы и бессонницу у пациентов с диагнозом БДР и синдромом раздраженного кишечника.

Столкнувшись с этой проблемой, важно подчеркнуть, что желудочно-кишечные симптомы обычно возникают при нарушениях кишечной микробиоты и при психических расстройствах. И, следовательно, эта взаимосвязь привлекла внимание исследователей к дополнению симбиотиками здоровья в целом (CARDING *et al.*, 2015; MAJEED *et al.*, 2018; O'HARA; SHANAHAN, 2006). Пробиотики и симбиотики уже продемонстрировали положительное влияние на психическое здоровье, воспалительные реакции и желудочно-кишечные симптомы, связанные с БДР (GHORBANI *et al.*, 2018; MAJEED *et al.*, 2018; REININGHAUS *et al.*, 2020; REITER *et al.*, 2020).

Однако в этом обзоре исследования, которые дополняли симбиотики и улучшали воспалительные пути, поддерживали традиционные психотропные препараты их участников (REININGHAUS *et al.*, 2020; REITER *et al.*, 2020). Так, из шести исследований на людях только три показали действие пробиотиков в их автономной форме, то есть без применения лекарств (SHANWAN *et al.*, 2019; MAJEED *et al.*, 2018; WALLACE; MILEV, 2021). Среди них одно из самых последних исследований проанализировало влияние пробиотиков на 10 пациентов, ранее не принимавших антидепрессанты. Так, Wallace и Milev (2021) получили положительные результаты по депрессивной симптоматике в течение 4-8 недель, однако при дизайне этого исследования участники оставались неслепыми, а группы плацебо для сравнений не было.



Однако необходимо учитывать, что, несмотря на полученные результаты, большинство исследований не зависят от выбора режима введения; будь то с лекарствами или без них, описаны ограничения и представлены риски систематической ошибки. Этот факт предлагает новые исследования с более продуманным дизайном исследований и более глубокое понимание системы связи и реагирования оси кишечник-мозг. В конце концов, возможно, пока что исследования представили лишь верхушку «*iceberg*», которая еще какое-то время будет занимать научное поле, но в некотором роде уже выявила многообещающие перспективы в области пищевой психиатрии (GRENHAM *et al.*, 2011; SARRIS *et al.*, 2015).

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ СООБРАЖЕНИЯ

Согласно обзору данных и ссылкам, приведенным в этом исследовании, можно взглянуть на главный вопрос: «Можно ли считать психобиотики средством лечения Большое депрессивное расстройство?» И в заключение: исследования показывают, что психобиотики могут быть назначены для лечения Большое депрессивное расстройство, поскольку психотропные эффекты, при которых они производят, были эффективны в снижении депрессивных симптомов пациентов в течение 4-8 недель, как это наблюдалось в результатах психиатрических шкал. утверждены для этого анализа.

В дополнение к депрессивным симптомам были одновременно оптимизированы другие важные факторы для восстановления психического здоровья, такие как качество сна и снижение воспалительных реакций, которые стали выделяться в рамках темы, породив науку о том, что гипотеза о внешнем виде должна быть подтверждена. так что это лечение может быть сделано возможным. Поэтому важно учитывать добавки: у каждого человека есть различия в микробиоте, в то же время состав кишечной микробиоты тесно связан с воспалительными реакциями. Тем не менее, возможно, что различные подтипы воспаления не проявляются при анализе одного воспалительного биомаркера, что, следовательно, уместно использовать эти перспективы для



будущих исследований, поскольку регуляция воспалительного состояния имеет последствия как одна из пути доступа для облегчения депрессивных симптомов. Исходя из этого, важность охвата исследований, оценивающих воспалительные и метаболические пути перед лицом факторов питания, связана с этим направлением мысли, поскольку, согласно имеющимся данным, более глубокий взгляд на этот аспект также может быть важен для дальнейших дискуссий.

Кроме того, научная область заявляет, что необходимо более глубокое понимание оси кишечник-мозг и механизмов действия различных пробиотических штаммов, поэтому добавление психобиотиков рекомендуется в качестве адъювантной терапии антидепрессантами.

Наконец, благодаря извлечению данных и оценочному анализу методологического качества рандомизированных исследований, проведенному в этом обзоре, были формализованы следующие руководящие принципы для последующих исследований: методологический дизайн должен быть лучше спланирован, чтобы будущие исследования имеют меньший риск систематической ошибки в областях: общая систематическая ошибка, выбор результатов, отклонения в предполагаемом вмешательстве и процесс рандомизации. Кроме того, ввиду описанных ограничений, важно, чтобы в будущих исследованиях проводились вмешательства с более длительными периодами тестирования, на больших выборках, с учетом добавления психобиотиков в адъювантной и автономной форме, чтобы стало возможным различать эффекты Пробиотики и эффекты антидепрессантов. Потому что, учитывая улучшение исследований, вполне вероятно, что в рамках дискуссий о психическом здоровье будет зажжено больше света, и, таким образом, знания, полученные до сих пор по оси кишечник-мозг, будут становиться все более ясными.



ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

AKKASHEH, Ghodarz *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**, Estados Unidos, vol. 32, n.3, p.315-20, mar. 2016. Disponível em: doi:10.1016/j.nut.2015.09.003 Acesso em: 01/09/2021.

ARSENEAULT-BRÉARD, Jessica *et al.* Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. **The British Journal of Nutrition**, Canadá, vol. 107, n. 12, p. 1793-9, jun. 2012. Disponível em: doi:10.1017/S0007114511005137 Acesso em: 13/09/2021.

BAPTISTA, Makilim Nunes. Avaliando “depressões”: dos critérios diagnósticos às escalas psicométricas. **Avaliação Psicológica**, Brasil, vol. 17, n. 3, p. 301-310, set. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15689/ap.2018.1703.14265.03> Acesso em: 01/09/2021.

BERCIK, P.; COLLINS, S.M.; VERDU, E.F. Microbes and the gut-brain axis. **Neurogastroenterol Motil**, Canadá, vol. 24, n.5, p. 405-13, mai. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x> Acesso em: 01/09/2021.

CARDING, Simon *et al.* Dysbiosis of the gut microbiota in disease. **Microbial Ecology in Health and Disease**, Reino Unido, vol. 26, p. 26191, fev. 2015. Disponível em: doi: 10.3402/mehd.v26.26191 Acesso em: 02/09/2021.

CHAHWAN, Bahia *et al.* Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal of Affective Disorders**, Austrália, vol. 253, p. 317-326, jun. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.jad.2019.04.097 Acesso em: 13/09/2021.

CRYAN, J. F.; O'MAHONY, S. M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. **Neurogastroenterology and Motility**, Irlanda, vol. 23, n.3, p. 187-92,

RC: 118840

Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/питание/психобиотики>



mar. 2011. Disponível em: doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x Acesso em: 01/09/2021.

DASH, Sarah *et al.* The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. **Current Opinion in Psychiatry**, Austrália, vol. 28,1, n. 1, p. 1-6, jan. 2015. Disponível em: doi:10.1097/YCO.000000000000117 Acesso: 02/09/2021.

DAVID, Lawrence A., *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. **Nature**, Estados Unidos, vol. 505, n. 7484 p. 559-63, jan. 2014. Disponível em: doi:10.1038/nature12820 Acesso em: 01/09/2021.

DIDARI, Tina *et al.* Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, Irã, vol. 21, n. 10, p. 3072-84, mar. 2015. Disponível em: doi:10.3748/wjg.v21.i10.3072 Acesso em: 02/09/2021.

DINAN, Timothy G.; STANTON, Catarina; CRYAN, John F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. **Biological Psychiatry**, Irlanda, vol. 74, n. 10, p. 720-6, nov. 2013. Disponível em: doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.001 Acesso em: 01/09/2021.

DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. Mood by microbe: towards clinical translation. **Genome Medicine**, Irlanda, vol. 8, n. 1, p. 36, abr. 2016. Disponível em: doi:10.1186/s13073-016-0292-1 Acesso em: 01/09/2021.

DORÉ, Joël *et al.* Hot topics in gut microbiota. **United European Gastroenterol J**, França, vol. 1, n. 5, p. 311-318, out. 2013. Disponível em: doi:10.1177/2050640613502477 Acesso em: 01/09/2021.

FERENHOF, Helio Aisenberg; FERNANDES, Roberto Fabiano. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. **Revista ACB**; Biblioteconomia em Santa Catarina – SC, Florianópolis, Brasil, vol. 21, n. 3, p. 550-563, ago./nov. 2016. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/1194-6369-1-PB.pdf Acesso em: 01/09/2021.



FORSYTHE, Paul *et al.* Mood and gut feelings. **Brain, Behavior, and Immunity**, Canadá, vol. 24, n. 1, p. 9-16, jan. 2010. Disponível em: doi:10.1016/j.bbi.2009.05.058 Acesso em: 01/09/2021.

GHORBANI, Zeinab *et al.* The Effect of symbiotic as an Adjuvant Therapy to fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. **Arch Neurosci**, Irã, vol. 5, n.2, p.60507, abr. 2018. Disponível em: doi: 10.5812/archneurosci.60507 Acesso em: 13/09/2021.

GOODMAN, Andrew L., *et al.* Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Estados Unidos, vol. 108, n.15, p. 6252-7. abr. 2011. Disponível em: doi:10.1073/pnas.1102938108 Acesso em: 01/09/2021.

GOODRICH, Julia K., *et al.* Human genetics shape the gut microbiome. **Cell**, Estados Unidos, vol. 159, n. 4, p. 789-99, nov. 2014. Disponível em: doi:10.1016/j.cell.2014.09.053 Acesso em: 01/09/2021.

GRENHAM, Sue *et al.* Brain-gut-microbe communication in health and disease. **Front Physiol**, Irlanda, vol. 2 p. 94, dez. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094> Acesso em: 01/09/2021.

HEMARAJATA, Peera; VERSALOVIC, James. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, Estados Unidos, vol. 6, n. 1, p. 39-51. jan. 2013. Disponível em: doi:10.1177/1756283X12459294 Acesso em: 02/09/2021.

HOLSCHER, Hannah D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. **Gut Microbes**, Estados Unidos, vol. 8, n. 2, p. 172-184, mar. 2017. Disponível em: doi:10.1080/19490976.2017.1290756 Acesso em: 02/09/2021.



HUANG, Ruixue; WANG, Ke; HU, Jianan. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, China, vol. 8, n. 8, p. 483, ago. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu8080483> Acesso em: 01/09/2021.

IBANEZ, Grazielle *et al.* Adesão e dificuldades relacionadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com depressão. **Rev Bras Enferm**, Brasil, vol. 67, n. 4, p. 556-562, ago. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2014670409> Acesso em: 01/09/2021.

IVANOV, Ivaylo I; HONDA, Quênia. Intestinal commensal microbes as immune modulators. **Cell host & microbe**, Estados Unidos, vol. 12, n. 4, p. 496-508, out. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.09.009> Acesso em: 02/09/2021.

JAMILIAN, Mehri *et al.* The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Ovarian Research**, Irã, vol. 11, n. 1, p. 80, set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0457-1> Acesso em: 01/09/2021.

KELLY, John R., *et al.* Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **Journal of Psychiatric Research**, Irlanda, vol. 82, p. 109-118, nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019> Acesso em: 02/09/2021.

KONTUREK, Peter C.; BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, S. J. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. **Journal of Physiology and Pharmacology**, Alemanha, vol. 62, n. 6, p. 591-599, dez. 2011. Disponível em: https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_11/pdf/591_12_11_article.pdf Acesso em: 01/09/2021.



LEDOCHOWSKI, M., *et al.* Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. **Digestive Diseases and Sciences**, Áustria, vol. 45, n. 7, p. 1255-9, jul. 2000. Disponível em: doi:10.1023/a:1005527230346 Acesso em: 02/09/2021.

LEVY, Maayan *et al.* Dysbiosis and the immune system. **Nature Reviews. Immunology**, Israel, vol. 17, n. 4, p. 219-232, mar. 2017. Disponível em: doi:10.1038/nri.2017.7 Acesso em: 02/09/2021.

LI, Huawei *et al.* Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. **Neurogastroenterol Motil**, China, vol. 31, n. 10, p. 13677, jul. 2019. Disponível em: doi: 10.1111/nmo.13677 Acesso em: 13/09/2021.

LIU, Richard T.; WALSH, Rachel F.L.; SHEEHAN, Ana E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Neurosci Biobehav Rev**, Estados Unidos, vol. 102, p. 13-23, abr. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.neubiorev.2019.03.023 Acesso em: 01/09/2021.

LIU, Xiaofei; CAO, Shangqing; ZHANG, Xuewu. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. **J Agric Food Chem**, China, vol. 63, n. 36, p. 7885-7895, set. 2015. Disponível em: doi:10.1021/acs.jafc.5b02404 Acesso em: 02/09/2021.

LOGAN, Alan C.; KATZMAN Martin. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. **Med Hypotheses**, Estados Unidos, vol. 64, n. 3, p. 533-538, out. 2005. Disponível em: doi:10.1016/j.mehy.2004.08.019 Acesso em: 02/09/2021.

MAEHATA, Hazuki *et al.* Heat-killed *Lactobacillus helveticus* strain MCC1848 confers resilience to anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, Japão, vol. 83, n. 7 p. 1239-1247, mar. 2019. Disponível em: doi:10.1080/09168451.2019.1591263 Acesso em: 13/09/2021.



MAJEED, Muhammed *et al.* *Bacillus coagulans* MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. **Food & Nutrition Research**, Índia, vol. 62, jul. 2018. Disponível em: doi:10.29219/fnr.v62.1218 Acesso em: 13/09/2021.

MARKLE, Janet G. M., *et al.* Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. **Science**, Canadá, vol. 339, n. 6123, p. 1084-8, jan. 2013. Disponível em: doi: 10.1126/science.1233521 Acesso em: 01/09/2021.

MAYER, Emeran A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. **Nature Reviews. Neuroscience**, Estados Unidos, vol. 12, n. 8, p. 453-66, jul. 2011, Disponível em: doi:10.1038/nrn3071 Acesso em: 01/09/2021.

MOTTA, Cibele Cunha Lima; MORÉE, Carmen Leontina Ojeda Ocampo; NUNES, Carlos Henrique Sancineto da Silva. O atendimento psicológico ao paciente com diagnóstico de depressão na Atenção Básica. **Cienc Saúde Colet**, Brasil, vol. 22, n. 3, p. 911-920, mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017223.27982015> Acesso em: 01/09/2021.

NEISH, Andrew S. Microbes in gastrointestinal health and disease. **Gastroenterologia**, Estados Unidos. vol. 136, n. 1, p. 65-80, jan. 2009. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2008.10.080 Acesso em: 02/09/2021.

O'HARA, Ann M.; SHANAHAN, Fergus. The gut flora as a forgotten organ. **EMBO Reports**, Irlanda, vol. 7, n. 7, p. 688-93, jul. 2006. Disponível em: doi:10.1038/sj.embor.7400731 Acesso em: 02/09/2021.

O'MAHONY, Siobhain M., *et al.* Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. **Biological Psychiatry**, Irlanda, vol. 65, n. 3, p. 263-7, fev. 2009. Disponível em: doi:10.1016/j.biopsych.2008.06.026 Acesso em: 02/09/2021.



ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OPAS/OMS). **Folha Informativa – Depressão.** (Brasil, 2020). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao> Acesso em: 01/09/2021.

OSTADMOHAMMADI, Vahidreza *et al.* Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Ovarian Research**, Irã, vol. 12, n. 1, p. 5, jan. 2019. Disponível em: doi:10.1186/s13048-019-0480-x Acesso em: 02/09/2021.

QIU, Xiangjie *et al.* *Lactobacillus delbrueckii* alleviates depression-like behavior through inhibiting toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in mice. **Annals of Translational Medicine**, China, vol. 9, n. 5 p. 366, mar. 2021. Disponível em: doi:10.21037/atm-20-4411 Acesso em: 13/09/2021.

REININGHAUS, Eva Z., *et al.* PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, Áustria, vol. 12, n. 11, p. 3422, nov. 2020. Disponível em: doi:10.3390/nu12113422 Acesso em: 13/09/2021.

REITER, Alexandra *et al.* Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder-Preliminary Results of the PROVIT Study. **Nutrients**, Áustria, vol. 12, n. 9, p. 2575, ago. 2020. Disponível em: doi:10.3390/nu12092575 Acesso em: 13/09/2021.

RODRÍGUEZ, Juan Miguel *et al.* The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. **Microbial Ecology in Health and Disease**, Espanha, vol. 26, n. 26050, fev. 2015. Disponível em: doi:10.3402/mehd.v26.26050 Acesso em: 01/09/2021.

ROMIJN, Amy R., *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, Nova



Zelândia, vol. 51, n. 8, p. 810-821, ago. 2017. Disponível em: doi:10.1177/0004867416686694 Acesso em: 01/09/2021.

SARRIS, Jerome *et al.* Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. **The Lancet. Psychiatry**, Estados Unidos, vol. 2, n. 3, p. 271-4, fev. 2015. Disponível em: doi:10.1016/S2215-0366(14)00051-0 Acesso em: 02/09/2021.

SKONIECZNA-ŻYDECKA, Karolina *et al.* Faecal Short Chain Fatty Acids Profile is Changed in Polish Depressive Women. **Nutrients**, Polônia, vol. 10, n. 12, p. 1939, dez. 2018. Disponível em: doi:10.3390/nu10121939 Acesso em: 02/09/2021.

SLAVIN, Joanne. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. **Nutrients**, Estados Unidos, vol. 5, n. 4, p. 1417-35, abr. 2013. Disponível em: doi:10.3390/nu5041417 Acesso em: 02/09/2021.

SMITS, Loek P., *et al.* Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. **Gastroenterology**, Holanda, vol. 145, n. 5, p. 946-53, set. 2013. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2013.08.058 Acesso em: 02/09/2021.

SARTOR, R Balfour. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, Estados Unidos, vol. 134, n. 2, p. 577-94, fev. 2008. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2007.11.059 Acesso em: 02/09/2021.

SUZUKI, Takuya. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. **Animal Science Journal Nihon Chikusan Gakkaiho**, Japão, vol. 91, n. 1, p. 13357, dez. 2020. Disponível em: doi:10.1111/asj.13357 Acesso em: 02/09/2021.

TILLISCH, Kirsten *et al.* Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. **Gastroenterology**, Estados Unidos, vol. 144, n. 7, p. 1394-401; 1401.e1-4, mar. 2013. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2013.02.043 Acesso em: 02/09/2021.



TRAN, Nhan *et al.* The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults.

Journal of Affective Disorders, Estados Unidos, vol. 252, p. 271-277, abr. 2019.

Disponível em: doi:10.1016/j.jad.2019.04.043 Acesso em: 02/09/2021.

TSAI, Yu-Ling *et al.* Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. **Journal of Biomedical Science**, Taiwan, vol. 26, n. 1, p. 3, jan. 2019. Disponível em:

doi:10.1186/s12929-018-0493-6 Acesso em: 01/09/2021.

VARAVALLO, Maurilio Antonio; THOMÉ, Julia Nigro; TESHIMA, Elisa. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. **Semina: Cienc Biol Saúde**, Brasil, vol. 29, n. 1, p. 83-104, jun. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0367.2008v29n1p83> Acesso em: 01/09/2021.

VIZCAÍNO, Ricnia *et al.* Usos clínicos de los probióticos. **Arch Venez Pueric Pediatr**, Venezuela, vol. 79, n. 1, p. 029-040, mar. 2016. Disponível em:

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000406492016000100007&Ing=es&nrm=iso Acesso em: 01/09/2021.

WALLACE, Caroline J. K.; MILEV, Roumen V. The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study. **Front Psychiatry**, Canadá, vol. 12 p. 618279, fev. 2021. Disponível em:

doi: 10.3389/fpsy.2021.618279 Acesso em: 13/09/2021.

WERBNER, Michal *et al.* Social-Stress-Responsive Microbiota Induces Stimulation of Self-Reactive Effector T Helper Cells. **MSystems**, Israel, vol. 4, n. 4, p. 00292-18, mai. 2019. Disponível em: doi:10.1128/mSystems.00292-18 Acesso em: 01/09/2021.

WU, Gary D., *et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. **Science**, Estados Unidos, vol. 334, n. 6052, p. 105-8, set. 2011. Disponível em: doi:10.1126/science.1208344 Acesso em: 01/09/2021.



YATSUNENKO, Tanya *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**, Estados Unidos, vol. 486, n. 7402, p. 222-7, mai. 2012. Disponível em: doi:10.1038/nature11053 Acesso em: 02/09/2021.

YONG, Shin Jie *et al.* Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. **Frontiers in Neuroscience**, Malásia, vol. 13, p. 1361, jan. 2020. Disponível em: doi:10.3389/fnins.2019.01361 Acesso em: 01/09/2021.

YUAN, Ziqi *et al.* Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Neuroscience**, China, vol. 80, p. 169-181, ago. 2020. Disponível em: doi:10.1016/j.jocn.2020.08.013 Acesso em: 01/09/2021.

ZALAR, Bojan; HALSBERGER, Alexandre; PETERLIN, Borut. The Role of Microbiota in Depression – a brief review. **Psychiatria Danubina**, Eslovênia, vol. 30, n. 2, p. 136-141, jun. 2018. Disponível em: doi:10.24869/psyd.2018.136 Acesso em: 01/09/2021.

ZAWISTOWSKA-ROJEK, Anna; TYSKI, Stefan. Are Probiotic Really Safe for Humans? **Polish Journal of Microbiology**, Polônia, vol. 67, n. 3, p. 251-258, set. 2018. Disponível em: doi:10.21307/pjm-2018-044 Acesso em: 02/09/2021.

ZHENG, P., *et al.* Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. **Molecular Psychiatry**, China, vol. 21, n. 6, p. 786-96, jun. 2016. Disponível em: doi:10.1038/mp.2016.44 Acesso em: 02/09/2021.

Отправлено: Март 2022 г.

Утверждено: Май 2022 г.