

BOGUSZ, Klaudia, BARAN, Natalia, MAKSYMOWICZ, Marcela, BIELAK, Adriana, NOWAK, Aleksandra, CYWKA, Lucja, SZWED, Weronika, NOWAK, Alicja & MACHOWIEC, Piotr. The role of the gut microbiota in pathogenesis and treatment of depression. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;31(1):61-72. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.31.01.006> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43646> <https://zenodo.org/record/7947258>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 20.04.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 18.05.2023. Published: 18.05.2023.

ROLA MIKROBIOTY JELITOWEJ W ETIOPATOGENEZIE I LECZENIU DEPRESJI

The role of the gut microbiota in pathogenesis and treatment of depression

Klaudia Bogusz

ORCID: 0009-0008-0818-2423

klaudia.bogusz7@wp.pl

7 Szpital Marynarki Wojennej w Gdańsku

Natalia Baran

ORCID: 0000-0002-3221-9651

nataliaban097@gmail.com

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. Witolda Orłowskiego w Warszawie

Marcela Maksymowicz

ORCID: 0000-0003-2611-1609

marcela.maksymowicz@gmail.com

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

Adriana Bielak

ORCID: 0009-0000-4998-0458

a.bielak1@gmail.com

Szpital Zakonu Bonifratrów św. Jana Grandego w Krakowie

Aleksandra Nowak

ORCID: 0009-0006-8572-8798

amm.nowak97@gmail.com

Szpital Specjalistyczny im SZ Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej

Łucja Cywka

ORCID: 0009-0007-8314-4825

cywka.lj@gmail.com
7 szpital Marynarki Wojennej w Gdańsku

Weronika Szwed
ORCID: 0000-0001-9546-7970
weronikaszwed1997@gmail.com
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

Alicja Nowak
ORCID: 0009-0000-4684-2877
alicja.nowak.97@gmail.com
7 Szpital Marynarki Wojennej w Gdańsku

Piotr Machowiec
ORCID: 0000-0002-5418-0110
piotr.machowiec1997@gmail.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

Abstract

Introduction and purpose

Depression is the most common mental disorder, but the exact mechanisms underlying the pathophysiology of depression remain unknown. Abundant research evidence suggests that changes in the gut microbiota play a key role in the pathophysiology of depression through the brain-gut-microbiota axis. The aim of this study was to present the current state of knowledge on the role of gut microbiota in pathogenesis and treatment of depression and discuss its potential as a therapeutic target for depression

A brief description of the state of knowledge

The digestive tract and the processes which are set in it as well as the inhabiting microorganisms have a significant impact on our mental health and mood. The scientific research repeatedly confirm a strict relationship between the digestive and nervous systems. A microbiome-based approach is becoming increasingly prevalent in the understanding and treatment of neuropsychiatric disorders, especially depression. Antidepressants which are today the first-line therapy in the treatment of this disease are based inter alia on the antimicrobial and immunomodulatory mechanism of action.

Conclusion

Immune cells which are settled in the intestines affect not only our physical health but also the mental one. Due to the relationship between depression and the gut microbiota, we have many treatment options that involve direct modification of the composition of the microbiome which include prebiotics, probiotics (psychobiotics) and faecal microbiome transplantation.

Key words: gut microbiota; depression; prebiotics; gut- brain axis, microbiome; inflammation

Wstęp

Depresja, nazywana często chorobą cywilizacyjną XXI wieku, jest obecnie najczęstszą przypadłością psychiczną ludzkości. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) depresja stanowi główną przyczynę niezdolności do pracy na świecie. Według szacowań na świecie cierpi z tego powodu obecnie 350 milionów ludzi, w samej Polsce około 1,5 miliona. Kobiety około 2-3 razy częściej zapadają na depresję od mężczyzn, co prawdopodobnie jest również związane z częstszym zgłaszaniem się kobiet do lekarza psychiatry z powodu pogorszenia nastroju i pojawienia się niepokojących objawów, typowych dla depresji. Jedna dziesiąta pacjentów zgłaszających się do lekarza pierwszego kontaktu z powodu innych dolegliwości okazuje się mieć pełnoobjawową depresję, a drugie tyle osób cierpi z powodu pojedynczych objawów depresyjnych. Z tego względu niezwykle ważną dla każdego kwestią jest znajomość etiologii i objawów depresji oraz podstaw jej diagnostyki i leczenia [1]. Każdego roku rośnie liczba diagnozowanych na tę chorobę osób. Wpływają na to między innymi czynniki psychologiczne, czyli np. sposób radzenia sobie ze stresującymi wydarzeniami życiowymi, relacje małżeńskie, rodzinne oraz z innymi bliskimi osobami, ale także czynniki społeczne i kulturowe, takie jak wsparcie społeczne, poczucie samotności, sytuacja zawodowa, szkolna, materialna, mieszkaniowa, środowisko wychowania oraz codziennego [2,3]. Na podstawie wyników badań można zauważyć, że w przypadku aż 20–50% młodych chorych ich rodzice chorowali na depresję lub mierzyli się z innymi problemami psychicznymi [2]. Czynniki genetyczne również odgrywają zmienną rolę. W przypadku tejże choroby szacuje się iż w około 50% przypadków odpowiedzialne jest dziedziczenie. Czynniki środowiskowe odgrywają niemniej istotną kwestię w pochodzeniu depresji. Jak się okazuje, korelują one nierzadko z genami, które biorą udział w powstawaniu predyspozycji do depresji i lęku, która z kolei polega na większej wrażliwości na obciążające stresory. Ponadto wśród czynników ryzyka wymienia się także czynniki rodzinne, m.in: konflikty, niski status socjoekonomiczny, śmierć bliskiej osoby, przemoc i nadużycia, na przykład seksualne, zaniedbanie, przestępczość, nadużywanie substancji psychoaktywnych przez rodziców. Inne wymieniane w piśmiennictwie czynniki predysponujące do rozwoju depresji to: określony typ więzi emocjonalnej z rodzicami (rodzice niedostatecznie wrażliwi na potrzeby dziecka), lękowa reprezentacja przywiązania, negatywne postawy rodzicielskie (rodzice zdystansowani, chłodni), brak wsparcia, nieprawidłowy styl wychowawczy, niedostępność rodziców z powodu ich choroby, np. somatycznej, czy dezorganizacja życia rodzinnego. Depresja rodzica wpływa zatem w dwojaki sposób na zachorowalność potomka: mamy do czynienia zarówno z obciążeniem genetycznym, jak i z tworzeniem niekorzystnego pod względem emocjonalnym i społecznym środowiska, które ogranicza skuteczne radzenie sobie z różnymi stanami emocjonalnymi i stresem [2,3]. Z psychologicznego punktu widzenia mamy również określone cechy charakteru, które ułatwiają rozwój objawów u dzieci, są to: duży lęk, niska samoocena, wysoki samokrytycyzm, niskie umiejętności społeczne, nadmierny perfekcjonizm. Określone wydarzenia życiowe, które stanowią źródło stresu, mogą pełnić funkcję wyzwalającą dla objawów depresji. Wg wyników badań 60–70% osób w populacji dorosłej przed pierwszym rozpoznaniem epizodem depresyjnym doświadczyło silnie stresującego zdarzenia. Wśród dzieci i młodzieży najczęstsze stresory, które do tego doprowadzają to: śmierć rodzica/ przyjaciela, żałoba, samobójstwo w bliskim otoczeniu, utrata więzi przyjacielskiej, rozwód rodziców. Niektóre z sytuacji w życiu dorastających ludzi, czyli np. trudności w kontaktach z rówieśnikami, czy niepowodzenia szkolne, mogą także wynikać z depresji i stanowić jej objaw [2]. Istnieje wiele dowodów naukowych, które podkreślają znaczenie stresu, jako czynnika pośredniczącego w działaniu czynników zewnętrznych na organizm, wywołując tym samym depresję. Mechanizm stresu oparty jest na działaniu układu serotoninowego, osi podwzgórzowo- przysadkowej, uwalnianiu kortykotropiny oraz działaniu układu dopaminowego [4, 5].

Cel pracy

Celem pracy jest przegląd artykułów badających udział mikrobioty jelitowej w powstawaniu i rozwoju zaburzeń psychicznych oraz eksploracja jej ewentualnego zaangażowania w leczenie tychże zaburzeń.

Aktualny stan wiedzy

Dotychczasowe metody leczenia depresji opierają się głównie na farmakoterapii. Najczęściej stosowanymi lekami pierwszego rzutu są te z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI); oprócz nich stosuje się również inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i norepinefryny (SNRI) oraz inhibitory monoaminoooksydazy. Pomimo pewnej skuteczności, jaką wykazują leki przeciwdepresyjne, ich działanie nadal związane jest z pewnymi ograniczeniami. Nie zwalczają one bowiem w zupełności objawów choroby, a jedynie je łagodzą i ewentualnie zapobiegają wystąpieniu depresji [6]. Co więcej, stwierdzono tolerancję w kolejnym rzucie leczenia – ten sam lek stosowany więcej niż jeden raz u tego samego pacjenta był mniej skuteczny. Wiadomo, że do 35% ludzi cierpi na depresję lekooporną, czyli taką, której objawów nie można złagodzić po czterech lub więcej konwencjonalnych terapiach [7]. W trosce o takich pacjentów i zapewnienie odpowiedniej jakości życia dla wszystkich pacjentów z depresją bardzo ważne jest poszukiwanie nowych metod leczenia przeciwdepresyjnego. W 1980 roku koncepcja osi jelitowo-mózgowej narodziła się w wyniku badań nad sygnalizacją pomiędzy układem hormonalnym w przewodzie pokarmowym a neuronami i komórkami mózgowymi. W następnych latach koncepcja ta została jeszcze bardziej dopracowana o wkład mikrobiomu w oś jelitowo-mózgową [8, 9, 10]. Obecnie pojęcie mózg- jelita odnosi się także do interakcji między ośrodkowym układem nerwowym (OUN), układem hormonalnym, immunologicznym, mikroflorą oraz do efektów metabolicznych i funkcji barierowych w mózgu i jelitach. Koordynacja tych czynników odgrywa ważną rolę w utrzymaniu stanu zdrowia, jeśli nastąpi brak równowagi w tej osi, mogą pojawić się różne rodzaje chorób, w tym zaburzenia zdrowia psychicznego, takie jak depresja [10, 11].

Rola osi mózg-jelita-mikrobiota w organizmie. Sieć sygnałów neuronowych, immunologicznych i chemicznych stanowi główną część tej osi. Zmiany w niej obejmują złożone interakcje między narządami poprzez szlaki bezpośrednie, czyli nerwy oraz pośrednie, a mianowicie krążenie ogólnoustrojowe, przyczyniając się do zmiany homeostazy w organizmie. Zmiany w składzie mikroflory jelitowej i pochodzących z mikrobiomu SCFA (tzw. krótkołańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe), D-aminokwasach i metabolitach mogą zmieniać sygnały nerwowe, sygnały immunologiczne i sygnały chemiczne, powodując depresję. Zmiany te mogą być spowodowane przez różne czynniki, np. przez stres. Bakterie zamieszkujące nasz organizm bytują przede wszystkim na skórze, w całym przewodzie pokarmowym (w tym w jamie ustnej) oraz w pochwie. Narządem będącym siedliskiem największej kolonizacji bakteryjnej są jelita. Mikroorganizmy te, gdy osiągają koniec swojego cyklu życiowego, obumierają, a ich materiał genetyczny jest rozprzodowany do światła jelita i ostatecznie mieszany z krążeniem systemowym, gdzie styka się z komórkami eukariotycznymi, stąd też pochodzenie swoje ma teoria koewolucji [12, 13]. Działanie osi jelito- mikrobiota- mózg jest głównym źródłem komunikowania się układu pokarmowego z układem nerwowym. Komunikacja w tym szlaku odbywa się różnymi drogami: neuronalną, hormonalną oraz immunologiczną.

Droga neuronalna

Działa ona poprzez jelitowy układ nerwowy (ENS) i nerw błędny. W komunikacji tą drogą, ważną rolę odgrywa również mikrobiota neuroaktywna. Jej przedstawicielami są bakterie, takie jak *Lactobacillus plantarum* i *Bifidobacterium adolescentis*. Produkują one neuroprzekaźniki, takie jak serotonina, znana powszechnie jako hormon szczęścia, czy GABA (kwas gamma-aminomasłowy) [10, 15, 16]. Ścieżka nerwu błędnego jest często identyfikowana jako najbardziej bezpośrednie połączenie sygnałów pochodzących z mikroflory z mózgiem [14]. Z jednej strony nerw błędny jest odpowiedzialny za regulację homeostazy metabolicznej i zachowań żywieniowych, takich jak motoryka przewodu pokarmowego i funkcje wydzielania, natomiast z drugiej jest zaangażowany w mechanizmy zapalne w mózgu, jelitach i innych narządach. Poprzez drogi odprowadzające i doprowadzające nerw ten rozpoznaje cytokiny zapalne. Pośredniczą w nich receptory rozpoznawania wzorców (PRR), do których należą receptory toll-podobne (TLR). Poprzez drogi odprowadzające nerw błędny bierze udział w hamowaniu uwalniania cytokin prozapalnych z jelita lub innych narządów, przyczyniając się w ten sposób do odruchu zapalnego [17].

Droga hormonalna

Droga ta funkcjonuje poprzez oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. W komunikacji tej mikrobiota również ma swój udział. Potwierdza to badanie przeprowadzone na modelu zwierzęcym. Dowiedziono w nim, że stres powoduje nadmierną aktywność tejże osi u myszy pozbawionych całkowicie mikroflory jelitowej [18]. Kortyzol, będący głównym hormonem stresu, jest znakomitym przykładem tego, jak mózg może wysyłać wiadomości, które wpływają na jelita [19]. Obserwacje w badaniach na zwierzętach wykazały, że podawanie deksametazonu naśladowało, w zależności od dawki efekt separacji od matki u wcześniaków płci męskiej i żeńskiej. Wykazywały one zwiększony poziom kortykosteronu w osoczu, zwiększoną przepuszczalność jelitową oraz migrację bakterii do wątroby i śledziony [20]. W innych badaniach z wykorzystaniem modeli szczurzych dochodzą do podobnych obserwacji i wniosków [21]. Ponadto stwierdzono, że u ludzi z zespołem jelita drażliwego (IBS) występują znacznie podwyższone poziomy hormonu adrenokortykotropowego i kortyzolu w odpowiedzi na podanie hormonu uwalniającego kortykotropinę oraz podwyższone poziomy cytokin prozapalnych IL-6 w porównaniu z grupą kontrolną, co sugeruje nadmierną aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [22].

Droga immunologiczna

Wyraża się poprzez układ odpornościowy związany z przewodem pokarmowym, czyli inaczej GALT. Mikrobiota także w tej drodze komunikacji znalazła zastosowanie. Aktywacja układu odpornościowego indukowana przez mikroflorę jelitową zachodzi na dwa sposoby: zarówno w układzie odpornościowym jelit, jak i poprzez regulację komórek odpornościowych w mózgu. Wrodzony układ odpornościowy związany z osią mózgu- jelito- mikrobiota obejmuje przede wszystkim makrofagi, monocyty, komórki glejowe, takie jak mikroglej i astrocyty w mózgu oraz komórki dendrytyczne i wrodzone komórki limfoidalne w jelitach [23].

Mikrobiota jelitowa a depresja

Pacjenci z depresją często cierpią na dysfunkcje jelitowo-mózgowe, takie jak zaburzenia metaboliczne, nieprawidłowy apetyt, czynnościowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe i nieprawidłowości mikroflory jelitowej [24, 25]. Na podstawie analizy istniejących badań jesteśmy w stanie stwierdzić, że mikroflora jelitowa osób z depresją znacząco różni się od tej, która występuje u osób zdrowych. Mikroflora jelitowa człowieka składa się z takich typów bakterii jak: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Fusobacteria i Proteobacteria. Wśród nich przeważają Bacteroidetes i Firmicutes. Zgodnie z dostępną wiedzą te dwa typy przeważają i wydają się odgrywać najważniejszą rolę w depresji [26, 27]. Stwierdzono, że we wszystkich tych gromadach to dziewięć bakterii miało większą populację w depresji (Anaerostipes, Blautia, Clostridium, Klebsiella, Lachnospiraceae incertae sedis, Parabacteroides, Parasutterella, Phascolarctobacterium i Streptococcus), sześć zmniejszyło swoją populację (Bifidobacterium, Dialister, Escherichia /Shigella, Faecalibacterium i Ruminococcus), a kolejne sześć było sprzecznych (Alistipes, Bacteroides, Megamonas, Oscillibacter, Prevotella i Roseburia) [28]. Na podstawie wykazanej zmienności mikroflory jelitowej u pacjentów z depresją można wykazać, że zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego spowodowane tą chorobą będą miały wpływ na przewód pokarmowy. Mogą prowadzić do objawów żołądkowo-jelitowych, z których najbardziej rozpowszechnione dają obraz zespołu jelita drażliwego [29]. Ponadto badacze wykazali, że pacjenci z IBS są bardziej podatni na wystąpienie depresji, z czym jest związany fakt, że zaburzenia mikroflory jelitowej występują u nich częściej [30]. **Poprzez zmiany mikrobiomu jelitowego u pacjentów z depresją można również działać na ich korzyść: mikrobiota jelitowa może w pewien sposób łagodzić objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.** W jednym z eksperymentów wykazano, że przeszczepienie odchodów od pacjentów z depresją myszom może być przyczyną zachowania podobnego do depresji [12]. W innym eksperymencie natomiast wzrósł poziom interferonu γ (IFN- γ) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) w hipokampie w mózgu myszy, które otrzymały chorą mikrobiotę [31]. Po wielu

badaniach stwierdzono, że mechanizm działania mikroorganizmów jelitowych jest prawdopodobnie związany z wydzielaniem przez nie różnych metabolitów [32]. Przede wszystkim mikrobiota jelitowa dzięki tylko jednej warstwie komórek nabłonka jelita cienkiego w łatwy sposób może komunikować się z gospodarzem [33]. Cząsteczki przemieszczają się przez ten nabłonek i dostają do układu krążenia, aby następnie oddziaływać na układ nerwowy. Metabolity drobnoustrojów, takie jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, kwas gamma-aminomasłowy (GABA), histamina czy katecholamina, mogą bezpośrednio lub pośrednio oddziaływać na mózg [28]. Mikroorganizmy jelitowe mogą również wpływać na poziom serotoniny poprzez regulację metabolizmu tryptofanu [34]. Uważa się także, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe w sposób istotny wpływają na dwukierunkową komunikację między jelitami a mózgiem [33]. Istnieje wiele badań naukowych, które sugerują, że epizody depresyjne są związane z zaburzoną regulacją wcześniej wspomnianej osi podwzgórze- przysadka- nadnercza, a z kolei stabilizacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza wiąże się z redukcją objawów depresyjnych [35, 36]. Ponadto mikrobiom jelitowy może wpływać zarówno na przekąźnictwo nerwowe, jak i na samą produkcję różnych neuroprzekazników, z których niektóre są bezpośrednio związane z depresją [37].

Dieta w leczeniu depresji

Biorąc pod uwagę, jak bardzo dieta i zdrowie psychiczne są ze sobą powiązane, naturalne jest, iż w walce z depresją niemniej istotną kwestią od działania farmakologicznego jest wdrożenie odpowiednio zbilansowanej i bogatej w składniki odżywcze diety. Istnieje wiele badań, które podejmują kwestię związku diety z depresją. W jednym z nich wykazano zależność między wystąpieniem objawów depresyjnych, a wysokim indeksem glikemicznym spożywanych produktów, takich jak te z dużą zawartością cukrów i rafinowanych węglowodanów [38, 39, 40]. I odwrotnie, zdrowe nawyki żywieniowe, które ograniczają ich spożycie, wiążą się ze zmniejszonym ryzykiem depresji. Podobne wnioski wysnute zostały w kilku mniejszych i nowszych badaniach, w których zaobserwowano znaczną poprawę zdrowotną u osób przestrzegających tak zwanej „diety śródziemnomorskiej” [41, 42, 43]. Jest to sposób żywienia, który wiąże się z niewielkim spożyciem czerwonego mięsa, dużą zawartością w diecie warzyw, owoców i orzechów oraz średnim spożyciem jaj, nabiału i drobiu [38]. Ponadto należy pamiętać, że sposób, w jaki się żywimy, jest czynnikiem determinującym obfitość, różnorodność i funkcjonowanie organizmów składających się na mikrobiom jelitowy. Biorąc pod uwagę wszystkie te fakty dochodzimy do wniosku, że w rzeczywistości to właśnie takie łączące podejście terapeutyczne (podejście holistyczne) obejmujące wiele obszarów, w tym działania farmakologiczne, terapię psychiatryczną oraz zmiany stylu życia i odżywiania, jest najwłaściwszym postępowaniem prowadzącym do powrotu do zdrowia. Na przykład niektóre badania wykazały, że sztuczny słodzik Splenda sprzyja dysbiozie jelitowej i zwiększonemu wzrostowi proteobakterii, co jest wskaźnikiem stanu zapalnego [44]. Ponadto zaburzona funkcja bariery jelitowej jest związana z „niezdrowym” mikrobiomem jelitowym. Zaburzenie to przypisywane jest diecie bogatej w tłuszcze nasycone, rafinowane cukry, sztuczne słodziki i niską zawartość błonnika [45, 46]. Z drugiej strony dieta bogata w błonnik, polifenole (flawonoidy i mikroelementy kwasu fenolowego występujące w orzechach, warzywach, jagodach, siemieniu lnianym, oliwkach, kawie i herbacie) i nienasycone kwasy tłuszczowe obecne w awokado, orzechach, oliwkach, olejach arachidowych i olejach roślinnych wiąże się z poprawą i sprzyjaniem wzrostowi korzystnych drobnoustrojów jelitowych [46, 47]. Szlaki, na które dieta oddziałuje w naszym organizmie najprawdopodobniej związane są ze stresem oksydacyjnym, stanem zapalnym i dysfunkcją mitochondriów, które zwykle ujawniają się u osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego [48]. Na przykład warzywa i owoce zawierają duże ilości błonnika, minerałów, witamin i polifenoli, czyli czynników, które prawdopodobnie ze względu na swoje właściwości prebiotyczne, przeciwzapalne i neuroprotektoryjne, wpływają w korzystny sposób na zdrowie psychiczne [49]. Z drugiej strony wiele substancji znajdujących się w przetworzonej żywności, czyli na przykład emulgatory, sztuczne słodziki i nasycone kwasy tłuszczowe, mogą zmieniać skład mikrobiomu jelitowego i aktywować szlaki zapalne [42].

Probiotyki w leczeniu depresji

Probiotyki, zgodnie z definicją WHO, to „żywe mikroorganizmy, które podane w odpowiednich ilościach przynoszą korzyści zdrowotne gospodarzowi”[50]. Spożycie ich nie tylko powinno przywrócić równowagę jelitową, ale może również zmniejszyć prawdopodobieństwo kolonizacji jelit przez patogeny oportunistyczne [51]. Dlatego też oprócz diety istotną częścią kompleksowego podejścia do leczenia depresji powinny być również probiotyki. Pełnią one kluczową funkcję w przywróceniu równowagi mikrobiomu jelitowego. Ze względu na to, że ilość coraz to nowszych doniesień o silnej zależności pomiędzy funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego a mikroflorą jelit się zwiększa, skłania to do poszukiwania praktycznego zastosowania probiotyków w terapii schorzeń neurologicznych i psychicznych. Wprowadzony został termin „psychobiotyk” określający te bakterie, które poprzez oddziaływanie na oś jelitowo-mózgową wpływają w korzystny sposób na zdrowie pacjentów z zaburzeniami emocjonalnymi i psychicznymi [52, 53]. Liczne badania przeprowadzone do tej pory zarówno na ludziach, jak i zwierzętach wykazały, że probiotyki są związane z redukcją poziomu lęku oraz zmniejszeniem depresji [54, 55]. Co więcej, istnieją badania kliniczne, które wykazały, że probiotyki skutecznie łagodzą objawy lękowe i depresyjne w sposób porównywalny do działania leków farmakologicznych [56]. W jednym z badań zastosowano 3-tygodniowy schemat probiotyczny zawierający *Lactobacillus casei* u pacjentów cierpiących na przewlekły stres. Badani w dolnej jednej trzeciej skali depresji wykazali największą poprawę i ogólnie szczęśliwsze usposobienie i lepszy nastrój [56]. Ponadto w innym eksperymencie zbadano wpływ probiotyków na zachowanie i funkcjonowanie mózgu oraz skład mikrobiologiczny jelit u 45 zdrowych ochotników. Pod koniec 4-tygodniowego okresu udowodniono, że podawanie probiotyku wiązało się ze zmianami w układzie mikrobiomu jelitowego i wzorców aktywacji mózgu. Grupa probiotyczna w tym badaniu zawierała następujące szczepów bakteryjnych: *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus paracasei* W20, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Bifidobacterium bifidum* W23, *Lactobacillus plantarum* W62 i [57]. Oprócz wcześniej wspomnianych szczepów również *Bifidobacterium infantis* [58], *Lactobacillus helveticus* [54], *Lactobacillus rhamnosus* [59] i *Bifidobacterium longum* [43] powiązано ze zmniejszeniem depresji. Badania sugerują, że probiotyki z takimi szczepami bakteryjnymi potencjalnie leczą depresję ze względu na ich zdolność do normalizacji poziomu kortyzolu, regulowania osi podwzgórze- przysadka- nadnercza i redukcji poziomu krążących cytokin prozapalnych [42]. Probiotyki domniemanie mają również działanie immunomodulujące, na które wskazuje wyraźny spadek poziomu interleukiny IL-18 wywołanej stresem, jak również obniżenie ilości interferonu gamma IFN γ w jelicie cienkim zwierząt leczonych probiotykami. Dodatkowo leczenie z udziałem probiotyku doprowadziło do istotnej redukcji kortykosteronu w stolcu i poziomu katecholamin w podwzgórze [60]. Takie odkrycia wskazują, że jeśli w terapii depresji włączymy probiotyki, może to przynieść pewne korzyści oraz mogą one odgrywać rolę pomocniczą w podstawowym leczeniu.

Przeszczep kału

Metoda przenoszenia bakterii kałowych od dawcy do biocyta jest szeroko stosowana w leczeniu różnych schorzeń i jest tematem wielu badań. Chociaż była ona wiele razy wykorzystywana w badaniach naukowych nad depresją, rzadko jest stosowana w terapii zaburzeń psychicznych. Do 2017 roku zastosowano ją w celu złagodzenia autyzmu i uzyskano poprawę zarówno objawów żołądkowo-jelitowych, jak i samych objawów choroby podstawowej [61]. Jednak peptydy jelitowe niestety cechują się zarówno krótkim czasem półtrwania, jak i małą szybkością przekraczania bariery krew- mózg, co stanowi duże ograniczenie w ich praktycznym zastosowaniu [62, 63]. Jeżeli chodzi o samo leczenie depresji, przeszczep kału nie jest tutaj powszechnie stosowany, ale już w przypadku zespołu jelita drażliwego sytuacja wygląda nieco inaczej. IBS (zespół jelita drażliwego) jest to dość częste powikłanie depresji, a przeszczep bakterii kałowych został włączony do powszechnych planów leczenia o wysokiej skuteczności[64]. Wskaźnik remisji pacjentów z IBS, którzy są po skończonym leczeniu tą metodą, może sięgać nawet 89% [65].

Podsumowanie

Zaburzenia depresyjne każdego roku dotyczą blisko 10% światowej populacji. Pomimo swojego rozpowszechnienia, nadal nie ma jednej kompletnej metody leczenia, która stuprocentowo gwarantowałaby efekt leczniczy. Wśród licznej grupy pacjentów istnieją znaczne różnice w odpowiedzi na tradycyjne terapie, które są skuteczne u mniej niż połowy zdiagnozowanych pacjentów. W związku z tym istnieje pilna potrzeba uzyskania nowego wglądu w patofizjologię leżącą u podstaw zaburzeń depresyjnych, aby opracować skuteczniejsze cele leczenia. Nadzieję pokłada się w licznych badaniach i doniesieniach naukowych, według których depresja jest ściśle związana ze stanem zdrowia osi mózgowo-jelitowej, a przywrócenie prawidłowego stanu mikroflory jelitowej pomaga w profilaktyce i terapii zaburzeń depresyjnych. Złagodzenie objawów depresyjnych można osiągnąć poprzez dostosowanie i modyfikację składu mikroorganizmów stanowiących mikroflorę jelit. Istniejące schematy leczenia przeciwdepresyjnego związane z drobnoustrojami jelitowymi obejmujące terapię dietetyczną, prebiotyki, probiotyki, leki ukierunkowane na drobnoustroje, zmodyfikowane bakterie oraz przeszczepy mikroflory kałowej mogą być przyszłością terapii depresji. Poprzez regulację mikroflory jelitowej i wykorzystanie mechanizmu działania osi jelitowo-mózgowej można osiągnąć zadowalające wyniki w zakresie profilaktyki i remisji depresji, jednak wciąż głębsza ocena roli flory jelitowej w genezie i rozwoju zaburzeń nastroju jest konieczna celem lepszego leczenia zaburzeń nastroju.

Spis piśmiennictwa

1. Zhu F, Tu H, Chen T. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Depression: The Potential Pathophysiological Mechanisms and Microbiota Combined Antidepressant Effect. *Nutrients*. 2022 May 16;14(10):2081. doi: 10.3390/nu14102081. PMID: 35631224; PMCID: PMC9144102.
2. Richardson L.P., Katzenellenbogen R.: Childhood and adolescent depression: the role of primary care providers in diagnosis and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2005, 35 (1), 6–24. doi: 10.1016/j.cppeds.2004.09.001. PMID: 15611721.
3. Greszta E. Rodzinne czynniki ryzyka rozwoju depresji u dorastających [Family environment risk factors of depression in adolescence]. *Psychiatr Pol*. 2006 Jul-Aug;40(4):719-30. Polish. PMID: 17068944.
4. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Jan;72(1):3-12. doi: 10.1111/pcn.12604. Epub 2017 Oct 19. PMID: 28926161.
5. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020 Jul 22;107(2):234-256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32553197; PMCID: PMC7381373.
6. Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry*. 2012 Feb;200(2):97-106. doi: 10.1192/bjp.bp.111.096594. PMID: 22297588.
7. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, Ninan PT, Thase ME, Gelenberg AJ, Kupfer DJ, Regier DA, Rosenbaum JF, Ray O, Schatzberg AF; ACNP Task Force. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Sep;31(9):1841-53. doi: 10.1038/sj.npp.1301131. Epub 2006 Jun 21. PMID: 16794566.
8. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):203-209. PMID: 25830558; PMCID: PMC4367209.
9. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013 Dec 19;155(7):1451-63. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24315484; PMCID: PMC3897394.
10. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1486-1501. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.066. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493503; PMCID: PMC8634751.
11. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013 May;36(5):305-12. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23384445.

12. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav.* 2014 Jan;13(1):69-86. doi: 10.1111/gbb.12109. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24286462.
13. Rinninella, E.; Raoul, P.; Cintoni, M.; Franceschi, F.; Miggiano, G.A.D.; Gasbarrini, A.; Mele, M.C. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019, 7, 14.
14. Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Apr;19(4):241-255. doi: 10.1038/s41579-020-00460-0. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33093662.
15. Ganz J. Revealing the complexity of the gut's brain. *Nat Neurosci.* 2021 Jan;24(1):1-2. doi: 10.1038/s41593-020-00769-2. PMID: 33303973.
16. Niesler B, Kuerten S, Demir IE, Schäfer KH. Disorders of the enteric nervous system - a holistic view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jun;18(6):393-410. doi: 10.1038/s41575-020-00385-2. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33514916.
17. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Dec;8(12):743-54. doi: 10.1038/nrendo.2012.189. PMID: 23169440; PMCID: PMC4082307.
18. Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, Yang PC, Ngan BY, McKay DM, Soderholm JD, Perdue MH, Sherman PM. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut.* 2006 Nov;55(11):1553-60. doi: 10.1136/gut.2005.080739. Epub 2006 Apr 25. PMID: 16638791; PMCID: PMC1860130.
19. von Dawans B, Trueg A, Kirschbaum C, Fischbacher U, Heinrichs M. Acute social and physical stress interact to influence social behavior: The role of social anxiety. *PLoS One.* 2018 Oct 25;13(10):e0204665. doi: 10.1371/journal.pone.0204665. PMID: 30359369; PMCID: PMC6201881.
20. Moussaoui N, Braniste V, Ait-Belgnaoui A, Gabanou M, Sekkal S, Olier M, Théodorou V, Martin PG, Houdeau E. Changes in intestinal glucocorticoid sensitivity in early life shape the risk of epithelial barrier defect in maternal-deprived rats. *PLoS One.* 2014 Feb 20;9(2):e88382. doi: 10.1371/journal.pone.0088382. PMID: 24586321; PMCID: PMC3930527.
21. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry.* 2009 Feb 1;65(3):263-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.06.026. Epub 2008 Aug 23. PMID: 18723164.
22. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, O'Mahony S, Shanahan F, Keeling PW. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology.* 2006 Feb;130(2):304-11. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.033. PMID: 16472586.
23. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* 2017 Feb;20(2):145-155. doi: 10.1038/nn.4476. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28092661; PMCID: PMC6960010.
24. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology.* 2009 May;136(6):2003-14. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.075. Epub 2009 May 7. PMID: 19457424.
25. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015 Aug;48:186-94. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25882912.
26. Lin P, Ding B, Feng C, Yin S, Zhang T, Qi X, Lv H, Guo X, Dong K, Zhu Y, Li Q. Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2017 Jan 1;207:300-304. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.051. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27741466.
27. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, Ota M, Koga N, Hattori K, Kunugi H. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2016 Sep 15;202:254-7. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.038. Epub 2016 May 24. PMID: 27288567.
28. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Front Psychiatry.* 2019 Feb 11;10:34. doi: 10.3389/fpsy.2019.00034. PMID: 30804820; PMCID: PMC6378305.

29. Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017 Jan 1;312(1):G52-G62. doi: 10.1152/ajpgi.00338.2016. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27881403; PMCID: PMC5283907.
30. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, Roger M, Tamouza R, Leboyer M, Boyer L. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Dec;264(8):651-60. doi: 10.1007/s00406-014-0502-z. Epub 2014 Apr 6. PMID: 24705634.
31. Li N, Wang Q, Wang Y, Sun A, Lin Y, Jin Y, Li X. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. *Stress.* 2019 Sep;22(5):592-602. doi: 10.1080/10253890.2019.1617267. Epub 2019 May 24. PMID: 31124390.
32. Shen G, Wu J, Ye BC, Qi N. Gut Microbiota-Derived Metabolites in the Development of Diseases. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2021 Jan 8;2021:6658674. doi: 10.1155/2021/6658674. PMID: 33505541; PMCID: PMC7815404.
33. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Aug;16(8):461-478. doi: 10.1038/s41575-019-0157-3. PMID: 31123355.
34. Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2004 May;29(3):185-93. PMID: 15173895; PMCID: PMC400688.
35. Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunbauer A, Murck H, Ising M, Yassouridis A, Steiger A, Zihl J, Holsboer F. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 Apr;23(2):155-68. doi: 10.1097/00004714-200304000-00008. PMID: 12640217.
36. Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clin Pract.* 2017 Sep 15;7(4):987. doi: 10.4081/cp.2017.987. PMID: 29071061; PMCID: PMC5641835.
37. Roshchina GI, Koroleva VI, Davydov VI. [Changes in the high-frequency electrical brain activity in the animal hypnosis state in rabbits]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* 2010 May-Jun;60(3):352-63. Russian. PMID: 20737897.
38. Phillips CM, Shivappa N, Hébert JR, Perry IJ. Dietary inflammatory index and mental health: A cross-sectional analysis of the relationship with depressive symptoms, anxiety and well-being in adults. *Clin Nutr.* 2018 Oct;37(5):1485-1491. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.029. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28912008.
39. Shivappa N, Hébert JR, Veronese N, Caruso MG, Notarnicola M, Maggi S, Stubbs B, Firth J, Fornaro M, Solmi M. The relationship between the dietary inflammatory index (DII®) and incident depressive symptoms: A longitudinal cohort study. *J Affect Disord.* 2018 Aug 1;235:39-44. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.014. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29649709.
40. Gangwisch JE, Hale L, Garcia L, Malaspina D, Opler MG, Payne ME, Rossom RC, Lane D. High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2015 Aug;102(2):454-63. doi: 10.3945/ajcn.114.103846. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26109579; PMCID: PMC4515860.
41. Francis HM, Stevenson RJ, Chambers JR, Gupta D, Newey B, Lim CK. A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults - A randomised controlled trial. *PLoS One.* 2019 Oct 9;14(10):e0222768. doi: 10.1371/journal.pone.0222768. PMID: 31596866; PMCID: PMC6784975.
42. Jacka FN. Nutritional Psychiatry: Where to Next? *EBioMedicine.* 2017 Mar;17:24-29. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.02.020. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28242200; PMCID: PMC5360575.
43. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, Itsiopoulos C, Niyonsenga T, Blunden S, Meyer B, Segal L, Baune BT, O'Dea K. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci.* 2019 Jul;22(7):474-487. doi: 10.1080/1028415X.2017.1411320. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29215971.
44. Rodriguez-Palacios A, Harding A, Menghini P, Himmelman C, Retuerto M, Nickerson KP, Lam M, Croniger CM, McLean MH, Durum SK, Pizarro TT, Ghannoum MA, Ilic S, McDonald C, Cominelli F. The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Apr 23;24(5):1005-1020. doi: 10.1093/ibd/izy060. PMID: 29554272; PMCID: PMC5950546.

45. Oddy WH, Allen KL, Trapp GSA, Ambrosini GL, Black LJ, Huang RC, Rzehak P, Runions KC, Pan F, Beilin LJ, Mori TA. Dietary patterns, body mass index and inflammation: Pathways to depression and mental health problems in adolescents. *Brain Behav Immun.* 2018 Mar;69:428-439. doi: 10.1016/j.bbi.2018.01.002. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29339318.
46. Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to Brain Dysbiosis: Mechanisms Linking Western Diet Consumption, the Microbiome, and Cognitive Impairment. *Front Behav Neurosci.* 2017 Jan 30;11:9. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00009. PMID: 28194099; PMCID: PMC5277010.
47. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, Giampieri E, Jennings A, Candela M, Turroni S, Zoetendal EG, Hermes GDA, Elodie C, Meunier N, Brugere CM, Pujos-Guillot E, Berendsen AM, De Groot LCPGM, Feskens EJM, Kaluza J, Pietruszka B, Bielak MJ, Comte B, Maijo-Ferre M, Nicoletti C, De Vos WM, Fairweather-Tait S, Cassidy A, Brigidi P, Franceschi C, O'Toole PW. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut.* 2020 Jul;69(7):1218-1228. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319654. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32066625; PMCID: PMC7306987.
48. Morris G, Walder K, McGee SL, Dean OM, Tye SJ, Maes M, Berk M. A model of the mitochondrial basis of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Mar;74(Pt A):1-20. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.014. Epub 2017 Jan 14. PMID: 28093238.
49. Chang SC, Cassidy A, Willett WC, Rimm EB, O'Reilly EJ, Okereke OI. Dietary flavonoid intake and risk of incident depression in midlife and older women. *Am J Clin Nutr.* 2016 Sep;104(3):704-14. doi: 10.3945/ajcn.115.124545. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27413131; PMCID: PMC4997290.
50. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Shanahan F, Sanders ME, Szajewska H, Ramakrishna BS, Karakan T, Kim N; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Jul;46(6):468-81. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092. PMID: 22688142.
51. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, Fakiri EM. Health benefits of probiotics: a review. *ISRN Nutr.* 2013 Jan 2;2013:481651. doi: 10.5402/2013/481651. PMID: 24959545; PMCID: PMC4045285.
52. Dinan TG, Cryan JF. Mood by microbe: towards clinical translation. *Genome Med.* 2016 Apr 6;8(1):36. doi: 10.1186/s13073-016-0292-1. PMID: 27048547; PMCID: PMC4822287.
53. Karakula-Juchnowicz H, Rog J, Juchnowicz D, Łoniewski I, Skonieczna-Żydecka K, Krukow P, Futyma-Jedrzejewska M, Kaczmarczyk M. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. *Nutr J.* 2019 Aug 31;18(1):50. doi: 10.1186/s12937-019-0475-x. PMID: 31472678; PMCID: PMC6717641.
54. Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, Duan Y, Jin F. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience.* 2015 Dec 3;310:561-77. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.033. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26408987.
55. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog.* 2009 Mar 19;1(1):6. doi: 10.1186/1757-4749-1-6. PMID: 19338686; PMCID: PMC2664325.
56. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Mar;61(3):355-61. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602546. Epub 2006 Dec 6. PMID: 17151594.
57. Bagga D, Reichert JL, Koschutnig K, Aigner CS, Holzer P, Koskinen K, Moissl-Eichinger C, Schöpf V. Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut Microbes.* 2018 Nov 2;9(6):486-496. doi: 10.1080/19490976.2018.1460015. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29723105; PMCID: PMC6287679.
58. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience.* 2010 Nov 10;170(4):1179-88. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005. Epub 2010 Aug 6. PMID: 20696216.

59. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Sep 20;108(38):16050-5. doi: 10.1073/pnas.1102999108. Epub 2011 Aug 29. PMID: 21876150; PMCID: PMC3179073.
60. Moya-Pérez A, Perez-Villalba A, Benítez-Páez A, Campillo I, Sanz Y. *Bifidobacterium* CECT 7765 modulates early stress-induced immune, neuroendocrine and behavioral alterations in mice. *Brain Behav Immun*. 2017 Oct;65:43-56. doi: 10.1016/j.bbi.2017.05.011. Epub 2017 May 13. PMID: 28512033.
61. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, Khoruts A, Geis E, Maldonado J, McDonough-Means S, Pollard EL, Roux S, Sadowsky MJ, Lipson KS, Sullivan MB, Caporaso JG, Krajmalnik-Brown R. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017 Jan 23;5(1):10. doi: 10.1186/s40168-016-0225-7. PMID: 28122648; PMCID: PMC5264285.
62. Rafferty J, Nagaraj H, McCloskey AP, Huwaitat R, Porter S, Albadr A, Lavery G. Peptide Therapeutics and the Pharmaceutical Industry: Barriers Encountered Translating from the Laboratory to Patients. *Curr Med Chem*. 2016;23(37):4231-4259. doi: 10.2174/0929867323666160909155222. PMID: 27633684.
63. Yin L, Yuvienco C, Montclare JK. Protein based therapeutic delivery agents: Contemporary developments and challenges. *Biomaterials*. 2017 Jul;134:91-116. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.036. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28458031; PMCID: PMC5513498.
64. Xu D, Chen VL, Steiner CA, Berinstein JA, Eswaran S, Waljee AK, Higgins PDR, Owyang C. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul;114(7):1043-1050. doi: 10.14309/ajg.000000000000198. PMID: 30908299; PMCID: PMC7257434.
65. Evrensel A, Ceylan ME. Fecal Microbiota Transplantation and Its Usage in Neuropsychiatric Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016 Aug 31;14(3):231-7. doi: 10.9758/cpn.2016.14.3.231. PMID: 27489376; PMCID: PMC4977816.