

DOI: 10.26693/jmbs07.04.137

УДК 159.944.4:616.34-008.87:616.831:615.331

Харченко Ю. В.<sup>1</sup>, Тітов Г. І.<sup>2</sup>,  
Крижановський Д. Г.<sup>2</sup>, Федченко М. П.<sup>2</sup>,  
Черненко Г. П.<sup>2</sup>, Філіпенко В. В.<sup>2</sup>,  
Мякушко В. А.<sup>2</sup>

## СТРЕС ТА ВІСЬ МОЗОК-КИШЕЧНИК

<sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет,  
Дніпро, Україна

<sup>2</sup>Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини,  
Дніпро, Україна

*Метою* даного огляду є вивчення впливу стресу на мікробіоту кишечника.

*Матеріал та методи.* Використовувалися методи системного та порівняльного аналізу, аналізу наукової літератури і метод систематизації отриманої інформації.

*Результати.* Були узагальнені докази змін складу мікробіоти у відповідь на стресову ситуацію та розглянуті різні варіанти втручання, які можуть змінювати стан мікробіоти та прояви емоційного стресу відповідно до основних механізмів, за допомогою яких вісь кишечник-мозок спроможна чинити вплив на стрес. Мікробіота кишечника утворює складну мікробну спільноту, яка має значний вплив на здоров'я людини. Склад мікробіоти змінюється від людини до людини, і він змінюється протягом життя. Відомо, що мікробіом кишечника може бути змінений внаслідок дієти, різних процесів, наприклад, таких як запалення та/або стрес. Кишкова мікробіота живе в симбіотичних стосунках з людиною-хазяїном. Останнім часом все більше досліджень демонструють, що мікроорганізми відіграють набагато більшу роль у нашому житті, ніж вважалося раніше, і можуть мати безліч впливів на те, як ми поведимося та думаємо, і навіть на наше психічне здоров'я.

Підсумовуючи, можна стверджувати, що вплив стресу на мікробіоту кишечника та мікробіоти кишечника на модуляцію стресу очевидний для різних стресорів. Сьогодні існує достатньо велика кількість доклінічних даних щодо цієї проблеми, хоча клінічні докази є більш обмеженими. Механізми дії, за допомогою яких бактерії проявляють свій потенціал, до кінця не з'ясовані. Однак було виявлено, що бактерії забезпечують свої ефекти через нервову систему кишечника чи стимуляцію імунної системи. Крім того, вони впливають на психофізіологічні маркери депресії та тривоги. Це може відбуватися трьома різними шляхами: по-перше, впливаючи на реакцію на стрес гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі і зменшуючи системне запалення; по-друге, прямо впливаючи на імунну систему; по-третє, через секрецію нейромедіаторів, білків та коротколанцюгових жирних кислот.

*Висновки.* Краще розуміння механізму, що лежить в основі модуляції стресу через мікробіоту, може відкрити нові шляхи для розробки терапевтичних заходів, які могли б збільшити очікувану клінічну ефективність. Ці нові розробки мають бути зосереджені не лише на стресі, але й на пов'язаних з ним розладах.

**Ключові слова:** кишкова мікробіота, вісь кишечник-мозок, стрес, пробіотики.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом планової наукової роботи Дніпровського державного медичного університету «Фармакологічний аналіз органо- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів». Державний реєстраційний номер 0118U006631.

**Вступ.** Кишкова мікробіота співіснує в симбіотичних стосунках з людиною. В даний час вважається, що мікробіота взаємодіє майже з усіма органами, включно і з центральною нервовою системою (ЦНС), у так званій «вісі мікробіом-кишечник-мозок» [1]. У минулому мало що було відомо про взаємодію мікроорганізмів з мозком. Проте останніми роками все більше досліджень демонструють, що мікроорганізми відіграють набагато більшу роль у нашому житті, ніж вважалося раніше, і можуть мати безліч варіантів впливу на те, як ми поведимося та мислимо і, навіть, на наше психічне здоров'я [2–4]. Зв'язок між мозком та мікробіотою є двонаправленим і включає ендокринні, нейронні, імунні та метаболічні шляхи [5–9]. Мікробіота може взаємодіяти з мозком за допомогою різних механізмів і медіаторів, включаючи цитокіни, коротколанцюгові жирні кислоти, гормони та нейротрансмітери [10–12]. У цьому огляді ми також розглядаємо, яким чином цей симбіотичний зв'язок може вплинути на розвиток і функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової (ГПН) вісі. Відповідно до теорії дисбалансу ГПН вісі, гормональний дисбаланс тісно пов'язаний із психіатричними захворюваннями, тривогою та стресовими розладами [13]. Згідно з de Weerth [14], кишкові бактерії тісно пов'язані з становленням

і функціонуванням ГГН вісі. Мікробіом може впливати на нейромедіатори різними способами, включаючи продукцію та секрецію гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), норадреналіну, дофаміну [15] і серотоніну [16, 17]. Ці нейротрансмітери впливають на гормональний статус людини. Водночас самі гормони можуть чинити вплив на склад мікробіоти кишечника. Відповідно, зміна складу кишкової мікробіоти може бути відповідальною за модифікацію ендокринної системи в організмі людини [18]. Характерно, що локальне ендокринне середовище в кишечнику також може модулюватися через нейро-ентероендокринну систему. Відповідно до цього, зміни мікробіоти можуть бути пов'язані з декількома розладами нервової системи – нейропсихічними, нейродегенеративними та нейрозапальними [18]. Дослідження останніх десятиліть показали, що депресія та розлади настрою пов'язані зі змінами в балансі нейромедіаторів у мозку. Наприклад, великий депресивний розлад і тривога тісно пов'язані з дисбалансом серотонінергічної системи та аномаліями у функціонуванні ГГН вісі [19–21]. Було також встановлено, що аутизм [22] і синдром дефіциту уваги з гіперактивністю [23] пов'язані зі змінами у функціонуванні різних нейромедіаторів. Ці захворювання також значною мірою асоційовані з дисбактеріозом (зміни у складі кишкового мікробіому) [2,9,24–27]. Отже, мікробіота може впливати на ГГН вісь, рівні гормонів, продукцію цитокінів людиною. Тому розуміння ролі мікробіоти в розвитку та функціонуванні мозку має велике значення.

**Мета дослідження.** Аналіз та систематизація даних наукової літератури щодо фундаментальної ролі мікробіоти кишечника у механізмах, що залучені у розвиток стресу.

**Матеріал та методи дослідження.** У процесі дослідження були використані методи системного та порівняльного аналізу, аналізу наукової літератури і метод систематизації отриманої інформації. Було опрацьовано відомості наукової літератури наступних баз даних – Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, використовуючи пошукові терміни: «мікробіом», «мікробіота», «стрес», «вісь кишечник-мозок», а також «пробіотики».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Стрес – це неспецифічна реакція організму на будь-який пред'явлений йому екстремальний чинник [28]. Цей стресогенний чинник може бути психологічним, екологічним або ж фізіологічним. Він спричинює порушення гомеостазу [29–30], які проявляються такими симптомами, як тривога, депресія чи головний біль. Стрес можна класифікувати залежно від його тривалості на гострий емоційний стрес та хронічний емоційний стрес (напр., тривога через сімейні конфлікти, фінансові

проблеми, тощо) [31]. Слід зазначити, що емоційний стрес у ранньому віці причетний до появи таких психічних розладів, як депресія або тривога [16]. Вплив стресу негативно впливає на сон і цикл сон/бадьорість; наприклад, переживання стресових факторів, пов'язаних з роботою, низька соціальна підтримка [32] або вплив травми [33] – усе це може порушити сон і цикл сну/бадьорість. Тим не менш, навряд чи можна уникнути гострого емоційного стресу в нинішньому конкурентному та високотехнологічному світі, адже він є важливим модулятором швидкої реакції людей на загрози. Проте хронічний стрес пов'язаний із шкідливим впливом на фізичне здоров'я та несприятливими наслідками для імунної, нейроендокринної та центральної нервової систем [34]. З часом кількість і частота розладів, пов'язаних зі стресом, таких як депресія та тривога, справді зростає, частково завдяки більшій обізнаності про прояви симптомів хвороби, а також через темпи сучасного життя, суспільства, дієти і стрес, пов'язаний з урбанізацією, індустріалізацією, вестернізацією та результатами змін у сільському господарстві та харчовій промисловості [35]. Сьогодні хронічний стрес є серйозною проблемою для суспільства, пов'язаною з різними хворобливими станами, включаючи підвищений ризик нервово-психічних розладів, таких як депресія та тривога [31]. Понад 25% людей страждають від цих розладів [36].

Зазвичай в одній людині одночасно зустрічаються як кишкові, так і психічні розлади. Це свідчить про тісний зв'язок між центральною нервовою системою та шлунково-кишковим трактом [37]. Аналізуючи складну систему зв'язку, яка існує між кишечником і мозком, було виявлено, що взаємозв'язок між цими двома органами виходить за межі звичайної підтримки гомеостазу. Ця взаємодія сьогодні носить назву «вісь кишечник-мозок». Її роль полягає в інтеграції кишкових функцій і зв'язуванні як когнітивних, так і емоційних центрів головного мозку з периферичними кишковими функціями, такими як ентеральний рефлекс, кишкова проникність, стимуляція імунної системи та ендокринна передача сигналів. Важливо відзначити, що цей зв'язок є двостороннім [38]. Проте розуміння цієї складної взаємодії кишково-мозкової системи було б неповним без урахування ролі, яку відіграє мікробіота кишечника. Є дані, які свідчать про те, що кишковий мікробіом відіграє ключову роль у зв'язку осі кишечник-мозок. Мікроорганізми кишечника тісно взаємодіють з організмом людини і навіть контролюють його гомеостаз. Кожна людина має свою індивідуальну мікробіоту, а певна рівновага у її спектрі відповідає за багато основних функцій. При зміні цього балансу можуть виникати стани, які впливають на взаємозв'язок кишечник-

мозок-ендокринна система, що врешті-решт може спричинити захворювання [39]. Це породжує нову концепцію: вісь кишечник-мозок-мікробіота, яка складається з двосторонньої комунікаційної системи, що дозволяє кишковим мікроорганізмам взаємодіяти з мозком, а останньому – з кишечником. Хоча й механізми, які лежать в основі цієї взаємодії, не повністю з'ясовані, існують вагомі докази котрі свідчать про участь нервової, ендокринної, імунної та метаболічної систем [40]. Сьогодні відомо, що мікробіота кишечника складається з більш ніж  $1 \times 10^{14}$  мікробних клітин різних популяцій, визначених у шлунково-кишковому тракті людини і які відіграють значну роль у здоров'ї людини через взаємодію як один з одним, так і з організмом людини. Насправді ця взаємодія може призвести до змін як у фізіологічній поведінці людини, так і в патогенезі розладів функціонування шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи [41]. Є дані, які свідчать про те, що кишкові інфекції можуть викликати депресію і тривогу. Також деякі шлунково-кишкові захворювання, такі як синдром подразненого кишечника, часто супроводжуються депресією та/або тривожними розладами [42]. Крім того, було виявлено, що кишкові бактерії впливають на поведінку, а симптоми депресії та тривоги безпосередньо пов'язані зі змінами мікробіоти кишечника. Ці дані є підґрунтям для нового підходу до запобігання чи лікування психічних розладів [43].

Механізми дії, за допомогою яких бактерії проявляють свій потенціал, до кінця не з'ясовані. Однак було виявлено, що бактерії забезпечують свої ефекти через нервову систему кишечника чи стимуляцію імунної системи. Крім того, вони впливають на психофізіологічні маркери депресії та тривоги.

Це може відбуватися трьома різними шляхами: по-перше, впливаючи на реакцію на стрес ГГН вісі і зменшуючи системне запалення; по-друге, прямо впливаючи на імунну систему; по-третє, через секрецію нейромедіаторів, білків та коротколанцюгових жирних кислот [44].

#### **Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь**

Вісь ГГН є первинною нейроендокринною ланкою відповіді на фізіологічний і фізичний стрес в організмі людини. Вона включає гіпоталамус, гіпофіз і кору надниркових залоз, а також деякі кінцеві гормони, такі як кортизол у людей і кортикостерон у шурів [45]. Кортизол є гормоном стресу і володіє імуносупресивними властивості. Під час хронічного стресу спостерігається надмірна продукція кортизолу з розвитком гіперкортизолемії внаслідок порушень негативного зворотного зв'язку по ГГН вісі [46]. Надлишок глюкокортикоїдів пригнічує

імунну відповідь та підвищує чутливість до екстремальних чинників, а негативний настрій погіршує пам'ять та інші когнітивні функції [44]. Останні дані свідчать про тісний двосторонній зв'язок між нейроендокринною системою та кишковою мікробіотою. Було виявлено, що колонізація кишечника мікроорганізмами в ранньому віці впливає на кілька аспектів як мозку, так і поведінки, включаючи реакцію на стрес. Було виявлено, що ГГН вісь здатна впливати на склад мікробіоти кишечника та підвищувати проникність шлунково-кишкового тракту. Можна припустити, що будь-які зміни кишкової проникності та імунної системи можуть відігравати важливу роль у нейроендокринних порушеннях [47]. Дисбаланс мікробіоти кишечника може призвести до активації вісі ГГН, а відновлення цього балансу прогнозує багатообіцяючу ефективність у відновленні регуляції вісі ГГН. Наприклад, в експерименті Ait-Belgnaoui та ін. (2014) оцінений вплив пробіотичної композиції, що містить *Lactobacillus helveticus* R0052 і *Bifidobacterium longum* R0175, на відповідь ГГН вісі на хронічний стрес. У ході дослідження було виявлено, що цей пробіотичний препарат значно знизив реакцію ГГН вісі на стрес [48]. Подібні результати також були зафіксовані Andersson та ін. (2016) в ході визначення впливу *Lactobacillus plantarum* 299v на ГГН вісь на прояви стресу у людей. В ході рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження встановлено вплив цього бактеріального штаму на рівень кортизолу в слині у молодих людей, що перебувають у стані хронічного стресу, пов'язаного зі школою. Воно показало, що група плацебо мала вищі рівні кортизолу, стверджуючи, що збалансована мікробіота кишечника може пом'якшити вплив хронічного стресу через модуляцію ГГН вісі [49].

#### **Імунна відповідь і запалення**

Мікробний дисбактеріоз кишечника часто пов'язаний з аномальними імунними реакціями, які включають надмірну продукцію запальних цитокінів. Мікроорганізми кишечнику допомагають відкалібрувати вроджені та адаптивні реакції головним чином шляхом синтезу малих молекул, які модулюють взаємодію організму людини та мікробіоти. Хоча епітелій перешкоджає транслокації мікроорганізмів з просвіту кишечника, продуковані ними метаболіти все таки можуть долати цей бар'єр, надходити та накопичуватися в системі кровообігу, чим стимулюють клітини імунної системи [50]. Крім того, мікробіота кишечника має сильний вплив на популяцію, міграцію та функцію різних імунокомпетентних клітин. У деяких публікаціях показано, що кишкові мікроорганізми змінюють як вроджену, так і адаптовану імунну відповідь на поверхні слизової під час інфекційного процесу, запалення та

аутоімунних реакцій. Зокрема, комунікаційні шляхи між епітелієм кишечника, кишковою імунною системою та кишковими мікробами можуть регулювати системний імунітет [51]. Клітини мікроглії є первинними вродженими імунними ефекторними ланками центральної нервової системи [52]. Нещодавно було встановлено, що мікробіота кишечника відіграє вирішальну роль у дозріванні мікроглії, морфології та її імунологічній функції. Це тому, що продуковані мікрофлорою КЛЖК здатні взаємодіяти та регулювати правильне функціонування та розвиток мікроглії [53]. Нещодавні дані свідчать про те, що виразність запального процесу впливає на рівні ризику розвитку психічних розладів. Фактично, більш високі значення запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), IL-1 $\beta$  і фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), спостерігаються у пацієнтів з депресією. Крім того, було помічено, що існує позитивний зв'язок між складом мікробіоти та рівнями інтерлейкіну-1 $\alpha$  та інтерферону- $\alpha$  в сироватці крові, які позитивно корелюють із депресивною поведінкою [41]. У дослідженні Leclercq та ін. (2017) досліджували довгостроковий вплив антибіотиків на нейрохімічні процеси у мозку і поведінку гризунів на ранньому етапі життя. Науковці прийшли до висновку, що вживання антибіотиків має тривалий вплив на склад кишкової мікробіоти, а також збільшує експресію цитокінів у фронтальній корі головного мозку та змінює функцію гематоенцефалічного бар'єру і поведінку. Крім того, миші характеризувалися підвищеною тривожністю та розладами соціальної поведінки, а також підвищеним рівнем агресії. Важливо відзначити, що в цьому ж дослідженні одна експериментальна група отримувала штам *Lactobacillus rhamnosus* JB-1, який, як було показано, запобігає появі деяких із раніше згаданих порушень [54].

#### Нейрогормони та нейромедіатори

Мікробіом може синтезувати низку нейроактивних сполук. Деякі нейрохімічні речовини, які були виділені з кишкових бактерій, це гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), норепінефрин, серотонін, дофамін і ацетилхолін, які можуть безпосередньо впливати на діяльність мозку. Інші бактеріальні метаболіти з нейроактивними функціями включають довго- та коротколанцюгові жирні кислоти. Здатність деяких бактерій у шлунково-кишковому тракті людини виробляти та транспортувати нейромедіатори та нейромодулятори сьогодні є потенційно перспективним способом лікування нейропсихічних захворювань [55].

#### Серотонін

Серотонін (5-НТ; 5-гідрокситриптамін) є нейромедіатором, який бере участь у регуляції поведінкових і біологічних функцій організму, таких як настрої. Крім того, він відіграє роль як у психіч-

них процесах у ЦНС, так і в периферичних тканинах, таких як кістки та кишечник [56]. 5-НТ в основному міститься в слизовій оболонці кишечника, 90–95 % серотоніну міститься у двох основних резервуарах: в кишковому епітелії, де він синтезується ентерохромафінними клітинами (ЕК), і в нейронах ентеральної нервової системи. Причина такого розташування здебільшого невідома, хоча вона може відігравати певну роль у нормальних функціях кишечника, включаючи перистальтику кишечника, всмоктування та транспорт [57]. Помічено, що залежні від мікробіоти ефекти 5-НТ на кишечник модулюють моторику шлунково-кишкового тракту та функцію тромбоцитів [58,59]. Близько 90% незамінної амінокислоти триптофану метаболізується за допомогою кінуреніну. Зміни в надходженні та доступності триптофану мають багато наслідків для ентеральної нервової системи, ЦНС і передачі сигналів по вісі мозок-кишечник [60]. Кларк та ін. (2012) зазначили, що концентрація триптофану зростала в плазмі самців стерильних від бактерій, що свідчить про гуморальний шлях, через який мікробіота може впливати на серотонінергічну нейропередачу у ЦНС [61].

#### Дофамін і адреналін

Нейромедіатори катехоламінів (дофамін (ДА), норепінефрин (НЕ) і епінефрин (Еп)) є біогенними амінами, похідними амінокислоти тирозину. Вони відіграють життєво важливу роль у контролі моторики, навчанні, формуванні пам'яті та відповіді на стрес. Також встановленим є їх значення у функціонуванні серцево-судинної системи та регуляції обміну вуглеводів і жирів в організмі [62,63]. НЕ і ДА сприймаються також як регулятори функцій префронтальної кори головного мозку, таких як увага, прийняття рішень і гальмівний контроль. Дисфункція префронтальної кори визнана центральною ознакою багатьох психічних розладів, серед яких шизофренія, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, посттравматичний стресовий розлад і наркотична залежність [64]. Мікробіота кишечника відіграє вирішальну роль у продукції вільних катехоламінів в просвіті кишечника. Біологічно активні ДА і НЕ були ідентифіковані в просвіті кишечника специфічних патогенних мишей (SPF-M). Також встановлено, що введення суміші видів *Clostridium* або фекальної мікробіоти SPF мишей сприяло різкому підвищенню вільних ДА та НЕ [65]. Крім того, повідомлялося, що кишкові мікроорганізми є основним джерелом люмінального НЕ. Бактерії, які заселяють просвіт кишечника, забезпечують функціонування систем поглинання, що діють як мережевий поглинач для біогенних амінів і нейроактивних речовин [66].

**Гамма-аміномасляна кислота і глутамат**

ГАМК і глутамат є основними нейромедіаторами ЦНС ссавців, роль яких полягає в контролі збудливої та гальмівної нейротрансмісії. Співвідношення між цими двома нейромедіаторами є важливим для нормального функціонування складних процесів у мозку, таких як збудливість нейронів, синаптична пластичність і когнітивні функції, зокрема навчання та пам'ять [67]. Численні дослідження повідомляють про мікроорганізми, які здатні до продукції ГАМК, переважно це молочнокислі бактерії (МКБ) [68-71].

**Ацетилхолін**

Ацетилхолін (Ах) відіграє роль основного периферичного збуджуючого нейромедіатора. Також він є нейромодуляторним медіатором у мозку: впливає на синаптичну пластичність, змінює збудливість нейронів, а також може змінювати активацію нейронів у швидкому часовому діапазоні у відповідь на зміну умов навколишнього середовища [72]. Крім того, Ах та ферменти, що беруть участь у синтезі ацетилхоліну, були добре ідентифіковані як компоненти бактерій [73].

**Проміжні речовини та метаболіти****Блукаючий нерв**

Блукаючий нерв (БН) є найдовшим черепним нервом у тїлі, що містить сенсорні волокна, які доставляють інформацію до мозку від серця, легенів, підшлункової залози, печінки, шлунка та кишечника. Анатомічно БН складається з чутливих (аферентних) і рухових (еферентних) нейронів. Вагусні аферентні закінчення розташовані під кишковим епітелієм і прямо чи опосередковано отримують сигнали від кишкової мікробіоти, здатні впливати на поведінку людини. Ці види поведінки включають млявість, депресію, тривогу та втрату апетиту та ін. [74]. Зв'язок з ентеральною нервовою системою, яка координує роботу шлунково-кишкового тракту, розширює спектр сигналів, які можуть передаватися через БН мікроорганізмами. Аферентні волокна блукаючого нерва приймають сигнали мікробіоти опосередковано, через дифузю бактеріальних сполук або метаболітів, розташованих в епітелії, які передають сигнали з просвіту. Наприклад, повідомлялося, що певні штами бактерій використовують сигнали блукаючого нерва для зв'язку з мозком і впливом на поведінку. Крім того, вагусна активність забезпечує захисну функцію кишкового епітеліального бар'єру. Зокрема, низька активність робить епітелій кишечника більш проникним, таким чином сприяючи системному запаленню та хронічному захворюванню [5,75].

**Мозковий нейротрофічний фактор (BDNF)**

BDNF є нейротрофічним фактором, структурно пов'язаним з фактором росту нервів, нейротро-

фіном-3 і нейротрофіном-4, які регулюють життєздатність і функціональну цілісність специфічних нейронних популяцій. BDNF включає функції в ЦНС: виживання та диференціювання нейронів. Зміни рівня BDNF можуть сприяти дисфункції синаптичної передачі та пластичності [76]. Мікробіота кишечника впливає на експресію BDNF в областях мозку, які мають вирішальне значення для розвитку правильних моделей поведінки. Декілька досліджень показують, що шлунково-кишкова мікробіота може впливати на поведінку, модулюючи продукцію BDNF у ЦНС [77].

**Коротколанцюгові жирні кислоти**

КЛЖК є насиченими аліфатичними органічними кислотами, що складаються від одного до шести атомів вуглецю. Ацетат, пропіонат і бутират є найбільш поширеними і присутні в товстій кишці та калі. КЛЖК синтезуються кишковими бактеріями шляхом сахаролітичної ферментації вуглеводів, які уникають травлення та всмоктування в тонкому кишечнику. Різні типи та кількість неперетравлюваних вуглеводів, які досягають сліпої кишки та товстого кишечника, залежать від щоденного споживання та типу їжі, головним чином клітковини. Кількість і тип споживаної клітковини суттєво впливає на склад кишкової мікробіоти і, отже, на тип і кількість синтезованих КЛЖК [78]. КЛЖК діють як метаболічні субстрати, що регулюють клітинний метаболізм хазяїна і, імовірно, відіграють важливу роль у регуляції цілісності епітеліального бар'єру, регуляції імунної системи та запальної відповіді, а також впливають на метаболізм ліпідів і жирову тканину [79]. Крім того, КЛЖК можуть безпосередньо впливати на нервову функцію, зміцнюючи цілісність гематоенцефалічного бар'єру, модулюючи нейропередачу, впливаючи на рівні нейротрофічних факторів і сприяючи консолідації пам'яті. Збільшення кількості доказів свідчить про потенційну ключову роль КЛЖК у передачі сигналів по осі кишечник-мозок [80].

**Заключення.** Все більше досліджень на гризунах і людях демонструють, що вплив на мікробіоту кишечника покращує когнітивні функції та модулює рівень тривоги та стресу. Однак через складність функціонування вісі кишечник-мозок-мікробіота, ще й досі з'ясовуються специфічні механізми, за допомогою яких бактерії проявляють свою психобіотичну активність. У цьому сенсі існує велика різноманітність експериментів і результатів, а отже, брак консенсусу в цілому.

**Перспективи подальших досліджень.** Аналіз наукових джерел свідчить про те, що мікробіоту можна розглядати як багатогранний потужний інструмент в корекції, регулюванні та відновленні психічного здоров'я.

## References

1. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S: Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell*. 2017;171:1481-1493. PMID: 29245010. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.024
2. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. *Cell*. 2019;177:1600-1618. PMID: 31150625. PMCID: PMC6993574. doi: 10.1016/j.cell.2019.05.004
3. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019;4:623-632. PMID: 30718848. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x
4. Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA, et al. Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder. *Neuron*. 2019;101:246-259. PMID: 30522820. PMCID: PMC6645363. doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.018
5. Fülling C, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus. *Neuron*. 2019;101:998-1002. PMID: 30897366. doi: 10.1016/j.neuron.2019.02.008
6. Skolnick SD, Greig NH. Microbes and monoamines: potential neuropsychiatric consequences of dysbiosis. *Trends Neurosci*. 2019;42:151-163. PMID: 30795845. doi: 10.1016/j.tins.2018.12.005
7. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The human microbiome and child growth - first 1000 days and beyond. *Trends Microbiol*. 2019;27:131-147. PMID: 30529020. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008
8. Olin A, Henckel E, Chen Y, Lakshmikanth T, Pou C, Mikes J, et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell*. 2018;174:1277-1292. PMID: 30142345. PMCID: PMC6108833. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.045
9. Jameson KG, Hsiao EY. Linking the gut microbiota to a brain neurotransmitter. *Trends Neurosci*. 2018;41:413-414. PMID: 29933773. PMCID: PMC7004240. doi: 10.1016/j.tins.2018.04.001
10. Lobzhanidze G, Lordkipanidze T, Zhvania M, Japaridze N, Pochkidze N, Gasimov E, et al. Effect of propionic acid on the morphology of the amygdala in adolescent male rats and their behavior. *Micron*. 2019;125:102732. PMID: 31437571. doi: 10.1016/j.micron.2019.102732
11. Pronovost GN, Hsiao EY. Perinatal interactions between the microbiome, immunity, and neurodevelopment. *Immunity*. 2019;50:18-36. PMID: 30650376. PMCID: PMC6447295. doi: 10.1016/j.immuni.2018.11.016
12. Johnson KV, Foster KR. Why does the microbiome affect behaviour? *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:647-655. PMID: 29691482. doi: 10.1038/s41579-018-0014-3
13. Huo R, Zeng B, Zeng L, Cheng K, Li B, Luo Y, et al. Microbiota modulate anxiety-like behavior and endocrine abnormalities in hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:489. PMID: 29250490. PMCID: PMC5715198. doi: 10.3389/fcimb.2017.00489
14. de Weerth C. Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:458-471. PMID: 28918360. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.016
15. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693:128-133. PMID: 29903615. PMCID: PMC6005194. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
16. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015;277:32-48. PMID: 25078296. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027
17. De Vadder F, Grasset E, Manneras Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115:6458-6463. PMID: 29866843. PMCID: PMC6016808. doi: 10.1073/pnas.1720017115
18. Cianci R, Pagliari D, Piccirillo CA, Fritz JH, Gambassi G. The microbiota and immune system crosstalk in health and disease. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:2912539. PMID: 29849485. PMCID: PMC5937375. doi: 10.1155/2018/2912539
19. Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, Galfalvy H, Dwork AJ, Mann JJ, et al. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life adversity. *Transl Psychiatry*. 2018;8:279. PMID: 30552318. PMCID: PMC6294796. doi: 10.1038/s41398-018-0309-1
20. Ren J, Friedmann D, Xiong J, Liu CD, Ferguson BR, Weerakkody T, et al. Anatomically defined and functionally distinct dorsal raphe serotonin sub-systems. *Cell*. 2018;175:472-480. PMID: 30146164. PMCID: PMC6173627. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.043
21. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
22. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23:716-724. PMID: 29902437. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003

23. Sigurdardottir HL, Kranz GS, Rami-Mark C, James GM, Vanicek T, Gryglewski G, et al. Association of norepinephrine transporter methylation with in vivo NET expression and hyperactivity-impulsivity symptoms in ADHD measured with PET. *Mol Psychiatry*. 2021 Mar;26(3):1009-1018. PMID: 31383926. PMCID: PMC7910214. doi: 10.1038/s41380-019-0461-x
24. Lu J, Claud EC. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants. *Dev Psychobiol*. 2019;61:739-751. PMID: 30460694. PMCID: PMC6728148. doi: 10.1002/dev.21806
25. Codagnone MG, Spichak S, O'Mahony SM, O'Leary OF, Clarke G, Stanton C, et al. Programming bugs: microbiota and the developmental origins of brain health and disease. *Biol Psychiatry*. 2019;85:150-163. PMID: 30064690. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.06.014
26. Ming X, Chen N, Ray C, Brewer G, Kornitzer J, Steer RA. A gut feeling: a hypothesis of the role of the microbiome in attention-deficit/hyperactivity disorders. *Child Neurol Open*. 2018;5:2329048X86799. PMID: 30023407. PMCID: PMC6047248. doi: 10.1177/2329048X18786799
27. Tabouy L, Getselter D, Ziv O, Karpuj M, Tabouy T, Lukic I, et al. Dysbiosis of microbiome and probiotic treatment in a genetic model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2018;73:310-319. PMID: 29787855. doi: 10.1016/j.bbi.2018.05.015
28. Selye H. The nature of stress. *Basal Facts*. 1985;7:3-11. PMID: 3854013. doi: 10.3109/01612848509009447
29. Jafari M, Salehi M, Zardooz H, Rostamkhani F. Response of liver antioxidant defense system to acute and chronic physical and psychological stresses in male rats. *EXCLI J*. 2014;13:161-171.
30. Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the microbiota-gut-brain axis in visceral parelevance to irritable bowel syndrome. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22:102-117. PMID: 26662472. PMCID: PMC6492884. doi: 10.1111/cns.12490
31. Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, et al. The effects of psychological stress on depression. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13:494-504. PMID: 26412069. PMCID: PMC4790405. doi: 10.2174/1570159X1304150831150507
32. Mellman TA, Hipolito MMS. Sleep disturbances in the aftermath of trauma and posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr*. 2006;11:611-615. PMID: 16871127. doi: 10.1017/S1092852900013663
33. Rothbaum B, Foa E. Smallpox, October 1945. *N Engl J Med*. 2002;346:1329-1336. PMID: 11923486. doi: 10.1056/NEJM200204253461715
34. Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C, Botteri E, Hiller JG, Ismail H, et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat Commun*. 2016;7:10634. PMID: 26925549. PMCID: PMC4773495. doi: 10.1038/ncomms10634
35. Schnorr SL, Bachner HA. Integrative therapies in anxiety treatment. *Yale J Biol Med*. 2016;89:397-422.
36. Househam AM, Peterson CT, Mills PJ, Chopra D. The effects of stress and meditation on the immune system, human microbiota, and epigenetics. *Adv Mind Body Med*. 2017;31:10-25. PMID: 29306937
37. Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, Fichna J. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease: Inflamm. *Bowel Dis*. 2015;21:1674-1682. PMID: 25822014. doi: 10.1097/MIB.0000000000000364
38. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28:203-209.
39. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: From bowel to behavior: From bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:187-192. PMID: 21303428. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x
40. Dinan TG, Cryan JF. Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health. *Psychosom Med*. 2017;79:920-926. PMID: 28806201. doi: 10.1097/PSY.0000000000000519
41. Du Y, Gao XR, Peng L, Ge JF. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*. 2020;6:e04097. PMID: 32529075. PMCID: PMC7276434. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04097
42. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26. PMID: 25651997. PMCID: PMC4315779. doi: 10.3402/mehd.v26.26191
43. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36:305-312. PMID: 23384445. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005
44. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci*. 2016;39:763-781. PMID: 27793434. PMCID: PMC5102282. doi: 10.1016/j.tins.2016.09.002
45. Lou De Santis G, Kavvadia M, Abd Almajeed Abbaas Alwardat N, Bigioni G, Zeppieri C, Cascapera S, et al. Psychobiotics as integrative therapy for neuropsychiatric disorders with special emphasis on the microbiota-gut-brain axis. *Biomed Prev*. 2017;2:111.
46. Vaghef-Mehrabany E, Maleki V, Behrooz M, Ranjbar F, Ebrahimi-Mameghani M. Can psychobiotics «mood» ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-

- depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clin Nutr.* 2020;39:1395-1410. PMID: 31307840. doi: 10.1016/j.clnu.2019.06.004
47. Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics.* 2018;15:5-22. PMID: 29380303. PMCID: PMC5794709. doi: 10.1007/s13311-017-0600-5
  48. Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, Ramalho L, Marrot A, Cartier C, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:510-520. PMID: 24372793. doi: 10.1111/nmo.12295
  49. Andersson H, Tullberg C, Ahrné S, Hamberg K, Lazou Ahrén I, Molin G, et al. Oral Administration of *Lactobacillus plantarum* 299v Reduces Cortisol Levels in Human Saliva during Examination Induced Stress: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *Int J Microbiol.* 2016;2016:8469018. PMID: 28101105. PMCID: PMC5217173. doi: 10.1155/2016/8469018
  50. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell.* 2016;167(4):1125-1136.e8. PMID: 27814509. PMCID: PMC5131922. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.020
  51. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress.* 2016;4:23-33. PMID: 27981187. PMCID: PMC5146205. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.001
  52. Obermeier B, Verma A, Ransohoff RM. The blood-brain barrier. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:39-59. PMID: 27112670. doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00003-7
  53. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015 Jul;18(7):965-77. PMID: 26030851. PMCID: PMC5528863. doi: 10.1038/nn.4030
  54. Leclercq S, Mian FM, Stanisz AM, Bindels LB, Cambier E, Ben-Amram H, et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nat Commun.* 2017 Apr 4;8:15062. PMID: 28375200. PMCID: PMC5382287. doi: 10.1038/ncomms15062
  55. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:221-39. PMID: 24997036. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_10
  56. Israelyan N, Margolis KG. Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacol Res.* 2018;132:1-6. PMID: 29614380. PMCID: PMC6368356. doi: 10.1016/j.phrs.2018.03.020
  57. Wu H, Denna TH, Storkersen JN, Gerriets VA. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacol Res.* 2019;140:100-114. PMID: 29953943. doi: 10.1016/j.phrs.2018.06.015
  58. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell.* 2015 Apr 9;161(2):264-76. PMID: 25860609. PMCID: PMC4393509. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047
  59. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693:128-133. PMID: 29903615. PMCID: PMC6005194. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
  60. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology.* 2017;112:399-412. PMID: 27392632. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002
  61. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013 Jun;18(6):666-73. PMID: 22688187. doi: 10.1038/mp.2012.77
  62. Sarkar C, Chakroborty D, Basu S. Neurotransmitters as Regulators of Tumor Angiogenesis and Immunity: The Role of Catecholamines. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8:7-14. PMID: 22886869. PMCID: PMC3869381. doi: 10.1007/s11481-012-9395-7
  63. Kobayashi K. Role of Catecholamine Signaling in Brain and Nervous System Functions: New Insights from Mouse Molecular Genetic Study. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001;6:115-121. PMID: 11764279. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00011.x
  64. Xing B, Li YC, Gao WJ. Norepinephrine versus dopamine and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex. *Brain Res.* 2016;1641:217-233. PMID: 26790349. PMCID: PMC4879059. doi: 10.1016/j.brainres.2016.01.005
  65. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012 Dec 1;303(11):G1288-95. PMID: 23064760. doi: 10.1152/ajpgi.00341.2012
  66. Sudo N. Biogenic Amines: Signals Between Commensal Microbiota and Gut Physiology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jul 31;10:504. PMID: 31417492. PMCID: PMC6685489. doi: 10.3389/fendo.2019.00504
  67. Samardzic J, Jadzic D, Hencic B, Jancic J, Strac DS. Introductory chapter: GABA/Glutamate balance: A key for normal brain functioning. In: *GABA and Glutamate-New Developments in Neurotransmission Research.* Samardzic J, Ed. London UK; 2018. doi: 10.5772/intechopen.74023



68. Siragusa S, De Angelis M, Di Cagno R, Rizzello CG, Coda R, Gobbetti M. Synthesis of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid by Lactic Acid Bacteria Isolated from a Variety of Italian Cheeses. *Appl Environ Microbiol*. 2007 Nov;73(22):7283-90. PMID: 17890341. PMCID: PMC2168214. doi: 10.1128/AEM.01064-07
69. Valenzuela JA, Flórez AB, Vázquez L, Vasek OM, Mayo B. Production of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) by lactic acid bacteria strains isolated from traditional, starter-free dairy products made of raw milk. *Benef Microbes*. 2019 May 28;10(5):579-587. PMID: 31122043. doi: 10.3920/BM2018.0176
70. Yunes RA, Poluektova EU, Dyachkova MS, Klimina KM, Kovtun AS, Averina OV, et al. GABA production and structure of gadB/gadC genes in Lactobacillus and Bifidobacterium strains from human microbiota. *Anaerobe*. 2016 Dec;42:197-204. PMID: 27794467. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.10.011
71. Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol*. 2019 Mar;4(3):396-403. PMID: 30531975. PMCID: PMC6384127. doi: 10.1038/s41564-018-0307-3
72. Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a Neuromodulator: Cholinergic Signaling Shapes Nervous System Function and Behavior. *Neuron*. 2012;76:116-129. PMID: 23040810. PMCID: PMC3466476. doi: 10.1016/j.neuron.2012.08.036
73. Roshchina VV. Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. In: *Microbial Endocrinology*. Lyte M, Freestone PPE, Eds. NY USA: Springer; 2010. p. 17-52. doi: 10.1007/978-1-4419-5576-0\_2
74. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:115-33. PMID: 24997031. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_5
75. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*. 2018 Feb 7;12:49. PMID: 29467611. PMCID: PMC5808284. doi: 10.3389/fnins.2018.00049
76. Maqsood R, Stone TW. The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders. *Neurochem Res*. 2016;41:2819-2835. PMID: 27553784. doi: 10.1007/s11064-016-2039-1
77. Bistoletti M, Caputi V, Baranzini N, Marchesi N, Filpa V, Marsilio I, et al. Antibiotic treatment-induced dysbiosis differently affects BDNF and TrkB expression in the brain and in the gut of juvenile mice. *PLoS ONE*. 2019 Feb 22;14(2):e0212856. PMID: 30794676. PMCID: PMC6386304. doi: 10.1371/journal.pone.0212856
78. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013 Sep;54(9):2325-40. PMID: 23821742. PMCID: PMC3735932. doi: 10.1194/jlr.R036012
79. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7:189-200. PMID: 26963409. PMCID: PMC4939913. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082
80. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 31;11:25. PMID: 32082260. PMCID: PMC7005631. doi: 10.3389/fendo.2020.00025

UDC 159.944.4:616.34-008.87:616.831:615.331

### Stress and the Gut-Brain Axis

**Kharchenko Yu. V., Titov H. I., Kryzhanovskiy D. H., Fedchenko M. P., Chernenko H. P., Filipenko V. V., Miakushko V. A.**

**Abstract.** The purpose of the review was to study the effects of stress on the gut microbiota.

**Results and discussion.** The gut microbiota forms a complex microbial community that has a significant impact on human health. The composition of the microbiota varies from person to person, and it changes throughout life. It is known that the microbiome can be altered due to diet, various processes, such as inflammation and/or stress. Like all other areas of medicine, microbiology is constantly growing. The gut microbiota lives in a symbiotic relationship with the human host. It is now believed to interact with almost all human organs, including the central nervous system, in the so-called «gut-brain-microbiome axis». Recently, a growing level of research is showing that microbes play a much bigger role in our lives than previously thought, and can have a myriad of effects on how we behave and think, and even on our mental health. The relationship between the brain and the microbiota is bidirectional and includes endocrine, neuronal, immune, and metabolic pathways. The microbiota interacts with the brain through various mechanisms and mediators, including cytokines, short-chain fatty acids, hormones, and neurotransmitters. According to the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis imbalance theory, hormonal imbalances are closely related to psychiatric illness, anxiety, and stress disorders. Therefore, the gut microbiome is closely related to the development and functioning of this axis. The microbiota can influence neurotransmitter levels in a variety of ways, including the secretion of gamma-aminobutyric acid, norepinephrine, dopamine, and serotonin, and can even regulate serotonin synthesis.

These neurotransmitters can influence the hormonal status of the body, and the hormones themselves can influence the formation of the qualitative and quantitative composition of the microbiota. Accordingly, a change in the composition of the intestinal microbiota may be responsible for modifying the hormonal levels of the human body. The endocrine environment in the gut can also be modulated through the neuro-enteroendocrine system.

**Conclusion.** Today, it is known that microbiota changes can be associated with several disorders of the nervous system, such as neuropsychiatric, neurodegenerative and neuroinflammatory processes. Research in recent decades has shown that disorders of the nervous system and mood disorders are associated with changes in the balance of neurotransmitters in the brain. Therefore, understanding the role of microbiota in the development and functioning of the brain is of great importance.

**Keywords:** gut microbiota, gut-brain axis, stress, probiotics.

**ORCID and contributionship:**

Yuliia V. Kharchenko : 0000-0002-4136-3495 <sup>A,B,D,E,F</sup>

Herman I. Titov : 0000-0002-5460-0728 <sup>A,B,D,E</sup>

Dmytro H. Kryzhanovskiy : 0000-0002-3065-4035 <sup>A,B,D,E</sup>

Mykola P. Fedchenko : 0000-0002-5804-7675 <sup>A,B,D,E</sup>

Halyna P. Chernenko : 0000-0002-0667-7376 <sup>A,B,D,E</sup>

Volodymyr A. Miakushko : 0000-0002-3516-0106 <sup>A,B,D,E</sup>

Viktoriiia V. Filipenko : 0000-0002-3715-7381 <sup>A,B,D,E</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Yuliia V. Kharchenko**

Dnipro State Medical University,

Pharmacology Department

9, V.Vernadskogo Str., Dnipro 49044, Ukraine

tel: +380675684194, e-mail: vincarose@gmail.com

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 18.06.2022 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*