

Received: 23.10.2019  
Accepted: 05.05.2020  
Published: 29.07.2020

## Wpływ mikrobioty jelitowej i jej modyfikacji na samopoczucie pacjentów z depresją\*

### The influence of the intestinal microbiota and its modifications on the well-being of patients with depression

Wiktoria Wardziukiewicz, Ewa Stachowska

Katedra i Zakład Żywienia Człowieka i Metabolomiki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin

#### Streszczenie

Depresja jest coraz powszechniej występującą chorobą, znacznie obniżającą jakość życia. Liczba chorych stale rośnie, szczególnie wśród młodych osób. Istnieje wiele prawdopodobnych przyczyn powstawania depresji związanych z funkcjonowaniem organizmu, jak i z czynnikami środowiskowymi.

Przypuszcza się, że w powstawaniu objawów depresyjnych istotną rolę może odgrywać mikrobiota jelitowa. Jej różnorodność jest ważna dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania układu nerwowego, w czym istotną rolę odgrywa oś mózgowo-jelitowa, czyli droga komunikacji drobnoustrojów jelitowych z ośrodkowym układem nerwowym. Zmiany liczebności i różnorodności mikrobioty jelitowej wywierają wpływ na wiele szlaków potencjalnie powiązanych z nastrojem, m.in. oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, metabolizm tryptofanu, a także na syntezę neuroprzekazników, krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, short chain fatty acids) i BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego, brain-derived neurotrophic factor). Zmiany te mogą również wpływać na reakcję układu immunologicznego i przebieg procesów zapalnych. Dlatego wydaje się, że modulacja mikrobioty jelitowej poprzez składniki diety oraz suplementację probiotyczną może być niezmiernie ważna w zwalczaniu depresji, także jako jedna z metod leczenia tej opornej na farmakoterapię.

W artykule omówiono wpływ mikrobioty jelitowej i jej zmian na samopoczucie pacjentów chorych na depresję.

**Słowa kluczowe:** depresja, mikrobiota, probiotyki, dieta

#### Summary

Depression is an increasingly common disease that significantly reduces quality of life. The number of patients with depression is constantly increasing, especially among younger people. There are many likely causes of depression related to internal as well as environmental factors.

It is possible that the intestinal microbiota may play an important role in the development of depressive symptoms. Its diversity is important for the proper development and functioning of the nervous system, in which an important role is played by the gut brain axis, which is the

\*Projekt finansowany w ramach programu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego pod nazwą „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” w latach 2019–2022, nr projektu 002/RID/2018/19.

	<p>pathway of communication of intestinal microorganisms with the central nervous system. Changes in the number and diversity of the intestinal microbiota affect many pathways potentially related to mood, including hypothalamic-pituitary-adrenal axis, tryptophan metabolism, as well as the synthesis of neurotransmitters, short-chain fatty acids and brain-derived neurotrophic factor. These changes can also affect the response of the immune system and inflammatory processes. Therefore, it seems that modulation of the intestinal microbiota through diet components and probiotic supplementation may be extremely important in the treatment of depression, also as one of the methods of treating this pharmacotherapy-resistant condition.</p> <p>This work focuses on the effects of intestinal microbiota and its changes on the well-being of patients with depression.</p>
<b>Keywords:</b>	<b>depression, microbiota, probiotics, diet</b>
<b>GICID</b>	01.3001.0014.3416
<b>DOI:</b>	10.5604/01.3001.0014.3416
<b>Word count:</b>	5132
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	1
<b>References:</b>	68

**Adres autora:** prof. dr hab. Ewa Stachowska, Katedra i Zakład Żywności Człowieka i Metabolizmu, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Broniewskiego 24, 71-460 Szczecin; e-mail: ewa.stachowska@pum.edu.pl

#### Wykaz skrótów:

**BDI** – Inwentarz Depresji Becka (Beck Depression Inventory), **BDNF** – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor), **CFU** – jednostka tworząca kolonię (colony-forming unit), **CPR** – białko C-reaktywne (C-reactive protein), **CRH** – kortykoliberyna (corticotropin-releasing hormone), **DII** – dietetyczny wskaźnik stanu zapalnego (Dietary Inflammatory Index), **FOS** – fruktooligosacharydy, **GABA** – kwas gamma-aminomasłowy, **GOS** – galaktooligosacharydy, **GPCR** – receptor sprzężony z białkiem G (G protein-coupled receptor), **GUS** – Główny Urząd Statystyczny, **HDAC** – deacetylaza histonów (histone deacetylase), **HPA** – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamic-pituitary-adrenal axis), **ICD-10** – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), **IL** – interleukina, **LEIDS** – Skala Depresji Leiden (Leiden Index of Depression Sensitivity), **mRNA** – matrycowy kwas rybonukleinowy (messenger ribonucleic acid), **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy, **SCFA** – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (short chain fatty acids), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α).

#### DEPRESJA JAKO CHOROBA

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10), depresję zalicza się do zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania [62]. Istnieje wiele prawdopodobnych przyczyn depresji. Należą do nich: czynniki genetyczne [22], nieprawidłowości w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal axis) oraz pozapodwzgórzowego układu związanego z kortykoliberyną (CRH, corticotropin-releasing hormone) [45], nadmierne wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak interleukiny: IL-1 i IL-6, które aktywują oś HPA i hamują działanie układu serotonergicznego oraz mogą wpływać na powstanie zespołu jelita przesiąkliwego [12, 54]. Do innych przyczyn należą: niedobór monoamin – serotoniny, dopaminy, norepinefryny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)

[5, 22], nieprawidłowości określonych obszarów mózgu, zmniejszona aktywność układu GABA-ergicznego (GABA – kwas gamma-aminomasłowy) oraz nieprawidłowa regulacja układu glutaminianowego [22], a także czynniki społeczno-ekonomiczne, geograficzne, dietetyczne oraz związane ze stylem życia [7, 41].

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), opublikowanymi w lipcu 2016 r., w Polsce na depresję cierpi około 16% osób dorosłych [48].

#### WPŁYW MIKROBIOTY JELITOWEJ NA FUNKCJONOWANIE OSÓB Z ZABURZENIAMI NASTROJU I DEPRESJĄ

Dowody naukowe wskazują, że różnorodna mikrobiota jelitowa jest niezmiernie ważna dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Zauważa się jej wpływ na rozwój

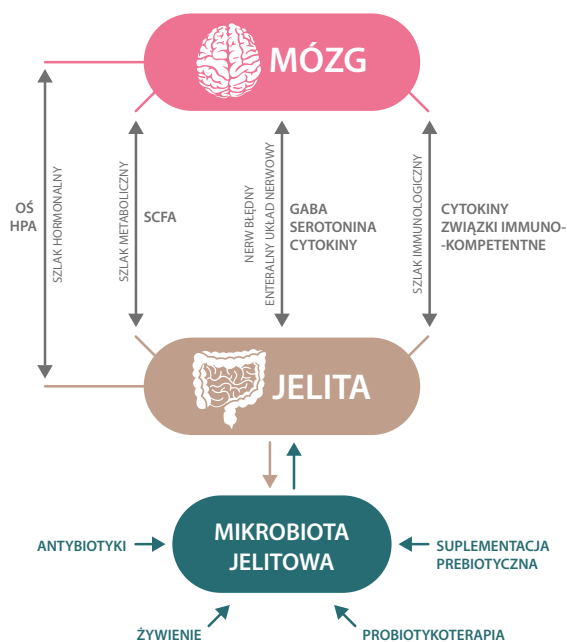
mózgu i bariery krew-mózg, dojrzewanie osi HPA, syntezę i rozpoznawanie neuroprzekaźników, neurogenezę oraz mielinizację [33]. W zaburzeniach psychicznych, mikrobiota jelitowa może odgrywać ważną rolę. Bakterie jelitowe biorą udział w trawieniu i wchłanianiu substancji odżywczych, pomagając organizmowi uzyskać składniki niezbędne do syntezy neuropeptydów np. tryptofan (konieczny do syntezy serotoniny), glutaminę czy GABA [44]. Mikrobiota bierze też udział w komunikacji z ośrodkowym układem nerwowym [40].

Oś mózgowo-jelitowa to droga komunikacji między drobnoustrojami jelitowymi a ośrodkowym układem nerwowym. Zbudowana jest m.in. z nerwów układu nerwowego związanego z jelitami (enteralnego układu nerwowego) oraz nerwu błędnego [46]. Poza bezpośrednim połączeniem za pomocą neuronów, mikrobiota może się komunikować z OUN za pomocą innych mechanizmów: hormonalnych, metabolicznych oraz z udziałem układu immunologicznego [23]. Metabolitami służącymi do komunikacji są m.in. krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, short chain fatty acids) [60], związki neuroaktywne (np. GABA) – w przypadku układu immunologicznego – cytokiny i związki immunokompetentne [15, 18] (ryc. 1). Jest to komunikacja dwukierunkowa, wpływająca na procesy, takie jak: neurogeneza, neurotransmisja, modulacja zachowań czy regulacja osi HPA [57].

Oś HPA jest układem odpowiadającym za reakcję organizmu na stres, zdolności adaptacji, ale również biorącym udział w regulacji nastroju i emocji. Najważniejszą grupą substancji, odpowiadających za działanie układu, są glikokortykosteroidy. Zaburzona regulacja osi HPA, prawdopodobnie łącząca się z depresją, polega m.in. na nieprawidłowym funkcjonowaniu mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego, który odpowiada za właściwą komunikację między poszczególnymi elementami układu (czyli między podwzgórzem, przysadką a nadnerczami) [30, 65].

Zaburzenia osi mózgowo-jelita mogą wpływać na funkcje poznawcze [15, 57]. U osób z depresją zaobserwowano zmienioną mikrobiotę jelitową – pod względem liczebności i bogactwa gatunkowego [26, 33]. W pionierskich badaniach dotyczących tego zjawiska na modelu zwierzęcym (na szczurach) wykazano, że w warunkach chronicznego stresu zaobserwować można spadek liczebności bakterii typu *Firmicutes* i *Bacteroidetes* (w tym zmniejszenie liczebności bakterii z rodzaju *Lactobacillus*) [68]. W badaniu przeprowadzonym u osób z depresją stwierdzono w próbkach stolca nadreprezentację rzędu *Bacteroidales*, a zmniejszoną liczebność rodziny *Lachnospiraceae* [42]. Na modelu zwierzęcym wykazano również, że zmiany mikrobioty jelitowej indukowane podaniem antybiotyków mogą wywoływać zachowania depresyjne [20, 24].

Tryptofan należy do grupy niezbędnych aminokwasów i jest prekursorem syntezy serotoniny. Może być wykorzystany w trzech różnych ścieżkach metabolicznych,



Ryc. 1. Mechanizmy komunikacji mikrobioty jelitowej i mózgu – oś mózgowo-jelitowa; wyjaśnienia w tekście

wpływając na samopoczucie psychiczne. Należą do nich: szlaki prowadzące do syntezy: serotoniny, kinureniny oraz trzeci szlak – do syntezy indolu. Szlak kinureninowy obejmuje nawet 95% wolnego tryptofanu, jest więc głównym szlakiem metabolicznym. Zachodzi on m.in. w komórkach wątroby i układu nerwowego. Pod wpływem stresu indukowanego przez bakterie jelitowe, przemiana tryptofanu w serotoninę jest ograniczana na rzecz wytwarzania kinureniny. W mózgu jest przekształcana do związku o działaniu neurotoksycznym (kwas chinolinowy) lub do związku neuroprotekcynowego (kwasu kynurenowego) [67].

W jednym z badań przeszczepiono szczurom germ-free (czyli wolnym od wszelkich wykrywalnych mikroorganizmów) mikrobiotę osób cierpiących na depresję i obserwowano wpływ tego działania na szlak kinureninowy. Zauważono podwyższony stosunek kinurenina/tryptofan w osoczu. Może to sugerować, że zmieniona mikrobiota wpływa na niewłaściwe funkcjonowanie tego szlaku i zmniejszoną dostępność tryptofanu, co może prowadzić do wystąpienia depresji [26]. Długotrwały stres i niepokój, łączące się ze wzrostem stężeń cytokin prozapalnych, mogą się przyczynić do wzrostu liczby bakterii z rodzaju *Alistipes* w jelitach, co wykazano na modelu zwierzęcym. Wpływają one na biodostępność tryptofanu (przekształcając go w indol i obniżając jego biodostępność dla gospodarza), zakłócając tym samym równowagę w układzie serotonergicznym, a to może wywoływać objawy depresyjne [3, 36].

Przypuszcza się, że podobne zjawisko może występować u ludzi. Przyczyną depresji mogą być zaburzenia

metabolizmu tryptofanu, związane ze zmianami mikrobiomu jelitowego, które negatywnie wpływają na syntezę kinureniny oraz indolu, zakłócając aktywność układu serotonergicznego [51]. W jednym z badań stwierdzono zwiększone stężenie kinureniny u osób z depresją, z podjętą próbą samobójczą [61]. Te obserwacje nie są jednak jednoznaczne. Pojawiają się prace, w których wykazano obniżenie stosunku kinurenina/tryptofan, jak również brak różnic w zawartości metabolitów serotoniny we krwi osób zdrowych i chorych na depresję [51].

Innym czynnikiem, prawdopodobnie powiązanim z depresją, jest BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego, brain-derived neurotrophic factor). Obniżone jego stężenie może wywoływać zaburzenia nastroju [33, 50], które jest obserwowane w stanie dysbiozy jelitowej, czyli zaburzenia w składzie i liczebności mikrobioty jelitowej [53]. Zastosowanie probiotykoterapii w celu zwiększenia stężenia BDNF wydaje się zasadne dla poprawy nastroju osób z depresją (choć nadal brakuje prac z udziałem ludzi) [1]. Dotychczas efekt ten osiągnano lekami przeciwdepresyjnymi, litem oraz elektrowstrząsami [9, 17]. Bercik i wsp. [6] podawali szczurom bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i zaobserwowali wzrost poziomu BDNF w hipokampie. W innym badaniu szczurom podawano szczep *Lactobacillus helveticus* NS8, co zwiększało ekspresję mRNA dla BDNF w hipokampie, w porównaniu z grupą kontrolną [32]. Oprócz probiotykoterapii, sugeruje się również pozytywny wpływ prebiotyków na stężenie BDNF w hipokampie i na obwodzie [55]. Prebiotyki to substancje, które nie podlegają trawieniu w organizmie gospodarza i wykazują zdolność selektywnego wspierania wzrostu bakterii probiotycznych. W modelu zwierzęcym, po zastosowaniu kombinacji prebiotyków: fruktooligosacharydów (FOS) i galaktooligosacharydów (GOS), zauważono znaczny spadek objawów depresyjnych i lękowych. Natomiast u ludzi suplementacja prebiotyczna (podawanie GOS) obniżyła reakcję układu neuroendokrynnego na stres [11].

Zaburzona regulacja osi HPA może wpływać na zmniejszoną ekspresję BDNF, zwiększając apoptozę komórek układu nerwowego i zmniejszając neuroplastyczność [30, 65]. Na modelu zwierzęcym wykazano, że pozbawienie mikrobioty jelitowej (wykorzystano organizmy germ-free) wywołuje nadaktywność osi HPA, ustępującą po podaniu *Bifidobacterium infantis*. Sugeruje to powiązanie tych dwóch aspektów, jakimi są obecność mikroorganizmów w jelitach i aktywność osi HPA [65].

### MECHANIZMY KOMUNIKACJI OSI MÓZG-JELITA-MIKROBIOTA

Mikroorganizmy jelitowe mogą wytwarzać różnorodne neuroprzekazniki, działające zarówno lokalnie (w jelitach), jak i wpływające na aktywność mózgu [15]. Bakterie *Bifidobacterium infantis* mogą wpływać na zwiększenie osoczowego stężenia tryptofanu, który jest prekursorem serotoniny – podstawowego neuroprzekaznika w regulowaniu nastroju, apetytu i funkcji przewodu

pokarmowego [14, 15]. Do wytwarzania GABA zdolne są szczepy, takie jak: *Bifidobacterium dentium*, *Lactobacillus brevis* [4], *Escherichia coli* i *Pseudomonas* [35]; *Escheridia*, *Bacillus* i *Saccharomyces* mogą wytwarzać noradrenalinę, *Lactobacillus* – acetylocholinę, *Candida*, *Streptococcus*, *Escheridia* i *Enterococcus* – serotoninę, a *Bacillus* – dopaminę [37, 38, 57]. Hipoteza niedoboru neuroprzekazników, wywołującego zaburzenia nastroju, na podstawie pojawiających się danych, może być łączona ze zmianami liczebności mikroorganizmów w przebiegu dysbiozy jelitowej [33].

Bakterie wchodzące w skład mikrobioty jelitowej wytwarzają SCFA, takie jak: octan, propionian i maślan. Mogą one wpływać na centralny układ nerwowy przez receptory sprzężone z białkiem G (GPCR, G protein-coupled receptor), jednak są rzadko rozmieszczone w mózgu. Bardziej prawdopodobny jest ich wpływ jako epigenetycznych modulatorów deacetylazy histonów (HDAC, histonede acetylase) [57, 60].

Na szczególną uwagę zasługuje kwas masłowy – może przekraczać barierę krew-mózg i wykazuje działanie neuroprotektcyjne oraz przeciwdepresyjne [21]. Może również wpływać na układ odpornościowy związany z błoną śluzową jelit, regulować oś HPA i zmieniać ośrodkową neurotransmisję, wpływając na zachowania depresyjne [47]. Stwierdzono, że dieta ubogotłuszczowa wpływa na zmniejszenie obfitości szczepów wytwarzających maślan, prowadząc do chronicznego stanu zapalnego przewodu pokarmowego, a to zaburza funkcjonowanie osi mózgu-jelita-mikrobiota, sprzyjając chorobom neurozapalnym [35].

Inną udokumentowaną drogą komunikacji jest sygnalizacja immunologiczna za pomocą wydzielanych cytokin [18]. W warunkach fizjologicznych jest mało prawdopodobne, by cytokiny wytwarzane w jelitach mogły przenikać barierę krew-mózg, chociaż te o działaniu prozapalnym zwiększają jej przepuszczalność [33]. Jednak coraz więcej badań wskazuje, że mogą one wpływać na obszary mózgu, takie jak podwzgórze – gdzie bariera ta jest prawdopodobnie niewystarczająca i umożliwia przenikanie cytokin pochodzących z jelit. Cytokiny, takie jak IL-1 i IL-6 aktywują oś HPA, prowadząc do wydzielania kortyzolu – aktywatora stresu. Depresja często jest związana z występowaniem markerów prozapalnych, takich jak IL-6, czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) i białko CRP (C-reactive protein) [15, 18, 27, 28]. Przeciwnie, a więc pozytywnie u osób chorych, wpływa IL-10. Jest to mechanizm wykorzystywany w terapii depresji do wygaszania stanu zapalnego w organizmie [19]. Bakterie probiotyczne również wpływają na wzrost stężenia IL-10 [31], co udowodniono np. w przypadku szczepu *Lactobacillus rhamnosus* GG [29].

Ważnym aspektem sygnalizacji immunologicznej wydaje się kompleks cząsteczkowy, nazywany inflamasomem NLRP3 [24]. Jest odpowiedzialny za aktywację procesów zapalnych w sytuacji stresu i występuje w wielu rodzajach komórek odpornościowych

(m.in. w komórkach mikrogleju, monocytach, granulocytach i limfocytach). Jednym z głównych mechanizmów jego działania jest aktywacja szlaków prozapalnych i osi HPA, która może zaostrzać objawy depresyjne i lęk. Stopień aktywacji NLRP3, pod wpływem stresu, może się również wiązać ze zmianą składu i funkcjonowania mikrobiomu jelitowego [24]. Zwiększenie niepokoju i zachowań depresyjnych może nastąpić w wyniku przerostu szczepów bakteryjnych, wywołujących reakcję zapalną organizmu i jednocześnie spadku liczebności szczepów modulujących i wyciszających stan zapalny, zmianę w biodostępności prekursorów do syntezy monoamin i innych związków neuroaktywnych, wytwarzanych przez mikrobiom, a także przez zmiany w strukturze jelit i jej integralności, co zwiększa translokację bakterii i produktów ich syntezy, wzmagając sygnalizację prozapalną [24].

Niektóre mikroorganizmy mogą również modulować ekspresję receptorów endokannabinoidowych, wywołując działanie antydepresyjne [20].

#### **METODY MODYFIKACJI MIKROBIOTY JELITOWEJ – PSYCHOBITYKI**

Nie tylko skład mikrobioty jelitowej jest istotny, ale też możliwości jego modyfikacji. Może się to odbywać za pomocą preparatów probiotycznych oraz z zastosowaniem prebiotyków.

W badaniach naukowych ustalono pozytywny wpływ na nastrój różnorodnych szczepów bakteryjnych. Są to tzw. psychobityki, czyli bakterie, które w odpowiedniej ilości pozytywnie wpływają na zdrowie psychiczne [15, 33]. Ich działanie może się opierać na wydzielaniu substancji neuroaktywnych (np. GABA i serotonina), wpływie na oś HPA oraz zwiększaniu stężenia oksytocyny [1, 40]. Należą do nich: *Lactobacillus plantarum* szczep 299V [52] oraz PS128 – jego długotrwałe stosowanie korzystnie wpływa na samopoczucie w depresji (wykazane w Skali Depresji Becka – BDI) [34]; *Bifidobacterium infantis* – wpływa korzystnie na regulację osi HPA, a także – w badaniach przeprowadzonych na szczurach – na podniesienie poziomu tryptofanu w osoczu [13, 14, 16].

W podwójnie ślepej próbie z placebo Messaoudi i wsp. [39] udowodnili korzystny wpływ *Lactobacillus helveticus* R0052 i *Bifidobacterium longum* R0175. Wyniki wskazały, że poziom stresu (badany testami psychologicznymi) i stężenie kortyzolu w moczu były zmniejszone u pacjentów, którzy brali regularnie probiotyki.

Steenbergen i wsp. [59], za pomocą skali LEIDS (Leiden Index of Depression Sensitivity), zbadali wpływ 8 szczepów bakteryjnych na samopoczucie pacjentów. Pacjenci przez 4 tygodnie suplementowali łącznie  $5 \times 10^9$  CFU (jednostka tworząca kolonię, colony-forming unit) szczepy, takie jak: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24 i *Lactobacillus lactis* (W19 i W58). Wyniki

wykazały większy spadek objawów depresji w grupie, w której zastosowano probiotykoterapię.

W innym badaniu grupa 40 pacjentów przez 8 tygodni przyjmowała placebo lub probiotyki (*Lactobacillus acidophilus*  $2 \times 10^9$  CFU, *Lactobacillus casei*  $2 \times 10^9$  CFU i *Bifidobacterium bifidum*). W grupie suplementującej bakterie probiotyczne wykazano spadek o 5,7 pkt. w skali BDI, natomiast w grupie przyjmującej placebo o 1,5 pkt., co oznacza większą poprawę samopoczucia w grupie przyjmującej probiotyki [2].

Takada i wsp. [63] sprawdzali wpływ szczepu *Lactobacillus casei* Shirota na stres. Grupą badaną byli studenci medycyny przez 8 tygodni przed oraz podczas egzaminu (stresor). Poziom stresu badano, sprawdzając stężenie kortyzolu w ślinie. Uzyskane wyniki wykazały niższe stężenia kortyzolu, a więc mniejszy stres u studentów poddanych probiotykoterapii.

Istotne wyniki otrzymano podczas badań szczepu *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 – wykazano jego korzystny wpływ na mechanizmy behawioralne u myszy [8], działanie szczepu nie zostało jednak potwierdzone u ludzi [25].

Poszukiwania probiotyku wykazującego korzystne działanie u osób z zaburzeniami nastroju wciąż trwają. Niedawne pilotażowe badanie z zastosowaniem szczepu *Bifidobacterium longum* NCC3001 wykazało, oprócz poprawy w obrębie dolegliwości żołądkowo-jelitowych, zminimalizowanie objawów depresyjnych wśród pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego [49].

#### **METODY MODYFIKACJI MIKROFLORY JELITOWEJ – PREBIOTYKI I DIETA**

Ważne w depresji wydaje się również spożywanie prebiotyków – GOS i FOS. Działają one na zasadzie modulacji składu oraz liczebności mikrobioty jelitowej i przez to mogą wpływać na zaburzenia depresyjne i odczuwanie lęku [10]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że wpływają na zmniejszone wydzielanie kortyzolu (przez regulację osi HPA), odpowiedzialnego za: lęk, stres i ryzyko depresji [56]. Prebiotyki wpływają również na zwiększenie stężenia BDNF, którego zbyt mała zawartość może powodować zachowania depresyjne [55].

Pojawiają się doniesienia, że poszczególne nutrieny (aktywne składniki diety), wykazujące działanie pro- lub przeciwzapalne, mogą mieć wpływ na występowanie zachowań depresyjnych [66]. Do oszacowania potencjału zapalnego diety służy wskaźnik DII (Dietary Inflammatory Index), bazujący na 45 składnikach diety. Im wyższy jest uzyskany wynik, tym większe działanie prozapalne wykazuje dieta [58]. Wyniki niedawno przedstawionej metaanalizy wskazują, że wyższy wynik DII jest niezależnie związany ze zwiększonym ryzykiem depresji, zwłaszcza u kobiet. Osoby o najwyższym wskaźniku DII wykazywały zwiększone ryzyko depresji nawet o 23% [66].

Mechanizmem negatywnego działania diety prozapalnej, bogatej w produkty przetworzone, o dużej zawartości nasyconych kwasów tłuszczowych, cukrów prostych oraz dodatków do żywności, jest jej niekorzystny wpływ na mikrobiotę jelitową – na jej liczebność i bogactwo gatunkowe. Zmiany te mogą wyzwać zachowania depresyjne [33, 35, 64, 65]. Przeciwnie działa tzw. zdrowa dieta – bogata m.in. w przeciwutleniacze, błonnik pokarmowy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe i produkty fermentowane. Wspomaga stabilność i różnorodność mikrobioty jelitowej. Dzięki temu może pozytywnie wpływać na nastrój i funkcje poznawcze, łagodząc także objawy depresji [24, 33, 64, 66].

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Ait-Belgnaoui A., Colom A., Braniste V., Ramalho L., Marrot A., Cartier C., Houdeau E., Theodorou V., Tompkins T.: Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2014; 26: 510–520
- [2] Akkasheh G., Kashani-Poor Z., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Akbari H., Taghizadeh M., Memarzadeh M.R., Asemi Z., Esmailzadeh A.: Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 2016; 32: 315–320
- [3] Bangsgaard Bendtsen K.M., Krych L., Sørensen D.B., Pang W., Nielsen D.S., Josefsen K., Hansen L.H., Sørensen S.J., Hansen A.K.: Gut microbiota composition is correlated to grid floor induced stress and behavior in the BALB/c mouse. *PLoS One*, 2012; 7: e46231
- [4] Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Stanton C.:  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J. Appl. Microbiol.*, 2012; 113: 411–417
- [5] Belmaker R.H., Agam G.: Major depressive disorder. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 55–68
- [6] Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., Deng Y., Blennerhassett P., Macri J., McCoy K.D., Verdu E.F., Collins S.M.: The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011; 141: 599–609
- [7] Berk M., Williams L.J., Jacka F.N., O'Neil A., Pasco J.A., Moylan S., Allen N.B., Stuart A.L., Hayley A.C., Byrne M.L., Maes M.: So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.*, 2013; 11: 200
- [8] Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F.: Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 16050–16055
- [9] Brunoni A.R., Baeken C., Machado-Vieira R., Gattaz W.F., Vandenbassel M.A.: BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *World J. Biol. Psychiatry*, 2014; 15: 411–418
- [10] Burokas A., Arboleas S., Moloney R.D., Peterson V.L., Murphy K., Clarke G., Stanton C., Dinan T.G., Cryan J.F.: Targeting the microbiota-gut-brain axis: Prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol. Psychiatry*, 2017; 82: 472–487
- [11] Butler M.I., Sandhu K., Cryan J.F., Dinan T.G.: From isoniazid to psychobiotics: The gut microbiome as a new antidepressant target. *Br. J. Hosp. Med.*, 2019; 80: 139–145
- [12] Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W.: From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2008; 9: 46–56
- [13] Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G.: The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J. Psychiatr. Res.*, 2008; 43: 164–174
- [14] Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Kiely B., Cryan J.F., Dinan T.G.: Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2010; 34: 1179–1188
- [15] Dinan T.G., Cryan J.F.: The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 2017; 46: 77–89
- [16] Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F.: Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biol. Psychiatry*, 2013; 74: 720–726
- [17] Duclot F., Kabbaj M.: Epigenetic mechanisms underlying the role of brain-derived neurotrophic factor in depression and response to antidepressants. *J. Exp. Biol.*, 2015; 218: 21–31
- [18] El Aidi S., Dinan T.G., Cryan J.F.: Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front. Microbiol.*, 2014; 5: 146
- [19] Evrensel A., Ceylan M.E.: The gut-brain axis: The missing link in depression. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, 2015; 13: 239–244
- [20] Guida F., Turco F., Iannotta M., De Gregorio D., Palumbo I., Sarnelli G., Furiano A., Napolitano F., Boccella S., Luongo L., Mazzitelli M., Usiello A., De Filippis F., Iannotti F.A., Piscitelli F. i wsp.: Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain. Behav. Immun.*, 2018; 67: 230–245
- [21] Han A., Sung Y.B., Chung S.Y., Kwon M.S.: Possible additional antidepressant-like mechanism of sodium butyrate: Targeting the hippocampus. *Neuropharmacology*, 2014; 81: 292–302
- [22] Hasler G.: Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*, 2010; 9: 155–161
- [23] Iannone L.F., Preda A., Blottière H.M., Clarke G., Albani D., Belcastro V., Carotenuto M., Cattaneo A., Citraro R., Ferraris C., Ronchi F., Luongo G., Santocchi E., Guiducci L., Baldelli P. i wsp.: Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders. *Expert. Rev. Neurother.*, 2019; 19: 1037–1050
- [24] Inserra A., Rogers G.B., Licinio J., Wong M.L.: The microbiota-inflammation hypothesis of major depression. *Bioessays*, 2018; 40: e1800027
- [25] Kelly J.R., Allen A.P., Temko A., Hutch W., Kennedy P.J., Farid

- N., Murphy E., Boylan G., Bienenstock J., Cryan J.F., Clarke G., Dinan T.G.: Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain Behav. Immun.*, 2017; 61: 50–59
- [26] Kelly J.R., Borre Y., O'Brien C., Patterson E., El Aidy S., Deane J., Kennedy P.J., Beers S., Scott K., Moloney G., Hoban A.E., Scott L., Fitzgerald P., Ross P., Stanton C., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G.: Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J. Psychiatr. Res.*, 2016; 82: 109–118
- [27] Köhler C.A., Freitas T.H., Maes M., de Andrade N.Q., Liu C.S., Fernandes B.S., Stubbs B., Solmi M., Veronese N., Herrmann N., Raison C.L., Miller B.J., Lanctôt K.L., Carvalho A.F.: Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2017; 135: 373–387
- [28] Köhler C.A., Freitas T.H., Stubbs B., Maes M., Solmi M., Veronese N., de Andrade N.Q., Morris G., Fernandes B.S., Brunoni A.R., Herrmann N., Raison C.L., Miller B.J., Lanctôt K.L., Carvalho A.F.: Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: Systematic review and meta-analysis. *Mol. Neurobiol.*, 2018; 55: 4195–4206
- [29] Kopp M.V., Goldstein M., Dietschek A., Sofke J., Heinzmann A., Urbanek R.: *Lactobacillus GG* has in vitro effects on enhanced interleukin-10 and interferon- $\gamma$  release of mononuclear cells but no in vivo effects in supplemented mothers and their neonates. *Clin. Exp. Allergy*, 2008; 38: 602–610
- [30] Kunugi H., Hori H., Adachi N., Numakawa T.: Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2010; 64: 447–459
- [31] Levkovich T., Poutahidis T., Smillie C., Varian B.J., Ibrahim Y.M., Lakritz J.R., Alm E.J., Erdman S.E.: Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PLoS One*, 2013; 8: e53867
- [32] 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; 310: 561–577
- [33] Liang S., Wu X., Hu X., Wang T., Jin F.: Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018; 29: 1592
- [34] Liu W.H., Chuang H.L., Huang Y.T., Wu C.C., Chou G.T., Wang S., Tsai Y.C.: Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS128 in germ-free mice. *Behav. Brain Res.*, 2016; 298: 202–209
- [35] Lombardi V.C., De Meirleir K.L., Subramanian K., Nourani S.M., Dagda R.K., Delaney S.L., Palotás A.: Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *J. Nutr. Biochem.*, 2018; 61: 1–16
- [36] Lukić I., Getselter D., Koren O., Elliott E.: Role of tryptophan in microbiota-induced depressive-like behavior: Evidence from tryptophan depletion study. *Front. Behav. Neurosci.*, 2019; 13: 123
- [37] Lyte M.: Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2014; 817: 3–24
- [38] Lyte M.: Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog.*, 2013; 9: e1003726
- [39] Messaoudi M., Violle N., Bisson J.F., Desor D., Javelot H., Rougeot C.: Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*, 2011; 2: 256–261
- [40] Misra S., Mohanty D.: Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2019; 59: 1230–1236
- [41] Murawiec S., Wierzbicki P.: Depresja 2016. *Via Medica*, Gdańsk 2016
- [42] Naseribafrouei A., Hestad K., Avershina E., Sekelja M., Linløkken A., Wilson R., Rudi K.: Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2014; 26: 1155–1162
- [43] Ogawa S., Fujii T., Koga N., Hori H., Teraishi T., Hattori K., Noda T., Higuchi T., Motohashi N., Kunugi H.: Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: New data and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*; 2014; 75: e906–e915
- [44] O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F.: Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.*, 2015; 277: 32–48
- [45] Pariante C.M., Lightman S.L.: The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. *Trends Neurosci.*, 2008; 31: 464–468
- [46] Perez-Burgos A., Wang B., Mao Y.K., Mistry B., McVey Neufeld K.A., Bienenstock J., Kunze W.: Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2013; 304: G211–G220
- [47] Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L., Petersen K.F., Kibbey R.G., Goodman A.L., Shulman G.L.: Acetate mediates a microbiome-brain- $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*, 2016; 534: 213–217
- [48] Piekarczyńska M., Wiczorkowski R., Zajenowska-Kozłowska A.: Stan zdrowia ludności Polski w 2014 roku. GUS, Warszawa 2016
- [49] Pinto-Sanchez M.I., Hall G.B., Ghajar K., Nardelli A., Bolino C., Lau J.T., Martin F.P., Cominetti O., Welsh C., Rieder A., Traynor J., Gregory C., De Palma G., Pigrau M., Ford A.C. i wsp.: Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: A pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2017; 153: 448–459.e8
- [50] Polyakova M., Schroeter M.L., Elzinga B.M., Holiga S., Schoenknecht P., de Kloet E.R., Molendijk M.L.: Brain-derived neurotrophic factor and antidepressive effect of electroconvulsive therapy: Systematic review and meta-analyses of the preclinical and clinical literature. *PLoS One*, 2015; 10: e0141564
- [51] Pompili M., Lionetto L., Curto M., Forte A., Erbuto D., Montebovi F., Serretti M.E., Berardelli I., Serafini G., Innamorati M., Amore M., Baldessarini R.J., Girardi P., Simmaco M.: Tryptophan and kynurenine metabolites: Are they related to depression? *Neuropsychobiology*, 2019; 77: 23–28
- [52] Rao A.V., Basted A.C., Beaulne T.M., Katzman M.A., Iorio C., Berardi J.M., Logan A.C.: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog.*, 2009; 1: 6
- [53] Rios A.C., Maurya P.K., Pedrini M., Zeni-Graiff M., Asevedo E., Mansur R.B., Wieck A., Grassi-Oliveira R., McIntyre R.S., Hayashi M.A.F., Brietzke E.: Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders. *Rev. Neurosci.*, 2017; 28: 739–749
- [54] Rudzki L., Frank M., Szulc A., Gałęcka M., Szachta P., Barwinek D.: Od jelit do depresji – rola zaburzeń ciągłości bariery jelitowej i następcza aktywacja układu immunologicznego w zapalnej hipotezie depresji. *Neuropsychiatr. Neuropsychol.*, 2012; 7: 76–84
- [55] Savignac H.M., Corona G., Mills H., Chen L., Spencer J.P., Tzortzis G., Burnet P.W.: Probiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem. Int.*, 2013; 63: 756–764
- [56] Schmidt K., Cowen P.J., Harmer C.J., Tzortzis G., Errington S., Burnet P.W.: Probiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 2015; 232: 1793–1801

- [57] Sherwin E., Dinan T.G., Cryan J.F.: Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2018; 1420: 5–25
- [58] Steck S.E., Shivappa N., Tabung F.K., Harmon B.E., Wirth M.D., Hurley T.G., Hebert J.R.: The dietary inflammatory index: A new tool for assessing diet quality based on in-inflammatory potential. *The Digest*, 2014; 49: 1–9
- [59] Steenbergen L., Sellaro R., van Hemert S., Bosch J.A., Colzato L.S.: A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav. Immun.*, 2015; 48: 258–264
- [60] Stilling R.M., Dinan T.G., Cryan J.F.: Microbial genes, brain & behaviour – epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav.*, 2014; 13: 69–86
- [61] Sublette M.E., Galfalvy H.C., Fuchs D., Lapidus M., Grunebaum M.F., Oquendo M.A., Mann J.J., Postolache T.T.: Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.*, 2011; 25: 1272–1278
- [62] Światowa Organizacja Zdrowia: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. ICD-10. Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, 2008: 220–222
- [63] Takada M., Nishida K., Kataoka-Kato A., Gondo Y., Ishikawa H., Suda K., Kawai M., Hoshi R., Watanabe O., Igarashi T., Kuwano Y., Miyazaki K., Rokutan K.: Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2016; 28: 1027–1036
- [64] Tilg H., Moschen A.R.: Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology*, 2015; 148: 1107–1119
- [65] Vlaineć J.V., Šuran J., Vlaineć T., Vukorep A.L.: Probiotics as an adjuvant therapy in major depressive disorder. *Curr. Neuropharmacol.*, 2016; 14: 952–958
- [66] Wang J., Zhou Y., Chen K., Jing Y., He J., Sun H., Hu X.: Dietary inflammatory index and depression: A meta-analysis. *Public Health Nutr.*, 2019; 22: 654–660
- [67] Wu G.: Functional amino acids in growth, reproduction, and health. *Adv. Nutr.*, 2010; 1: 31–37
- [68] Yu M., Jia H., Zhou C., Yang Y., Zhao Y., Yang M., Zou Z.: Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2017; 138: 231–239

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.