

Received: 16.11.2017
Accepted: 03.07.2018
Published: 10.09.2018

Rola mikrobioty jelitowej w patofizjologii depresji

The role of intestinal microbiota in the pathophysiology of depression

Apolonia Stefaniak¹, Karolina Janion², Beata Stanuch²

¹Zakład Medycyny Społecznej i Profilaktyki, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Depresja jest powszechnie występującym zaburzeniem psychicznym, według Światowej Organizacji Zdrowia jest częstą przyczyną niepełnosprawności i główną przyczyną samobójczej śmierci. Ryzyko rozwoju depresji jest większe u osób starszych niż w młodszych grupach wiekowych. Schorzenie często jest diagnozowane u chorych z ostrym lub przewlekłym stanem zapalnym. Zwykle depresji towarzyszy upośledzenie odporności typu komórkowego (limfocyty T) oraz zaburzenie wydzielania i równowagi między stężeniami cytokin pro- i przeciwzapalnych. Obecnie coraz częściej występowanie depresji jest łączone ze zmianami w składzie mikrobioty jelitowej. Istnienie takiego związku potwierdzają wyniki wielu eksperymentów przeprowadzonych na zwierzętach oraz nieliczne badania z udziałem ludzi. Praca jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego roli mikrobioty jelitowej w patofizjologii depresji, dostępnego w bazach medycznych PubMed oraz Web of Science. Wyniki opublikowanych w ostatniej dekadzie badań potwierdzają udział mikrobioty jelitowej w patomechanizmie depresji. Jednym ze sposobów, za pomocą których mikrobiota jelitowa może wpływać na rozwój depresji, jest reakcja układu odporności wrodzonej na lipopolisacharyd bakteryjny, prowadząca do stymulacji cytokin prozapalnych. Modyfikacje składu mikrobioty jelitowej zostały także powiązane ze zmianami: w osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, w metabolizmie substratu serotoniny – tryptofanu oraz stężenia neuroprzekaźników w mózgu. Mimo że wyniki przytoczonych badań są obiecujące, aktualny stan wiedzy jest nadal niewystarczający. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad potencjałem bakterii jako czynnika mogącego w przyszłości wspomagać leczenie farmakologiczne chorych na depresję.

Słowa kluczowe:

mikrobiota jelitowa • depresja • psychobiotyki

Summary

Depression is a mental disorder with a high prevalence. According to World Health Organization, it is a frequent cause of disability and the leading cause of suicide, with its risk increasing with age. The disorder is commonly diagnosed in patients with acute or chronic inflammatory conditions. Depression is typically accompanied by weakened T cell-mediated immunity, as well as abnormal secretion of pro- and anti-inflammatory cytokines and the resulting imbalance between them. The current developments in the field include a link established between depression and changes in intestinal microflora, suggested by numerous trials involving animals and also a small number of studies conducted on people. This paper is a review of the publications regarding the role of intestinal microbiota in the pathophysiology of depression found in PubMed and Web of Science repositories. The results of studies published over the last decade confirm the significance of intestinal microbiota for the pathophysiology of depression.

One of the ways in which intestinal microbiota may impact the development of depression is the response of the innate immunity system to bacterial lipopolysaccharide (LPS), resulting with the stimulation of pro-inflammatory cytokines. The modifications of gut microflora have also been linked to changes in the hypothalamic- pituitary-adrenal axis, in the metabolism of tryptophan, (which is a serotonin substrate) and in neurotransmitter levels in the brain. Even though the results cited in this review seem promising, our current state of knowledge in this respect remains far from satisfactory, warranting further investigation into the potential of bacteria for supplementing the pharmacological therapy of depression.

Keywords: intestinal microbiota • depression • psychobiotics

GICID 01.3001.0012.4676
DOI: 10.5604/01.3001.0012.4676
Word count: 6473
Tables: 1
Figures: 1
References: 69

Adres autorki: mgr Apolonia Stefaniak, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Zakład Medycyny Społecznej i Profilaktyki, ul. Piekarska 18; 41-902 Bytom; e-mail: apolonia.stefaniak@med.sum.edu.pl

Wykaz skrótów: **3OH-KYN** – 3-hydroksykynurenina (3-hydroxykynurenine); **5-HT** – serotonina (serotonin); **BDNF** – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor); **CFU** – jednostka tworząca kolonię (colony-forming unit); **CM** – myszy mające naturalną mikrobiotę jelitową (conventional mice), **CVS** – przewlekły zmienny stres (chronic variable stress); **DA** – dopamina (dopamine); **DSM-5** – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego); **FSL** – Flinders sensitive Line (genetyczny model depresji); **GABA** – kwas γ -aminomasłowy (γ -aminobutyric acid); **GF** – myszy wolne od drobnoustrojów towarzyszących (germ-free); **Glx** – glutaminian + glutamina (glutamate+glutamine); **HPA** – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamus-pituitary-adrenal axis); **IDO** – indolamino-2,3-dioksygenaza (indoleamine 2,3-dioxygenase); **IFN- γ** – interferon γ (interferon- γ); **IL** – interleukina (interleukin); **IL-1RA** – antagonist receptoru interleukiny-1 (interleukin-1 receptor antagonist); **JB-1** – *Lactobacillus rhamnosus*; **KYNA** – kwas kynureninowy (kynurenic acid); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **MAO** – monoaminooksydaza (monoamineoxidase); **NA** – noradrenalina (noradrenaline); **NKC** – naturalne komórki cytotosyczne (natural killer cells); **NZJ** – nieswoiste zapalenia jelit (inflammatory bowel disease); **PAMPs** – wzorce molekularne związane z patogenami (pathogen-associated molecular patterns); **PRRs** – receptory rozpoznające wzorce (pattern recognition receptors); **PS128** – *Lactobacillus plantarum* PS128, **scFOS** – krótkołańcuchowe fruktooligosacharydy (short-chain fructooligosaccharides); **sIL-6R** – rozpuszczalny receptor interleukiny-6 (soluble interleukin-6 receptor), **SPF** – wolne od swoistych patogenów występujących u danego gatunku (specific pathogen free); **TGF- β** – transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor β); **tNAA** – N-acetylo-asparaginian + kwas N-acetylo-aspartyloglutaminowy (total N-acetyl aspartate+N-acetyl aspartyl glutamic acid); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworu- α (tumor necrosis factor α); **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization).

WPROWADZENIE

Depresja jest coraz częstszym problemem, a także jedną z przyczyn śmierci samobójczej [69]. Pojawia się wiele przesłanek łączących to zaburzenie psychiczne ze składem mikrobioty jelitowej [38, 52]. Potwierdza to występowanie różnic między składem mikrobioty jelitowej osób zdrowych i chorych z rozpoznaną depresją [3, 26, 35, 45]. Na modelach zwierzęcych wielokrotnie wykazano istnienie związku między składem mikro-

bioty jelitowej zwierząt a ich zachowaniem [9, 15, 36, 68]. Bakterie tworzące mikrobiotę jelitową, należące do poszczególnych rodzajów i szczepów, wywierają różnorodny wpływ na funkcjonowanie organizmu [12, 20, 45]. Wśród mechanizmów, za pomocą których mikrobiota jelitowa może wpływać na rozwój depresji wymienia się m.in.: dwukierunkową komunikację poprzez oś jelitowo-mózgową, wytwarzanie cytokin prozapalnych w odpowiedzi na lipopolisacharyd bakteryjny, zmiany stężeń związków należących do różnych szlaków metabolicz-

nych oraz przekazywanie sygnałów za pomocą neuro-przebieżników [24, 39, 52].

W celu poznania obecnego stanu wiedzy dotyczącego mikrobioty jelitowej w patofizjologii depresji dokonano przeglądu baz medycznych PubMed oraz Web of Science z lat 2007-2017. Bazy zostały przeszukane za pomocą następujących połączeń haseł MeSH: „Gastrointestinal Microbiome” i „Depressive Disorder” oraz „Gastrointestinal Microbiome” i „Depression”, uzyskując łącznie 22 rekordy. Na podstawie kryteriów włączenia: data publikacji od stycznia 2007 r. do czerwca 2017 r., opis wyników oryginalnych badań, język publikacji - angielski oraz kryteriów wyłączenia: data publikacji 2006 r. i wcześniejsze lata, publikacje przeglądowe, język publikacji inny niż angielski, wybrano 5 artykułów. Niewielka liczba uzyskanych rekordów mogła wynikać z tego, iż hasło „Gastrointestinal microbiome” wprowadzono do słownika MeSH w 2016 r., co skłoniło autorów pracy do rozszerzenia poszukiwań przez wykorzystanie następujących połączeń słów kluczowych: „microbiota” i „depression”. Łącznie uzyskano 603 rekordy, spośród których na podstawie tytułu oraz treści streszczenia, wybrano 44 artykuły prezentujące wyniki oryginalnych badań.

DEPRESJA

Zaburzenia psychiczne stają się coraz częstszym problemem zdrowia publicznego. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) w 2015 r. liczba osób na świecie, u których rozpoznano depresję wynosiła ponad $3 \cdot 10^8$. Schorzenie to jest jedną z ważniejszych przyczyn niepełnosprawności, obniżenia jakości życia oraz główną przyczyną samobójczych śmierci, których liczba sięga $8 \cdot 10^5$ przypadków rocznie [18, 31]. Depresja znacznie częściej występuje u osób z rozpoznanym ostrym lub przewlekłym stanem zapalnym. Zaburzenia układu odpornościowego w przebiegu depresji stwierdzono już w latach 60 ubiegłego wieku, jednak dopiero w latach 90 powiązano zaostrzenie objawów depresji ze stanem zapalnym [13]. Dlatego też, jak wskazują doniesienia naukowe, częściej depresja towarzyszy pacjentom z chorobami przewlekłymi, takimi jak zespół metaboliczny, astma, stwardnienie rozsiane, choroby sercowo-naczyniowe, reumatyczne, cukrzyca czy nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) [5, 19, 46]. U osób z agresywną, a także aktywną postacią NZJ objawy depresji i lęku są bardziej nasilone, co jest związane z brakiem równowagi mikrobioty jelitowej oraz toczącym się stanem zapalnym [46].

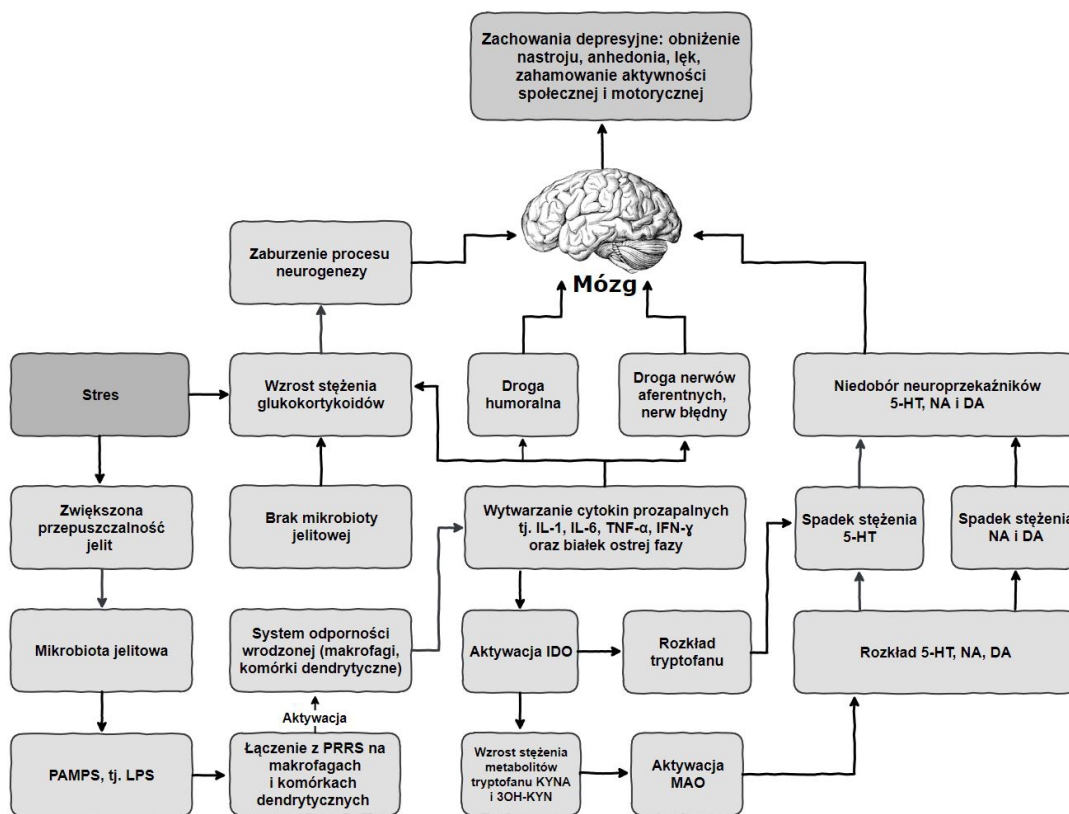
Związek depresji ze stanem zapalnym wynika z trzech czynników. Pierwszy wskazuje, że u pacjentów z chorobami o podłożu zapalnym częściej występuje depresja. Drugi, około 1/3 chorych na depresję ma zwiększone stężenia biomarkerów zapalnych oraz trzeci – chorzy leczeni cytokinami znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka zachorowania na depresję [5].

Depresja jest związana zarówno z supresją układu immunologicznego, objawiającą się upośledzeniem proliferacji limfocytów w odpowiedzi na mitogen oraz zmniejszeniem cytotoxyczności naturalnych komórek cytotoxycznych (NKC, natural killer cells), jak i aktywacją układu odpornościowego [10]. Liczba dowodów na udział stanu zapalnego w etiopatogenezie depresji i odpowiedzi przeciwdepresyjnej jest coraz większa [67]. Objawy depresji są związane z zaburzeniem równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi. Dochodzi do wzrostu stężenia prozapalnych cytokin, głównie interleukiny-6 (IL-6, interleukin-6) czy IL-1 β , a także: czynnika martwicy nowotworu (TNF- α , tumor necrosis factor α), interferonu γ (IFN- γ , interferon- γ) IL-1, antagonisty receptora interleukiny-1 (IL-1RA, interleukin-1 receptor antagonist), IL-6, rozpuszczalnego receptora interleukiny-6 (sIL-6R, soluble interleukin-6 receptor), IL-17, -22, -23 oraz zmniejszenia stężenia cytokin przeciwzapalnych: IL-4, -10, transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , transforming growth factor β) [27, 46, 67]. Zasadniczą rolę w odpowiedzi na stres, która wywołuje niekorzystne zmiany neuroendokrynne i neurobehawioralne, odgrywa IL-1 β . Dowodzi o tym fakt, że przewlekły stres lub podawanie IL-1 β wywołuje zachowania depresyjne [67]. Wzrost stężenia innych cytokin prozapalnych, np. TNF- α również został powiązany z obniżeniem nastroju, anhedonią, lękiem oraz zahamowaniem aktywności społecznej i motorycznej [13] (ryc. 1).

MIKROBIOTA JELITOWA

Początkowo sterylny przewód pokarmowy człowieka zostaje skolonizowany w chwili porodu, podczas którego noworodkowi są przekazywane pierwsze mikroorganizmy. Mikrobiota jelitowa osoby dorosłej waży około 1 kg i składa się z: bakterii, wirusów, pierwotniaków, grzybów oraz archeonów [33]. Wśród nich najliczniejszą grupę tworzą bakterie, które można podzielić na 1000 różnych gatunków i 7000 szczepów. Drobnoustroje komensalne występujące w przewodzie pokarmowym to w większości bakterie beztlenowe. Należą do nich m.in. typy *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, stanowiące do 75% bakterii oraz mniej liczne typy *Fusobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* i *Proteobacteria* [54]. Skład mikrobioty jelitowej prawie w 1/3 części jest wspólny dla wszystkich ludzi, natomiast pozostała część mikroorganizmów jest zmienna osobniczo [52]. Mikroorganizmy wchodzące w skład mikrobioty jelitowej biorą udział w trawieniu pokarmów, syntezie witamin oraz regulacji bilansu energetycznego. Ponadto ograniczają rozwój bakterii patogennych i regulują aktywność elektrofizjologiczną jelitowego układu nerwowego [33, 54].

Bakterie probiotyczne, które spożywane w odpowiednich ilościach, korzystnie wpływają na zdrowie psychiczne nazywane są psychobiotykami. Psychofizjologiczne działanie wywierane przez te drobnoustroje na organizm wynika z wpływu na: procesy kognitywne i emocjonalne, aktywność osi podwzgórze-prysadka-



Ryc. 1. Udział mikrobioty jelitowej w patofizjologii depresji (opracowanie własne)

-nadnercza (HPA, hypothalamus-pituitary-adrenal axis), uwalnianie glikokortykoidów w odpowiedzi na stres, wytwarzanie cytokin oraz na funkcjonowanie układu nerwowego przez neuroprzekazniki, takie jak kwas γ -aminomasłowy (GABA, γ -aminobutyric acid) i glutaminian oraz neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, brain-derived neurotrophic factor). Jako psychobiotyki najczęściej są stosowane bakterie z rodzaju *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium* [54].

OŚ JELITOWO-MÓZGOWA

Oś jelitowo-mózgowa łączy przewód pokarmowy z ośrodkowym układem nerwowym, umożliwiając dwukierunkową komunikację. W przewodzie pokarmowym znajduje się największe skupisko komórek układu odpornościowego oraz prawie 500 milionów zakończeń nerwowych. Neurony aferentne wchodzące w skład jelitowego układu nerwowego, drogą nerwu błędnego, bezpośrednio przekazują zmiany zachodzące wewnątrz układu pokarmowego do mózgu [52]. Za jego pośrednictwem jest przekazywana informacja o zmianach w składzie mikrobioty jelitowej, a także zmianach hormonalnych i neuronalnych zachodzących w przewodzie pokarmowym, które oddziałują na zachowanie zwierząt laboratoryjnych [12, 20]. Wpływ mikrobioty jelitowej na zachowanie zwierząt laboratoryjnych był przedmio-

tem wielu eksperymentów medycznych. Liczba badań z udziałem ludzi jest natomiast zdecydowanie mniejsza [33]. Do sugerowanych przez badaczy mechanizmów, za pomocą których mikrobiota jelitowa może wpływać na rozwój depresji, należą: wzmożona odpowiedź układu odpornościowego na lipopolisacharyd (LPS, lipopolysaccharide) błony komórkowej bakterii, wpływ na oś HPA oraz ingerencja bakterii w przekazywanie sygnałów za pomocą neuroprzekazników [15, 45].

MIKROBIOTA JELITOWA A DEPRESJA

Struktury mózgu, takie jak hipokamp i związany z nim zakręt zębaty, będące częścią układu limbicznego, są odpowiedzialne m.in. za proces uczenia się, pamięć i nastrój. Przez połączenie z jądrami podwzgórza i korą przedczołową biorą także udział w regulacji odpowiedzi na stres [30, 44]. Jednocześnie przewlekły stres zaburza proces neurogenezy zachodzący w hipokampie. Podobny wpływ na komórki progenitorowe hipokampa wywierają glikokortykoidy, których stężenie w organizmie znacząco wzrasta po zadziałaniu stresora [30]. Wpływ składu mikrobioty jelitowej na działanie osi HPA potwierdza badanie, w którym, myszy wolne od drobnoustrojów towarzyszących (GF, germ-free) charakteryzowały się nadmierną aktywnością osi HPA w odpowiedzi na stresor [33].

W regulacji osi HPA biorą udział także IL-1 i IL-6. Wzrost ich stężenia nasila syntezę kortykoliberyny, aktywując oś HPA. Jednocześnie wspomniane cytokiny prozapalne, oddziałując na transkrypcję genów receptorów glikokortykoidów, zaburzają działanie pętli hamowania zwrotnego [65] (ryc. 1).

Do nasilenia wytwarzania cytokin prozapalnych przyczynia się stres, który powoduje zmniejszenie poziomu białek tworzących ścisłe połączenia komórkowe, będących jednym z elementów bariery jelitowej [3, 40]. Skutkiem tego jest pobudzenie systemu immunologicznego przez obecność wzorców molekularnych związanych z patogenami (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns), takich jak: LPS, które łączą się z receptorami rozpoznającymi wzorce (PRRs, pattern recognition receptors), umiejscowionymi na makrofagach i komórkach dendrytycznych [52, 60]. Wywołuje to wytwarzanie cytokin prozapalnych i wzrost stężenia białek ostrej fazy [13, 52, 60]. Cytokiny prozapalne, bezpośrednio przez przepuszczalny fragment bariery krew-mózg lub pośrednio drogą nerwu błędnego, oddziałują na mózg [29, 52]. Mogą, przez aktywację mikrogleju do wytwarzania TNF- α i IL-1, wzmacniać neurotoksyczność glutamianu biorącego udział w etiologii depresji [29]. Nasilone wytwarzanie IL-1, IL-6 i interferonu- γ (IFN- γ , interferon- γ) powoduje także aktywację indolamino-2,3-dioxygenazy (IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase), która rozkłada tryptofan będący substratem do wytwarzania serotoniny. Zmniejsza to stężenie serotoniny z jednoczesnym wzrostem stężenia metabolitów tryptofanu: kwasu kinureninowego (KYNA, kynurenic acid) i 3-hydroksykinureniny (3OH-KYN, 3-hydroxykynurenine). Związki te zaburzają pracę mitochondrium, nasilają stres oksydacyjny i działają neurotoksycznie. Mogą też pobudzać aktywność enzymu monoaminooksydazy (MAO, monoamine oxidase) rozkładającego 5-HT, noradrenalinę (NA, noradrenaline) i DA, a to zmniejsza stężenie tych neuroprzekaźników [13]. Niedobór wspomnianych neuroprzekaźników stał się podstawą sformu-

łowanych w drugiej połowie XX w. katecholaminowej i serotoninowej hipotezy depresji [50] (ryc. 1).

ZMIANY W SKŁADZIE MIKROBIOTY JELITOWEJ A DEPRESJA

Względnie stały skład mikrobioty jelitowej cechuje się licznymi bakteriami typu *Firmicutes*, do których należą m.in. bakterie z rodzaju *Lactobacillus*, *Clostridium* oraz *Enterococcus* i typ *Bacteroidetes*, do którego należy rodzaj *Bacteroides*. Mniej liczne typy bakterii tworzące mikrobiotę jelitową to *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria* i *Verrucomicrobia* [28]. Depresja jest związana ze zmniejszeniem różnorodności i liczebności mikroorganizmów tworzących mikrobiotę jelitową. Kelly i wsp. dowiedli, iż mikrobiota jelitowa chorych z rozpoznaną depresją (n=34) w porównaniu do grupy kontrolnej (n=33) charakteryzowała się większym odsetkiem bakterii z rodzaju *Eggerthella*, *Holdemania*, *Gelria*, *Turicibacter*, *Paraprevotella*, *Anaerofilum* oraz mniejszym odsetkiem bakterii z rodzaju *Prevotella* i *Dialister* [27]. W badaniu Aizawa i wsp. skład mikrobioty jelitowej chorych z rozpoznaną depresją cechował się natomiast mniejszą liczebnością bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* [3]. Natomiast Lin i wsp. stwierdzili wyższy odsetek bakterii typu *Firmicutes* oraz niższy bakterii typu *Bacteroidetes*, tworzących mikrobiotę jelitową chorych na depresję (n=10) w porównaniu do grupy kontrolnej (n=10). Różnice między grupami dotyczyły także bakterii z rodzaju *Prevotella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* i *Clostridium XI* [35]. Jedną z najbardziej licznych beztlenowych bakterii kolonizujących układ pokarmowy człowieka jest *Faecali bacterium prausnitzii*. Badania laboratoryjne dostarczają dowodów na silny przeciwzapalny wpływ tej bakterii. Jej brak może prowokować lub nasilać stan zapalny [16]. Jiang i wsp. dowiedli występowania negatywnej zależności między liczbą bakterii z rodzaju *Faecalibacterium* a nasileniem objawów choroby [26]. Badanie, w którym porównano skład mikrobioty jelitowej chorych z rozpoznaną depresją (n=37) oraz osób zdrowych (n=18), wykazało natomiast związek między zmniejszoną liczebnością

Tabela 1. Porównanie składu mikrobioty jelitowej chorych z rozpoznaną depresją i osób zdrowych

Grupa badana	Zmiany w składzie mikrobioty jelitowej	Źródło
D=34, K=33	↑g. <i>Eggerthella</i> , <i>Holdemania</i> , <i>Gelria</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Paraprevotella</i> , <i>Anaerofilum</i> , oraz ↓g. <i>Prevotella</i> i <i>Dialister</i> w grupie chorych w porównaniu do grupy kontrolnej.	[27]
D=43, K=57	↓g. <i>Bifidobacterium</i> w grupie chorych niż w grupie kontrolnej	[3]
D=10, K=10	↑t. <i>Firmicutes</i> , ↓t. <i>Bacteroidetes</i> w grupie chorych niż w grupie kontrolnej oraz ≠g. <i>Prevotella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Streptococcus</i> i <i>Clostridium XI</i> pomiędzy chorymi a grupą kontrolną.	[35]
D=46 (AD=29) K=30	↑g. <i>Alistipes</i> , <i>Blautia</i> , <i>Clostridium XIX</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Parasutterella</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Roseburia</i> oraz ↓g. <i>Bacteroides</i> , <i>Dialister</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Ruminococcus</i> w grupie AD w porównaniu do grupy kontrolnej. Negatywna zależność pomiędzy ilością bakterii g. <i>Faecalibacterium</i> a nasileniem objawów depresji.	[26]
D=37, K=18	Związek pomiędzy ↓f. <i>Lachnospiraceae</i> , ↑g. <i>Alistipes</i> i <i>Oscillibacter</i> a depresją.	[45]

D - liczba chorych ze zdiagnozowaną depresją, K - liczba osób w grupie kontrolnej, AD - liczba chorych z objawową depresją, ↓ - zmniejszona liczebność/odsetek bakterii, ↑ - zwiększona liczebność/odsetek bakterii, ≠ - różnica w liczebności bakterii, f. - rodzina, g.-rodzaj, t.- typ.

bakterii należących do rodziny *Lachnospiraceae* i zwiększoną liczebnością bakterii z rodzaju *Alistipes* i *Oscillibacter* a depresją [45] (tab. 1).

Myszy poddane zabiegowi bulbektomii (chirurgicznemu obustronnemu usunięciu opuszek węchowych) są często wykorzystywane w badaniach eksperymentalnych jako zwierzęcy model depresji. W badaniu przeprowadzonym przez Park i wsp. myszy z wywołaną depresją charakteryzowały się zmienioną liczebnością typów bakterii kolonizujących ich jelita w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Również u myszy niepoddanych temu zabiegowi, którym przez ponad 28 dni podawano kortykoliberynę, stwierdzono zmiany w składzie mikrobioty jelitowej, w porównaniu do myszy otrzymujących sól fizjologiczną [48]. Yu i wsp. oceniając skład mikrobioty jelitowej szczurów CVS (chronic variable stress) będących modelem depresji (n=8) i szczurów tworzących grupę kontrolną (n=8), stwierdzili zmniejszenie liczebności bakterii typu *Firmicutes* i wzrost liczby bakterii typu *Bacteroidetes* u szczurów CVS [69].

Rozpoznać depresję można na podstawie występowania charakterystycznych objawów lub z użyciem odpowiednich skal klinicznych, zwanych również skalami psychometrycznymi [49]. Należą do nich m.in. Skala Depresji Becka i Skala Depresji Hamiltona [61]. W badaniach przesiewowych stosuje się natomiast kwestionariusze samoopisowe służące do samodzielnej oceny określonych stanów przez badanego. Zastosowanie wskaźników nastroju nie umożliwi jednak rozpoznania depresji [49]. Li i wsp. w badaniu przeprowadzonym z udziałem 3 zdrowych osób, stwierdzili występowanie korelacji między składem mikrobioty jelitowej uczestników a nastrojem, ocenianym za pomocą Kwestionariusza Samopoczucia [34]. W innym badaniu próba wykazania korelacji między składem mikrobioty jelitowej 91 zdrowych kobiet a wynikami Skali Depresji Becka oraz Skali Łęku Becka przeprowadzona przez Kleiman i wsp. zakończyła się niepowodzeniem. Badacze nie stwierdzili występowania istotnych statystycznie zależności między wynikami wspomnianych skal a składem mikrobioty jelitowej na następujących poziomach taksonomicznych: typ, gromada, rząd, rodzina i rodzaj [32].

Do identyfikacji bakterii chorobotwórczych mogą służyć produkty ich metabolizmu, takie jak lotne organiczne związki chemiczne. Markerem zakażenia bakteryjnego może być np. wytwarzany przez *Staphylococcus aureus* kwas izowalerianowy [11]. Szczesniak i wsp. w badaniu przeprowadzonym z udziałem 34 chorych ze zdiagnozowaną depresją oraz 17 osób tworzących grupę kontrolną udowodnili, iż stężenie należącego do lotnych kwasów tłuszczowych, kwasu izowalerianowego bezpośrednio korelowało z występowaniem depresji [53, 63].

Antybiotykoterapia stosowana w celu zwalczania zakażeń bakteryjnych jest znanym czynnikiem zaburzającym równowagę między mikroorganizmami wchodzącymi w skład mikrobioty jelitowej [59]. Slykerman i wsp.

w badaniu przeprowadzonym z udziałem 871 dzieci oraz ich rodziców udowodnili istnienie związku między stosowaniem antybiotyków w 1 roku życia dziecka a częstszym występowaniem zachowań depresyjnych u dzieci w wieku 11 lat. Nie wykazano natomiast, by leczenie antybiotykami w czasie ciąży i między 1 a 3,5 rokiem życia dziecka miało wpływ na występowanie zachowań depresyjnych w późniejszym wieku [59].

MIKROBIOTA JELITOWA A POZIOM ŁĘKU

Zmiany w składzie mikrobioty jelitowej wpływają na zachowanie zwierząt laboratoryjnych [17, 66]. Jednym z testów służących do oceny poziomu łęku gryzoni jest test otwartego pola, w którym dłuższy czas spędzony przez zwierzę laboratoryjne w centralnej części otwartego pola oraz częstsze przemieszczanie się do centralnej części boksu, jest wskaźnikiem niższego poziomu łęku [51]. Chen i wsp. porównali zachowanie myszy GF (n=20), myszy wolnych od określonych, swoistych dla gatunku mikroorganizmów i pasożytów hodowanych ze ścisłą barierą higieniczną (SPF, specific pathogen free, n=16) oraz myszy GF, które między 5 a 6 tygodniem życia zostały skolonizowane mikrobiotą pochodzącą od myszy SPF (n=20). W wyniku eksperymentu badacze stwierdzili zmniejszone nasilenie łęku u myszy GF w porównaniu do myszy SPF. Kolonizacja, dorastających myszy GF mikrobiotą pochodzącą od myszy SPF, nie spowodowała jednak przywrócenia poziomu łęku do tego, który miały myszy SPF [17]. Campos i wsp. również wykazali mniejsze nasilenie zachowań depresyjnych u myszy GF (n=7) w porównaniu do myszy (n=8) mających naturalną mikrobiotę jelitową [15]. Ponadto zastosowanie antybiotykoterapii u szczurów narażonych na działanie przewlekłego łagodnego stresu, wykazało działanie ochronne na wywołane stresem nasilenie zachowań depresyjnych u gryzoni [40]. Liu i wsp. również ocenili nasilenie łęku u myszy GF leczonych szczepem bakterii probiotycznej. Zwierzętom podawano przez 16 dni bakterie gatunku *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128) $1 \cdot 10^9$ jednostek tworzących kolonię (CFU, colony-forming unit)/mysz/dobę. Myszy podzielono na grupy otrzymujące: żywe PS128 (n=10), nieżywe PS128 (n=10) oraz sól fizjologiczną (n=10). Podawanie myszom żywych PS128 zmniejszyło poziom łęku w porównaniu do grupy otrzymującej sól fizjologiczną. Jednocześnie nie stwierdzono różnic w zachowaniu zwierząt, którym podawano martwe PS128 oraz sól fizjologiczną [36]. Zwierzęce modele przewlekłego stresu, takie jak separacja od matki czy przewlekły nieprzewidywalny łagodny stres, służą wywołaniu zmian w zachowaniu zwierząt naśladujących objawy depresji u ludzi. Poddanie zwierząt działaniu przewlekłego stresu może również wywołać zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej, takie jak zmniejszenie liczebności i różnorodności tworzących ją mikroorganizmów [35]. W eksperymencie przeprowadzonym przez Bharwani i wsp. wykazano obniżenie poziomu łęku w grupie myszy (n=16) poddawanych działaniu przewlekłego stresu i leczonych jednocześnie *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) w ilości $1,67 \cdot 10^9$ cfu, w porównaniu do zwierząt (n=15) narażonych na dzia-

łanie przewlekłego stresu, u których nie zastosowano leczenia JB-1 [9]. Podobny wynik uzyskali Liang i wsp. podając szczurom (n=8/grupę) *Lactobacillus helveticus* NS8 [35].

Bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* wykazują zdolność do obniżania poziomu lęku oraz anhedonii [4, 68]. Wpływ szczepu *Bifidobacterium longum* 1714 na obniżenie poziomu lęku, podwyższonego z powodu nagłej sytuacji stresowej oraz całkowitego poziomu stresu, wykazali Allen i wsp. Narażenie na stres mierzono każdego dnia eksperymentu za pomocą Skali Postrzeganego Stresu Cohena wśród 22 zdrowych mężczyzn, którzy codziennie przez 4 tygodnie otrzymywali *Bifidobacterium longum* 1714 w liczbie $1 \cdot 10^9$ cfu [4]. Inne stosowane w badaniach bakterie probiotyczne: *Bifidobacterium longum* 1714, *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* (W19 i W58) również wykazują działanie przeciwdepresyjne [1, 4, 62].

W pracach badawczych oceniano również wpływ prebiotyków na zmiany poziomu lęku. Azpiroz i wsp. w badaniu przeprowadzonym z udziałem chorych z zespołem jelita nadwrażliwego wykazali, iż suplementacja $5 \cdot 10^{-3}$ kg/dobę krótkołańcuchowych fruktooligosacharydów (scFOS, short-chain fructooligosaccharides) przez 4 tygodnie zwiększa liczebność bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* oraz zmniejsza poziom lęku w grupie suplementującej scFOS (n=40) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (n=37) [7]. Burokas i wsp. również zaobserwowali zmniejszenie poziomu lęku u gryzoni otrzymujących prebiotyk zawierający mieszankę frukto- i galaktooligosacharydów [14]. Podobne działanie nie potwierdzili jednak Schmidt i wsp. w badaniu przeprowadzonym z udziałem 45 zdrowych wolontariuszy. Badacze nie zaobserwowali różnic w nasileniu poziomu lęku i percepcji stresu między grupą otrzymującą przez 3 tygodnie fruktooligosacharydy (n=15), Bimuno[®] - galaktooligosacharydy (n=15) i placebo (n=15) [57]. Korzystne oddziaływanie prebiotyku na stan psychiczny, zaobserwowali Miki i wsp., większe spożycie błonnika pochodzącego z warzyw i owoców zostało powiązane z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów depresji w grupie 1977 dorosłych Japończyków [41].

MIKROBIOTA JELITOWA A STRES

Stresujący tryb życia jest jednym z istotniejszych predyktorów wystąpienia depresji w przyszłości. Psychologiczny stres może nasilać proces zapalny, który przyczynia się do wystąpienia znacznych zmian w zachowaniu, takich jak: obniżenie nastroju, zmęczenie, anhedonia, spowolnienie psychoruchowe, będących objawami depresji [58]. Ponadto obecny zarówno w okresie pre- jak i postnatalnym stres, powoduje zmiany w składzie mikrobioty jelitowej zwierząt laboratoryjnych [6, 22, 47]. Marin i wsp. w eksperymencie przeprowadzonym na modelu zwierzęcym dowiedli, iż poddanie zwie-

rząt (n=11) działaniu przewlekłego, łagodnego stresu trwającego 5 tygodni, spowodowało zmniejszenie liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus* w porównaniu do grupy kontrolnej (n=10). Stres spowodował również redukcję liczby bakterii kwasu mlekowego z rodzaju *Enterococcus* w grupie szczurów (n=6) oddzielonych od matki w 21 dniu życia. Zwierzęta nieizolowane od matki (n=6) do 25 dnia od urodzenia charakteryzowały się także większą liczbą bakterii należących do rodzaju *Bifidobacterium* [21]. Zmniejszenie różnorodności mikroorganizmów tworzących mikrobiotę jelitową myszy, które poddano działaniu przewlekłego stresu, zaobserwowali także Bharwani i wsp. [8]. Wyniki eksperymentu przeprowadzonego przez Moussaoui i wsp. dowodzą iż, poddanie szczurów na wczesnym etapie życia postnatalnego działaniu stresu ubogiego gniazda, zmniejsza różnorodność mikroorganizmów tworzących ich mikrobiotę jelitową. Zwierzęta poddane interwencji charakteryzowały się zwiększoną liczbą bakterii z rodzaju *Staphylococcus*, *Proteus* i *Enterococcus* oraz zmniejszoną liczebnością bakterii z rodzaju *Roseburia* i *Coprococcus*, wytwarzających krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, w porównaniu do grupy kontrolnej [42].

WPŁYW MIKROBIOTY JELITOWEJ NA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

Związane z zakażeniami bakteryjnymi wytwarzanie bakteryjnego LPS stymuluje wytwarzanie cytokin prozapalnych, które przenikają barierę krew-mózg i oddziałują na mózgowie [38, 52]. W eksperymencie przeprowadzonym przez Campos i wsp. podanie myszom GF oraz myszom zawierającym naturalną mikrobiotę jelitową (CM, conventional mice), LPS-*Escherichia coli*, w dawce $83 \cdot 10^{-6}$ kg/kg m.c., spowodowało wzrost stężenia TNF- α w hipokampie myszy CM, przy braku takiego efektu w grupie myszy GF. Ponadto u myszy CM, wyższy poziom tej cytokiny w hipokampie był skorelowany z nasileniem zachowań depresyjnych. Zależność ta nie została jednak stwierdzona w grupie myszy GF [15]. Wzrost wytwarzania IL-1 β i IL-18 przez komórki mikrogleju jest związany z występowaniem depresji i innych chorób neuropsychiatrycznych, którym towarzyszy nasilony proces zapalny [23]. W eksperymencie przeprowadzonym przez Moya-Pérez i wsp. podawanie młodym myszom (n=9) separowanym od matki bakterii szczepu *B. pseudocatenulatum* CECT 7765 w dawce $1 \cdot 10^8$ cfu/dobę, zmniejszyło wywołany przewlekłym stresem wzrost stężenia IL-18 we krwi myszy. Leczenie nowo narodzonych myszy *B. pseudocatenulatum* CECT 7765 przywracało także, zaburzoną w wyniku działania przewlekłego stresu, zdolność kortykosteronu do hamowania odpowiedzi zapalnej [43].

Bharwani i wsp. dowiedli, iż leczenie myszy, poddanych działaniu przewlekłego stresu, bakteriami z gatunku *Lactobacillus rhamnosus* wpływa immunomodulująco, hamując wywołany stresem wzrost liczby komórek dendrytycznych o fenotypie MHCII+ CD11c+ [9]. Komórki dendrytyczne o fenotypie CD11c+ po rozpoznaniu antygeny wydzielają cytokiny niezbędne

do aktywacji limfocytów pomocniczych Th1 i Th17 [56]. Abildgaard i wsp. w badaniu przeprowadzonym na szczurach, którym podawano przez 10 tygodni $4,5 \cdot 10^{-3}$ kg probiotyku składającego się z 8 szczepów bakterii ($2,5 \cdot 10^9$ cfu/ $1 \cdot 10^{-3}$ kg preparat), zaobserwowali wzrost stężenia IL-2, -4 i IFN- γ oraz zmniejszenie poziomu IL-6 i TNF- α we krwi zwierząt otrzymujących probiotyk w porównaniu do grupy kontrolnej [1]. Leczenie myszy (n=10), poddanych działaniu przewlekłego stresu w pierwszych dniach życia, szczepem bakterii PS128 spowodowało zmniejszenie stężenia IL-6 i wzrost IL-10 w porównaniu do grupy kontrolnej (n=12) [37].

WPŁYW MIKROBIOTY JELITOWEJ NA OŚ HPA

Depresji często towarzyszą zaburzenia w funkcjonowaniu przysadki i innych gruczołów wydzielania wewnętrznego. Odzwierciedla to często występująca w tej grupie chorych hiperkortyzolemia. Prawdopodobną przyczyną upośledzenia pętli hamowania zwrotnego wydzielania kortykosteroidów może być zmniejszenie liczby lub wrażliwości receptorów w układzie limbicznym, podwzgórz i przysadce [13]. W badaniu przeprowadzonym przez Bravo i wsp. podawanie myszom JB-1 zmniejszało wzrost stężenia kortykosteronu wywołanego ostrym stresem, w porównaniu do myszy z grupy kontrolnej [12]. Podobny efekt wywołało, trwające dwa tygodnie, leczenie myszy poddanych działaniu przewlekłego stresu probiotykiem zawierającym *Lactobacillus helveticus* R0052 i *Bifidobacterium longum* R0175 w ilości $1 \cdot 10^9$ cfu/dzień [2]. Podawanie szczurom (n=8/grupę) *Lactobacillus helveticus* NS8 również obniżało stężenie kortykosteronu i ACTH [35]. Takiej zmiany nie zaobserwowano u myszy GF, otrzymujących przez 16 dni martwe PS128 (n=10), żywe PS128 (n=10) lub sól fizjologiczną (n=10). Wzrost stężenia kortykosteronu wywołany testem wymuszonego pływania nie różnił się między wymienionymi grupami [36]. Jednocześnie dłuższa, trwająca 4 tygodnie podaż bakterii szczepu PS128 zmniejszała stężenie kortykosteronu u myszy poddanych działaniu przewlekłego stresu w pierwszych dniach życia (n=10), do poziomu obserwowanego u zwierząt w grupie kontrolnej (n=12). Separacja potomstwa od matki wywołuje nasiloną odpowiedź na stres u młodych gryzoni [37]. Jest dobrym modelem służącym do wywołania zmian w osi jelitowo-mózgowej spowodowanych urazem psychicznym w pierwszych dniach życia, przypominającym przewlekły psychiczny stres u ludzi [43]. Przewlekły stres wywołany oddzieleniem młodych myszy (n=9) od matki powodował wzrost stężenia kortykosteronu w kale zwierząt. Izolacja od matki połączona z leczeniem szczepem bakterii *Bifidobacterium pseudocatenuatum* CECT 7765 (podawano $1 \cdot 10^8$ cfu/dobę), była związana z obniżeniem stężenia kortykosteronu, mierzonego 20 dni od zakończenia działania czynnika wywołującego przewlekły stres [43]. Allen i wsp. w badaniu przeprowadzonym z udziałem 22 zdrowych mężczyzn, wykazali ochronny wpływ bakterii *Bifidobacterium longum* 1714, na wywołany nagłym działaniem stresora, wzrost stężenia kortyzolu w ślinie [4]. Wspomniane wcześniej probiotyki,

takie jak galaktooligosacharydy oraz fruktooligosacharydy, stanowiąc źródło pożywienia dla bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, stymulują ich namnażanie i aktywność [54]. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 45 zdrowych wolontariuszy, wykazano zmniejszenie stężenia kortyzolu w ślinie, w grupie osób (n=15) zażywających przez 21 dni probiotyk Bimuno® zawierający galaktooligosacharydy, w porównaniu do grupy kontrolnej (n=15). Jednocześnie w grupie (n=15) otrzymującej probiotyk zawierający fruktooligosacharydy nie zaobserwowano podobnego działania [57].

NEUROPRZEKAŹNIKI A MIKROBIOTA JELITOWA

Mikroorganizmami wykazującymi zdolność syntezy niektórych neuroprzebieżników są: bakterie z rodzaju *Lactobacillus* *Bifidobacterium* syntetyzujące GABA, grzyby z rodzaju *Saccharomyces*, bakterie z rodzaju *Bacillus* oraz gatunek *Escherichia coli* wytwarzające norepinefrynę. Zdolność do syntezy serotoniny (5-HT, serotonin) wykazują bakterie z rodzaju *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia* oraz grzyby z rodzaju *Candida*, natomiast dopaminy (DA, dopamine) – bakterie z rodzaju *Bacillus* i *Serratia* [20].

Głównym neuroprzebieżnikiem o działaniu hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym jest GABA, będący produktem metabolizmu glutaminianu. Zaburzenie w układzie GABA-ergicznym zaobserwowano u chorych na depresję [52]. Janik i wsp. z użyciem spektroskopii rezonansu magnetycznego ocenili wpływ zmian w składzie mikrobioty jelitowej myszy na poziom 12 neurometabolitów. Zwierzęta podzielono na grupę kontrolną otrzymującą sól fizjologiczną (n=14) oraz grupę eksperymentalną otrzymującą JB-1 w dawce $1 \cdot 10^9$ cfu/dzień przez 4 tygodnie (n=14). Stężenie neurometabolitów było oceniane przed rozpoczęciem eksperymentu oraz w 1, 2, 3, 4 i 8 tygodniu trwania badania. W wyniku interwencji zaobserwowano wzrost stężenia glutaminianu + glutaminy (Glx, glutamate+glutamine), N-acetylo-asparaginianu + kwasu N-acetylo-aspartylglutaminowego (tNAA, total N-acetyl aspartate+N-acetylaspartylglutamic acid) oraz GABA u myszy otrzymujących JB-1 w porównaniu do grupy kontrolnej. Istotny wzrost poziomu Glx i tNAA po raz pierwszy stwierdzono w drugim tygodniu eksperymentu i utrzymywał się do końca terapii JB-1. Stężenie Glx pozostało na wyższym poziomie nawet po zakończeniu leczenia JB-1, podczas gdy poziom tNAA zmniejszył się w 8 tygodniu badania. Stężenie GABA również wzrosło, jednak istotne zwiększenie koncentracji odnotowano w 4 tygodniu eksperymentu, następnie poziom tego neuroprzebieżnika obniżył się [24].

W przebiegu depresji, zgodnie z koncepcją monoaminergiczną, występuje niedobór neuroprzebieżników, takich jak: 5-HT, NA i DA [13, 50]. Potwierdza to skuteczność leków przeciwdepresyjnych, których mechanizm działania polega na hamowaniu neuronalnego wychwytu tych związków [13, 25]. 5-HT to neuroprzebieżnik pro-

dukt wytwarzany głównie przez jądra szwu w mózgu [64]. Uczestniczy w regulacji właściwie wszystkich funkcji mózgu, wpływa także na wiele fizjologicznych procesów, takich jak: nastrój, sen, ból, zachowania agresywne i potrzeby seksualne [52]. Campos i wsp. zaobserwowali większą aktywność jąder grzbietowych szwu, będących jednym z głównych źródeł 5-HT w grupie myszy GF (n=5) niż myszy CM (n=5) [15]. Wyniki badania przeprowadzonego przez Liu i wsp. dowodzą, iż leczenie myszy GF (n=10) żywymi bakteriami PS128 było związane ze wzrostem stężenia 5-HT i DA w ciele prążkowanym mózgu [36].

Chen i wsp. stwierdzili zmiany ekspresji mikro-RNA i mRNA, zaangażowanych w ponowny wychwyt DA i zmiany w morfologii dopaminergicznych komórek nerwowych w hipokampie myszy GF skolonizowanych wtórnie mikrobiotą pochodzącą od myszy SPF [17]. Yu i wsp. zauważyli bardzo pozytywną korelację między poziomem DA i 5-HT w hipokampie a liczbą bakterii *Clostridia lesincertaesedis* wchodzących w skład mikrobioty jelitowej szczurów [69]. Moya-Pérez i wsp. w badaniu przeprowadzonym na młodych myszach (n=9) dowiedli, iż leczenie zwierząt szczepem bakterii *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 ($1 \cdot 10^8$ cfu/dobę) zapobiega, wywołanemu separacją od matki w pierwszych dniach życia, wzrostowi poziomu adrenaliny w podwzgórze oraz DA, NA i adrenaliny w jelicie cienkim myszy. Jednocześnie podawanie *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 myszom, które nie były izolowane od matki w okresie noworodkowym, nie miało wpływu na stężenie neuroprzekazników [43].

Tryptofan jest aminokwasem niezbędnym do syntezy serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym [52]. Jedną z dróg metabolizmu tryptofanu jest szlak kinureninowy, w którym aminokwas ten jest przekształcany do kinureniny, kwasu kinureninowego i innych metabolitów. Marin i wsp. wykazali, iż stężenie związków będących produktami szlaku kinureninowego u myszy poddanych działaniu przewlekłego stresu (n=3-5) obniżyło się po trwającym 4 tygodnie leczeniu *Lactobacillus reuteri*. Myszom podawano bakterie w liczbie $2 \cdot 10^9$ cfu/

dzień, leczenie rozpoczęto w 3 tygodniu trwającego 7 tygodni przewlekłego stresu [39]. Porównanie metabolitów obecnych w kale szczurów CVS (n=8) i szczurów należących do grupy kontrolnej (n=8) pozwoliło Yu i wsp. stwierdzić, iż depresja spowodowała zmiany w poziomie 16 metabolitów. Poziom związków obecnych w szlaku metabolicznym tryptofanu, takich jak glukuronid dekstrorfanu, 3-metylodioksyindol zwiększył się, natomiast ilość 5-metoksytryptofanu zmniejszyła się u szczurów CVS w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto badacze stwierdzili występowanie bardzo ujemnej korelacji między liczbą bakterii z rodzaju *Christensenella* a ilością glukuronidu dekstrorfanu oraz dodatnią korelację między liczebnością bakterii z rodzaju *Candidatus Arthromitus* a poziomem 3-metylodioksyindolu [69]. Zmniejszenie liczby szlaków metabolicznych zaangażowanych w biosyntezę i metabolizm tyrozyny i tryptofanu, w grupie myszy poddanych działaniu przewlekłego stresu, wykazali natomiast Bharwani i wsp. [8].

PODSUMOWANIE

Przytoczone wyniki badań eksperymentalnych na zwierzętach i nieliczne badania prowadzone z udziałem ludzi wskazują, że mikrobiota jelitowa ma znaczny wpływ na stan psychiczny organizmów żywych. Niemniej jednak istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań dotyczących roli mikrobioty jelitowej w rozwoju chorób o podłożu psychicznym. Liczba badań przeprowadzonych z udziałem ludzi jest jak dotąd niewielka, a obecny stan wiedzy jest niewystarczający. Nie można więc jednoznacznie ocenić potencjału bakterii we wspomaganie leczenia depresji u ludzi. Znając jednak potencjalne mechanizmy odgrywające rolę w rozwoju depresji i związanymi z nimi zaburzeniami w wytwarzaniu substancji prozapalnych, warto dążyć do utrzymania prawidłowego składu flory jelitowej, który może wpływać ochronnie i profilaktycznie na wiele schorzeń psychosomatycznych. Konieczne i pomocne będą wyniki nowych badań dotyczących roli mikrobioty jelitowej w patofizjologii depresji u ludzi.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abildgaard A., Elfving B., Hokland M., Wegener G., Lund S.: Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology*, 2017; 79: 40-48
- [2] 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
- [3] 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; 202: 254-257
- [4] Allen A.P., Hutch W., Borre Y.E., Kennedy P.J., Temko A., Boylan G., Murphy E., Cryan J.F., Dinan T.G., Clarke G.: *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electro-

physiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl. Psychiatry*, 2016; 6: e939

[5] Amodeo G., Trusso M.A., Fagiolini A.: Depression and inflammation: disentangling a clear yet complex and multifaceted link. *Neuropsychiatry*, 2017; 7: 448-457

[6] Aoki-Yoshida A., Aoki r., Moriya N., Goto T., Kubota Y., Toyoda A., Takayama Y., Suzuki C.: Omics studies of the murine intestinal ecosystem exposed to subchronic and mild social defeat stress. *J. Proteome Res.*, 2016; 15: 3126-3138

[7] Azpiroz F., Dubray C., Bernalier-Donadille A., Cardot J.M., Accarino A., Serra J., Wagner A., Respondek F., Dapoigny M.: Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2017; 29: e12911

- [8] Bharwani A., Mian M.F., Foster J.A., Surette M.G., Bienenstock J., Forsythe P.: Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology*, 2016; 63: 217-227
- [9] Bharwani A., Mian M.F., Surette M.G., Bienenstock J., Forsythe P.: Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus* attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress. *BMC Med.*, 2017; 15: 7
- [10] Blume J., Douglas S.D., Evans D.L.: Immune suppression and immune activation in depression. *Brain Behav. Immun.*, 2011; 25: 221-229
- [11] Bos L.D., Sterk P.J., Schultz M.J.: Volatile metabolites of pathogens: a systematic review. *PLoS Pathog.*, 2013; 9: e1003311
- [12] 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
- [13] Buras A., Waszkiewicz N., Szulc A.: Depresja i proces zapalny w chorobach reumatologicznych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2015; 69: 162-168
- [14] Burokas A., Arboleya 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
- [15] Campos A.C., Rocha N.P., Nicoli J.R., Vieira L.Q., Teixeira M.M., Teixeira A.L.: Absence of gut microbiota influences lipopolysaccharide-induced behavioral changes in mice. *Behav. Brain Res.*, 2016; 312: 186-194
- [16] Cao Y., Shen J., Ran Z.H.: Association between *Faecalibacterium prausnitzii* reduction and inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review of the literature. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2014; 2014: 872725
- [17] Chen J.J., Zeng B.H., Li W.W., Zhou C.J., Fan S.H., Cheng K., Zeng L., Zheng P., Fang L., Wei H., Xie P.: Effects of gut microbiota on the microRNA and mRNA expression in the hippocampus of mice. *Behav. Brain Res.*, 2017; 322: 34-41
- [18] Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- [19] Duda-Sobczak A., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Wierusz-Wysocka B.: Częstość występowania objawów depresyjnych oraz rozpoznanych zaburzeń depresyjnych u osób z długim wywiadem cukrzycy typu 1 bez zaawansowanych przewlekłych powikłań, hospitalizowanych z powodu niewyrównania metabolicznego. *Diabetol. Prakt.*, 2016; 2: 201-205
- [20] Evrensel A., Ceylan M.E.: The gut-brain axis: The missing link in depression. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, 2015; 13: 239-244
- [21] Farshim P., Walton G., Chakrabarti B., Givens I., Saddy D., Kitchen I., Swann J., Bailey A.: Maternal weaning modulates emotional behavior and regulates the gut-brain axis. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 21958
- [22] Gur T.L., Shay L., Palkar A.V., Fisher S., Varaljay V., Dowd S., Bailey M.T.: Prenatal stress affects placental cytokines and neurotrophins, commensal microbes, and anxiety-like behavior in adult female offspring. *Brain Behav. Immun.*, 2017; 64: 50-58
- [23] Haapakoski R., Ebmeier K.P., Alenius H., Kivimäki M.: Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2016; 66: 63-72
- [24] Janik R., Thomason L.A.M., Stanisz A.M., Forsythe P., Bienenstock J., Stanisz G.J.: Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage*, 2016; 125: 988-995
- [25] Jeleń A., Sałagacka A., Balcerczak E.: Charakterystyka wybranych mechanizmów molekularnych wpływających na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków przeciwdepresyjnych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2015; 69: 753-762
- [26] 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; 48: 186-194
- [27] Kelly J.R., Borre Y., O'Brien C., Patterson E., El Aidi S., Deane J., Kennedy P.J., Beers S., Scott K., Moloney G., Hoban A.E., Scott L., Fitzgerald P., Ross P., Stanton C. i wsp.: Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J. Psychiatr. Res.*, 2016; 82: 109-118
- [28] Kelly J.R., Kennedy P.J., Cryan J.F., Dinan T.G., Clarke G., Hyland N.P.: Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front. Cell. Neurosci.*, 2015; 9: 392
- [29] Khairova R.A., Machado-Vieira R., Du J., Manji H.K.: A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2009; 12: 561-578
- [30] Kino T.: Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: Implications to mood disorders. *Front. Physiol.*, 2015; 6: 230
- [31] Kirmayer L.J., Gomez-Carrillo A., Veissière S.: Culture and depression in global mental health: An ecosocial approach to the phenomenology of psychiatric disorders. *Soc. Sci. Med.*, 2017; 183: 163-168
- [32] Kleiman S.C., Bulik-Sullivan E.C., Glenny E.M., Zerwas S.C., Huh E.Y., Tsilimigras M.C., Fodor A.A., Bulik C.M., Carroll I.M.: The gut-brain axis in healthy females: lack of significant association between microbial composition and diversity with psychiatric measures. *PLoS One*, 2017; 12: e0170208
- [33] Latalova K., Hajda M., Prasko J.: Can gut microbes play a role in mental disorders and their treatment? *Psychiatr. Danub.*, 2017; 29: 28-30
- [34] Li L., Su Q., Xie B., Duan L., Zhao W., Hu D., Wu R., Liu H.: Gut microbes in correlation with mood: case study in a closed experimental human life support system. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2016; 28: 1233-1240
- [35] 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
- [36] 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
- [37] Liu Y.W., Liu W.H., Wu C.C., Juan Y.C., Wu Y.C., Tsai H.P., Wang S., Tsai Y.C.: Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain Res.*, 2016; 1631: 1-12
- [38] Maqsood R., Stone T.W.: The gut-brain axis, BDNF, NMDA and CNS disorders. *Neurochem. Res.*, 2016; 41: 2819-2835
- [39] Marin I.A., Goertz J.E., Ren T., Rich S.S., Onengut-Gumuscu S., Farber E., Wu M., Overall C.C., Kipnis J., Gaultier A.: Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 43859
- [40] Martín-Hernández D., Caso J.R., Bris Á.G., Maus S.R., Madrigal J.L., García-Bueno B., MacDowell K.S., Alou L., Gómez-Lus M.L., Leza J.C.: Bacterial translocation affects intracellular neuroinflammatory pathways in a depression-like model in rats. *Neuropharmacology*, 2016; 103: 122-133
- [41] Miki T., Eguchi M., Kurotani K., Kochi T., Kuwahara K., Ito R., Kimura Y., Tsuruoka H., Akter S., Kashino I., Kabe I., Kawakami N.,

- Mizoue T.: Dietary fiber intake and depressive symptoms in Japanese employees: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*, 2016; 32: 584-589
- [42] Moussaoui N., Jacobs J.P., Larauche M., Biraud M., Million M., Mayer E., Taché Y.: Chronic early-life stress in rat pups alters basal corticosterone, intestinal permeability, and fecal microbiota at weaning: Influence of sex. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2017; 23: 135-143
- [43] 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; 65: 43-56
- [44] Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M.: Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 2017; 8: 598
- [45] Naseribafrouei A., Hestad K., Avershina E., Sekelja M., Linlökken A., Wilson r., Rudi K.: Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2014; 26: 1155-1162
- [46] Nowakowski J., Chrobak A.A., Dudek D.: Zaburzenia psychiczne w nieswoistych zapaleniach jelit – współistniejące zaburzenia psychiczne i mechanizmy biologiczne. *Psychiatr. Pol.*, 2016; 50: 1157-1166
- [47] O'Mahony S.M., Marchesi J.R., Scully P., Codling C., Ceolho A.M., Quigley E.M., Cryan J.F., Dinan T.G.: Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol. Psychiatry*, 2009; 65: 263-267
- [48] Park A.J., Collins J., Blennerhassett P.A., Ghia J.E., Verdu E.F., Berck P., Collins S.M.: Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2013; 25: 733-e575
- [49] Pękala K., Sobów T.: Rodzaj narzędzi diagnostycznych a rozpoznanie depresji poudarowej. *Postep. Psychiatr. Neurol.*, 2012; 21: 23-30
- [50] Permoda-Osip A., Rybakowski J.: Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych. *Psychiatr. Pol.*, 2011; 45: 875-888
- [51] Prut L., Belzung C.: The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *Eur. J. Pharmacol.*, 2003; 463: 3-33
- [52] Rieder r., Wisniewski P.J., Alderman B.L., Campbell S.C.: Microbes and mental health: a review. *Brain Behav. Immun.*, 2017; 66: 9-17
- [53] Ríos-Covián D., Ruas-Madiedo P., Margolles A., Gueimonde M., De los Reyes-Gavilán C.G., Salazar N.: Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front. Microbiol.*, 2016; 7: 185
- [54] Sarkar A., Lehto S.M., Harty S., Dinan T.G., Cryan J.F., Burnet P.W.: Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci.*, 2016; 39: 763-781
- [55] Savignac H.M., Kiely B., Dinan T.G., Cryan J.F.: *Bifidobacteria* exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2014; 26: 1615-1627
- [56] Schiavi E., Smolinska S., O'Mahony L.: Intestinal dendritic cells. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2015; 31: 98-103
- [57] Schmidt K., Cowen P.J., Harmer C.J., Tzortzis G., Errington S., Burnet P.W.: Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 2015; 232: 1793-1801
- [58] Slavich G.M., Irwin M.R.: From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol. Bull.*, 2014; 140: 774-815
- [59] Slykerman r.F., Thompson J., Waldie K.E., Murphy r., Wall C., Mitchell E.A.: Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr.*, 2017; 106: 87-94
- [60] Sochocka M.: Rozpoznawanie patogenów przez wrodzony system odporności. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 676-687
- [61] Starzyk J., Starzyk-Luszcz K.: Depresja u chorych leczonych przelewlektymi hemodializami. *Studia Medyczne*, 2009; 14: 61-65
- [62] 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
- [63] Szczesniak O., Hestad K.A., Hanssen J.F., Rudi K.: Isovaleric acid in stool correlates with human depression. *Nutr. Neurosci.*, 2016; 19: 279-283
- [64] Tokarski K., Kusek M., Sowa J., Bobula B.: Possible involvement of 5-HT₇ receptor in pathophysiology of affective disorders and action of antidepressant drugs. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 1104-1113
- [65] Ufnal M., Wołynczyk-Gmaj D.: Mózg i cytokiny – wspólne podłoże depresji, otyłości i chorób układu krążenia? *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 228-235
- [66] Winther G., Pynndt Jørgensen B.M., Elfving B., Nielsen D.S., Kihl P., Lund S., Sørensen D.B., Wegener G.: Dietary magnesium deficiency alters gut microbiota and leads to depressive-like behaviour. *Acta Neuropsychiatr.*, 2015; 27: 168-176
- [67] Wong M.L., Inserra A., Lewis M.D., Mastronardi C., Leong L., Choo J., Kentish S., Xie P., Morrison M., Wesselingh S.L., Rogers G.B., Licinio J.: Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Mol. Psychiatry*, 2016; 21: 797-805
- [68] Yang C., Fujita Y., Ren Q., Ma M., Dong C., Hashimoto K.: *Bifidobacterium* in the gut microbiota confer resilience to chronic social defeat stress in mice. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 45942
- [69] 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

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.