



Клинико-патогенетические взаимосвязи между состоянием кишечной микробиоты и неврологическими расстройствами

Ахмедов В. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Ленина, 12, г. Омск, 644099, Россия)

Для цитирования: Рудой А. С. Клинико-патогенетические взаимосвязи между состоянием кишечной микробиоты и неврологическими расстройствами. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 149–155 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-149-155

✉ Для переписки:

Ахмедов Вадим

Адилевич

v_akhmedov@mail.ru

Ахмедов Вадим Адильевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации

Резюме

В обзорной статье представлена информация о механизмах функционирования оси «кишечно — мозговая микробиота», которая поддерживает двунаправленную связь. Отмечены факторы, влияющие на эту ось, в частности диета, физическая активность и прием пре- и пробиотических добавок. Представлены результаты исследований влияния изменений в микробиоте на течение нейродегенеративных заболеваний, подтверждающие, что возникновение и прогрессирование нейродегенеративных заболеваний частично регулируется кишечной микробиотой. Представлены результаты исследований на животных и людях при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянном склерозе и боковом амиотрофическом склерозе, свидетельствующие об изменении состава кишечной микробиоты и ее метаболитов. Рассмотрены меры по улучшению состояния микробиоты с использованием трансплантации фекальной микробиоты и психобиотиков, представленных в качестве потенциальных терапевтических средств при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, боковом амиотрофическом склерозе, депрессии и расстройствах аутистического спектра.

Ключевые слова: микробиота, нейродегенеративные заболевания, психобиотики, метаболиты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

EDN: MGHBDL



Clinical and pathogenetic relationships between the state of the intestinal microbiota and neurological disorders

V. A. Akhmedov

Omsk State Medical University, (12, Lenina Str., Omsk, 644043, Russia)

For citation: Akhmedov V. A. Clinical and pathogenetic relationships between the state of the intestinal microbiota and neurological disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 149–155. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-149-155

✉ Corresponding author:

Vadim A. Akhmedov

v_akhmedov@mail.ru

Vadim A. Akhmedov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of DPO; ORCID: 0000-0002-7603-8481

Summary

The review article provides information on the mechanisms of functioning of the "gut–brain microbiota" axis, which supports bidirectional communication. The factors influencing this axis are noted, in particular diet, physical activity, and the administration of pre- and probiotic supplements. The results of studies on the effect of changes in the microbiota on the course of neurodegenerative diseases are presented, confirming that the onset and progression of neurodegenerative diseases are partially regulated by the intestinal microbiota. The results of both animal and human studies in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, and amyotrophic lateral sclerosis are presented, showing an altered composition of the intestinal microbiota and its metabolites. Measures to improve the state of the microbiota using transplantation of fecal microbiota and psychobiotics, presented as potential therapeutic agents for Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, depression and autism spectrum disorders, are considered.

Keywords: microbiota, neurodegenerative diseases, psychobiotics, metabolites

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Совокупность бактерий, архей, эукариот заселяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), называется «кишечной микробиотой». Эта многообразная и довольно сложная экосистема развивается совместно с хозяином и в процессе развития происходит процесс установления между ними сложных взаимовыгодных отношений [1]. В нормальных условиях у здорового человека присутствует эубиоз — состояние межвидового баланса, которое полезно для хозяина, так как обеспечивает возможности сообществу микробиоты выполнять метаболические функции, в частности синтез нейроактивных метаболитов, нейротрансмиттеров и их предшественников, ферментативные функции и стимуляцию иммунной системы. Изменения бактериального состава кишечника вследствие избыточного патогенных бактерий или утраты общего бактериального разнообразия называется дисбактериозом [1]. Процесс формирования дисбактериоза ассоциируется с патогенезом множества расстройств, в частности кожных, сердечно-сосудистых, иммунологических и как оказалось даже неврологических [2].

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что кишечник образует сложную

двунаправленную связь с ЦНС, известную как ось кишечник-мозг, которая активна как в здоровом состоянии, так и при болезнях [2]. Данная связь позволяет сенсорным импульсам кишечника, передаваемым по блуждающему нерву, влиять на активность ЦНС осуществляя контроль рефлексов и регулируя настроение. В дальнейшем мозг использует данные сигналы для влияния на физиологические функции кишечника [2]. Сигналы активно транслируются по энтеральной нервной системе (ЭНС), вегетативной нервной системе (ВНС), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГН), симпатoadренальной оси и нисходящим моноаминергическим путям, а также по афферентным (принимающим сигнал) и эфферентным (посылающим сигнал) нейронам [3]. При взаимодействии кишечника и мозга ЭНС отправляет сигналы в ЦНС посредством кишечнополостных нейронов, которые соединяются с симпатической нервной системой (СНС), в то время как сенсорная информация передается по вагусным афферентным путям [3]. ЦНС посылает прямые сигналы от ВНС к кишечнику, влияя на его физиологию.

Основная часть

Бактерии обеспечивают синтез ряда важнейших нейромедиаторов и нейромодуляторов, которые активны в нервной системе, таких как адреналин, норадреналин, серотонин, дофамин, гамма-аминомасляная кислота и ацетилхолин [4]. При этом пути межклеточных сетей, чувствительные к этим гормонам (таким как адреналин и норадреналин), могут активно стимулировать рост грамотрицательных бактерий, в частности, *E. coli*, *Yersinia enterocolitica* и синегнойная палочка (*P. aeruginosa*). Норадреналин также улучшает адгезию патогенов *E. coli* и *P. aeruginosa* к слизистой оболочке кишечника [5].

Более того, микробиота кишечника крайне чувствительна к стрессорным гормонам. Таким образом, кишечная микробиота может влиять на ось «кишечник — мозг» посредством различных эндокринных, нервных путей, а также иммунных процессов [6]. Ретикулярные нейроны иннервируют железистые клетки слизистой и подслизистой оболочек ЖКТ, гладкомышечные клетки мышечных слоев, а также интрамуральные эндокринные и экзокринные клетки. Большинство энтеральных нейронов по своей сути являются возбуждающими и тормозящими моторными нейронами, которые иннервируют эндотелиальные клетки гладкой мускулатуры [6]. Эти двигательные нейроны высвобождают стимулирующие или ингибирующие нейромедиаторы, имеющие связь с рецепторами гладкомышечных клеток, осуществляя регуляцию их функций.

Скоординированное взаимодействие ЦНС с ЭНС обеспечивает нормальную работу ЖКТ, в то время как их нарушенное взаимодействие, а также дисбаланс соответствующих нейрорегуляторных веществ могут способствовать

формированию целого ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта [7].

Понимание взаимодействия ЦНС и ЭНС через ось «кишечник — мозг» может обеспечить не только важными сведениями для терапии функциональных расстройств пищеварительной системы, но и данными о психологических расстройствах, таких как депрессия [8]. В настоящее время имеется целый ряд исследований, в которых проведено изучение микробиоты кишечника, механизмы влияния стресса на микробиоту, а также исследования связи нарушений состава микробиоты с функциями ЦНС, поскольку желудочно-кишечные бактерии активируют различные нервные сигнальные пути. Прицельное изучение микроорганизмов подтверждает, что кишечная микробиота может вырабатывать множество нейромедиаторов, таких как серотонин (модулирует секрецию и перистальтику кишечника), дофамин, норадреналин и другие, создавая связь между бактериями и нейронами в вегетативной нервной системе (ВНС), периферической нервной системе (ПНС) и центральной нервной системе [9].

Кишечная микробиота может оказывать влияние на ось «ЖКТ — мозг» посредством воздействия на афферентные чувствительные нервные пути с последующей модуляцией улучшения когнитивных функций, выработки нейротрансмиттеров, а также выработки гормонов, влияющих на вегетативную нервную систему [10]. В частности, бактерии из семейства *Lactobacillaceae*, продуцирующие азотную кислоту и сероводород, оказывают влияние на гомеостаз и запускают нервные сигналы, которые регулируют перистальтику кишечника, а в ряде случаев вызывают появление

у пациентов дискомфорта и боли по ходу кишечника [11]. Являясь основным потребителем продуктов бактериального метаболизма, ЭНС является местом выработки КЦЖК, таких как масляная и уксусная кислоты, в результате возникает опосредованная стимуляция периферической нервной системы и секреции серотонина, что может изменять память и другие высшие когнитивные функции [12]. Исходя из этого, особенности питания человека, прием медикаментов, влияющих на популяцию и метаболизм кишечных бактерий, может существенно оказывать влияние как на процессы восприятия информации, так и на поведение хозяина [12]. Способность кишечной микробиоты влиять на всасывание питательных веществ может нарушать эндокринную функцию клеток, продуцирующих кортизол и норадреналин. Поскольку гормоны играют фундаментальную роль в регуляции настроения, восприятия, рефлексов и управлении стрессовыми стимулами, пищевые привычки, прием лекарств, химических веществ и других

Влияние центральной нервной системы на кишечную микробиоту

Головной мозг оказывает важнейшую роль на ЖКТ, поскольку он как независимо, так и одновременно с ЭНС модулирует перистальтику ЖКТ, секрецию желудочного сока, а также связанные с этим иммунные реакции [15]. Учитывая двунаправленное взаимодействие, ось «кишечник — мозг» посредством раздражителей (стрессоров) оказывает влияние на состав и баланс кишечной микробиоты. В настоящее время не вызывает сомнения, что даже кратковременные стрессовые стимулы могут воздействовать на определенные компоненты микробиоты кишечника посредством афферентных нервных путей кишечника [16]. Различные стрессоры оказывают дифференцированное воздействие на слизистую оболочку кишечника и могут изменить количество и качество состава секретируемой слизи [16]. Длительный стресс в повседневной жизни является причиной интенсивных качественных изменений в балансе кишечной микробиоты и последующей дисфункции желудочно-кишечного тракта [17]. Данное влияние опосредуется секрецией специфических сигнальных молекул нейронами ЦНС и активацией иммунных клеток. Влияние ЦНС на состав кишечной микробиоты во многом зависит от наличия специфических рецепторов и нейрорегуляторных веществ на поверхности бактерий [17]. Хронический стресс способствует повышению проницаемости и снижению протективных свойств кишечного барьера. В свою очередь, повышенная проницаемость сопровождается проникновением патогенных и бактериальных антигенов, вызывая последующие иммунные реакции, которые еще больше ухудшают состав микробиоты кишечника [16]. Влияя на процессы синаптогенеза, кишечная микробиота способствует выработке различных нейромедиаторов, в частности серотонина, развитию дофаминергической системы, а иногда и проницаемости гематоэнцефалического барьера [16]. Продукты жизнедеятельности кишечных микробов, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), липополисахариды могут

токсичных ксенобиотиков, которые могут качественно и количественно влиять на состав кишечной микробиоты, может оказывать существенное влияние на поведение и восприятие в организме хозяина посредством оси «кишечник — мозг» [13].

Другой важный механизм, посредством которого микробиота воздействует на ось «кишечник — мозг», связан с активацией иммунной системы. В связи с этим принято считать, что применение антибиотиков вызывает воспалительные реакции в ЖКТ путем активации соответствующих иммунных реакций в воспаленных участках ЭНС, а восстановление кишечных видов семейства *Lactobacillaceae* одновременно сопровождается восстановлением этого иммунного повреждения [14]. Данная гипотеза заключается в том, что дисбактериоз активирует врожденные иммунные реакции, которые влияют на ось «кишечник — мозг», с последующим повышением проницаемости эпителия, формированием нарушения перистальтики кишечника и появления болевого синдрома.

оказывать более выраженное воздействие на определенные области мозга [18]. Через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось индуцируемые ЦНС изменения проницаемости кишечника, секреторной активности и перистальтики ЖКТ могут изменять микробиоту, которая, в свою очередь, может изменять иммунные процессы [18]. Наконец, изменения в эндокринных медиаторах и связанных с ними нейрорегуляторных веществах могут отражать реакцию ЦНС на внешние раздражители. Как доклинические, так и клинические данные указывают на то, что изменения в составе кишечного микробиома частично ответственны за обострение ряда заболеваний ЦНС, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [19, 20, 21]. Действительно, целый ряд расстройств, включая боковой амиотрофический склероз, нервная анорексия и рассеянный склероз также коррелировали с изменениями в микробиоте кишечника у людей и животных моделях [22]. Как в экспериментальной модели болезни Паркинсона (БП), так и у пациентов с БП было отмечено изменение уровней КЦЖК [23]. У пациентов с БП наблюдалось снижение количества бактерий, продуцирующих КЦЖК [24]. Кроме того, поглощение амилоида у людей положительно ассоциировалось с уровнем ацетата в крови и отрицательно было связано с уровнем бутирата в крови [25]. У пациентов с БП наблюдались сниженные концентрации фекальной уксусной, пропионовой и масляной кислот и повышенные концентрации уксусной и пропионовой кислоты в плазме крови. Содержание фекальной уксусной, изобутиленовой и изовалериановой кислот было ниже, а содержание уксусной и пропионовой кислот в плазме крови было выше у пациентов с БП с запором, чем у пациентов с БП без запора [26]. Как было показано запор усугублял проницаемость ГЭБ у пациентов с БП.

Следовательно, изменения концентрации КЦЖК в кале и плазме крови у пациентов с БП были связаны с нарушением барьера ЖКТ — плазма крови и могут проявляться усугублением запоров у пациентов [27].

Изменения микробиома кишечника наблюдаются даже при раннем и продромальном периодах течения БП. У пациентов с продромальным периодом БП и родственников пациентов БП первой степени родства было выявлено снижение содержания *Lachnospira* и *Butyricicoccus* [28]. Было показано, что уменьшение количества *Butyricicoccus* и фекалобактерий является специфичным для пациентов с БП. Более того, наблюдалась отрицательная корреляция между уровнями этих двух видов бактерий и тяжестью симптомов БП [28].

Сниженные уровни КЦЖК были обнаружены как в экспериментальных, так и в клинических моделях болезни Альцгеймера (БА) [29]. Было замечено, что ацетат оказывает противовоспалительное действие на мышечной модели БА посредством усиления регуляции FFAR3 и ингибирования внутриклеточного сигнального пути ERK/JNK/Nf-κB [29]. Продуцирующий бутират *C. butyricum* защищал от воспаления, опосредованного микроглией, на трансгенной мышечной модели БА [29]. Кроме того, КЦЖК препятствовали образованию нейротоксичных олигомеров из амилоида-β при БА. В настоящее время идентифицировано около 59 ключевых видов микроорганизмов, связанных с биомаркерами БА. Примечательно, что виды, относящиеся к одному и тому же роду, такие как *Bacteroides* и *Ruminococcus*, проявляли противоположные эффекты, в то время как присутствие *Akkermansia muciniphila* коррелировало со снижением содержания амилоида, что указывало на ее защитную роль при БА [30, 31].

Измененные показатели КЦЖК также наблюдались при **рассеянном склерозе**, в частности положительные корреляции были найдены между КЦЖК и продолжительностью заболевания и отрицательные корреляции между КЦЖК и возрастом начала заболевания у лиц с нелеченным рассеянным склерозом [32]. В сыворотке крови и кале пациентов с рассеянным склерозом уровни пропионата были снижены по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля; однако соотношение пропионат/ацетат и бутират/содержание ацетата было значительно выше у здоровых лиц из группы контроля, что позволило авторам сделать вывод о возможной двойной роли пропионата или бутирата и ацетата [33].

При проведении анализа таксономических метагеномных профилей на предмет изменений в структуре микробного сообщества кишечника между пациентами с **боковым амиотрофическим склерозом** (БАС) и группой сравнения — здоровыми лицами было показано, что относительная численность бактерий, продуцирующих бутират — *Eubacterium rectale* и *Roseburia intestinalis* была значительно ниже у пациентов с БАС по сравнению с группой контроля [34].

Следовательно, уровни нескольких бактерий, продуцирующих бутират, который имеет важное значение для поддержания целостности кишечника и регуляции воспаления, были ниже у пациентов с БАС, что подтверждает вывод о том, что микробиота кишечника может быть фактором риска формирования и прогрессирования БАС [35].

Согласно литературным данным, примерно 60% пациентов с **депрессией и тревогой** жалуются

на нарушения функций ЖКТ и многие из них страдают СРК [36]. Кроме того, было замечено, что избыточный рост бактерий в тонком кишечнике (СИБР) предположительно связан с ограничением всасывания питательных веществ у пациентов с депрессией [36]. Таким образом, дисбактериоз в экосистеме ЖКТ приводит к чрезмерному росту микроорганизмов, что делает экосистему в целом менее устойчивой. В частности, увеличение видов грибов и дрожжей *C. albicans* и *Saccharomyces cerevisiae* отмечено у пациентов с шизофренией, по сравнению со здоровыми людьми, не страдающими психическим расстройством, что сопровождалось у них выраженными диспепсическими симптомами [37]. У пациентов с депрессией была выявлена связь между бактериями, продуцирующими бутират (*Coprococcus* и *Faecalibacterium*), и показателями более высокого качества жизни [38].

Учитывая, что КЦЖК проявляют нейроактивные свойства, нельзя упускать из виду их потенциал в модулировании поведения, связанного с **аутизмом**. Среди 189 изученных таксонов было выявлено три значительно увеличенных таксона у пациентов с расстройством аутистического типа (РАС): *Eubacteriales*, *Klebsiella* и *Clostridium*. Кроме того, были обнаружены повышенные концентрации *Oscillospira*, *Dorea* и *Collinsella* и пониженные — *Streptococcus*, *Akkermansia*, *Coprococcus* и *Dialister* [39]. Эти результаты предполагают, что нарушенная микроэкология кишечника и функциональные изменения при РАС характеризуются увеличением числа бактерий с провоспалительными свойствами, уменьшением количества специфических бактерий, продуцирующих и утилизирующих молочную кислоту, и дисбалансом противовоспалительных бактерий, продуцирующих бутират [40].

В последние годы накапливаются данные свидетельствующие о решающей роли кишечной микробиоты и жировой ткани в модуляции патофизиологии мигрени, особенно через механизмы, включающие нейровоспаление и регуляцию обмена веществ [41]. В представленной обзорной статье, в которой проводился анализ литературы за период с 2000 по 2024 год было отмечено, что имеется двунаправленная связь между кишечником и мозгом: кишечная микробиота влияет на нейровоспаление с помощью таких метаболитов, как короткоцепочечные жирные кислоты, а ожирение усугубляет тяжесть мигрени из-за хронического воспаления и нарушения регуляции адипоцитокинов, таких как лептин и адипонектин [42]. Рацион питания, такой как диета с низким гликемическим индексом и средиземноморская диета, а также использование пребиотиков, пробиотиков и постбиотиков, демонстрирует потенциал в лечении мигрени [42].

На сегодняшний день было показано, что пероральный прием пробиотиков оказывает влияние на пути коммуникации «кишечник — мозг», что особенно положительно сказывается на психическое состояние и эмоциональное поведение [43]. Пробиотики, улучшающие психическое состояние, также называются «психобиотиками», чтобы подчеркнуть их антидепрессивное и прокогнитивное действие [44]. Экспериментальные исследования на животных и клинические испытания показали,

что введение пробиотиков успешно уменьшает симптомы депрессии аналогично традиционному лечению антидепрессантами [44].

Кишечная микробиота продуцирует несколько нейроактивных веществ, например метаболиты триптофана, которые могут влиять на мозг через афферентные вегетативные и эндокринные пути [45]. Подвид семейства *Lactobacillaceae* продуцирует и секретирует ацетилхолин, который, как известно, модулирует внимание, обучение, память и настроение [46, 47]. Некоторые штаммы, например, *Bifidobacterium infantis*, *B. longum* и *L. acidophilus*, могут улучшать психическое состояние путем регулирования экспрессии эндоканнабиноидов или путем продуцирования и секреции нейромедиаторов, таких как 5-гидрокситриптамиин (серотонин, 5-НТ), ацетилхолин, катехоламин, дофамин, гистамин, ГАМК, глутамат, глицин и норадреналин [48]. Эти нейромедиаторы модулируют сигнальные пути местной кишечной нервной системы, а затем ось «кишечник — мозг» [48].

Было отмечено, что серпины, лактоцепины и гас-серин, секретируемые *B. longum*, *L. paracasei* и *Lactobacillus gasseri*, соответственно, действуют как антидепрессивные факторы. Серпины регулируют деятельность мозга через блуждающий нерв [49]. Лактоцепины подавляют провоспалительную

активность в эпителиальных клетках кишечника [50]. Некоторые штаммы бифидобактерий повышают уровень нейротрофического фактора, происходящего из мозга (BDNF), в гиппокампе [51]. В свою очередь, *Lactocaseibacillus rhamnosus* регулирует поведенческие и физические реакции через блуждающий нерв и помогает в преодолении стрессовых ситуаций [52]. *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *L. casei* и *L. rhamnosus* оказывали значительное влияние на модуляцию тревожности и воспалительных процессов у пациентов с синдромом хронической усталости [52].

Включению в схему терапии психобиотиков в настоящее время уделяется большое внимание при лечении болезни Паркинсона. При этом было отмечено, что потребление пробиотической смеси (1010 КОЕ/день), содержащей *B. bifidum*, *B. longum*, *L. rhamnosus* GG, *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* и *L. plantarum* LP28 в течение 16 недель обеспечивало эффективную защиту нейронов, высвобождающих дофамин, и впоследствии уменьшало двигательные нарушения у экспериментальных животных [53]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что пробиотики могут улучшить иммунную систему пациентов с рассеянным склерозом, изменяя микробиом кишечника, подавляя воспалительные процессы и регулируя иммунную систему [54, 55].

Заключение

Таким образом, в настоящее время убедительно доказано, что ось «микробиота кишечника — мозг» поддерживает активную и двунаправленную коммуникацию, на которую могут влиять особенности образа жизни (например, диета и физическая активность) и которая модулируется с помощью вмешательств, направленных на микробиоту кишечника, включая трансплантацию фекальной микробиоты и использование добавок пре- и пробиотиков. Хотя в настоящее время невозможно точно подтвердить, что изменения, происходящие в микробном «пейзаже» кишечника, являются причиной или следствием симптоматики каждого нейродегенеративного заболевания, модификация микробиоты предлагается в качестве терапевтической мишени для лечения этих патологий.

Поскольку многие исследования нейродегенеративных заболеваний проводились на клинической стадии заболевания, в настоящее время трудно определить причинно-следственную связь, связанную с функцией микробиоты. Однако имеются экспериментальные данные, указывающие на роль микробиоты в возникновении и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний (например, исследования трансплантации фекальной

микробиоты показали, что измененная микробиота может вызывать характерную симптоматику нейродегенеративных патологий у здоровых животных). В настоящее время появляется все больше свидетельств, подтверждающих, что начало и прогрессирование нейродегенеративных заболеваний частично регулируются кишечной микробиотой. Исследования как на животных, так и на людях при БА, БП, рассеянном склерозе и БАС показали измененный состав кишечной микробиоты и ее метаболитов.

Среди мероприятий по улучшению состояния микробиоты с обнадеживающими результатами применяются трансплантация фекальной микробиоты и психобиотики, представленные в качестве потенциальных терапевтических средств при БА, БП, рассеянном склерозе и БАС, депрессии, расстройствам аутистического спектра. Накопление более глубоких сведений о кишечной микробиоте и механизмах действия ее метаболитов необходимы для разработки комплексного подхода к лечению нейродегенеративных и психических и психосоматических заболеваний, что дало бы шанс на уменьшение прогрессирования заболевания и симптомов, как на когнитивном, так и на нейрофизиологическом уровнях.

Литература | References

1. Tanaka M, Vécsei L. From Microbial Switches to Metabolic Sensors: Rewiring the Gut-Brain Kynurenine Circuit. *Biomedicines*. 2025;13(8):2020. doi: 10.3390/biomedicines13082020.
2. Huang W, Chai Y, Li X. et al. Metagenomics and metabolomics to evaluate the potential role of gut microbiota and blood metabolites in patients with cerebral infarction. *BMC Microbiol*. 2025;25(1):567. doi: 10.1186/s12866-025-04259-y.
3. Volpedo G, Riva A, Nobili L. et al. Gut-immune-brain interactions during neurodevelopment: from a brain-centric to a multisystem perspective. *BMC Med*. 2025;23(1):263. doi: 10.1186/s12916-025-04093-z.
4. Cruciani C, Mathé C, Puthenparampil M. et al. Anti-Akkermansia muciniphila IgG Responses in Multiple Sclerosis Patients Linked to CSF Immune Cells and Disease Activity. *J Clin Med*. 2025;14(16):5771. doi: 10.3390/jcm14165771.
5. Cruciani C, Mathé C, Puthenparampil M. et al. Intrathecal Anti-Akkermansia muciniphila IgG Responses in Multiple Sclerosis Patients Linked to CSF Immune Cells and Disease Activity. *J Clin Med*. 2025;14(16):5771. doi: 10.3390/jcm14165771.
6. Di L, Huang P, He Y. et al. Gut dysbiosis is associated with increased blood-brain barrier permeability and cognitive impairment in elderlies with coronary heart disease. *Front Aging Neurosci*. 2025;17:1640761. doi: 10.3389/fnagi.2025.1640761.
7. Shaikh RG, Dey A, Singh VP. et al. Understanding the Impact of the Gut Microbiome on Mental Health: A Systematic Review. *Cureus*. 2025;17(1): e78100. doi: 10.7759/cureus.78100.
8. Teng T, Huang F, Xu M. et al. Microbiota alterations leading to amino acid deficiency contribute to depression in children and adolescents. *Microbiome*. 2025;13(1):128. doi: 10.1186/s40168-025-02122-w.
9. Ammar T, Abdelhedi F, Keskes LA. et al. Gut Microbiota Composition and Modulation in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Eur J Neurosci*. 2025;62(4): e70234. doi: 10.1111/ejn.70234.
10. Shi Y, Wang P, Deng J. et al. Gut microbial metabolite TMAO impairs cognitive function and induces hippocampal synaptic plasticity decline through modulation of GSK-3 β activity. *Alzheimers Res Ther*. 2025;17(1):196. doi: 10.1186/s13195-025-01846-z.
11. Mo X, Guo S, He D. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17,938 ameliorates LPS-induced depression-like and anxiety-like behaviors by modulating gut microbiota and brain metabolic function. *Gut Pathog*. 2025;17(1):65. doi: 10.1186/s13099-025-00739-8.
12. Xu K, Ren Z, Zhao S. et al. Fecal metabolites as early-phase biomarkers and prediction panel for ischemic stroke. *BMC Microbiol*. 2025;25(1):525. doi: 10.1186/s12866-025-04217-8.
13. Ramadan YN, Alqifari SF, Alshehri K. et al. Microbiome Gut-Brain-Axis: Impact on Brain Development and Mental Health. *Mol Neurobiol*. 2025;62(8):10813–10833. doi: 10.1007/s12035-025-04846-0.
14. Du Y, Wang L, Cui Y. et al. Effect of Probiotics Supplementation on REM Sleep Behavior Disorder and Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *CNS Neurosci Ther*. 2025;31(7): e70541. doi: 10.1111/cns.70541.
15. Zhang N, Dong X. Causal relationship between gut microbiota, lipids, and neuropsychiatric disorders: A Mendelian randomization mediation study. *J Affect Disord*. 2025;379:19–35. doi: 10.1016/j.jad.2025.02.091.
16. Pace LA, Kong N, Itani MI. et al. The Neuroimmune Axis in Gastrointestinal Disorders — An Underrecognized Problem. *Curr Gastroenterol Rep*. 2025;27(1):28. doi: 10.1007/s11894-025-00973-9.
17. Caradonna E, Nemni R, Bifone A. et al. The Brain-Gut Axis, an Important Player in Alzheimer and Parkinson Disease: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024;13(14):4130. doi: 10.3390/jcm13144130.
18. Chenghan M, Wanxin L, Bangcheng Z. et al. Short-chain fatty acids mediate gut microbiota-brain communication and protect the blood-brain barrier integrity. *Ann N Y Acad Sci*. 2025;1545(1):116–131. doi: 10.1111/nyas.15299.
19. Wang J, Xue L, Zhang M. et al. Colonoscopic fecal microbiota transplantation for Mild-to-Moderate Parkinson's Disease: A randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*. 2025;130:106086. doi: 10.1016/j.bbi.2025.106086.
20. Otaegui-Chivite A, Gorostidi-Aicua M, Martins-Almeida L. et al. Exploring the mycobiota in multiple sclerosis: its influence on disease development and progression. *Front Immunol*. 2025;16:1625794. doi: 10.3389/fimmu.2025.1625794.
21. Kang JW, Khatib LA, Heston MB. Et al. Gut microbiome compositional and functional features associate with Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Dement*. 2025;21(7): e70417. doi: 10.1002/alz.70417.
22. Jiang M, Kang L, Wang YL. et al. Mechanisms of microbiota-gut-brain axis communication in anxiety disorders. *Front Neurosci*. 2024;18:1501134. doi: 10.3389/fnins.2024.1501134.
23. Villette R, Novikova PV, Laczny CC. et al. Human gut microbiome gene co-expression network reveals a loss in taxonomic and functional diversity in Parkinson's disease. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2025;11(1):142. doi: 10.1038/s41522-025-00780-0.
24. Derkinderen P, Cossais F, Kulcsárová K. et al. How leaky is the gut in Parkinson's disease? *EBioMedicine*. 2025;117:105796. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105796.
25. Menozzi E, Schapira AHV, Borghammer P. The Gut-Brain Axis in Parkinson disease: Emerging Concepts and Therapeutic Implications. *Mov Disord Clin Pract*. 2025;12(7):904–916. doi: 10.1002/mdc3.70029.
26. Nabil Y, Helal MM, Qutob IA. et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation in the management of parkinson's disease: a systematic review. *BMC Neurol*. 2025;25(1):291. doi: 10.1186/s12883-025-04105-8.
27. Lin SH, Lin RJ, Chu CL. Et al. Associations Between Gut Microbiota Composition and Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2025;26(13):6146. doi: 10.3390/ijms26136146.
28. Oliver PJ, Civitelli L, Hu MT. The gut-brain axis in early Parkinson's disease: from prodrome to prevention. *J Neurol*. 2025;272(6):413. doi: 10.1007/s00415-025-13138-5.
29. Kachoueiyan F, Kalkhoran NY, Kalkhoran AY. et al. Butyrate: a key mediator of gut-brain communication in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis*. 2025;40(5):189. doi: 10.1007/s11011-025-01617-7.
30. Fan KC, Lin CC, Chiu YL. et al. Compositional and functional gut microbiota alterations in mild cognitive impairment: links to Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Res Ther*. 2025;17(1):122. doi: 10.1186/s13195-025-01769-9.
31. Mukherjee U, Reddy PH. Gut-brain relationship in dementia and Alzheimer's disease: Impact on stress and

- immunity. *Ageing Res Rev.* 2025;111:102843. doi: 10.1016/j.arr.2025.102843.
32. Träger C, Kaiser M, Freudenstein D. et al. A probiotic approach identifies a Treg-centred immunoregulation via modulation of gut microbiota metabolites in people with multiple sclerosis and healthy individuals. *EBioMedicine.* 2025;116:105743. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105743.
 33. Lin Q, Dorsett Y, Mirza A. et al. Meta-analysis identifies common gut microbiota associated with multiple sclerosis. *Genome Med.* 2024;16(1):94. doi: 10.1186/s13073-024-01364-x.
 34. Kaul M, Mukherjee D, Weiner HL, Cox LM. Gut microbiota immune cross-talk in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2024;21(6): e00469. doi: 10.1016/j.neurot.2024.e00469.
 35. Nabakhteh S, Lotfi A, Afsartaha A. et al. Nutritional Interventions in Amyotrophic Lateral Sclerosis: From Ketogenic Diet and Neuroprotective Nutrients to the Microbiota-Gut-Brain Axis Regulation. *Mol Neurobiol.* 2025;62(7):9216–9239. doi: 10.1007/s12035-025-04830-8.
 36. Śliwka A, Polak-Berecka M, Zdybel K. Psychobiotics in Depression: Sources, Metabolites, and Treatment-A Systematic Review. *Nutrients.* 2025;17(13):2139. doi: 10.3390/nu17132139.
 37. Zhang X, Yang Q, Huang J. et al. Association of the newly proposed dietary index for gut microbiota and depression: the mediation effect of phenotypic age and body mass index. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2025;275(4):1037–1048. doi: 10.1007/s00406-024-01912-x.
 38. Cao Y, Cheng Y, Pan W. et al. Gut microbiota variations in depression and anxiety: a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2025;25(1):443. doi: 10.1186/s12888-025-06871-8.
 39. Tao X, Li Z, Wang D. et al. Perturbations in gut microbiota in autism spectrum disorder: a systematic review. *Front Neurosci.* 2025;19:1448478. doi: 10.3389/fnins.2025.1448478.
 40. Takyi E, Nirmalkar K, Adams J, Krajmalnik-Brown R. Interventions targeting the gut microbiota and their possible effect on gastrointestinal and neurobehavioral symptoms in autism spectrum disorder. *Gut Microbes.* 2025;17(1):2499580. doi: 10.1080/19490976.2025.2499580.
 41. Zhang N, Tran S, Moskatel LS. The Gut Microbiome and Migraine: Updates in Understanding. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2025;25(1):20. doi: 10.1007/s11910-025-01408-8.
 42. Biagioli V, Mela F, Ferraro P. et al. The Interplay Between Gut Microbiota, Adipose Tissue, and Migraine: A Narrative Review. *Nutrients.* 2025;17(2):337. doi: 10.3390/nu17020337.
 43. Xiao-Hang Q, Si-Yue C, Hui-Dong T. Multi-strain probiotics ameliorate Alzheimer's-like cognitive impairment and pathological changes through the AKT/GSK-3 β pathway in senescence-accelerated mouse prone 8 mice. *Brain Behav Immun.* 2024;119:14–27. doi: 10.1016/j.bbi.2024.03.031.
 44. Ross SM. Psychobiotics. *Holist Nurs Pract.* 2025;39(5):326–328. doi: 10.1097/HNP.0000000000000758.
 45. Slykerman RF, Davies N, Vlckova K. et al. Precision Psychobiotics for Gut-Brain Axis Health: Advancing the Discovery Pipelines to Deliver Mechanistic Pathways and Proven Health Efficacy. *Microb Biotechnol.* 2025;18(1): e70079. doi: 10.1111/1751-7915.70079.
 46. Cheng Q, Ran Y, Mo X. et al. The efficacy and acceptability of *Lactobacillus reuteri* for the treatment of depression: A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2025;95:122–132. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2025.05.004.
 47. Di Salvo C, D'Antongiovanni V, Benvenuti L. et al. *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 attenuates cognitive impairment and progression of Alzheimer's disease and related bowel symptoms in SAMP8 mice by modulating microbiota-gut-inflammasome-brain axis. *Food Funct.* 2024;15(20):10323–10338. doi: 10.1039/d4fo02075h.
 48. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;137:105640. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105640.
 49. Garzone S, Charitos IA, Mandorino M. et al. Can We Modulate Our Second Brain and Its Metabolites to Change Our Mood? A Systematic Review on Efficacy, Mechanisms, and Future Directions of "Psychobiotics". *Int J Mol Sci.* 2025;26(5):1972. doi: 10.3390/ijms26051972.
 50. Poluektova E., Yunes R., Danilenko V. The putative antidepressant mechanisms of probiotic bacteria: Relevant genes and proteins. *Nutrients.* May 10;13(5):1591. doi: 10.3390/nu13051591.
 51. Bankah AZ, Tagoe TA, Darko E. et al. Combined Administration of *Lactobacillus* or *Bifidobacterium* Offers Enhanced Antidepressant and Anxiolytic Activity in a Dose Dependent Manner. *Brain Behav.* 2025;15(5): e70564. doi: 10.1002/brb3.70564.
 52. Hussain A, Koser N, Aun SM. Deciphering the role of probiotics in mental health: a systematic literature review of psychobiotics. *Benef Microbes.* 2024;16(2):135–156. doi: 10.1163/18762891-bja00053.
 53. Ma YF, Lin YA, Huang CL. Et al. *Lactiplantibacillus plantarum* PS128 Alleviates Exaggerated Cortical Beta Oscillations and Motor Deficits in the 6-Hydroxydopamine Rat Model of Parkinson's Disease. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2023;15(2):312–325. doi: 10.1007/s12602-021-09828-x.
 54. Mincic AM, Antal M, Filip L, Miere D. Modulation of gut microbiome in the treatment of neurodegenerative diseases: A systematic review. *Clin Nutr.* 2024;43(7):1832–1849. doi: 10.1016/j.clnu.2024.05.036.