

PSICHBIOTIKAI – ATEITIES PERSPEKTYVA AR MADOS ŠAUKSMAS? LITERATŪROS APŽVALGA

Gabija Gaidamavičiūtė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

SANTRAUKA

Įvadas. Susidomėjimas žarnyno–smegenų ašimi bei vis gausėjantys įrodymai, teigiantys, kad žarnyno mikrobiota gali turėti įtakos centrinės nervų sistemos funkcijai, paskatino prielaidą, jog probiotikų vartojimas gali teigiamai veikti nuotaiką ir psichologinius simptomus, tokius kaip depresija, nerimas, stresas. Daugėjantys ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai parodė teigiamą psichobiotikų vartojimo poveikį mažinant depresijos ir nerimo simptomus, tačiau klinikinių tyrimų su žmonėmis rezultatai įvairūs. Šiame straipsnyje siekiama atlikti literatūros apžvalgą norint apžvelgti ir įvertinti dabartinius tyrimus apie psichobiotikų efektyvumą lengvinant depresijos, nerimo, streso simptomus, poveikį nuotaikai, o atlikus išsamią literatūros analizę pateikti psichobiotikų kaip alternatyvaus depresijos, nerimo, streso simptomų gydymo būdo vertinimą.

Metodika. Literatūros paieška atlikta duomenų bazėje *Pubmed*, įvedus reikšminių žodžių derinius. Įtraukti dvigubai akli, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami su žmonėmis atlikti tyrimai, vertinantys nuotaiką, depresijos, nerimo, streso simptomus prieš ir po intervencijos psichobiotikais.

Rezultatai. Į apžvalgą įtraukti 22 tyrimai (6 nagrinėjo tik depresiją, 1 tik nerimą, 1 tik stresą, 7 depresiją ir nerimą, 4 depresiją, nerimą ir stresą, 1 depresiją ir stresą, 2 nuotaiką). Bendras tiriamųjų skaičius 1 945. Statistiškai reikšmingas depresijos ir nerimo simptomų pagerėjimas, palyginti su placebo grupe, stebėtas atitinkamai apie 3/5 (61,11 proc.) ir apie 3/5 (58,33 proc.) tyrimų. Statistiškai reikšmingas streso simptomų palengvėjimas, palyginti su placebo grupe, tyrimuose nebuvo nustatytas.

Išvados. Dauguma į apžvalgą įtrauktų tyrimų patvirtina probiotikų naudą gerinant nuotaiką, lengvinant nerimo ir ypač depresijos simptomus. Šiuo metu psichobiotikų nauda lengvinant streso simptomus yra abejotina, bendras prebiotikų antidepresinis, anksiolitinis poveikis yra mažai ištirtas, dabartinių tyrimų nepakanka siekiant pagrįsti jų efektyvumą. Ateityje probiotikai gali būti svarstyti kaip alternatyva, siekiant praplėsti terapines galimybes tiek depresija sergančių, tiek subklinikinius depresijos ir nerimo simptomus jaučiančių žmonių depresijos ir nerimo simptomams lengvinti.

Reikšminiai žodžiai: psichobiotikai, probiotikai, prebiotikai, depresija, nerimas, nuotaika, stresas.

ĮVADAS

Psichobiotikai – tai tikslinės mikrobiomo intervencijos, kai suvartoti pakankami tam tikrų medžiagų kiekiai turi teigiamą poveikį psichikos ar smegenų sveikatai. Į apibrėžimą įtraukiami probiotikai, prebiotikai ir simbiotikai (probiotikų ir prebiotikų kombinacija). Probiotikai – tai gyvos bakterijos, kurios, vartojant pakankamą jų kiekį, turi teigiamą poveikį vartotojo sveikatai [1]. Šiuo metu labiausiai tikėtinos teigiamai smegenų funkciją veikiančios probiotikų padermės

yra tos, kurios gamina neurochemines medžiagas [2]. Dažniausiai literatūroje siūlomi probiotikai yra kai kurios *Bifidobacterium* ir *Lactobacillus* padermės, išskiriančios gama aminosviesto rūgštį, pavyzdžiui:

Adresas susirašinėti: Gabija Gaidamavičiūtė
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, 03101 Vilnius
El. p. gabija.gaidamaviciute@gmail.com

Bifidobacterium infantis, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* [3]. Prebiotikai – tai nevirškinami maisto komponentai, selektyviai stimuliuojantys augimą ir gerųjų žarnyno mikroorganizmų aktyvumą, leidžiantys atlikti specifinius virškinimo trakto mikrobiolos sudėties ir (arba) aktyvumo pokyčius, kurie naudingi vartotojo sveikatai. Dažniausiai prebiotikai yra skaidulos ar natūralios medžiagos, esančios maisto produktuose, skatinančios naudingų bakterijų, tokių kaip bifidobakterijos ir laktobacilos, augimą. Skirtinai nuo probiotikų, kurie yra gyvi mikroorganizmai, prebiotikai yra medžiagos, maitinančios gerąsias bakterijas, jau esančias virškinimo sistemoje. Dažniausiai literatūroje minimi prebiotikai – inulinas, fruktooligosacharidai, galaktooligosacharidai [4, 5].

Keliai, per kuriuos probiotikai gali veikti smegenis, yra įvairūs, apimantys neuroendokrininę, neuroanatominę, žarnyno imuninę ir metabolinę sistemas [6]. Pirmiausia verta paminėti, kad konkretūs probiotikai moduluoja žarnyno pralaidumą, mažina streso sukeltą gliukokortikoidų ir (ar) uždegiminių citokinų atsaką, susijusį su depresijos ir nerimo simptomų sumažėjimu [7]. Antra, probiotikai ir prebiotikai didina mikrobiomos išskiriamų metabolitų, pvz., acetato, propionato, butirato, laktato, kaip trumpųjų grandinių riebalų rūgščių, gamybą. Šios medžiagos sąveikauja su žarnyno gleivinės enteroendokrininėmis ląstelėmis, skatina žarnyno hormonų (CCK, PPY, GLP-1) išskyrimą, kurie patekę į kraują gali migruoti į centrinę nervų sistemą ir veikti neurotransmisiją. Pažymėtina, jog prebiotikų poveikis trumpųjų grandinių riebalų rūgštims yra didesnis nei probiotikų [8]. Trečia, kai kurios žarnyno bakterijos geba gaminti neurotransmiterius, tokius kaip serotoninas, norepinefrinas, gama aminosviesto rūgštis, acetilcholiną, pavyzdžiui, *Lactobacillus* ir *Bifidobacterium* – gama aminosviesto rūgštį (GABA), *Saccharomyces* – norepinefriną, *Streptococcus*, *Lactobacillus* – acetilcholiną, *Bacillus* – dopaminą. *Lactobacillus acidophilus* padermė gali moduluoti kannabinoidinių receptorių ekspresiją nugaros smegenyse, sukeldama antidepresinį ir anksiolitinį poveikį [9]. Probiotikai sustiprina šių neurotransmiterių gamybą žarnyne, kurie lokaliai moduluoja enterinės nervų sistemos neurotransmisiją proksimalinėse sinapsėse, veikdami smegenų funkciją netiesiogiai [8]. Galiausiai, klajoklinis nervas (*N. Vagus*), turintis sinapses su enteriniais neuronais, sukuria tiesioginį ryšį tarp žarnyno ir CNS. Šiuo

metu, remiantis tyrimais su gyvūnais, jis yra įvardijamas kaip vienas iš pagrindinių žarnyno–smegenų komunikacijos kelių [10].

Psichobiotikų tema vis dažniau nagrinėjama medicinoje dėl jų potencialo moduluoti žarnyno ir smegenų sąsą bei teigiamo poveikio psichikos sveikatai. Naujausi tyrimai rodo, kad tam tikros probiotikų padermės, prebiotikų rūšys gali prisidėti prie nuotaikos reguliavimo, mažinti streso poveikį ir padėti valdyti depresijos, nerimo simptomus [11, 12]. Atsižvelgiant į didėjantį psichikos sveikatos sutrikimų paplitimą, probiotikai tampa perspektyvia terapine priemone, kurios reikšmė dar nėra visiškai atskleista, tačiau jau sulaukia didelio mokslininkų susidomėjimo [13]. 2019 metų Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, depresija paveikė daugiau nei 280 milijonų žmonių visame pasaulyje, tai sudarė apie 5 proc. visų suaugusiųjų ir 5,6 proc. Lietuvos gyventojų [14]. Nerimo sutrikimai 2019 m. paveikė apie 301 milijoną žmonių visame pasaulyje, tai sudarė maždaug 4 proc. pasaulio gyventojų ir 5 proc. Lietuvos gyventojų [15]. Selektivūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) jau daugiau kaip 20 metų išlieka pagrindinis depresijos, nerimo sutrikimų gydymo metodas, tačiau neretai susiduriama su stigma, nepageidaujamais reiškiniais, gydymui atsparia depresijos forma. Keliamas klausimas, ar probiotikai gali tapti alternatyviu arba papildomu gydymo būdu [16]. Daugėjantys ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai parodė teigiamą probiotikų vartojimo poveikį mažinant depresijos ir nerimo simptomus, tačiau klinikinių tyrimų su žmonėmis rezultatai įvairūs. Šio straipsnio tyrimo tikslas – atlikti literatūros apžvalgą siekiant apžvelgti ir įvertinti dabartinius tyrimus apie probiotikų efektyvumą lengvinant depresijos, nerimo, streso simptomus, poveikį nuotakai, o atlikus išsamią literatūros analizę pateikti probiotikų kaip alternatyvaus depresijos, nerimo simptomų gydymo būdo vertinimą.

METODIKA

Literatūros šaltinių paieškos metodai

Publikacijų paieška atlikta naudojant duomenų bazės *PubMed* paieškos sistemą. Paieškai atlikti pasitelkti šie reikšminių žodžių deriniai: probiotikai (*psychobiotics*), probiotikai (*probiotics*), prebiotikai (*prebiotics*), mikroflora (*microflora*), mikrobiomas (*microbiome*),

laktobacilos (*Lactobacillus*), bifidobakterijos (*Bifidobacterium*), mielės (*yeast*), bakterijos (*bacteria*), žarnynas (*gut*), jogurtas (*yoghurt*), depresija (*depression*), nerimas (*anxiety*), nuotaika (*mood*).

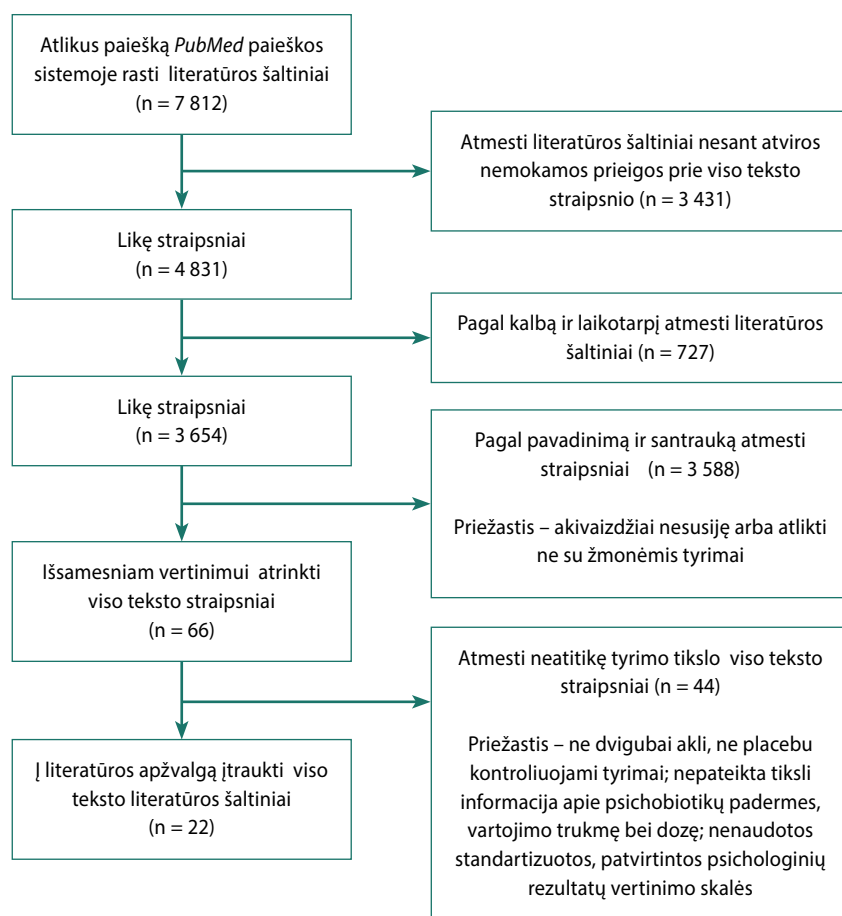
Literatūros šaltinių atrankos strategija

Iš viso rasta 7 812 publikacijų. Mokslinių straipsnių atitiktis nustatytiems atrankos kriterijams buvo vertinama dviem etapais. Literatūros šaltinių įtraukimo ir atmetimo kriterijai pateikiami 1-oje lentelėje. Pirmajame etape pašalinti literatūros šaltiniai, neturintys atviros prieigos prie viso nemokamo teksto straipsnio (iš viso 3 431), atmesti straipsniai, publikuoti anksčiau nei per pastaruosius 10 metų kita nei anglų kalba (iš viso 727). Atrinktos publikacijos, kurios pagal straipsnio pavadinimą ir santraukoje pateiktą informaciją, nurodytą tikslą galimai atitiko tyrimo temą. Šiame etape atrinkti 66 moksliniai straipsniai. Antrajame etape analizuoti viso teksto straipsniai, iš viso atmesti

44 straipsniai. Į literatūros apžvalgą neįtraukti tyrimai, atlikti su gyvūnais, ir *in vitro* eksperimentai, tiesiogiai nenagrinėjantys psichobiotikų poveikio žmogaus sveikatai. Atmesti straipsniai, kuriuose nebuvo pateikta tiksli informacija apie intervencijai naudotas psichobiotikų padermes, psichobiotikų vartojimo trukmę. Į literatūros apžvalgą įtraukti tik dvigubai akli, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami, su žmonėmis atlikti tyrimai, kuriuose pateikti aukštesnio lygio įrodymai, kontroliuotas galimas šališkumas užtikrinant, kad tyrimo dalyviai būtų atsitiktinai suskirstyti į intervencinę ir kontrolinę grupes. Įtraukti tyrimai, kuriuose psichobiotikų intervencijos poveikis depresijos, nerimo, streso simptomams, nuotakai buvo vertinamas naudojant standartizuotas ir patvirtintas skales. Į literatūros apžvalgą iš viso įtraukti 22 straipsniai. Straipsniuose duomenys laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$. Literatūros šaltinių atrankos schema nurodyta 1-ame paveikslėlyje (1 pav.).

1 lentelė. Literatūros šaltinių įtraukimo ir atmetimo kriterijai

Kriterijus	Įtraukimo kriterijus	Atmetimo kriterijus
Laikotarpis	Publikuota per pastaruosius 10 metų (2015–2025 m.)	Anksčiau nei per pastaruosius 10 metų (2015–2025 m.) paskelbti straipsniai
Kalba	Anglų k., lietuvių k.	Kitos kalbos
Prieiga prie viso teksto straipsnio	Atvira nemokama prieiga	Mokama prieiga
Tyrimo tikslas	Literatūros šaltinis atitinka tyrimo tikslą	Literatūros šaltinis neatitinka tyrimo tikslo
Tiriamųjų imtis	Žmonės	Įtraukta tiriamųjų grupė yra ne žmonių populiacija
Tyrimo dizainas	Dvigubai akli, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami tyrimai	Kiti nei dvigubai akli, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami tyrimai
Psichobiotikų padermė ir dozė	Nurodyta tiksli psichobiotikų padermė ir dozė kaip aktyvi intervencija	Nenurodyti tikslūs duomenys apie psichobiotikų padermę, intervencijai vartotą dozę
Tiksli psichobiotikų vartojimo trukmė	Nurodyta	Nenurodyta
Rezultatų matavimas	Prieš ir po psichobiotikų intervencijos įvertinti nuotaikos simptomai naudojant standartizuotas, patvirtintas skales	Prieš ir po psichobiotikų intervencijos neįvertinti nuotaikos simptomai naudojant standartizuotas, patvirtintas skales



1 pav. Literatūros šaltinių atrankos schema

REZULTATAI

Pagrindinės tyrimo charakteristikos

Į literatūros apžvalgą pagal nustatytus atrankos kriterijus įtraukti 22 moksliniai straipsniai – visi yra atsitiktinių imčių, dvigubai akli, placebo kontroliuojami tyrimai. Pagrindinės šių tyrimų charakteristikos pateikiamos 2 lentelėje. Moksliniuose straipsniuose aprašomi tyrimai, vykdyti įvairiose pasaulio valstybėse – keturi tyrimai atlikti Italijoje, po tris – Japonijoje ir Jungtinėje Karalystėje, po du – Švedijoje, Jungtinėse Amerikos Valstijose, Kinijoje, po vieną – Australijoje, Šveicarijoje, Taivane, Austrijoje, Pietų Korėjoje, Nyderlanduose. Straipsniai paskelbti 2016–2024 metais.

Atskirų tyrimų imties dydžiai svyravo nuo 20 iki 290 tiriamųjų, bendras tiriamų skaičius – 1 945. Daugumos tyrimų imtis sudaryta iš žmonių, sergančių depresija (45,45 proc.), šią populiaciją iš viso nagrinėjo 10 mokslinių straipsnių. Sveika bendroji populiacija sudarė 27,3 proc. visų tyrimų imčių (6 tyrimai), iš jų viename imtis sudaryta iš bendrosios vyresniųjų suaugusiųjų

(per 65 m.) populiacijos (4,54 proc.). 3 tyrimų imtis sudaryta iš stresą patiriančios populiacijos (13,63 proc.), iš jų du tyrimai nagrinėjo sveikų studentų, besirengiančių egzaminui, populiaciją (9 proc.). Vienaime tyrimo pasirinkta nagrinėti sveiką bendrąją populiaciją, turinčią subklinikinių depresijos ir nerimo simptomų (4,54 proc.). Vienas tyrimas tyrė probiotikų efektyvumą depresijos ir nemigos sutrikimams žmonių su nemigos sutrikimais populiacijoje (4,54 proc.). Vieno tyrimo imtį sudarė sveikų, neseniai pagimdžiusių ir maitinančių motinų populiacija (4,54 proc.).

Didžioji dalis tyrimų intervencijai pasirinko tik probiotikus (86,36 proc.), 9,1 proc. tyrimų intervencijai pasirinko tik prebiotikus, 4,54 proc. intervencijai pasirinko ir probiotikus, ir prebiotikus. Dažniausios vartotos probiotikų padermės – *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. helveticus*), *Lacticaseibacillus* (*L. paracasei*) ir *Bifidobacterium* (*B. Longum*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*). Dažniausiai vartoti prebiotikai – inulino

tipo fruktanai (oligofruktozė), galaktooligosacharidai ir fukozilaktozė. Intervencijos skyrimo trukmė svyravo nuo 1 iki 24 savaičių.

Į apžvalgą įtrauktuose tyrimuose dažniausiai vertinti depresijos simptomai (81,81 proc.). Psichobiotikų poveikis nerimo simptomams vertintas 55,54 proc. tyrimų. Poveikis stresui nagrinėtas 31,8 proc. tyrimų. Probiotikų ir prebiotikų poveikis nuotakai nagrinėtas 36,36 proc. įtrauktų tyrimų.

Depresijos simptomams įvertinti naudotos šios skalės: Beko depresijos skalė (BDI-II), Leideino depresijos jautrumo indeksas (LEIDS-R), Hamiltono depresijos vertinimo skalė (HAMD), nerimo ir depresijos skalė (HADS), Zungo depresijos vertinimo skalė (Z-SDS), Montgomrio-Asbergo depresijos vertinimo skalė (MA-

DRS), epidemiologinių tyrimų depresijos skalė (CES-D), depresijos, nerimo ir streso skalė-42 (DASS-42). Nerimo simptomams įvertinti naudotos šios skalės: Hamiltono nerimo vertinimo skalė (HAMA), generalizuoto nerimo sutrikimo skalė-7 (GAD-7), būsenos ir bruožų nerimo inventorius (STAI), nerimo ir depresijos skalė (HADS), Beko nerimo skalė (BAI), depresijos, nerimo ir streso skalė-42 (DASS-42), Zungo depresijos vertinimo skalė (Z-SDS). Streso simptomams įvertinti naudotos šios skalės: streso reakcijos inventoriaus skalė (SRI), suvokiamo streso lygio skalė (PSS), depresijos, nerimo ir streso skalė-42 (DASS-42). Nuotakai įvertinti naudotos šios skalės: teigiamų ir neigiamų emocijų skalė (PANAS), Leideino depresijos jautrumo indeksas (LEIDS-R), Edinburgo po gimdyvinės depresijos skalė (EPDS).

2 lentelė. Pagrindinės į apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristikos (N = 22)

Straišnis	Tyrimo dizainas	Imties dydis	Populiacija	Intervencija (padermė, dozė)	Trukmė	Vertinami simptomai ir rezultatų matavimo priemonės	Išvada
Ho, Yu Ting ir kt., 2021	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	40	Žmonės, turintys nemigos sutrikimų	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128, 3×10^{10} KfV per dieną	30 dienų	Depresija (BDI-II), nerimas (BAI)	Reikšmingai sumažino depresijos, nerimo simptomus (BDI-II, BAI $p < 0,05$)
Walden ir kt., 2023	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	70	Sveika bendroji populiacija	<i>Limosilactobacillus fermentum</i> LF16, <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> LR06, <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> LP01, <i>Bifidobacterium longum</i> 04 4×10^9 KfV per dieną	6 savaitės	Depresija (BDI-II), nerimas (STAI), nuotaika (LEIDS-R)	Reikšmingai sumažino depresijos, nerimo įverčius, pagerino nuotaiką (BDI-II, STAI, LEIDS-R $p < 0,05$)
Zhang ir kt., 2021	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	82	Depresija sergantys pacientai	<i>Lacticaseibacillus paracasei</i> strain Shirota (LcS) 1×10^8 KfV per dieną	9 savaitės	Depresija (BDI-II, HAMD)	Sumažino depresijos simptomus intervencijos ir placebo grupėse (BDI-II, HAMD $p < 0,05$), tačiau reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta
Marotta ir kt., 2019	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	38	Sveika bendroji populiacija	<i>Lactobacillus fermentum</i> LF16 (DSM 26956), <i>L. rhamnosus</i> LR06 (DSM 21981), <i>L. plantarum</i> LP01 (LMG P-21021), <i>Bifidobacterium longum</i> BL04 (DSM 23233) 4×10^9 KfV per dieną	6 savaitės	Depresija (BDI-II), nerimas (STAI), nuotaika (LEIDS-R)	Neturėjo įtakos nerimo, depresijos įverčiams (BDI-II $p > 0,383$, STAI $p > 0,436$); pagerino nuotaiką (LEIDS-R $p = 0,031$)

Saccarello ir kt., 2020	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	90	Depresija sergantys pacientai	SAME (S-adenosyl-methionine) 200 mg, <i>Lactobacillus plantarum</i> HEAL9 1×10^9 KfV per dieną	6 savaitės	Depresija, nerimas (Z-SDS)	Reikšmingai sumažino depresijos, nerimo simptomų įverčius (Z-SDS $p = 0,0165$)
Nishida ir kt., 2019	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	60	Sveiki studentai, besirengiantys egzaminui	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 (CP2305) 2×10^{10} KfV per dieną	24 savaitės	Nerimas (STAI)	Reikšmingai sumažino nerimo simptomus (STAI $p < 0,05$)
Baião ir kt., 2023	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	71	Depresija sergantys pacientai	14 rūšių: <i>Bacillus subtilis</i> PXN [®] 21, <i>Bifidobacterium bifidum</i> PXN [®] 23, <i>B. breve</i> PXN [®] 25, <i>B. infantis</i> PXN [®] 27, <i>B. longum</i> PXN [®] 30, <i>L. acidophilus</i> PXN [®] 35, <i>L. delbrueckii ssp. bulgaricus</i> PXN [®] 39, <i>L. casei</i> PXN [®] 37, <i>L. plantarum</i> PXN [®] 47, <i>L. rhamnosus</i> PXN [®] 54, <i>L. helveticus</i> PXN [®] 45, <i>L. salivarius</i> PXN [®] 57, <i>Lactococcus lactis ssp. lactis</i> PXN [®] 63, <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN [®] 66) 2×10^9 KfV per dieną	4 savaitės	Depresija (PHQ-9)	Reikšmingai sumažino depresijos simptomus ($p < 0,05$)
Vicariotto ir kt., 2023	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	200	Sveikos maitinančios motinos	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> PBS072, <i>Bifidobacterium breve</i> BB077 4×10^9 KfV per dieną	90 dienų	Nuotaika (EPDS)	Reikšmingai pagerino nuotaiką ($p < 0,001$)
Lee, Hong ir kt., 2021	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	156	Sveika bendroji populiacija	NVP-1704: <i>Lactobacillus reuteri</i> NK33 $2,0 \times 10^9$ KfV, <i>Bifidobacterium adolescentis</i> NK98 $0,5 \times 10^9$ KfV per dieną	8 savaitės	Depresija (BDI-II), nerimas (BAI), stresas (SRI)	Reikšmingai sumažino depresijos, nerimo įverčius (BDI $p = 0,033$, BAI $p = 0,014$); neturėjo įtakos stresui (SRI $p = 0,454$)
Nikolova ir kt., 2023	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	49	Depresija sergantys pacientai	14 rūšių: <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii subsp bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> 2×10^9 KfV 4 kartus per dieną	8 savaitės	Depresija (HAMD-17), nerimas (HAMA, GAD-7)	Reikšmingai sumažino depresijos simptomų įverčius (HAMD-17 $p < 0,05$). Nerimo simptomų įverčiai įvairūs (sumažino HAMA $p < 0,05$; neturėjo įtakos GAD-7 $p = 0,28$)
Siegel ir kt., 2020	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	79	Sveika bendroji populiacija	<i>Bifidobacterium longum</i> 4×10^{10} KfV per dieną	1 savaitė	Depresija (CES-D), nerimas (STAI), stresas (PSS)	Neturėjo įtakos depresijos, nerimo, streso simptomų įverčiams ($p > 0,05$)
Tarutani ir kt., 2022	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	20	Depresija sergantys pacientai	4G-beta-D-Galaktozilsukrozė 3,2 g per dieną	24 savaitės	Depresija (MADRS)	Neturėjo įtakos depresijos simptomų įverčiams ($p = 0,552$)

Mutoh ir kt., 2023	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	39	Studentai, besirengiantys egzaminui	<i>Lactobacillus helveticus</i> MCC1848 5×10^9 KfV per dieną	4 savaitės	Nuotaika (PANAS)	Pagerino nuotaiką ($p = 0,034$)
Strodl ir kt., 2024	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	120	Depresija sergantys pacientai	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> 2×10^{10} KfV per dieną, Mg orotatas 1600 mg per dieną, CoQ10 150 mg per dieną	8 savaitės	Depresija (BDI-II), nerimas (GAD-7), stresas (PSS)	Sumažino depresijos, nerimo, streso simptomus intervencijos ir placebo grupėse, tačiau reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta (BDI-II $p = 0,255$; GAD-7 $p = 0,171$, PSS $p = 0,121$)
Kreuzer ir kt., 2022	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	57	Depresija sergantys pacientai	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52), <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22, <i>L. casei</i> W56, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. salivarius</i> W24, <i>L. lactis</i> W19 $7,5 \times 10^9$ per dieną	4 savaitės	Depresija (BDI-II, HAMD)	Sumažino depresijos simptomus intervencijos ir placebo grupėse, tačiau reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta (BDI $p = 0,162$; HAMD $p = 0,459$)
Jackson ir kt., 2023	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	92	Sveika bendroji populiacija	Inulino tipo fruktanai ir 2'fukozilaktozė: Oligofruktozė 8 g per dieną (plius 2 g per dieną malto-dekstrino); malto-dekstrinas 10 g per dieną; oligofruktozė 8 g per dieną (plius 2'fukozilaktozė 2 g per dieną)	5 savaitės	Depresija (BDI-II), nerimas (STAI Y1, STAI Y2), nuotaika (PANAS)	Reikšmingai sumažino depresijos, nerimo įverčius (BDI $p \leq 0,001$; STAI Y1 ir Y2 $\leq 0,001$), pagerino nuotaiką (PANAS BDI $p \leq 0,001$)
Schaub ir kt., 2022	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	47	Depresija sergantys pacientai	<i>Streptococcus thermophilus</i> NCIMB 30438, <i>B. breve</i> NCIMB 30441, <i>B. longum</i> NCIMB 30435, <i>B. infantis</i> NCIMB 30436, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30442, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30437, <i>L. paracasei</i> NCIMB 30439, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> NCIMB 30440 900×10^9 KfV per dieną	31 diena	Depresija (HAM-D)	Reikšmingai sumažino depresijos simptomus (HAM-D $p < 0,05$)
Tian ir kt., 2024	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	39	Depresija sergantys pacientai	<i>Pediococcus acidilactici</i> CCFM6432 2×10^9 KfV per dieną	4 savaitės	Depresija (HADS), nerimas (HADS)	Reikšmingai sumažino depresijos ir nerimo simptomus (HADS ($p < 0,001$))
Ullah ir kt., 2022	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	90	Depresija sergantys pacientai	S-adenozilmetioninas (SAmE, 200 mg per dieną) ir <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell®-52, <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell®-175, 3×10^9 KfV per dieną	3 mėnesiai	Depresija (HAM-D, PHQ-9)	Reikšmingai sumažino depresijos simptomus (HAM-D ir PHQ-9 $p < 0,001$)

Östlund-La-gerströmir kt., 2016	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	290	Bendroji sveika vyresnių (> 65 m.) suaugusiųjų populiacija	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 1×10^8 KfV per dieną, ramnozė, galaktoligosacharidai, maltodekstrinas – 1 g per dieną	12 savaitių	Depresija (HADS), nerimas (HADS), stresas (PSS)	Neturėjo įtakos depresijos, nerimo, streso įverčiams (HADS, PSS $p > 0,05$)
Önning ir kt., 2023	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	129	Sveika bendroji, stresą patirianti populiacija	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> HEAL9 (LPHEAL9) 1×10^{10} KfV per dieną	12 savaitių	Stresas (PSS)	Sumažino streso įverčius intervencijos ir placebo grupėse, tačiau reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta (PSS $p > 0,05$)
Casertano ir kt., 2024	Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas	87	Sveika bendroji populiacija	<i>Levilactobacillus brevis</i> P30021, <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> P30025 $> 2 \times 10^9$ KfV per dieną	12 savaitių	Depresija (DASS-42), stresas (DASS-42)	Reikšmingai sumažino depresijos įverčius ($p = 0,034$); neturėjo poveikio streso įverčiams ($p > 0,05$)

Sutrumpinimai: Beck depression inventory-II score (BDI-II), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Leidein Index of Depression Sensivity (LEIDS-R), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Zung Self-Rating Depression Scale (Z-SDS), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), Stress Response Inventory (SRI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA), General Anxiety Disorder (GAD-7), Perceived Stress Scale (PSS), Center for Epidemiological Studies Depression scale (CES-D), Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Positive and Negative Affect Schedule (PANAS), Depression, Anxiety, and Stress Scale-42 (DASS-42), KfV – kolonijas formuojantys vienetai.

Psichobiotikų poveikis depresijos simptomams

Iš 18 į apžvalgą įtrauktų tyrimų, nagrinėjančių psichobiotikų poveikį depresijos simptomams, 11 tyrimų (10 su probiotikais, 1 su prebiotikais) nustatė reikšmingą depresijos simptomų pagerėjimą po psichobiotikų intervencijos, palyginti su placebo grupe.

Iš jų šešiuose tyrimuose taikytas gydymas probiotikais depresija sergantiems pacientams. Stebėtas reikšmingas depresijos simptomų pagerėjimas lengva ir vidutinio sunkumo depresija sergančių pacientų grupėje [17, 18]. Dviejuose tyrimuose buvo aiškiai nurodyta, kad gydymas probiotikais reikšmingai sumažino depresijos simptomų įverčius sunkia depresija sergantiems pacientams, kai nebuvo pasiektas pilnas atsakas į gydymą antidepressantais [19, 20]. Dviejuose tyrimuose depresijos sunkumo laipsnis nenurodytas [21, 22]. Svarbu paminėti, kad dviejuose tyrimuose stebėtas antidepressinis ir anksiolitinis poveikis depresija sergantiems pacientams, vartojant *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* rūšių ir S-adenozilmetionino (SAMe, 200 mg per dieną) derinį bent šešias savaites [17, 22]. Įtrauktuose tyrimuose stebėtas teigiamas antidepressinis poveikis vartojant tiek vienos padermės probiotiką, tiek multipadermes. Iš jų galima išskirti Shaub Anna

Chiarra ir bendraautorių atliktą tyrimą, kuriame trumpą laiką (31 dieną) intervencijai labai didelėmis dozėmis vartotos probiotikų multipadermės (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ir *Streptococcus thermophilus* NCIMB 30438, 900×10^9 KfV per dieną) [20]. Taip pat išskirtinis ir Tian, Yang su bendraautoriais tyrimas. Skirtingai nuo kitų studijų, tyrusių *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ir *Lactocaseibacillus* probiotikų rūšis, šiame tyrime intervencijai keturias savaites naudotas vienos padermės probiotikas *Pediococcus acidilactici* CCFM64321 (2×10^9 KfV per dieną) [21].

Keturiuose tyrimuose (3 su probiotikais, 1 su prebiotikais) stebėtas reikšmingas depresijos įverčių pagerėjimas tarp sveikos bendrosios populiacijos [23–26]. Jackson, Wijeyesekera ir kiti bendraautoriai atliko tyrimą su prebiotikas, kuriame nustatė, kad inulino tipo fruktanai (oligofruktozė, 8 g per dieną) ir 2'fukozilaktozė (2 g per dieną) reikšmingai pagerina ne tik depresijos simptomų įvertį sveikoje populiacijoje, bet ir sumažina nerimo simptomus, pagerina bendrą nuotaiką [26]. Ho, Yu-Ting ir bendraautorių atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad *Lactobacillus plantarum* PS128 (3×10^{10} KfV per dieną) padermė, vartojama 30 dienų, yra veiksminga gerinant tiek depresijos, tiek nerimo simptomų įverčius žmonėms, turintiems nemigos sutrikimų [27].

Keturių tyrimų rezultatai rodo, kad intervencija reikšmingai nesumažino depresijos simptomų, palyginti su placebo grupe. Iš jų trys tyrimai atlikti su sveika bendrąja populiacija (dviejuose taikyta intervencija probiotikais [28, 29], viename simbiotikais [30]), o vienas tyrimas atliktas su depresija sergančiųjų populiacija (taikyta intervencija prebiotikais) [31]. Tarutani, Omori ir bendraautoriai nustatė, kad prebiotikas 4G-beta-D-Galaktozilsukrozė (3,2 g per dieną) nėra efektyvus depresijos simptomams gydyti tarp depresija sergančių pacientų [31]. Pabrėžtinai Siegel ir bendraautorių tyrimas, kuris įrodė, kad 1 savaitės gydymo trukmė viena *Bifidobacterium longum* paderme (4×10^{10} KfV per dieną) yra neveiksmingas tiek depresijos, tiek nerimo bei streso simptomų įverčiams lengvinti tarp sveikos populiacijos [29]. Įtakos depresijos, nerimo, streso įverčiams neturėjo ir Östlund-Lagerström ir kitų autorių atliktas tyrimas su sveika vyresnių (per 65 metų) žmonių populiacija, kuriame 12 savaičių intervencijai taikytas mažos dozės probiotikų (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938, 1×10^8 KfV per dieną) ir prebiotikų (galaktooligosacharidų) derinys [30].

Verta paminėti, kad trijuose tyrimuose nustatytas reikšmingas depresijos simptomų sumažėjimas tiek intervencijos psichobiotikais, tiek placebo grupėse, tačiau reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta [32–34]. Visi šie tyrimai atlikti su probiotikais depresija sergančių žmonių populiacijoje. Iš jų dviejuose tyrimuose nurodyta aiški terminologija, teigianti, kad tiriamųjų grupė sudaryta iš sunkaus laipsnio depresija sergančių pacientų [32, 33].

Apibendrinant studijų rezultatus, iš 18 į apžvalgą įtrauktų tyrimų, nagrinėjančių probiotikų ir prebiotikų ir simbiotikų poveikį depresijos simptomams, daugiau nei pusė, t. y. apie 3/5 tyrimų (61,11 proc.) nustatė reikšmingą depresijos simptomų įverčių pagerėjimą po intervencijos psichobiotikais, palyginti su placebo grupe. Tik apie 1/5 (22,22 proc.) tyrimų reikšmingų depresijos simptomų sumažėjimo, palyginti su placebo grupe, nenustatė. Mažiau nei 1/5 tyrimų (16,67 proc.) nustatytas reikšmingas depresijos simptomų sumažėjimas tiek intervencijos psichobiotikais, tiek placebo grupėse, tačiau reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta.

Psichobiotikų poveikis nerimo simptomams

Iš 12 į apžvalgą įtrauktų tyrimų, nagrinėjančių psichobiotikų poveikį nerimo simptomams, 7 tyrimai nustatė reikšmingą nerimo simptomų pagerėjimą po intervencijos psichobiotikais (6 probiotikais, 1 prebiotikais), palyginti su placebo grupe. Iš jų du tyrimai atlikti su depresija sergančių žmonių [17, 21], vienas su turinčių nemigos sutrikimų asmenų [27] ir keturi su sveika bendrąja populiacija [23, 24, 26, 35]. Svarbu paminėti, kad Nishidos, Sawados ir bendraautorių atliktas tyrimas nustatė, jog 24 savaičių trukmės intervencija viena probiotikų paderme *Lactobacillus gasseri* CP2305 (CP2305) (2×10^{10} KfV per dieną) reikšmingai sumažino nerimo simptomus studentams, besirengiantiems egzaminui [35]. Tik Nikolovos, Cleare ir kitų autorių tyrimo rezultatai yra dvejopi: 14 rūšių probiotikų padermių derinys, vartojamas didžiosios depresijos sutrikimu sergančių ir antidepresantus vartojančių pacientų, reikšmingai sumažino nerimo įverčius pagal Hamiltono nerimo vertinimo skalę (HAMA $p < 0,05$), tačiau neturėjo įtakos vertinant pagal generalizuoto nerimo sutrikimo skalę-7 (GAD-7 $p = 0,28$) [19].

Trys tyrimai patvirtino, kad intervencija psichobiotikais reikšmingai nesumažino nerimo simptomų, palyginti su placebo grupe. Iš jų visi buvo atlikti su sveika bendrąja populiacija [28, 29] ir tik vienas tyrimas intervencijai vartojo simbiotikus [30].

Tik vienas Strodl, Bambling ir bendraautorių atliktas tyrimas, siekiant išsiaiškinti probiotikų (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus*, 2×10^{10} KfV per dieną) ir magnio orotato (1600 mg/per dieną), CoQ10 (150 mg/per dieną) derinio poveikį didžiuoju depresijos sutrikimu sergančiųjų populiacijai, nustatė reikšmingą nerimo, streso ir depresijos simptomų sumažėjimą tiek intervencijos psichobiotikais, tiek placebo grupėse, tačiau reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatė [32].

Apibendrinant studijų rezultatus, iš 12 įtrauktų tyrimų statistiškai reikšmingas nerimo simptomų pagerėjimas, palyginti su placebo grupe, nustatytas apie 3/5 (58,33 proc.) tyrimų. Mažesnė dalis, 1/4 (25 proc.), tyrimų reikšmingų nerimo simptomų sumažėjimo, palyginti su placebo grupe, nenustatė. Ir tik 16,67 proc. tyrimų nustatytas reikšmingas nerimo simptomų pagerėjimas tiek intervencijos, tiek placebo grupėse, tačiau tarp grupių reikšmingo skirtumo nenustatyta.

Psichobiotikų poveikis stresui

Iš viso 6 tyrimai nagrinėjo psichobiotikų poveikį streso simptomams. Iš jų 4 tyrimuose (3 su probiotikais, 1 su simbiotikais) reikšmingo streso simptomų sumažėjimo nenustatyta [23, 25, 29, 30]. Visi šie tyrimai atlikti su sveika bendrąja žmonių populiacija. Tik 2 tyrimuose nustatytas reikšmingas streso simptomų sumažėjimas tiek intervencijos probiotikais, tiek placebo grupėse, tačiau reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta [32, 36]. Vienas iš tyrimų – Önning, Montelius ir kitų autorių studija, nagrinėjusi *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 (LPHEAL9) (1×10^{10} KfV/per dieną) 12 savaičių poveikį bendrajai stresą patiriančiai žmonių populiacijai [36].

Apibendrinant tyrimų rezultatus galima teigti, kad didžioji įtrauktų tyrimų dalis (2/3, 66,67 proc.) reikšmingo streso simptomų sumažėjimo, palyginti su placebo grupe, nenustatė. Likusi tyrimų dalis (1/3, 33,33 proc.) reikšmingą streso simptomų sumažėjimą nustatė tiek intervencijos, tiek placebo grupėse, tačiau reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta.

Psichobiotikų poveikis nuotakai

5 tyrimai nagrinėjo psichobiotikų (4 probiotikų, 1 prebiotikų) poveikį bendrai nuotakai tarp sveikų žmonių populiacijos [24, 28, 37, 38]. Visi tyrimai nustatė reikšmingą nuotakos pagerėjimą vartojant psichobiotikus bent keturias savaites. Įdomu paminėti, kad Marotta ir bendraautorių bei Walden ir bendraautorių atliktose studijose naudojant tas pačias probiotikų padermes ir dozes (*Limosilactobacillus fermentum* LF16, *Lacticaseibacillus rhamnosus* LR06, *Lactiplantibacillus plantarum* LP01, and *Bifidobacterium longum* 04, 4×10^9 KfV/per dieną) šešias savaites, nustatytas agresijos rodiklių, pykčio sumažėjimas [24, 28]. Mutoh, Kakiuchi ir kitų autorių atliktas tyrimas su studentais, besirengiančiais egzaminui, atskleidė, kad *Lactobacillus helveticus* MCC1848 (5×10^9 KfV/per dieną) vartojimas gali išlaikyti ir pagerinti nuotaką sveikiems žmonėms [37]. Įdomi ir Vicariotto, Malfa bei bendraautorių studija, tyrusi probiotikų (*Limosilactobacillus reuteri* PBS072, *B.breve* BB077, 4×10^9 KfV/per dieną) poveikį neseniai pagimdžiusių, maitinančių motinų nuotakai. Šis tyrimas, rezultatams įvertinti naudojęs Edinburgo pogimdyvinės depresijos skalę (EPDS), nustatė, kad probiotikų vartojimas bent 90 dienų reikšmingai pagerina motinų nuotaką [38].

REZULTATŲ APTARIMAS

Į šią literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų duomenys įvairūs, nes skyrėsi studijose tirtų populiacijų psichologinės bei klinikinės būklės. Pavyzdžiui, į apžvalgą įtraukti tiek tyrimai, atlikti su pacientais, kuriems patvirtinta depresijos diagnozė, tiek tyrimai, atlikti su sveikais asmenimis. Įvairavo ir studijų intervencijai naudotos probiotikų ir prebiotikų rūšys, vartojimo trukmė, tyrimų rezultatams įvertinti naudotos skirtingos skalės. Tai galėjo prisidėti prie studijų rezultatų skirtumų įvairovės. Taip pat didžioji dauguma į apžvalgą įtrauktų tyrimų atlikti nagrinėjant probiotikų poveikį sveikatai, o literatūros apie prebiotikų terapinį efektyvumą psichikos sveikatai vis dar yra labai nedaug. Verta paminėti, kad į ikiklinikinius ir klinikinius tyrimus dažniausiai įtraukiami probiotikai, nes daugumos prebiotikų specifiskumas yra mažesnis nei probiotikų [39]. Nepaisant to, ši apžvalga pranaši tuo, kad joje apibendrinami naujasi klinikiniai duomenys apie probiotikų ir prebiotikų galimą terapinį efektyvumą lengvinant ne tik depresijos, bet ir nerimo bei streso simptomus, apžvelgiamas bendras poveikis nuotakai. Dauguma anksčiau publikuotų literatūros apžvalgų koncentravosi tik į probiotikų poveikį depresijos, kiek rečiau – nerimo simptomams.

Remiantis apžvelgtų tyrimų duomenimis galima daryti prielaidą, kad probiotikai gali būti naudingi kaip pagalbinė priemonė lengvinant depresijos simptomus depresija sergantiems pacientams. Teigiamas terapinis probiotikų poveikis labiau tikėtinas esant nustatytai lengvo laipsnio depresijai, kartu gydymą derinant su psichoterapija, gyvenimo būdo pokyčiais, alternatyviais gydymo metodais (pvz., meditacija, šviesos terapija). Probiotikai gali būti svarstyti kaip papildoma terapijos priemonė gydant pacientus, kuriems nustatyta sunkaus laipsnio depresija, ir nesant efektyvaus atsako į taikomą gydymą antidepresantais. Tačiau tyrimų, atliktų su šia konkrečia populiacija, mažai, jų rezultatai netolygūs. Atsižvelgiant į tyrimų, atliktų su sveika bendrąja populiacija, rezultatus galima teigti, kad probiotikų monoterapija gali būti naudinga depresijos prevencijai, sumažinti depresijos simptomų įverčius ir pagerinti nuotaką sveikiems asmenims. Teigiamą probiotikų poveikį nuotakai patvirtina ir Ng, Peters ir kitų autorių atliktos metaanalizės rezultatai [40]. Probiotikų galimą antidepresinį poveikį grindžia

ir kelios sisteminės apžvalgos ir metaanalizės. Viena iš jų – 2016 metais paskelbta Huang, Wang ir kitų autorių publikacija, teigianti, kad probiotikai reikšmingai sumažino depresijos simptomus tiek sveikiems asmenims, tiek žmonėms, kuriems nustatyta sunkaus laispos depresija. Ši studija taip pat nustatė probiotikų efektyvumą tam tikrose amžiaus grupėse: probiotikai turėjo poveikį jaunesnei nei 60 metų populiacijai ir neturėjo poveikio vyresniems nei 65 metų žmonėms. Šie radiniai koreliuoja su į literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų rezultatais [41].

Šiuo metu literatūroje trūksta tyrimų, nagrinėjančių probiotikų poveikį žmonėms, kuriems nustatyti nerimo sutrikimai, daugiausia tiriamas nerimo simptomų įvertis depresija sergančių arba sveikų žmonių populiacijoje. Atsižvelgiant į literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų duomenis manytina, kad probiotikai gali turėti anksiolitinį poveikį tiek depresija sergančių, tiek sveikų žmonių populiacijai, tačiau tyrimuose pateikiama informacija vis dar nenuosekli. Prieštarinę nuomonę išsako 2021 metais paskelbtos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės bendraautorai Kadosh, Basso ir kiti. Pasak jų, šiuo metu yra ribotų įrodymų, pagrindžiančių, kad psichobiotikai gali būti naudojami jaunų žmonių (nuo 10 iki 24 metų) nerimui gydyti [42]. Chao, Liu ir kitų autorių publikuotoje atsitiktinių imčių tyrimus nagrinėjančioje metaanalizėje skelbiama, kad probiotikai gali reikšmingai sumažinti depresijos įvėčius pacientams, sergantiems depresija, ir sveikiems asmenims, patiriantiems stresą. Šioje publikacijoje nebuvo nustatytas reikšmingas nerimo įvėčių sumažėjimas tarp intervencijos probiotikais ir placebo grupių, net jei tai buvo depresijos, nerimo simptomus nurodantys pacientai ar sveiki, tačiau patiriantys stresą asmenys [43].

Remiantis apžvelgtų tyrimų duomenimis, probiotikų poveikis stresui yra abejotinas. Galima daryti prielaidą, kad probiotikų *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactiplantibacillus* padermių poveikis psichologiniam stresui yra ribotas arba visai nenustatytas, palyginti su šių probiotikų rūšių poveikiu depresijos ir nerimo simptomams. Kiek kitokios nuomonės yra 2020 metais atliktos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės autoriai N. Zhang, Y. Zhang ir kiti, teigiantys, kad probiotikai gali sumažinti subjektyvų streso lygį sveikiems savanoriams ir palengvinti su stresu susijusį subklinikinio nerimo ar depresijos lygį [44].

Į šią literatūros apžvalgą įtraukti du tyrimai, nagrinėjantys tik prebiotikų poveikį depresijos ir (ar) nerimo simptomams, vienas iš jų nagrinėjo prebiotiko (4G-beta-D-Galaktozilsukrozės) poveikį depresija sergančių žmonių populiacijoje, tačiau antidepresinis efektas nenustatytas. Tik vienas į apžvalgą įtrauktas tyrimas nagrinėjo simbiotikų (probiotikų ir prebiotikų derinio) poveikį depresijos, nerimo ir streso simptomams, tačiau reikšmingo efekto nenustatyta. Šiuo metu prebiotikų poveikis lengvinant depresijos ir nerimo simptomus yra mažai ištirtas, todėl, vertinant ribotus turimus tyrimus, preliminariai yra labiau neveiksmingas nei veiksmingas; galutinei išvadai padaryti reikalingi papildomi klinikiniai tyrimai. Panašius radinius nustatė ir dvi kitos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės. 2019 metais Liu, Walsh ir kiti autoriai publikacijoje paskelbė, kad teigiamas prebiotikų poveikis depresijai ar nerimui nenustatytas [45]. 2024 metais atlikta Asad, Afrida ir bendra autorių atsitiktinių imčių tyrimus nagrinėjusi sisteminė apžvalga ir metaanalizė paantrino, kad probiotikai neturėjo reikšmingo poveikio depresijai [46].

Atrodo, kad tam tikros psichobiotikų rūšys yra pranašesnės už kitas lengvinant depresijos ir nerimo simptomus. Dažniausios stebėtos probiotikų rūšys, sumažinusios šiuos simptomus, yra *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactocaseibacillus*, išskirtinai naudingos padermės yra *Streptococcus thermophilus* ir *Pediococcus acidilactici*, stebimas veiksmingas gydymas šių probiotikų rūšių kombinacijomis. Rečiau publikacijose aptinkama *Bifidobacterium* rūšies monoterapija, į šią literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų duomenimis, yra labiau neveiksminga nei veiksminga. Verta paminėti, kad įtakos probiotikų veiksmingumui turi vartojama dozė ir vartojimo trukmė. Svarbu, kad ne mažesnė kaip 1 milijardo KfV per dieną dozė (1 x 10⁹ KfV/per dieną) būtų vartojama gana ilgą laiką, mažiausiai 4–8 savaites. Stebėta prebiotikų rūšis, galimai turinti antidepresinį ir anksiolitinį poveikį, yra inulino tipo fruktanai (oligofruktozė), vartojant 8 g per dieną bent 5 savaites.

APIBENDRINIMAS

Šioje literatūros apžvalgoje aptariami naujaisi per pastarąjį dešimtmetį atlikti atsitiktinių imčių, dvigubai akli, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai, sie-

kiant išsiaiškinti psichobiotikų (probiotikų, prebiotikų, simbiotikų) efektyvumą lengvinant depresijos, nerimo, streso simptomus, bendrą poveikį nuotakai. Dauguma apžvelgtų tyrimų patvirtina probiotikų naudą gerinant nuotaką bei lengvinant depresijos ir nerimo simptomus, ypač jei jie yra nesunkūs. Psichobiotikų poveikis streso simptomams išlieka neaiškus. Prebiotikų ir simbiotikų veiksmingumas psichikos sveikatai gerinti yra menkai ištirtas ir nepakankamai pagrįstas.

Remiantis šios literatūros apžvalgos duomenimis, probiotikai gali būti svarstomi kaip papildoma ar alternatyvi terapija depresijos ar nerimo simptomams lengvinti, tačiau reikalingi tolimesni klinikiniai tyrimai, siekiant tiksliau įvertinti jų efektyvumą priklausomai nuo padermių, dozių, vartojimo trukmės ir simptomų sunkumo.

Straipsnis gautas 2025-03-31, priimtas 2025-05-05

Literatūra

- Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, et al. Making Sense of ... the Microbiome in Psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22:37–52. DOI: 10.1093/IJNP/PYY067.
- Romijn AR, Rucklidge JJ. Systematic review of evidence to support the theory of psychobiotics. *Nutr Rev*. 2015;73:675–693. DOI: 10.1093/NUTRIT/NUV025.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74:720–726. DOI: 10.1016/J.BIOPSYCH.2013.05.001.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125:1401–1412. DOI: 10.1093/JN/125.6.1401.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506–514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, et al. Microbes and mental health: A review. *Brain Behav Immun*. 2017;66:9–17. DOI: 10.1016/J.BBI.2017.01.016.
- Edogawa S, Edwinston AL, Peters SA, et al. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut*. 2020;69:62–73. DOI: 10.1136/GUTJNL-2018-317416.
- Sarkar A, Lehto SM, Harty S, et al. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci*. 2016;39:763–781. DOI: 10.1016/J.TINS.2016.09.002.
- Misra S, Mohanty D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59:1230–1236. DOI: 10.1080/10408398.2017.1399860.
- Hooks KB, Kongsman JP, O'Malley MA. Microbiota-gut-brain research: A critical analysis. *Behav Brain Sci*. Epub ahead of print. 2020;42. DOI: 10.1017/S0140525X18002133.
- Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46:77–89. DOI: 10.1016/J.GTC.2016.09.007.
- Butler MI, Sandhu K, Cryan JF, et al. From isoniazid to psychobiotics: the gut microbiome as a new antidepressant target. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80:139–145. DOI: 10.12968/HMED.2019.80.3.139.
- Sarkar A, Harty S, Lehto SM, et al. The Microbiome in Psychology and Cognitive Neuroscience. *Trends Cogn Sci*. 2018;22:611–636. DOI: 10.1016/J.TICS.2018.04.006.
- World Health Organization. Depression. Geneva: World Health Organisation; 2023 m. Available from: https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_2.
- World Health Organization. Anxiety disorders. Geneva: World Health Organisation; 2023 Seo 27. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>.
- Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses*. 2005;64:533–538. DOI: 10.1016/J.MEHY.2004.08.019.
- Saccarello A, Montarsolo P, Massardo I, et al. Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and Lactobacillus Plantarum HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Prim care companion CNS Disord*. Epub ahead of print. 2020;22. DOI: 10.4088/PCC.19M02578.
- Baião R, Capitão LP, Higgins C, et al. Multispecies probiotic administration reduces emotional salience and improves mood in subjects with moderate depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Psychol Med*. 2023;53:3437–3447. DOI: 10.1017/S003329172100550X.
- Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, et al. Acceptability, Tolerability, and Estimates of Putative Treatment Effects of Probiotics as Adjunctive Treatment in Patients With Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*. 2023;80:842–847. DOI: 10.1001/JAMA-Psychiatry.2023.1817.
- Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry*. Epub ahead of print 2022 m. gruodžio 1 d. DOI: 10.1038/S41398-022-01977-Z.
- Tian P, Yang H, Hang F, et al. Evaluation of the clinical efficacy of *Pediococcus acidilactici* CCFM6432 in alleviating depression. *Microbiome Res reports*; 3. Epub ahead of print 2024 m. gruodžio 1 d. DOI: 10.20517/MRR.2024.33.
- Ullah H, Di Minno A, Esposito C, et al. Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother*; 156. Epub ahead of print 2022 m. gruodžio 1 d. DOI: 10.1016/J.BIOPHA.2022.113930.
- Lee HJ, Hong JK, Kim JK, et al. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomi-

- zed, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*; 13. Epub ahead of print 2021 m. rugpjūčio 1 d. DOI: 10.3390/NU13082660.
24. Walden KE, Moon JM, Hagele AM, et al. A randomized controlled trial to examine the impact of a multi-strain probiotic on self-reported indicators of depression, anxiety, mood, and associated biomarkers. *Front Nutr*; 10. Epub ahead of print 2023 m. DOI: 10.3389/FNUT.2023.1219313.
25. Casertano M, Dekker M, Valentino V, et al. Gaba-producing lactobacilli boost cognitive reactivity to negative mood without improving cognitive performance: A human Double-Blind Placebo-Controlled Cross-Over study. *Brain Behav Immun*. 2024;122:256–265. DOI: 10.1016/J.BBI.2024.08.029.
26. Jackson PP, Wijeyesekera A, Williams CM, et al. Inulin-type fructans and 2'fucosyllactose alter both microbial composition and appear to alleviate stress-induced mood state in a working population compared to placebo (maltodextrin): the EFFICAD Trial, a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2023;118:938–955. DOI: 10.1016/J.AJCNUT.2023.08.016.
27. Ho Y-T, Tsai Y-C, J Kuo TB, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. Epub ahead of print 2021 m. DOI: 10.3390/nu13082820.
28. Marotta A, Sarno E, Casale A Del, et al. Effects of Probiotics on Cognitive Reactivity, Mood, and Sleep Quality. *Front psychiatry*; 10. Epub ahead of print 2019 m. DOI: 10.3389/FPSYT.2019.00164.
29. Siegel MP, Conklin SM. Acute intake of *B. longum* probiotic does not reduce stress, anxiety, or depression in young adults: A pilot study. *Brain, Behav Immun - Heal*; 2. Epub ahead of print 2020 m. vasario 1 d. DOI: 10.1016/J.BBIH.2019.100029.
30. Östlund-Lagerström L, Kihlgren A, Repsilber D, et al. Probiotic administration among free-living older adults: a double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Nutr J*; 15. Epub ahead of print 2016 m. rugsėjo 10 d. DOI: 10.1186/S12937-016-0198-1.
31. Tarutani S, Omori M, Ido Y, et al. Effects of 4G-beta-D-Galactosylsucrose in patients with depression: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group comparative study. *J Psychiatr Res*. 2022;148:110–120. DOI: 10.1016/J.JPSYCHIRRES.2022.01.059.
32. Strodl E, Bambling M, Parnam S, et al. Probiotics and magnesium orotate for the treatment of major depressive disorder: a randomised double blind controlled trial. *Sci Rep*; 14. Epub ahead of print 2024 m. gruodžio 1 d. DOI: 10.1038/S41598-024-71093-Z.
33. Kreuzer K, Reiter A, Birkh-Töglhofer AM, et al. The PROVIT Study-Effects of Multispecies Probiotic Add-on Treatment on Metabolomics in Major Depressive Disorder-A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Metabolites*; 12. Epub ahead of print 2022 m. rugpjūčio 1 d. DOI: 10.3390/METABO12080770.
34. Zhang X, Chen S, Zhang M, et al. Effects of Fermented Milk Containing *Lactocaseibacillus paracasei* Strain Shirota on Constipation in Patients with Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*; 13. Epub ahead of print 2021 m. liepos 1 d. DOI: 10.3390/NU13072238.
35. Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, et al. Health Benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*; 11. Epub ahead of print 2019 m. rugpjūčio 1 d. DOI: 10.3390/NU11081859.
36. Önning G, Montelius C, Hillman M, et al. Intake of *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 Improves Cognition in Moderately Stressed Subjects: A Randomized Controlled Study. *Nutrients*; 15. Epub ahead of print 2023 m. rugpjūčio 1 d. DOI: 10.3390/NU15153466.
37. Mutoh N, Kakiuchi I, Kato K, et al. Heat-Killed *L. helveticus* Enhances Positive Mood States: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Brain Sci*; 13. Epub ahead of print 2023 m. birželio 1 d. DOI: 10.3390/BRAINS13060973.
38. Vicariotto F, Malfa P, Torricelli M, et al. Beneficial Effects of *Limosilactobacillus reuteri* PBS072 and *Bifidobacterium breve* BB077 on Mood Imbalance, Self-Confidence, and Breastfeeding in Women during the First Trimester Postpartum. *Nutrients*; 15. Epub ahead of print 2023 m. rugpjūčio 1 d. DOI: 10.3390/NU15163513.
39. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
40. Ng QX, Peters C, Ho CYX, et al. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2018;228:13–19. DOI: 10.1016/J.JAD.2017.11.063.
41. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*; 8. Epub ahead of print 2016 m. rugpjūčio 6 d. DOI: 10.3390/NU8080483.
42. Cohen Kadosh K, Basso M, Knytl P, et al. Psychobiotic interventions for anxiety in young people: a systematic review and meta-analysis, with youth consultation. *Transl Psychiatry*; 11. Epub ahead of print 2021 m. birželio 1 d. DOI: 10.1038/S41398-021-01422-7.
43. Chao L, Liu C, Sutthawongwadee S, et al. Effects of Probiotics on Depressive or Anxiety Variables in Healthy Participants Under Stress Conditions or With a Depressive or Anxiety Diagnosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*; 11. Epub ahead of print 2020 m. DOI: 10.3389/FNEUR.2020.00421.
44. Zhang N, Zhang Y, Li M, et al. Efficacy of probiotics on stress in healthy volunteers: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Brain Behav*. 2020;10:e01699. DOI: 10.1002/BRB3.1699.
45. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:13–23. DOI: 10.1016/J.NEUBIOREV.2019.03.023.
46. Asad A, Kirk M, Zhu S, et al. Effects of Prebiotics and Probiotics on Symptoms of Depression and Anxiety in Clinically Diagnosed Samples: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Rev*. Epub ahead of print 2024 m. gruodžio 28 d. DOI: 10.1093/NUTRIT/NUAE177.

A LITERATURE REVIEW: PSYCHOBOTICS – A FUTURE PERSPECTIVE OR A FASHION TREND?

Gabija Gaidamavičiūtė

Vilnius University, Faculty of Medicine

SUMMARY

Objective. The growing interest in the gut-brain axis and increasing evidence suggesting that the gut microbiota may influence central nervous system function has led to the hypothesis that probiotic use could positively affect mood and psychological symptoms such as depression, anxiety, and stress. Increasing preclinical and clinical studies have shown the positive effects of psychobiotic use in reducing symptoms of depression and anxiety; however, the results of most clinical trials in humans are varied. The objective of this article was to conduct a literature review assessing current studies on psychobiotics effectiveness alleviating symptoms of depression anxiety and stress, effect on mood. After a comprehensive literature analysis, present an evaluation of psychobiotics as an alternative treatment for symptoms of depression, anxiety and stress.

Methods. The literature for this review was performed using Pubmed database by entering keyword combinations. In this review only double-blind, randomized, placebo-controlled human studies assessing mood, symptoms of perceived depression, anxiety and stress symptoms before and after supplementation with psychobiotic were included.

Results. 22 studies met the inclusion criteria (6 on depression, 1 on anxiety, 1 on stress, 7 both on depres-

sion and anxiety, 4 on depression, anxiety and stress, 1 on depression and stress, 2 on mood), accounting for 1945 participants. The statistically significant improvement of depression and anxiety symptoms compared to placebo group was reported in ~3/5 (61,11%), ~3/5(58,33%) studies, respectively. A statistically significant relief of stress symptoms compared to the placebo group was not observed.

Conclusions. Most of the studies support the benefits of probiotics in improving mood, alleviating anxiety, especially depression symptoms. The current evidence is insufficient to support the effectiveness of psychobiotics in alleviating stress symptoms and probiotics effect on depression and anxiety symptoms. In the future probiotics could be considered as an alternative therapeutic option aimed at alleviating depression and anxiety symptoms.

Keywords: Psychobiotics, probiotics, prebiotics, depression, anxiety, mood, stress.

Correspondence to Gabija Gaidamavičiūtė
Faculty of Medicine, M. K. Čiurlionio str. 21,
LT-03101 Vilnius, Lithuania
E-mail: gabija.gaidamaviciute@gmail.com

Received 31 March 2025, accepted 5 May 2025