

<https://doi.org/10.36425/rehab25811>

Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы

А.В. Олескин¹, Б.А. Шендеров²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет технологий и управления имени К.Г. Разумовского», Москва, Российская Федерация

Микробиоте человеческого организма посвящено большое число публикаций последних десятилетий. Особенно важную роль играет микробиота кишечника, в первую очередь его «густонаселенной» микроорганизмами дистальной части (толстой кишки). В литературе кишечник рассматривается как самый большой пищеварительный, иммунный и эндокринный орган. Функционирование микробиоты осуществляется через продукцию множества микробных низкомолекулярных соединений, являющихся эффекторами, кофакторами и/или сигнальными молекулами, причем важную роль играют нейрохимические агенты. Для восстановления и улучшения микробной экологии человека используются различные лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, продукты функционального питания. Наиболее популярны из них те, которые содержат специально подобранные штаммы лактобацилл, бифидобактерий и других живых микроорганизмов (пробиотики), а также биологически активные соединения, связанные с метаболической активностью симбиотических микроорганизмов, — метабиотики. Среди пробиотиков выделяется подгруппа, которая обозначается в литературе как психобиотики — микроорганизмы или их компоненты, которые при введении в адекватных количествах улучшают здоровье пациентов с психиатрическими проблемами.

Ключевые слова: симбиотическая микробиота, желудочно-кишечный тракт, пробиотики, метабиотики, психобиотики.

Для цитирования: Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020;2(3):233–243. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab25811>

Поступила: 23.03.2020 Принята: 22.06.2020

Probiotics, Psychobiotics, and Metabiotics: Problems and Prospects

A.V. Oleskin¹, B.A. Shenderov²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Razumovsky Moscow State University for Technology and Management, Moscow, Russian Federation

A large number of recent works deal with the microbiota of the human organism. Of paramount importance is the microbiota of the gut, especially of its “densely populated” distal part, the colon. In the literature, the gut is considered the largest digestive, immune, and endocrine organ. The functioning of the microbiota involves the production of numerous low molecular weight compounds that represent biochemical effectors, co-factors, or signals. An important role is performed by neurochemicals. In order to ameliorate the human organism’s microbial ecology, various drug preparations, biologically active additives, and functional food products are used. Currently popular preparations include selected strains of lactobacilli, bifidobacteria, bacilli, and other live microorganisms (probiotics) and biologically active substances (metabiotics) that result from the metabolic activities of symbiotic microorganisms. Probiotics include a subgroup denoted as psychobiotics that, when applied in adequate amounts, ameliorate the health of patients with psychiatric problems.

Keywords: symbiotic microbiota, gastro-intestinal (GI) tract, probiotics, metabiotics, psychobiotics.

For citation: Oleskin AV, Shenderov BA. Probiotics, Psychobiotics, and Metabiotics: Problems and Prospects. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2020;2(3):233–243. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab25811>

Received: 23.03.2020 Accepted: 22.06.2020

Список сокращений

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта

Известно, что микроорганизмы заселяют все ниши на поверхности кожи и слизистых оболочек открытых полостей внутри человеческого организма. Особенно важную роль играет микробиота пищеварительного тракта, его «густонаселенной» микроорганизмами дистальной части (толстой кишки), где концентрация микробных клеток достигает 10^{12} см³, а их общее количество составляет не менее 10^{14} микробных клеток, что превышает содержание собственных клеток взрослого человека [1, 2]. Микробиота в пищеварительном тракте находится как в виде планктона, так и в виде биопленки на поверхности эпителия и в толще крипт слизистой оболочки кишечника. В составе биопленок помимо микроорганизмов присутствует межклеточный матрикс (мукозный слой), представленный микробными экзополисахаридами и другими биополимерами. В мукозном слое клетки продуцируют как муцины (высокомолекулярные гликопротеины, содержащие кислые полисахариды), так и различные пептиды, участвующие в росте и восстановлении поврежденных эпителиальных клеток. Здесь же расположены эндокринные клетки, синтезирующие нейроромональные молекулы, и клетки крипт мукозного слоя кишечника, секретирующие антимикробные пептиды (дефензины). В этом защитном барьере участвуют также лизоцим, комплемент, криптидин, лактоферрин, маннансвязывающий протеин, антимикробный лектин RegIIIb, секретируемые иммуноглобулины А [2]. В организме млекопитающих, включая человека, микробиота выступает как особый «экстракорпоральный микробный орган», участвующий прямо или опосредованно практически во всех физиологических функциях, метаболических, поведенческих и сигнальных реакциях макроорганизма. К числу важнейших физиологических функций микробиоты принадлежат [3–6]:

- защита от колонизации оппортунистическими и патогенными микроорганизмами (продукция антимикробных агентов) и предотвращение проникновения патогенов в ткани хозяина путем стимуляции барьерной функции кишечного эпителия;
- нейтрализация вредных химических соединений пищевой, микробной, эндогенной природы, в том числе токсинов и канцерогенов;

- переваривание белков, липидов, углеводов и других нутриентов, которые не утилизируются кишечными клетками (в частности, сложных полисахаридов), и рециркуляция жирных кислот и других макромолекул;
- продукция различных низкомолекулярных соединений (холин, короткоцепочечные жирные кислоты, биогенные амины, витамины, газовые молекулы и другие вещества, имеющие пищевое и/или сигнальное значение для организма-хозяина);
- участие в метаболизме желчных кислот: их деконъюгации, реабсорбции и превращении во вторичные желчные кислоты;
- обеспечение организма-хозяина энергией: суточный энергетический вклад симбиотических микроорганизмов кишечника человека в его общую энергетику сопоставим с уровнем вклада суточного рациона за счет компонентов пищи;
- регуляция моторики (перистальтики), газового состава, температуры, уровней pH и редокс-потенциала, других физиологических характеристик, поддерживающих постоянство внутренней среды организма-хозяина (гомеостаз);
- регуляция ангиогенеза и функционирования кровеносных сосудов в кишечнике;
- модуляция ощущений, связанных с внутренними органами (висцеральная перцепция);
- участие в онтогенетическом развитии иммунной системы хозяина, в производстве разнообразных сигнальных молекул, помогающих в «настройке» средств иммунной защиты по отношению к потенциальным мишеням;
- выработка нейромедиаторов и их предшественников, непосредственно проникающих в головной мозг или действующих на уровне периферической нервной системы, которая далее воздействует на мозг;
- роль симбиотических микроорганизмов как хранилища генетической информации — важнейший эпигенетический фактор, модулирующий экспрессию микробных и эукариотических клеток организма-хозяина; поддержание стабильности метагенома и всей системы микробиота-хозяина.

Функционирование микробиоты желудочно-кишечного тракта осуществляется через продукцию множества микробных низкомолекулярных соединений, являющихся эффекторами, кофакторами и/или сигнальными молекулами, регулирующими скорость и интенсивность разнообразных физиологических процессов, метаболических и поведен-

ческих реакций [5] и оказывающими значительное влияние на концентрации различных метаболитов в крови млекопитающих [3].

Эпигенетические, нейроэндокринные, иммунные, метаболические и сигнальные функции симбиотической микробиоты, сходные с таковыми у взрослого человека, формируются к двум-трем годам жизни, достигая полного своего развития к возрасту 12–14 лет. При этом метаболические изменения совпадают с эволюцией и созреванием симбиотической кишечной микробиоты, прежде всего на штаммовом уровне, что подтверждается изучением и сопоставлением профилей бактериальных продуктов белкового и энергетического метаболизма в различных биологических жидкостях человека и животных. Метагеном кишечных микроорганизмов в 100 раз превышает метагеном эукариотических клеток желудочно-кишечного тракта человека. Многие биохимические пути метаболизма отсутствуют у человека и обеспечиваются только за счет генома микробиоты кишечника. Недавние исследования метаболомного генома более 700 различных представителей кишечной микробиоты позволили выявить у них гены, кодирующие более 3200 уникальных химических реакций [7]. Метаболомный анализ фекалий и содержимого различных отделов пищеварительного тракта, мочи, плазмы крови, спинномозговой жидкости различных млекопитающих, включая человека, безмикробных и конвенциональных (содержащих кишечную микробиоту) мышей и других экспериментальных животных, а также сопоставление метаболомов других животных и их микробиоты позволили выявить значительную связь метаболизма млекопитающих и их кишечной микробиоты [8]. Внутри- и межклеточная коммуникация в организме, так же как и «диалог» в системе хозяин-микробиота, осуществляются через разнообразные сигнальные молекулы (аминокислоты, биогенные амины, короткоцепочечные жирные кислоты, серпины, сертуины, лектины, и многие другие). «Симбиотическая микробиота является источником множества эндогенных моно- и многофакторных сигнальных молекул, которые обеспечивают здоровье и риск заболеваний человека с момента его рождения и до глубокой старости» [5]. Интенсивность двунаправленной коммуникации между организмом-хозяином и микробиотой столь высока, что можно несколько метафорически говорить, что «они следят за нами», и в то же время «мы следим за ними» [9].

Таким образом, симбиотическая микробиота, присутствуя во всех нишах организма-хозяина и образуя

различные низкомолекулярные сигнальные вещества, способна специфически реагировать на «хозяйские» сигналы эпигенетической, нервной, иммунной, эндокринной систем хозяина и стабилизировать его соматическое и психическое состояние здоровья или при ее дисбалансе (дисбиозе) индуцировать различные функциональные нарушения [1, 4, 5].

С начала 50-х годов для профилактики и лечения заболеваний, связанных с дисбалансом симбиотической микробиоты, в мире разработано и индустриально производится более 150 различных средств микрoэкологического назначения. Для сохранения и восстановления микробной экологии человека используется широкий набор микрoэкологических средств (пробиотики, симбиотики, комбиотики, пребиотики, синбиотики, вириобиотики, включая фагобиотики, а также генно-инженерные пробиотики и метабиотики) и практикуется трансплантация микробиоты толстого кишечника. Наиболее популярными до настоящего времени являются разнообразные по составу пробиотики, пребиотики, синбиотики и метабиотики [5].

Пробиотики и метабиотики

Термин «пробиотики» впервые предложен немецким нутрициологом Вернером Коллатом в 1950-е годы. Согласно терминологии Всемирной организации здравоохранения [10], пробиотики суть «живые микроорганизмы, которые, будучи примененными в адекватных количествах, улучшают здоровье организма-хозяина». Пробиотики поступают на рынок в форме лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище, продуктов питания на основе живых организмов. Необходимо отметить, что кроме живых пробиотических культур, профилактическое и лечебное воздействие на организм оказывают мертвые клетки пробиотических микроорганизмов, их клеточные фрагменты, а также метаболиты и сигнальные молекулы. Перечень пробиотических средств, изготавливаемых на основе живых микроорганизмов и используемых для восстановления микробной экологии человека, включает в себя и другие термины [1, 5]:

- 1) симбиотики — пробиотики из двух или более штаммов пробиотических микроорганизмов с взаимодополняющим (синергидным) действием: например, коммерческий препарат Бификол, содержащий штаммы *Bifidobacterium bifidum* + *Escherichia coli*;
- 2) синбиотики — комплексные продукты, содержащие пробиотические штаммы бактерий и стимулирующие их рост и развитие пребиотические

субстанции: например, препарат Биоаминолакт, содержащий бифидобактерии, *Enterococcus faecii* L-3 и растительный экстракт;

- 3) комбиотики — синбиотики, дополнительно обогащенные функциональными пищевыми добавками: например, витаминно-минеральными смесями, фенолсодержащими соединениями;
- 4) метабиотики (термин предложен около 10 лет тому назад) — «биологически активные соединения <...>, связанные с метаболической активностью симбиотических (пробиотических) микроорганизмов, потенциально способные <...> участвовать практически в любых физиологических процессах» [5].

Пробиотикам и перечисленным комбинированным и производным пробиотическим препаратам отводится немаловажная роль в реализации международной программы устойчивого развития (World Summit on Sustainable Development, Rio + 10) — обеспечение здоровья и физического благополучия людей (Good Health and Well-Being), принятой на конференции в Йоханнесбурге в 2002 г., и подвергнутой дальнейшей разработке в глобальном масштабе для целей устойчивого развития до 2030 г. В частности, пробиотики для реализации цели № 3 (SDG 3) должны помочь населению планеты избавиться от диареи, воспалительных заболеваний кишечника, различных детских недугов; надежды возлагают как на прокардиотические (например, *Lactobacillus acidophila*), так и на эукардиотические (дрожжи *Saccharomyces carlsbergensis*, мицелиальный гриб *Aspergillus niger*) пробиотики. Поскольку аллергические заболевания и многие другие аутоиммунные проблемы связаны с нарушениями в работе гуморальной иммунной системы (Th-2 ветви иммунитета), пробиотическим штаммам лактобацилл и бифидобактерий отводится существенная роль в нормализации функционирования как этой ветви, так и всей иммунной системы [11].

Остановимся на важнейших функциях **пробиотиков**.

1. Пробиотики способствуют оптимизации качественного и количественного состава и стабильности микробиоты желудочно-кишечного тракта, подавляют вредоносную микробиоту, конкурируя за экологические ниши в организме хозяина, за питательные вещества и факторы роста, в том числе путем выработки антимикробных соединений (короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины и их аналоги, перекись водорода, окись азота и др.) [1, 5]. «Наличие в кишечнике таких бактерий, как *Bifido-*

bacterium infantis 35624 и *Lactobacillus salivarius* UCC118, способствует усилению иммуногенных ответов организма на воздействие патогенных факторов» [12]. Ингибиторное действие на патогены *Salmonella typhimurium* и *Clostridioides (Clostridium) difficile* проявляют пробиотические штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, а также дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* штамма 905, что связано с выработкой этими пробиотиками короткоцепочечных жирных кислот, в том числе муравьиной, уксусной и молочной [13, 14]. Подавление развития патогенов пробиотиками также связано со способностью повышать проницаемость их мембран и окислять сульфгидрильные группы их липидов [15]. Животноводческие корма, ферментированные пробиотическими бактериями рода *Lactobacillus*, повышают у свиней устойчивость к заражению свиным гриппом [16].

2. Образующие пробиотиками низкомолекулярные соединения также нейтрализуют токсины и вредные для организма-хозяина метаболиты, выводя из строя специфичные для патогенов системы коммуникации, включая «чувство кворума» (quorum sensing)¹. Следует подчеркнуть, что, подавляя патогенную микробиоту, пробиотики в противоположность антибиотикам не нарушают функционирование симбиотической микробиоты желудочно-кишечного тракта [17].
3. Пробиотики образуют низкомолекулярные питательные вещества, антиоксиданты, факторы роста, различные ферменты и прочие биологически активные соединения, которые влияют на водно-солевой, липидный, аминокислотный и энергетический метаболизм, окислительно-восстановительный баланс на локальном (кишечном) и системном (весь организм) уровне, на развитие и функционирование периферической и центральной нервной системы; осуществляют эпигеномный контроль над экспрессией «хозяйских» генов; модулируют системные врожденные и приобретенные иммунные реакции; нейтрализуют токсические соединения [1, 5].
4. Пробиотики обладают антиканцерогенным эффектом. В частности, штамм *Lactobacillus fermentum* NCIMB 5221 подавляет рост раковых клеток в толстом кишечнике и одновременно

¹ Функция «чувства кворума» — координировать поведение или взаимодействие между бактериями одного вида или штамма в зависимости от плотности их популяции.

- стимулирует рост нормальных эпителиальных клеток [15]; пробиотические штаммы лактобацилл также вырабатывают противовоспалительный интерлейкин 10 и влияют на созревание дендритных клеток иммунной системы [17].
5. Пробиотики характеризуются антиаллергическим, антидиабетическим и противовоспалительным действием. Например, пробиотический штамм *Lactobacillus plantarum* 06CC2 в эксперименте облегчал симптомы аллергии у мышей после введения им аллергена (овальбумина), уменьшая содержание в организме специфичного к овальбумину иммуноглобулина Е и общее количество этого участвующего в аллергической реакции иммуноглобулина. Одновременно в селезенке мыши под воздействием пробиотика увеличивались концентрации антиаллергических факторов интерлейкина 4 и гамма-интерферона [15]. Введение в организм пробиотических бифидо- и лактобактерий приводило к повышению утреннего содержания мелатонина в слюне, при этом достигалось облегчение синдрома раздраженной толстой кишки [18].
 6. Пробиотики способствуют нормализации обмена веществ и борьбе с избыточным весом и ожирением (метаболическим синдромом). С другой стороны, пробиотики можно рассматривать и как средство борьбы с патологией противоположного типа — анорексией, истощением. В экспериментальных исследованиях установлено, что пробиотики способствуют нормализации состояния организма грызунов после периода голодания [6].
 7. С пробиотиками связаны и надежды на борьбу с прогрессирующими симптомами старения; об этом в свое время писал еще И. И. Мечников в «Этюдах оптимизма». Ивашкин В.Т. и Ивашкин К.В. указывали, что «Введение стареющим субъектам пробиотиков сопровождается увеличением в микробиоте концентрации *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Lactobacillus* <...>, при этом наблюдается элиминация возрастного когнитивного дефицита, по крайней мере частичная» [12].
 8. Некоторые пробиотики обладают выраженным болеутоляющим действием; в частности, это установлено в отношении абдоминальных болевых ощущений. Болеутоляющее действие пробиотиков достигает уровня анальгезии (утраты болевой чувствительности), что связывается со способностью представителей лактобацилл, в частности *Lactobacillus acidophilus*, индуцировать экспрессию μ -опиатных («морфиновых») и каннабиоидных рецепторов в кишечном эпителии [19].
 9. Симбиотическая микробиота, включая пробиотики, может облегчать стресс; это характерно для представителей бифидобактерий и лактобацилл, входящих в состав кисломолочных продуктов. Потребление кисломолочных продуктов, содержащих клетки и метаболиты бифидобактерий и лактобацилл, улучшает здоровье и психику за счет коррекции нарушенной микробной экологии и оптимизации активности зон мозга, отвечающих за познавательные способности человека [20].
 10. Пробиотики, особенно в комбинации с пребиотиками, укрепляют иммунную систему и естественные барьеры организма — барьер между кишкой и кровотоком, а также гематоэнцефалический барьер, повышая экспрессию белков, участвующих в тесных контактах между клетками. Тем самым они способствуют преодолению мозговых нарушений и, соответственно, когнитивных и поведенческих расстройств [16].
- Следует подчеркнуть, что за полезный пробиотический эффект отвечают не какие-либо индивидуальные микробные вещества, а именно сложный комплекс низкомолекулярных соединений [5], которые продуцируются пробиотическими микроорганизмами либо «в готовом виде», либо в форме предшественников.
- Суммируя сказанное выше, можно сформулировать основные требования к пробиотическим микроорганизмам [5, 15, 21, 22]:
- они должны быть адаптированы и устойчивы к условиям желудочно-кишечного тракта и к характерным для него физико-химическим стрессам (низкие значения pH, высокий редокс-потенциал, высокое осмотическое давление);
 - должны быть способны к утилизации углеводов и иных присутствующих в желудочно-кишечном тракте субстратов;
 - клетки пробиотических бактерий должны закрепляться на слизистой оболочке кишки;
 - они должны подавлять развитие патогенных микроорганизмов и не передавать им гены устойчивости к антибиотикам и другим антимикробным препаратам;
 - пробиотические микроорганизмы должны улучшать здоровье потребителей, в том числе вырабатывая полезные для организма-хозяина и его микробиоты низкомолекулярные соединения (аутоиндукторы, хемокины, эффекторы, субстраты, ферменты, кофакторы, метаболиты, сигнальные молекулы, включая (гисто)гормоны и нейромедиаторы).

К перечисленным характеристикам прибавляются ценные свойства, особенно присущие пробиотикам нового поколения, а именно: антиоксидантная активность (элиминация радикальных форм кислорода), противовоспалительное действие, антимутагенный эффект (стабилизация генома хозяина и его микробиома), позитивное влияние на психический статус индивида [1, 5].

Одним из потенциально важных видов пробиотических препаратов являются аутопробиотики. Они представляют собой длительно сохраняемые в глубокомороженном состоянии компоненты микробиоты индивида, которые в дальнейшем могут быть введены в его организм с целью, например, борьбы с дисбиозом или омолаживания организма.

В то же время есть и критические замечания в адрес многих пробиотиков. Например, ставятся вопросы, как могут пробиотики, вводимые в организм с пищей в количестве нескольких грамм, влиять на состояние кишечной микробиоты, суммарный вес которой, как уже указывалось, достигает 1–2 кг? Не будут ли введенные в организм бактерии (или иные микроорганизмы) вызывать иммунный ответ и аллергическую реакцию? Известно также, что низкомолекулярные продукты пробиотических микроорганизмов (в том числе токсического действия, например токсичные биогенные амины или радикальные формы кислорода) и сами их клетки из желудочно-кишечного тракта часто транслоцируются в различные органы и системы организма-хозяина. Такая транслокация может рассматриваться как положительный фактор, способствующий системному эффекту пробиотиков, но в то же время создается риск неожиданной трансформации пробиотических штаммов в патогенные бактерии. Описаны случаи эндокардита, пневмонии, кишечных абсцессов, менингита, урологических инфекций и сепсиса, вызванных пробиотическими лактобактериями и бифидобактериями у людей с дефектами иммунной системы или на фоне применения антибиотиков [5].

В качестве альтернативы традиционным пробиотикам предложены различные **пребиотики**: пищевые волокна и другие соединения, селективно стимулирующие рост и/или активность одного или ограниченного количества представителей рода(ов)/вида(ов) в кишечной микробиоте, которые оказывают позитивные эффекты на организм хозяина. К настоящему времени спектр пребиотиков достиг внушительных размеров и включает несколько десятков спиртов, олигосахаридов, полисахаридов, ферментов, пептидов, растительных и микробных экстрактов и других соединений.

Объемы их производства достигли сотен тысяч тонн ежегодно [5].

Остановимся подробнее на **метабиотиках**: под этим термином понимают микроэкологические средства, направленные на сохранение и восстановление состава и функций симбиотической микробиоты человека, животных и растений. Метабиотики создаются на основе водорастворимых компонентов клеток, метаболитов и сигнальных молекул, секретируемых или высвобождаемых при разрушении микробных клеток известных или потенциальных пробиотических штаммов микроорганизмов. Есть также синтетические (и/или полусинтетические) метабиотики, которые сконструированы как аналоги или улучшенные копии природных биологически активных соединений, образуемых симбиотическими микроорганизмами. К термину «метабиотики», по существу, близок по значению встречающийся в литературе термин «постбиотики», обозначающий «бактериальные продукты», которые «в отсутствии жизнеспособных» микробных клеток «могут иметь сходное» с ними действие на «сигнальные пути и различные барьерные функции» в организме, например бактериоцины, органические кислоты, этанол, диацетил [5, 15]. Примерами метабиотиков являются убитые нагреванием клетки пробиотических бактерий; микробный полисахарид А, образуемый *Bacteroides fragilis*, который модулирует функцию иммунной системы и защищает в эксперименте мышь от колита, вызванного *Helicobacter hepaticus*; препарат Скелетон Р-СWS (часть клеточной стенки *Propionibacterium acne*), который активирует цитотоксическую активность макрофагов и тем самым вызывает противоопухолевый эффект. На российском рынке известным метабиотиком является Бактистатин, представляющий безмикробный центрифугат *Bacillus subtilis* № 3, а также Хилак форте, включающий в себя метаболитические продукты *E. coli* DSM 4087, *Enterococcus faecalis* DSM 4086, *L. acidophilus* DSM 4149, *Lactobacillus helveticus* DSM 4183; в состав Хилак форте входят летучие жирные кислоты и лактат. Препарат помогает восстанавливать состав и функции микробиоты желудочно-кишечного тракта [5, 15].

Метабиотики имеют известную химическую структуру, и их применение позволяет оптимизировать специфические для организма эпигенетические, физиологические, регуляторные, метаболитические и/или поведенческие реакции, связанные с активностью индигенной микробиоты хозяина. Эта новая группа микроэкологических средств по своим лечебно-профилактическим свойствам должна быть равной или превышать эффективность пробиоти-

ков первого поколения, но более безопасна по сравнению с традиционными пробиотиками. Мишенями для микробных биоактивных соединений в организме млекопитающих могут быть метагеном и метаэпигеном эукариотических и микробных клеток, эпигенетический контроль экспрессии генов и посттрансляционная модификация генных продуктов, внутри- и межклеточный обмен информацией среди микробных популяций и между хозяином и его симбиотической микробиотой, в том числе quorum sensing-регуляция, метаболические и поведенческие реакции, рост и развитие суперорганизма и его здоровье в целом. Внедрение концепции «Метабиотики» в практику позволит включить в биотехнологию не только штаммы, относящиеся к традиционным пробиотическим видам (бифидобактерии, лактобациллы, стрептококки, лейконостоки, педиококки, пропионибактерии, кишечные палочки, энтерококки, бациллы, сахаромикеты и другие, более редкие, виды пробиотических микроорганизмов), но и десятки и сотни штаммов принадлежащих другим видам доминирующих филов симбиотических микроорганизмов (*Bacteroides*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Archae*) [1, 5].

Психобиотики

Среди пробиотиков выделяется подгруппа, которая обозначается в литературе как психобиотики — «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах улучшают здоровье пациентов с психиатрическими проблемами» [19]. «Растущий объем данных свидетельствует о том, что пробиотики могут влиять на мозг и поведение и, что особенно примечательно, на настроение и познавательные способности, как в эксперименте, так и в клинической обстановке» [23]. Учитывая данные «о способности определенных низкомолекулярных соединений, образуемых симбиотическими (пробиотическими) микроорганизмами, модифицировать поведенческие реакции человека и животных» [5], мы можем обозначать соответствующие микробные продукты как **метапсихобиотики** [1]. Свойствами метапсихобиотика обладают, например, липополисахариды *Bifidobacterium breve* 2003, которые индуцируют синтез клетками кишечного эпителия веществ, модулирующих передачу сигналов афферентными (посылающими импульсы в мозг) аксонами нервных клеток [3].

В опытах с лабораторными животными установлено, что психобиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* JB1, действуя через ГАМК-зависимую систему в мозгу, подавлял тревожное поведение мы-

шей в сложном лабиринте и в опытах на открытом освещенном поле, а также депрессивное состояние в опытах с форсированным плаванием мышей [9, 24]; ваготомия (перерезание блуждающего нерва, связывающего энтерическую нервную систему с мозгом) прекращала воздействие психобиотика. Комбинация *Bifidobacterium longum* 1714 + *B. breve* 1205 подавляла тревожное поведение мышей наподобие анксиолитического² препарата эсциталопрама [25].

В другой работе анксиолитический эффект на мышей оказывал пробиотик/психобиотик *B. longum* NC3001: эффект зависел от блуждающего нерва и прекращался при его перерезании; пробиотический штамм *L. rhamnosus* NCC4007 не вызывал снижения тревожности. От функции блуждающего нерва зависело воздействие штамма *L. rhamnosus* JB1 на «робких» мышей линии BALB/c: данный психобиотик усиливал у мышей исследовательское поведение в лабиринте, предотвращал напоминающее отчаяние состояние в эксперименте, где мышей заставляли плавать. В гиппокампе мозга повышалась, а в префронтальной коре и миндалине снижалась транскрипция генов рецепторов GABA_{Aα2} к нейротрансмиттеру γ-аминомасляной кислоте (ГАМК) [26–28]. Был сделан практически значимый вывод о возможности использования подобных микроорганизмов для терапии связанных со стрессом психических нарушений, включая избыточную тревожность и депрессию [27].

Введение *L. rhamnosus* нормализовало тревожное поведение мышей, вызванное заражением паразитом *Trichuris muris*, а введение *B. longum* — аналогичное поведение у мышей, у которых вызывали экспериментальный колит воздействием натрий-сульфата декстрана [26, 29].

Введение штамма *L. plantarum* PS128 в организм безмикробных мышей повышало их двигательную активность, снижало тревожность при поведении в усложненном лабиринте, а также увеличивало содержание нейротрансмиттеров дофамина и серотонина в полосатом теле мозга [30]. Психобиотические штаммы *L. helveticus* R0052 и *B. longum* R0175 облегчают тревожное поведение у крыс при электрошоке.

Стресс, вызванный у крыс длительным удерживанием в неподвижном состоянии, ведет к депрессивному поведению в эксперименте, что сопровождается дисбиозом желудочно-кишечного тракта. В этой модели пробиотический штамм *L. helveticus* NS8 облегчает симптомы депрессивного состояния наравне с антидепрессантом циталопрамом и, в отличие

² Препарат, снимающий тревожное состояние.

от него, также восстанавливает нарушенную микробиоту [16]. Депрессивное поведение крысят и состояние стресса при отлучении от матери, проявляемые в тесте форсированного плавания³, облегчаются при введении в организм крысят *B. infantis* [31]. Этот психобиотик повышал у крыс в крови уровень триптофана, предшественника серотонина [3], и с этим, вероятно, связан его антидепрессантный эффект: депрессия часто связана со сниженной активностью серотонинергических (зависимых от серотонина) зон мозга. Введение *B. infantis* в организм стрессированных отлучением от матери крысят возвращает к норме сниженный стрессом уровень норадреналина в мозгу [31–33]. Психобиотические штаммы влияют также на память и способность к обучению [23, 25].

Улучшение состава микробиоты желудочно-кишечного тракта введением пробиотиков в модельных опытах с животными уменьшает как воспалительные изменения в кишечнике, так и психические нарушения у мышей с подобным аутизму психическим состоянием.

Нормализация микробиоты с использованием бифидобактерий снижает риск возникновения разнообразных нарушений нервно-психической деятельности и стресса. Так, назначение *B. infantis* безмикробным мышам в раннем возрасте ослабляло до нормального уровня их реакцию на стресс [34].

Штамм *Lactobacillus paracasei* NCC2461 нормализовал состав кишечной микробиоты и снизил до нормального уровня болевую чувствительность толстого кишечника⁴ у мышей линии NIH Swiss, у которых микробиота была нарушена, а чувствительность кишечника интенсифицирована (гиперальгезия) воздействием антибиотиков; этот же психобиотик облегчал болевые ощущения у крысят при гиперальгезии кишечника, наблюдаемой при стрессе, вызванном отлучением от матери. Психобиотик *Lactobacillus farciminius* облегчал симптомы стрессиндуцированной гиперальгезии и нормализовал уровни активности нейронов в крестцовой части спинного мозга, паравентрикулярном ядре гипоталамуса и медиальном ядре миндалины мозга; снижение болевой чувствительности кишечника наблюдали также под влиянием *Lactobacillus reuteri*: этот психобиотик облегчал болевые ощущения при растяжении желудка у крыс.

³ Крыс бросают в воду и измеряют время неподвижности перед началом активного плавания — стресс приводит к удлинению этого времени.

⁴ Болевую чувствительность оценивали по степени реакции животных на растяжение прямой кишки и вышележащих отделов толстого кишечника.

Психобиотик *L. acidophilus* NCFM индуцировал экспрессию генов опиоидных и каннабиодных рецепторов (связанных с ослаблением болевой чувствительности) в кишечном эпителии, вызывая анальгезию у крыс [35].

У детенышей самок мышей, получавших обогащенную жирами диету, наблюдались дефекты социального поведения, дисбиоз желудочно-кишечного тракта и снижение числа окситоцинпродуцирующих нейронов гипоталамуса; все нарушения предотвращались введением в организм этих мышат психобиотика *L. reuteri* [36].

Известно, что психобиотики улучшают функционирование важной для реагирования на стресс оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники, которое нарушается при дисбиозах и у безмикробных животных.

У человека применение комбинаций пробиотиков уменьшает тревожность и облегчает депрессию [29]. Прием препаратов пробиотиков/психобиотиков (например, вида *L. casei*) больными с синдромом хронической усталости и синдромом раздраженной толстой кишки снижало у них тревожность, ослабляло симптомы стресса. У больных синдромом хронической усталости, кроме ослабления тревожности, наблюдали обогащение микробиоты желудочно-кишечного тракта лактобациллами и бифидобактериями под влиянием пробиотического штамма *L. casei* Shirota [37]. Психобиотик вида *B. infantis* облегчал болевые ощущения у больных синдромом раздраженного кишечника, у которых нормализовались сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов [38]. Психобиотическая комбинация штаммов *L. helveticus* и *B. longum* смягчала симптомы депрессии в периоде после инфаркта миокарда [23].

Психобиотики и молочные продукты на их основе улучшают настроение и повышают когнитивные (познавательные) способности, а также облегчают состояние тревоги и депрессию. В частности, упомянутый психобиотический штамм *L. rhamnosus* JB1 не только облегчал депрессию, но и улучшал память и способность к обучению [9]. Коктейль из культур *L. acidophilus*, *L. fermentum* и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* улучшал когнитивные способности и данные электроэнцефалограммы у больных, страдающих диабетом [23]. У здоровых добровольцев оральное введение комбинации штаммов *L. helveticus* B0052 и *B. longum* R0175 улучшало состояние при стрессе, вызванном психологическими факторами [15].

В эксперименте с людьми-испытуемыми было выявлено, что молочный продукт с *B. animalis* subsp.

lactis, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* и *L. lactis* subsp. *lactis* делает менее интенсивной реакцию мозга на эмоциональный стимул: отвечающие за восприятие эмоций структуры мозга при сканировании мозга методом fMRI были менее активированы в тесте на распознавание эмоций у предъявленных изображений лиц. Потребление психобиотиков также ослабляло чувство печали и агрессивность по опросам испытуемых [39]. Аналогичные результаты получены при четырехнедельном ежедневном употреблении комбинации пробиотических штаммов (*Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 и W58), после которого испытуемые, по данным анкетирования, в меньшей мере по сравнению с контрольной группой (получавшей плацебо) проявляли агрессивность, руминацию (длительные тягостные размышления) и другие негативные когнитивные реакции в ответ на неприятные психологические стимулы [40]. Трехнедельное применение молочно-го продукта с пробиотиком *L. casei* Shirota улучшало настроение пациентов, ранее демонстрировавших симптомы депрессии [41].

Как и в плане пробиотиков вообще, в отношении психобиотиков в литературе ставятся серьезные, до сих пор не решенные вопросы. Один из кардинальных вопросов, «действительно ли психобиотики (про- и пребиотики) могут повышать когнитивные функции? <...> Доказательств возможности их повышения у человека пока нет. Многочисленные данные, полученные в экспериментах на животных моделях, содержат доказательства улучшения обучаемости и памяти после потребления психобиотиков» [12]. Не может ли получиться так, что психобиотики в каких-то ситуациях окажут, наоборот, негативное влияние на мозг и психику употребляющих их людей? Очевидно, необходимы дальнейшие серьезные исследования пробиотиков и такой подгруппы, как психобиотики, несмотря на их существенный лечебный, профилактический и ноотропный (стимулирующий творческую мозговую деятельность) потенциал.

Закключение

Итак, выделяя различные низкомолекулярные сигнальные вещества и в то же время специфически реагируя на «хозяйские» сигналы, микроорганизмы постоянно взаимодействуют с нервной системой (включая головной мозг) и иммунной системой организма-хозяина, и этот постоянный диалог может как стабилизировать его соматическое и психическое состояние здоровья, так и вести к серьезным

нарушениям. Для нормализации столь существенного для человеческого организма взаимодействия по оси мозг–кишечник–микробиота служат пробиотики, включая психобиотики, прямо влияющие на психику и поведение человека.

Из представленных читателям данных очевидно, что современная микробиология вкупе с ее эндокринологическим и нейрофизиологическим значением должна стать составной частью современной **биополитики** [42]. Последняя включает в себя биологически фундированные технологии манипулирования человеческим поведением ради политических, коммерческих или военных целей. Здесь многое пока принадлежит будущему. Но уже становятся реальностью стратегии и технологии производства рецептур специализированных микробных культур, способных заселять кишечник и другие ниши организма человека и так или иначе влиять на его здоровье, психику, социальное поведение, политическую активность. С учетом целеориентированных пробиотиков и веществ, стимулирующих их развитие (соответствующих пребиотиков), можно, например, было бы предложить новые рецепты диет для политических лидеров. Можно прогнозировать, что для разных типов политиков (например, для лидеров демократического или авторитарного стиля) потребуются различные микробные рецептуры.

Авторы надеются, что данное направление биополитики окажется полезным и для миллионов простых граждан — тружеников истории, чье телесное и душевное здоровье, социальное поведение и политическая активность, как читатель смог убедиться, напрямую зависит от адекватного функционирования всего разнообразного сообщества наших микроскопических друзей.

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Авторы внесли равный существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и написание статьи, прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

Список литературы / References

1. Олескин А.В., Шендеров Б.А., Роговский В.С. Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов. — Москва: Изд-во МГУ, 2020. — 286 с. [Oleskin AV, Shenderov BA, Rogovskiy VS. *Sotsial'nost' mikroorganizmov i vzaimootnosheniya v sisteme mikirobiota-khozyain: rol' neyromediatorov*. Moscow: Izd-vo MGU; 2020. 286 p. (In Russ).]
2. Kaper JB, Sperandio V. Bacterial cell-to-cell signaling in the gastrointestinal tract. *Infect Immun*. 2005;73: 3197–3209. doi: 10.1128/IAI.73.6.3197-3209.2005.
3. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res*. 2015;63:1–9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.021.
4. Олескин А.В., Эль-Регистан Г.И., Шендеров Б.А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов // *Микробиология*. — 2016. — Т. 85. — № 1. — С. 1–24. [Oleskin AV, El'-Registan GI, Shenderov BA. Role of neuromediators in the functioning of the human microbiota: «Business talks» among microorganisms and the microbiota-host dialogue. *Microbiology (Mikrobiologiya)*. 2016;85(1):1–22. (In Russ).] doi: 10.7868/S0026365616010080.
5. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. *Метабиотики: вчера, сегодня, завтра*. — Санкт-Петербург: Крафт, 2017. — 79 с. [Shenderov BA, Sinitsa AV, Zakharchenko MM. *Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra*. Sankt Peterburg: Kraft; 2017. 79 p. (In Russ).]
6. Van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis: modulator of host metabolism and appetite. *J Nutr*. 2017;147:727–745. doi: 10.3945/jn.116.240481.
7. Bik EM, Ugalde JA, Cousins J, et al. Microbial biotransformations in the human distal gut. *Brit J Pharmacol*. 2018;175(24):4404–4414. doi: 10.1111/bph.14085.
8. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336: 1262–1267. doi: 10.1126/science.1223813.
9. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *Plos Pathogen*. 2013;9(11):1003726. doi: 10.1371/journal.ppat.1003726.
10. FAO/WHO. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutritional, Paper No. 85. Scientific Research Publishing Inc. All Rights Reserved; 2006. Available from: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers.aspx?referenceid=1757344>.
11. Akinsemolu AA. The role of microorganisms in achieving the sustainable development goals. *J Clean Prod*. 2018; 182:139–155. doi: 10.1016/j.jclepro.2018.02.081.
12. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2017. — Т. 27. — № 5. — С. 11–19. [Ivashkin VT, Ivashkin KV. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2017;27(5):11–19. (In Russ).] doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19.
13. Martins FS, Nardi RM, Arantes RM, et al. Scanning of yeasts as probiotics based on capacities to colonize the gastrointestinal tract and to protect against enteropathogenic challenge in mice. *J Gen Appl Microbiol*. 2005;51: 83–92. doi: 10.2323/jgam.51.83.
14. Tejero-Sariñena S, Barlow J, Costabile A, et al. Anti-pathogenic activity of probiotics against *Salmonella* Typhimurium and *Clostridium difficile* in anaerobic batch culture systems: is it due to synergies in probiotic mixtures or the specificity of single strains. *Anaerob*. 2013;24:60–65. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.09.011.
15. Kerry RG, Pradhan P, Samal D, et al. *Probiotics: the ultimate nutritional supplement*. In: J.K. Patra, G. Das, H.-S. Shin (ed.). *Microbial Biotechnology. V. 2. Application in Food and Pharmacology*. Singapore: Springer Nature Singapore Pte. Ltd.; 2018. Pp. 141–152. doi: 10.1007/978-981-10-7140-9_7.
16. Liang S, Wu X, Jin F. Gut-brain physiology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis. *Front Integr Neurosci*. 2018;12(33):1–24. doi: 10.3389/fnint.2018.00033.
17. Mishra M, Vishwakarma K, Singh J, et al. *Exploring the multifaceted role of microbes in pharmacology*. In: J.K. Patra, G. Das, H.-S. Shin (ed.). *Microbial Biotechnology. V. 2. Application in Food and Pharmacology*. Singapore: Springer Nature Singapore Pte. Ltd.; 2018. Pp. 319–329. doi: 10.1007/978-981-10-7140-9_7.
18. Mazzoli R, Pessione E. The neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling. *Front Microbiol*. 2016;7:1934. doi: 10.3389/fmicb.2016.01934.
19. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nature Rev Neurosci*. 2012;13:701–712. doi: 10.1038/nrn3346.
20. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2014;277:32–48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.
21. Anh NL. Health-promoting microbes in traditional Vietnamese fermented foods: a review. *Food Sci Human Wellness*. 2015;4:147–161. doi: 10.1016/j.fshw.2015.08.009.
22. Boddu RS, Divakar K. *Metagenomic insights into environmental microbiome and their application in food/pharmaceutical industry*. In: J.K. Patra, G. Das, H.-S. Shin (ed.). *Microbial Biotechnology. V. 2. Application in Food and Pharmacology*. Singapore: Springer Nature Singapore Pte. Ltd.; 2018. Pp. 23–38. doi: 10.1007/978-981-10-7140-9_7.
23. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26:78–91. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.002.

24. Bravo JA, Forsythe P, Chew V, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:16050–16055. doi: 10.1073/pnas.1102999108.
25. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):565–576. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.011.
26. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, et al. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:132–1139. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x.
27. Rohrscheib CE, Brownlie JC. Microorganisms that manipulate complex animal behaviours by affecting the host's nervous system. *Springer Sci Rev*. 2013;1:133–140. doi: 10.1007/s40362-013-0013-8.
28. Lyte M. *Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis*. In: M. Lyte, J.F. Cryan (eds.). *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York: Springer; 2014. Pp. 3–24. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_1.
29. Foster JA, Lyte M, Meyer E, Cryan JF. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(5):pyv114. doi: 10.1093/ijnp/pyv114.
30. We-Hsien L, Hsiao-Li C, Yen-Te H, et al. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to Lactobacillus plantarum PS 128 in germ-free mice. *Behaviour Brain Res*. 2016;298(1):202–209. doi: 10.1016/j.bbr.2015.10.046.
31. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effect of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170:1179–1188. doi: 10.5056/jnm16018.
32. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, et al. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry*. 2014;19:146–148. doi: 10.1038/mp.2013.65.
33. Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behavior. *Brain Behav Immun*. 2015;48:165–173. doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.004.
34. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28:1221–1238. doi: 10.1210/me.2014-1108.
35. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(5):405–413. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x.
36. Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, et al. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*. 2016;165:1762–1775. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.001.
37. Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogenesis*. 2009;1:6. doi: 10.1186/1757-4749-1-6.
38. Somit A, Peterson SA. (eds.). *Research in biopolitics*. Vol. 9. Biology and politics. The cutting edge. Bingley, UK: Emerald Group Publ. Ltd.; 2011. 255 p. doi: 10.1108/S2042-9940(2011)0000009005.
39. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterol*. 2013;144:1394–1401. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.043.
40. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, et al. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015;48:258–264. doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.003.
41. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(3):355–361. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602546.
42. Олескин А.В. Биополитика. Политический потенциал современной биологии. — М.: Научный мир, 2007. — 508 с. [Oleskin AV. Biopolitika. Politicheskii potentsial sovremennoy biologii. Moscow: Nauchnyy mir; 2007. 508 p. (In Russ).]

Информация об авторах

А. В. Олескин, д.биол.н., профессор [Alexander V. Oleskin, PhD, professor]; адрес: 119234, Россия, Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 12, Биологический факультет МГУ, кафедра общей экологии и гидробиологии; e-mail: aoleskin@rambler.ru, SPIN-код: 7781-7886
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6816-1615>

Б. А. Шендеров, д.м.н., профессор [Boris A. Shenderov, MD, PhD, professor]; e-mail: shenderof@yandex.ru, SPIN-код: 7566-7706
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3298-6508>