
ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.162;579.61

БАКТЕРИИ-ПРОБИОТИКИ В КОРРЕКЦИИ ПРИЗНАКОВ ДЕПРЕССИИ, ИХ АКТИВНЫЕ ГЕНЫ И БЕЛКИ

© 2021 г. Е. У. Полужикова¹, *, В. Н. Даниленко¹

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

*e-mail: epolu@vigg.ru

Поступила в редакцию 02.11.2020 г.

После доработки 07.12.2020 г.

Принята к публикации 21.12.2020 г.

Бактерии-пробиотики широко используются для профилактики и лечения воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и стимулирования иммунитета. В последнее десятилетие появилось много данных о положительном влиянии пробиотиков на течение нейродегенеративных и психических заболеваний. В кратком обзоре суммированы сведения о клинических исследованиях потенциальных пробиотиков-антидепрессантов, генах и белках их активных компонентов. Данные предварительных исследований на малых выборках свидетельствуют о том, что отдельные штаммы бактерий достоверно снижают проявление признаков депрессии по сравнению с плацебо, причем действие пробиотиков особенно выражено на группах людей с подтвержденным диагнозом депрессии. Сведения о генах/белках бактерий, определяющих их активность, разрозненны, однако они свидетельствуют о большом потенциале бактерий как источнике подобных метаболитов. Наиболее активными компонентами клеток являются секретируемые белки/пептиды и компоненты клеточных стенок. Сведения о таких генах могут быть использованы для поиска пробиотиков с определенными заданными свойствами.

Ключевые слова: пробиотики, психобиотики, метаболиты, гены, белки, депрессия.

DOI: 10.31857/S0016675821090095

Последние два десятилетия ознаменовались интенсивным изучением микробиоты человека — сообщества комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, находящихся в/на его теле и адаптированных в результате эволюции к совместному сосуществованию друг с другом и с макроорганизмом. Микробиота состоит из вирусов, архей, простейших, грибов и бактерий, представляющих наиболее многочисленную и изученную группу [1]. Наиболее разнообразной и многочисленной по составу и выполняемым функциям является микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2]. Бактерии кишечной микробиоты участвуют в метаболических процессах, прежде всего в метаболизме углеводов, а также белков, желчных солей, полифенолов; защищают организм человека от патогенов, поддерживают целостность кишечного барьера, синтезируют сотни биологически активных веществ (молочную и уксусную кислоты, перекись водорода, бактериоцины, короткоцепочечные жирные кислоты, витамины, белки, пептиды, компоненты клеточных стенок, нейроактивные соединения — гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), гистамин и другие), участвуют в формировании и функционировании иммунной системы и в функционировании

нервной и эндокринной систем [2–4]. Состав кишечной микробиоты является индикатором здоровья человека. Во многих исследованиях отмечена корреляция между составом микробиоты и различными заболеваниями человека [5, 6].

Накопление знаний о составе и функциях кишечной микробиоты человека привели к пониманию того, что определенные бактерии, обладающие полезными для здоровья человека свойствами, могут быть использованы в качестве лекарственных средств. Был введен термин пробиотик — живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают благоприятное воздействие на организм хозяина, человека или животных. Пионером в использовании пробиотиков является И.И. Мечников. В качестве пробиотиков используются бактерии родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Bacillus*, а также *Escherichia coli* M-17, *Saccharomyces boulardii* [7]. Показано профилактическое и лечебное действие пробиотиков при хронических воспалительных заболеваниях ЖКТ, заболеваниях метаболического синдрома и ряда других. Пробиотики, в отличие от лекарств, практически не имеют побочных эффектов [8]. Еще в начале широкого использования пробиотиков

было высказано предположение, что отдельные пробиотики могут быть использованы для дополнительного или альтернативного лечения при депрессии [9]. Позже был введен термин психобиотик [10, 11] и действительно показано во многих работах, что прием бактериальных препаратов оказывал положительный эффект при нейродегенеративных и психических заболеваниях, таких как депрессия, шизофрения, эпилепсия, ишемия мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, бессонница, расстройства аутистического спектра. Подавляющее большинство работ было сделано на моделях этих заболеваний у животных [12–14].

Депрессия – наиболее распространенное психическое расстройство, от которого страдает более 300 миллионов человек в мире [15]. Болезнь существенно снижает качество жизни пациентов, служит одной из наиболее частых причин суицида и относится к социально-значимым заболеваниям. Симптомы депрессии многочисленны, среди них можно выделить подавленное настроение, ангедонию, утомляемость, заторможенность, тревожное состояние. Считается, что заболевание депрессией сопровождается хроническим слабо выраженным воспалением, связанным с нарушением состава микробиоты, повышением проницаемости эпителия кишечника, нарушением иммунного статуса [16]. Лечение антидепрессантами дает эффект только у части больных и имеет побочные эффекты [17], поэтому важен поиск новых способов лечения депрессии, одним из которых является использование пробиотиков.

ОТБОР БАКТЕРИЙ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Первым этапом отбора штаммов потенциальных пробиотиков является оценка общих пробиотических свойств бактерий, которая обычно проводится *in vitro*. Штаммы отбираются по способности сохраняться в организме хозяина, выдерживать специфическую среду желудка (низкий pH, желудочный сок, пепсин) и кишечника (панкреатин и желчные кислоты). Определяется способность колонизировать эпителиальные клетки ЖКТ и подавлять рост патогенных бактерий. Устанавливается безопасность штаммов по отсутствию генов патогенности и устойчивости к антибиотикам, определяемой мобильными элементами; оценивается способность продуцировать активные внеклеточные метаболиты в результате синтеза (бактериоцины, органические кислоты, экзополисахариды и др.) и путем преобразования углеводов, белков и др. компонентов пищи (короткоцепочечные жирные кислоты, КЦЖК) и технические свойства (сохранение жизнеспособности в процессе производства и хранения лекарственных препаратов). Далее оцениваются специфические полезные свойства штаммов

(антидепрессивные, противовоспалительные, антиканцерогенные, иммуномодулирующие) *in vitro* на культурах клеток (если это возможно) и *in vivo* на моделях лабораторных животных. Завершающий и необходимый этап исследований – на людях-добровольцах [18].

Активность различных бактериальных штаммов как потенциальных антидепрессантов была показана в нескольких сотнях работ на лабораторных животных, крысах и мышах. В качестве потенциальных антидепрессантов были преимущественно использованы штаммы различных видов лактобацилл и бифидобактерий [19]. Активность на моделях животных демонстрировали лишь отдельные штаммы бактерий каждого вида, причем различные штаммы проявляли различные свойства [20]. Применение потенциальных антидепрессантов у животных в нормальных условиях и условиях стресса, а также у гнотобиотических животных, достоверно снижало проявление поведенческих признаков депрессии, тревоги и стресса (в тестах предпочтения сахарозы, вынужденного плавания, приподнятого крестообразного лабиринта, открытого поля и других), а также изменяло их физиологические характеристики. Изменения физиологических характеристик включали снижение уровня гормона стресса кортикостерона, а также адренкортикотропного гормона АСТН в плазме крови; увеличение уровня нейротрансмиттеров дофамина, серотонина и триптофана (предшественника серотонина) в разных отделах мозга, серотонина и триптофана – в сыворотке крови; изменение активности рецепторов ГАМК в различных отделах мозга; увеличение уровня нейротрофического фактора мозга BDNF в гиппокампе и сыворотке крови. Отмечали также снижение проявления маркеров воспаления – С-реактивного белка и липополисахаридов – в крови, снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IFN- γ , TNF- α) и увеличение уровня противовоспалительного IL-10 в плазме и селезенке, индукцию антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы в мозге и сыворотке крови, укрепление целостности кишечного и гематоэнцефалического барьеров и нормализация состава кишечной микробиоты [19].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОБИОТИКОВ-АНТИДЕПРЕССАНТОВ

К сожалению, данные, полученные на животных, не всегда могут быть воспроизведены на людях [21]. Поэтому принципиально важны результаты использования пробиотиков-антидепрессантов на людях. Существует несколько десятков работ, в которых показано положительное действие пробиотиков на симптомы депрессии, тревожности, стресса у людей в рандомизированных двойных

слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Численность людей в исследуемых группах максимально составляла 423 человека, чаще 30–100. Исследования проводились на различных когортах людей — на здоровых людях, на людях в условиях стресса, на больных депрессией/тревожным расстройством, получавших или не получавших антидепрессанты одновременно с пробиотиками. В качестве потенциальных пробиотиков-антидепрессантов были использованы различные штаммы лактобацилл (*L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), бифидобактерий (*B. longum*, *B. longuminfantis*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. animalis* subsp. *lactis*) и бактерий других родов (*Bacillus coagulans*, *Clostridium butyricum*, *Streptococcus thermophilus*). Пробиотики представляли собой различные монокультуры бактерий [22–30] или поликомпонентные смеси [31–38]. Кроме того, многие пробиотики содержали вспомогательные вещества (мальтодекстрин, крахмал,) и пребиотики (олигосахара, инулин), т.е. относились к синбиотикам. В ряде случаев именно синбиотик, но не пробиотик, проявлял антидепрессивные свойства [37]. Ежедневная доза пробиотика составляла обычно 10^9 – 10^{10} КОЕ, длительность приема от 3 до 24 нед. Использовались как капсулы, так и пробиотики в виде йогуртов [30].

Действие пробиотиков было различным, они вызывали либо только снижение проявления признаков депрессии, не тревожности [25, 26, 37], либо тревожности, но не депрессии [22, 30], либо обоих признаков [24, 28, 33, 38]. Как и в случае любых лекарственных препаратов, положительный эффект проявлялся не у всех членов исследуемой группы. Фактором, затрудняющим сравнение результатов работ, является различие используемых для оценки степени и динамики признаков тревожности и депрессии вербальных тестов. Даже в рамках одной работы получали различные результаты при использовании разных тестов [24]. Используемые пробиотики оказывали влияние не только на поведенческие симптомы депрессии и тревожности, но и на различные физиологические свойства людей. Во многих работах было отмечено изменение состава микробиоты [22, 24], снижение уровня гормона кортизола в слюне и плазме [23, 24, 29, 31, 38], снижение уровня маркеров воспаления и окислительного стресса [27, 29, 30, 34]. В отдельных работах отмечали увеличение в сыворотке крови фактора BDNF [37], увеличение нейронной активности префронтальной коры мозга [23], изменения активности районов мозга, связанных с депрессией [26], усиление серотонинового пути [29]. Многие из использованных пробиотиков были исследованы ранее и демонстрировали иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства при инфекциях верхних дыхательных путей и ЖКТ.

Действие одного и того же пробиотика было различно для различных когорт [22, 39]. Важно отметить, что достоверным являлся положительный эффект пробиотиков для группы пациентов с клинически доказанными симптомами депрессии [29, 30, 34–37], в том числе для больных, не восприимчивых к действию лекарств-антидепрессантов [28]. В ряде работ отмечен различный эффект действия пробиотика в зависимости от пола [25, 30] и возраста [29] испытуемых. После окончания приема пробиотика его действие на симптомы депрессии и тревожности могло либо сохраняться в течение нескольких недель [26], либо исчезать после окончания приема [23]. Нужно отметить, что ни в одной работе не было отмечено серьезных побочных эффектов использования пробиотиков.

В перечисленных работах использовались различные штаммы различных видов бактерий и исследовались они различными группами ученых. Поэтому трудно сравнивать эффективность данных пробиотиков. Только один из них, ProBio'Stick канадской компании Lallemand Health Solutions, был исследован в ряде работ. Он состоит из штаммов *L. helveticus* R0052 и *B. longum* R0175. В нескольких работах было показано, что пробиотик снижает показатели депрессии [31, 32, 35]; однако в работе Romijn et al. пробиотик не проявлял подобных свойств [40]. Возможно, это связано с тем, что были использованы различные группы испытуемых. Планируется большая по числу испытуемых людей и длительная (16 нед.) работа с этим препаратом на больных с диагнозом большое депрессивное расстройство [41].

В ряде обзоров был проведен метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, учитывались работы как с положительным, так и с отрицательным результатом. Перечислим только подобные обзоры последних двух лет: [42–47]. Данные всех метаанализов свидетельствуют, что пробиотики статистически значимо влияют на симптомы депрессии у людей по сравнению с плацебо. Суммируя результаты работ, можно сделать вывод, что действие пробиотиков крайне специфично и определяется как штаммом пробиотика, так и его мишенью. Активность проявляют только отдельные штаммы бактерий. В работе [46] авторы пришли к заключению, что использование пробиотиков статистически значимо улучшает состояние пациентов по шкале Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS), но не по опроснику Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Эффект действия пробиотиков зависит от многих характеристик исследуемых групп пациентов: наличия симптомов депрессии и других заболеваний, одновременного приема пребиотиков и антидепрессантов, пола и возраста испытуемых. Пробиотики действуют более эффективно на па-

циентов с заболеванием депрессией и тревожными расстройствами, чем на людей в стрессовых условиях [44] или с другими заболеваниями [42]. Эти данные могут быть косвенным свидетельством разной нозологии большого депрессивного расстройства и других депрессивных состояний. Отмечается, что терапия пробиотиками требует длительного лечения [43]. Общий вывод всех подобных работ: хотя метаанализ данных свидетельствует о том, что пробиотики способны оказывать антидепрессивное действие на людей, проделанные исследования являются предварительными; для широкого и систематического использования пробиотиков в комплексной профилактике и терапии депрессии требуется исследование эффективности пробиотиков на больших когортах людей, установление оптимальных доз и длительности применения, определение длительности полученного эффекта.

АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ БАКТЕРИЙ-ПРОБИОТИКОВ И ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИХ СИНТЕЗ ГЕНЫ

Наиболее важным направлением в исследовании пробиотиков является определение и выделение метаболитов, определяющих их активность. Идентификация таких метаболитов позволит определить механизм действия пробиотика, целенаправленно отбирать новые пробиотики и перейти к созданию более эффективных и безопасных т.н. метабиотиков — структурных компонентов, метаболитов и/или сигнальных молекул бактерий-пробиотиков с известной химической структурой, способных оптимизировать физиологические функции макроорганизма [48, 49].

Бактерии, используемые в качестве пробиотиков, способны синтезировать ряд нейроактивных соединений, которые потенциально могут участвовать в коммуникации с макроорганизмом — ГАМК, серотонин, дофамин, адреналин, норадреналин, гистамин [50–54]. Однако только для ГАМК было показано, что использование бактериальных штаммов, синтезирующих ГАМК, и продуктов их сбраживания оказывает положительный эффект на проявление признаков депрессии и тревожности у лабораторных животных [55–57]. Бактерии кишечной микробиоты могут синтезировать ГАМК тремя различными путями. Наиболее распространенным является путь декарбоксилирования глутамата (гены *gadABC*), реже встречаются пути метаболизма путресцина (гены *puuABCD* и *ygjG, ydcW*) [58].

В работе [59] антидепрессивный эффект штамма *L. reuteri* предположительно был связан с продукцией штаммом перекиси водорода и с ее ингибирующим действием на индолеамин-пиррол-2,3-диоксигеназу (IDO1) мышей. Перекись водорода образуется в клетках лактобацилл в ре-

зультате окисления NADH или пирувата и разложения активных форм кислорода, участвует в редокс-сигналикации [60] и окисляется пероксидазами; эти ферменты широко распространены среди лактобацилл и эффект продукции штаммом значительных количеств H_2O_2 определяется, вероятно, действием регуляторных механизмов.

Еще одним активным ферментом является карбоксиэстераза *B. breve* ATCC 15700 (WP_003829800.1, WP_003829196.1, WP_003828396.1, WP_003828023.1). Фермент превращает антидепрессант альбифлорин в бензойную кислоту, она проникает через гемато-энцефалический барьер, ингибирует в мозге оксидазу D-аминокислот (DAAO) и проявляет *in vivo* антидепрессивный эффект [61].

Бактерии кишечной микробиоты ферментируют углеводы, не перевариваемые организмом человека, в результате чего образуются КЦЖК (short chain fatty acids, SCFA), уксусная, пропионовая, масляная. В организме человека они проявляют противовоспалительную активность, в том числе уменьшают нейровоспалительные процессы, влияя на продукцию цитокинов, целостность кишечного барьера, дифференциацию Т-лимфоцитов [62]. Есть ряд косвенных свидетельств того, что КЦЖК могут быть активными метаболитами потенциальных пробиотиков-антидепрессантов. Мыши, находившиеся в условиях хронического стресса и получавшие пробиотик *L. plantarum* MTCC 9510, демонстрировали снижение признаков депрессивного поведения и увеличение количества КЦЖК в фекалиях [63]. Прием *Faecalibacterium prausnitzii* ATCC 27766 оказывал профилактический и терапевтический эффект на поведение крыс, находившихся в условиях стресса, и увеличивал содержание КЦЖК в слепой кишке [64]. *Clostridium butyricum* CGMCC 9831 на мышинной модели сосудистой деменции снижал проявление когнитивных и гистологических патологий и восстанавливал нормальный уровень масляной кислоты в фекалиях и мозге [65]. Однако не ясно, связано ли увеличение количества КЦЖК с активностью именно этих бактерий или они влияют на состав микробиоты и способствуют активизации других КЦЖК-продуцирующих бактерий. Ключевые ферменты, определяющие различные пути образования бутирата, — бутираткиназа или, альтернативно, бутирил-КоА-дегидрогеназа [66]. Для пропионата это ферменты лактоил-КоА-дегидратаза, пропиональдегиддегидрогеназа, метилмалонил-КоА-декарбоксилаза [67].

Как было сказано выше, депрессия сопровождается воспалительным процессом, и ряд потенциальных пробиотиков, снижающих симптомы депрессии, имеет иммуномодулирующие свойства. Эти факты позволяют предполагать, что бактериальные штаммы с иммуномодулирующими свой-

ствами могут иметь антидепрессивные свойства. Активные метаболиты бактерий, определяющие их иммуномодулирующие свойства, достаточно изучены [3]. К ним относятся секретируемые белки и пептиды:

белок 15 кДа *Faecalibacterium prausnitzii*, дающий начало семи различным активным пептидам [68];

Стр (серин-треониновый) пептид, представляющий из себя фрагмент секретируемого белка *L. plantarum* BMC12 и образующийся при действии кишечных протеаз [69];

секретируемые белки ряда штаммов *L. rhamnosus* и *L. casei* p75 и p40 – пептидазы клеточной стенки, содержащие CNAP и NlpC/p60 домены (гены *L. casei* BL23 LCABL_00230 и LCABL_02770) [70, 71];

секретируемый антиген A, SagA – NlpC/p60 пептидогликангидролаза *Enterococcus faecium* Com15, гидролизующая пептидогликановые фрагменты Lys-типа [72, 73];

секретируемый белок, не имеющий известных структурных доменов, кодируемый геном HMPREF0539_2242 *L. rhamnosus* LMS2-1 [74];

белок 32 кДа, кодируемый геном Amuc_1100 *Akkermansia muciniphila*, локализованный во внешней мембране и стабильный при температуре пастеризации [75];

лактоцепин, секретируемый белок *L. paracasei* LMGS-29188 из пробиотического препарата VSL#3, протеаза клеточной стенки [76];

серпин, ингибитор сериновой протеазы, продуцируемый штаммами *B. longum*, *B. breve*, *B. dentium* [77]. В штамме *B. longum* NCC2705 белок кодируется геном *BL0108* [78].

Бактерии, используемые в качестве пробиотиков, продуцируют ряд веществ, которые в организме человека являются нейромедиаторами. Из них иммуномодулирующее действие показано для ГАМК *L. brevis* BGZLS10-17 [79] и гистамина *L. reuteri* [80]. Бактерии образуют гистамин из гистидина с помощью гистидиндекарбоксилазы. У *L. reuteri* – это ген *hdcA*: HMPREF0535_RS02485 в штамме MM2-3 и HMPREF0536_11827 в штамме MM4-1A. Гистамин блокирует рецептор гистамина-2, но одновременно активирует рецептор гистамина-1 человека; однако последнее не вызывает воспалительной реакции, так как *L. reuteri* одновременно продуцируют диацилглицеринкиназу, метаболизирующую субстрат этого рецептора [81].

Важными иммуномодулирующими агентами бактериальных клеток являются компоненты клеточной стенки. У грамположительных бактерий, к которым принадлежит большинство бактерий, используемых в качестве пробиотиков, к ним относятся экзополисахариды (ЭПС), теихоевые кислоты, липопroteины. ЭПС представляют собой высо-

комолекулярные водорастворимые линейные или разветвленные полимеры, состоящие из повторяющихся единиц моно- или олигосахаридов. Иммуномодулирующая активность ЭПС показана во многих работах [82]. Активность ЭПС определяется их составом, физическими и химическими характеристиками [83], значительная иммуномодулирующая активность присуща только определенным ЭПС [84, 85]. Синтез ЭПС определяется многими генами, преимущественно локализованными в оперонах [86]. Из теихоевых кислот наиболее изучена иммуномодулирующая активность липотейхоевой кислоты (LTA), например у *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. gasseri* [87, 88]. Иммуномодулирующей активностью обладают и липопroteины/липopeптиды потенциальных пробиотиков (Lpp); они у грамположительных бактерий являются главными агонистами TLR2. Число генов, определяющих синтез липопroteинов, варьирует от вида к виду и составляет значительную часть генома, 1–3% всех генов конкретного штамма [89]. Важным является белок пролипопротеин-диацилглицерилтрансфераза (ген *lgt*), осуществляющая присоединение к белку липидной части (ген *lp_0755 L. plantarum* WCFS1) [90]. Компоненты клеточной стенки бактерий могут сохранять иммуномодулирующую активность и после термической инактивации бактерий [88].

Иммуномодулирующая активность бактерий может быть обусловлена их нуклеиновыми кислотами. Такую активность демонстрировали неметилованные CpG-мотивы бифидобактерий *B. longum* NCC2705, *B. adolescentis* ATCC 15703, *B. longum* subsp. *infantis* ATCC 15697, связывающиеся с TLR9 [91]; олигонуклеотиды штамма *L. casei* ATCC 27092, в частности TTTTGCCG, также взаимодействующие с TLR9 [92]; тотальная РНК и геномная ДНК фагоцитированных клеток *L. gasseri* OLL2809 [93].

Иммуномодулирующая активность показана не только для отдельных метаболитов и компонентов клеток потенциальных бактерий-пробиотиков, но и для внеклеточных везикул – секретируемых наноразмерных мембранных структур, содержащих различные молекулы и фрагменты структурных компонентов бактериальной клетки [94]. Так, внеклеточные везикулы штамма *L. plantarum* WCFS1 усиливали иммунный ответ при инфекции энтерококками на моделях нематоды и культуры клеток человека [95].

Данные об активных компонентах бактерий – потенциальных пробиотиков разрозненны и часто неполны. Однако они свидетельствуют о том, что активные компоненты бактериальных клеток многочисленны и разнообразны, при этом основными являются секретируемые белки/пептиды и компоненты клеточных стенок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования на небольших выборках свидетельствуют о том, что пробиотики способны достоверно снижать проявление признаков депрессии по сравнению с плацебо. Такая активность свойственна только определенным штаммам пробиотиков, обычно это виды лактобацилл и бифидобактерий. Действие пробиотиков различно в зависимости от используемого штамма и специфики исследуемой группы людей и наиболее выражено в группах с диагностированным заболеванием депрессией. Однако это предварительные данные, требующие проверки на больших выборках. Зарегистрированных препаратов такого типа на рынке нет.

Активные компоненты пробиотиков, определяющие их антидепрессивное действие, изучены крайне мало. Компоненты, определяющие их иммуномодулирующие свойства, исследованы в большей степени, однако эти сведения разрозненны и крайне фрагментарны. Основными активными компонентами являются секретируемые белки/пептиды и компоненты клеточных стенок. Разнообразие активных метаболитов, их мишеней и механизмов действия свидетельствует о большом потенциале метабиотиков как лекарственных средств, в том числе и для профилактики и лечения депрессии. Эти же данные позволяют предполагать, что свойства конкретного пробиотического штамма определяются не одним типом молекул, а их совокупностью. Идентификация белков/генов, определяющих продукцию активных метаболитов, может быть использована для поиска штаммов бактерий с нужными свойствами; есть примеры такого отбора штаммов. Так, штаммы *L. plantarum* и *B. adolescentis* – продуценты значительных количеств ГАМК были успешно использованы для снижения симптомов депрессии у мышей [56].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 20-14-00132.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G. et al. Current understanding of the human microbiome // Nat. Med. 2018. V. 24. P. 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
2. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota // Biochem. J. 2017. V. 474. P. 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
3. Delgado S., Sánchez B., Margolles A. et al. Molecules produced by probiotics and intestinal microorganisms with immunomodulatory activity // Nutrients. 2020. V. 12. № 2. e391. <https://doi.org/10.3390/nu12020391>
4. Олескин А.В., Шендеров Б.А., Роговский В.С. Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота–хозяин: роль нейромедиаторов. М.: Изд-во МГУ, 2020. 284 с.
5. Ding R.X., Goh W.R., Wu R.N. et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease // J. Food Drug. Anal. 2019. V. 27. № 3. P. 623–631. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.012>
6. Шендеров Б.А., Голубев В.Л., Данилов А.Б., Прищепа А.В. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания // Поликлиника. 2016. № 1-1. С. 7–13.
7. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. 2017. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english#Ref001>.
8. Novik G., Savich V. Beneficial microbiota. Probiotics and pharmaceutical products in functional nutrition and medicine // Microbes Infect. 2020. V. 22. № 1. P. 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.06.004>
9. Logan A.C., Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy // Med. Hypotheses. 2005. V. 64. № 3. P. 533–538. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.08.019>
10. Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. Psychobiotics: A novel class of psychotropic // Biol. Psychiatry. 2013. V. 74. № 10. P. 720–726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
11. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotics and psychobiotics: The role of microbial neurochemicals // Probiotics and Antimicrobial Proteins. 2019. V. 11. № 4. P. 1071–1085. <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09583-0>
12. Lou De Santis G., Kavvadia M., Abd Almajeed Abbaas Alwardat N. et al. Psychobiotics as integrative therapy for neuropsychiatric disorders with special emphasis on the microbiota-gut-brain axis // Biomedicine & Prevention Issues. 2017. V. 2. e111. <https://doi.org/10.19252/000000006F>
13. Cheng L.H., Liu Y.W., Wu C.C. et al. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders // J. Food. Drug. Anal. 2019. V. 27. № 3. P. 632–648. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002>
14. Marsova M., Poluektova E., Odorskaya M. et al. Protective effects of *Lactobacillus fermentum* U-21 against paraquat-induced oxidative stress in *Caenorhabditis elegans* and mouse models // World. J. Microbiol. Biotechnol. 2020. V. 36. e104. <https://doi.org/10.1007/s11274-020-02879-2>

15. *Smith K.* Mental health: a world of depression // *Nature*. 2014. V. 515(7526) P. 180–181.
<https://doi.org/10.1038/515180a>
16. *Carlessi A.S., Borba L.A., Zugno A.I. et al.* Gut microbiota-brain axis in depression: the role of neuroinflammation // *Eur. J. Neurosci*. 2019. V. 53. P. 231–235.
<https://doi.org/10.1111/ejn.14631>
17. *Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. 2018. V. 391(10128). P. 1357–1366.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
18. *De Melo Pereira G.V., de Oliveira Coelho B., Magalhães Júnior A.I.* How to select a probiotic? A review and update of methods and criteria // *Biotechnol. Adv.* 2018. V. 36. P. 2060–2076.
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.09.003>
19. *Yong S.J., Tong T., Chew J., Lim W.L.* Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential // *Front. Neurosci*. 2020. V. 13. e1361.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01361>
20. *Stenman L.K., Patterson E., Meunier J. et al.* Strain specific stress-modulating effects of candidate probiotics: A systematic screening in a mouse model of chronic restraint stress // *Behav. Brain. Res.* 2020. V. 379. e112376.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112376>
21. *Kelly J.R., Allen A.P., Temko A. et al.* Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects // *Brain. Behav. Immun.* 2017. V. 61. P. 50–59.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.018>
22. *Rao A.V., Basted A.C., Beaulne T.M. et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome // *Gut Pathog.* 2009. V. 1. № 1. e6.
<https://doi.org/10.1186/1757-4749-1-6>
23. *Allen A.P., Hutch W., Borre Y.E. et al.* *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers // *Transl. Psychiatry*. 2016. V. 6. e939.
<https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
24. *Sawada D., Kawai T., Nishida K. et al.* Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 improves mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course // *J. Funct. Foods*. 2017. V. 31. P. 188–197.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.01.042>
25. *Sanchez M., Darimont C., Panahi S. et al.* Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals // *Nutrients*. 2017. V. 9. № 3. e284.
<https://doi.org/10.3390/nu9030284>
26. *Pinto-Sanchez M.I., Hall G.B., Ghajar K. et al.* Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: A pilot study in patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2017. V. 153. № 2. P. 448–459. e8.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>
27. *Majeed M., Nagabhushanam K., Arumugam S. et al.* *Bacillus coagulans* MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: A randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study // *Food. Nutr. Res.* 2018. V. 62.
<https://doi.org/10.29219/fnr.v62.1218>
28. *Miyaoka T., Kanayama M., Wake R. et al.* *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as adjunctive therapy for treatment-resistant major depressive disorder: A prospective open-label trial // *Clin. Neuropharmacol.* 2018. V. 41. № 5. P. 151–155.
<https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000299>
29. *Chong H.X., Yusoff N.A.A., Hor Y.Y. et al.* *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Benef. Microbes*. 2019. V. 10. № 4. P. 355–373.
<https://doi.org/10.3920/BM2018.0135>
30. *Lew L.C., Hor Y.Y., Yusoff N.A.A. et al.* Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Clin. Nutr.* 2019. V. 38. № 5. P. 2053–2064.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.010>
31. *Messaoudi M., Lalonde R., Violle N. et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects // *Br. J. Nutr.* 2011. V. 105. № 5. P. 755–764.
<https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>
32. *Messaoudi M., Violle N., Bisson J.F. et al.* Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers // *Gut Microbes*. 2011. V. 2. № 4. P. 256–261.
<https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16108>
33. *Mohammadi A.A., Jazayeri S., Khosravi-Darani K. et al.* The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers // *Nutr. Neurosci.* 2016. V. 19. № 9. P. 387–395.
<https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023>
34. *Akkasheh G., Kashani-Poor Z., Tajabadi-Ebrahimi M. et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Nutrition*. 2016. V. 32. № 3. P. 315–320.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
35. *Kazemi A., Noorbala A.A., Azam K. et al.* Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial // *Clin. Nutr.* 2018. V. 38. № 2. P. 522–528.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
36. *Ghorbani Z., Nazari S., Etesam F. et al.* The effect of synbiotic as an adjuvant therapy to fluoxetine in moderate depression: A randomized multicenter trial //

- Arch. Neurosci. 2018. V. 5. e60507.
https://doi.org/10.5812/archneurosci.60507
37. Haghighat N., Rajabi S., Mohammadshahi M. Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor level, depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients: A randomized, double-blinded, clinical trial // Nutr. Neurosci. 2019. V. 4. P. 1–10.
https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1646975
 38. Venkataraman R., Madempudi R.S., Neelamraju J. et al. Effect of multi-strain probiotic formulation on students facing examination stress: A double-blind, placebo-controlled study // Probiotics Antimicrob. Prot. 2020.
https://doi.org/10.1007/s12602-020-09681-4
 39. Takada M., Nishida K., Kataoka-Kato A. et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models // Neurogastroenterol. Motil. 2016. V. 28. № 7. P. 1027–1036.
https://doi.org/10.1111/nmo.12804
 40. Romijn A.R., Rucklidge J.J., Kuijter R.G., Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression // Aust. N. Z. J. Psychiatry. 2017. V. 51. № 8. P. 810–821.
https://doi.org/10.1177/0004867416686694
 41. Wallace C.J.K., Foster J.A., Soares C.N., Milev R.V. The effects of probiotics on symptoms of depression: Protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial // Neuropsychobiology. 2020. V. 79. № 1. P. 108–116.
https://doi.org/10.1159/000496406
 42. Goh K.K., Liu Y.-W., Kuo P.-H. et al. Effect of probiotics on depressive symptoms: a meta-analysis of human studies // Psychiatry Res. 2019. V. 282. e112568.
https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112568
 43. Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // Neurosci. Biobehav. Rev. 2019. V. 102. P. 13–23.
https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023
 44. Chao L., Liu C., Suthawongwadee S. et al. Effects of probiotics on depressive or anxiety variables in healthy participants under stress conditions or with a depressive or anxiety // Front. Neurol. 2020. V. 11. e421.
https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00421
 45. Noonan S., Zaveri M., Macaninch E., Martyn K. Food & mood: A review of supplementary prebiotic and probiotic interventions in the treatment of anxiety and depression in adults // BMJ Nutrition, Prevention & Health. 2020. bmjnph-2019-000053.
https://doi.org/10.1136/bmjnp-2019-000053
 46. Amirani E., Milajerdi A., Mirzaei H. et al. The effects of probiotic supplementation on mental health, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Complement. Ther. Med. 2020. V. 49. e102361.
https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102361
 47. Sanada K., Nakajima S., Kurokawa S. et al. Gut microbiota and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis // J. Affect. Disord. 2020. V. 266. P. 1–13.
https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.102
 48. Shenderov B.A. Metabiotics: Novel idea or natural development of probiotic conception // Microb. Ecol. Health Dis. 2013. V. 24.
https://doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399
 49. Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метаббиотики: проблемы и перспективы // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2. № 3. С. 233–243.
https://doi.org/10.36425/rehab25811
 50. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics // Bioessays. 2011. V. 33. № 8. P. 574–581.
https://doi.org/10.1002/bies.201100024
 51. Oleskin A., Zhilenkova O., Shenderov B. et al. Lactic-acid bacteria supplement fermented dairy products with human behavior-modifying neuroactive compounds // J. Pharm. Nutr. Sci. 2014. V. 4. P. 199–206.
https://doi.org/10.6000/1927-5951.2014.04.03.5
 52. Yunes R.A., Poluektova E.U., Dyachkova M.S. et al. GABA production and structure of gadB/gadC genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota // Anaerobe. 2016. V. 42. P. 197–204.
https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.10.011
 53. Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы // Микробиология. 2017. Т. 86. № 1. С. 5–24.
https://doi.org/10.7868/S0026365617010050
 54. Oleskin A.V., Shenderov B.A., Rogovsky V.S. Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism // Probiotics and Antimicrobial Proteins. 2017. V. 9. № 3. P. 215–234.
https://doi.org/10.1007/s12602-017-9262-1
 55. Ko C.Y., Lin H.-T.V., Tsai G.J. Gamma-aminobutyric acid production in black soybean milk by *Lactobacillus brevis* FPA 3709 and the antidepressant effect of the fermented product on a forced swimming rat model // Progress Biochem. 2013. V. 48. № 4. P. 559–568.
https://doi.org/10.1016/j.procbio.2013.02.021
 56. Yunes R.A., Poluektova E.U., Vasileva E.V. et al. A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects // Probiotics Antimicrob. Proteins. 2020. V. 12. № 3. P. 973–979.
https://doi.org/10.1007/s12602-019-09601-1
 57. Yu L., Han X., Cen S. et al. Beneficial effect of GABA-rich fermented milk on insomnia involving regulation of gut microbiota // Microbiol. Res. 2020. V. 233. e126409.
https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126409
 58. Díez-Gutiérrez L., San Vicente L., Barrón L.J.R. et al. Gamma-aminobutyric acid and probiotics: multiple health benefits and their future in the global functional food and nutraceuticals market // J. Funct. Foods. 2020. V. 64. e103669.
https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103669

59. Marin I.A., Goertz J.E., Ren T. et al. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 43859. <https://doi.org/10.1038/srep43859>
60. Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress // Ann. Rev. Biochem. 2017. V. 86. № 1. P. 715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
61. Zhao Z.X., Fu J., Ma S.R. et al. Gut-brain axis metabolic pathway regulates antidepressant efficacy of aliflorin // Theranostics. 2018. V. 8. № 21. P. 5945–5959. <https://doi.org/10.7150/thno.28068>
62. Peirce J.M., Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety // J. Neurosci. Res. 2019. V. 10. P. 1223–1241. <https://doi.org/10.1002/jnr.24476>
63. Dhaliwal J., Singh D.P., Singh S. et al. *Lactobacillus plantarum* MTCC 9510 supplementation protects from chronic unpredictable and sleep deprivation-induced behaviour, biochemical and selected gut microbial aberrations in mice // J. Appl. Microbiol. 2018. V. 125. P. 257–269. <https://doi.org/10.1111/jam.13765>
64. Hao Z., Wang W., Guo R., Liu H. *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats // Psychoneuroendocrinology. 2019. V. 104. P. 132–142. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.025>
65. Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // Neurosci. Biobehav. Rev. 2019. V. 102. P. 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
66. Vital M., Howe A.C., Tiedje J.M. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data // mBio. 2014. V. 5. № 2. e00889–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.00889-14>
67. Reichardt N., Duncan S., Young P. et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota // ISME J. 2014. V. 8. P. 1323–1335. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.14>
68. Quevrain E., Maubert M.A., Michon C. et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease // Gut. 2016. V. 65. P. 415–425. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307649>
69. Al-Hassi H.O., Mann E.R., Sanchez B. et al. Altered human gut dendritic cell properties in ulcerative colitis are reversed by *Lactobacillus plantarum* extracellular encrypted peptide STp // Mol. Nutr. Food. Res. 2014. V. 58. № 5. P. 1132–1143. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300596>
70. Yan F., Cao H., Cover T.L. et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth // Gastroenterology. 2007. V. 132. № 2. P. 562–575. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.022>
71. Yan F., Polk D.B. Characterization of a probiotic-derived soluble protein which reveals a mechanism of preventive and treatment effects of probiotics on intestinal inflammatory diseases // Gut Microbes. 2012. V. 3. № 1. P. 25–28. <https://doi.org/10.4161/gmic.19245>
72. Rangan K.J., Pedicord V.A., Wang Y.C. et al. A secreted bacterial peptidoglycan hydrolase enhances tolerance to enteric pathogens // Science. 2016. V. 353. P. 1434–1437. <https://doi.org/10.1126/science.aaf3552>
73. Kim B., Wang Y.-C., Hespen C.W. et al. *Enterococcus faecium* secreted antigen A generates muropeptides to enhance host immunity and limit bacterial pathogenesis // eLife. 2019. V. 8. e45343. <https://doi.org/10.7554/eLife.45343>
74. Gao J., Li Y., Wan Y. et al. A novel postbiotic from *Lactobacillus rhamnosus* GG with a beneficial effect on intestinal barrier function // Front. Microbiol. 2019. V. 10. e477. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00477>
75. Plovier H., Everard A., Druart C. et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice // Nat. Med. 2017. V. 23. № 1. P. 107–113. <https://doi.org/10.1038/nm.4236>
76. von Schillde M.A., Hörmannspurger G., Weiher M. et al. Lactocypin secreted by *Lactobacillus* exerts anti-inflammatory effects by selectively degrading proinflammatory chemokines // Cell Host Microbe. 2012. V. 11. № 4. P. 387–396. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.02.006>
77. Alessandri G., Ossiprandi M.C., MacSharry J. et al. Bifidobacterial dialogue with Its human host and consequent modulation of the immune system // Front. Immunol. 2019. V. 10. e2348. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02348>
78. McCarville J.L., Dong J., Caminero A. et al. A commensal *Bifidobacterium longum* strain prevents gluten-related immunopathology in mice through expression of a serine protease inhibitor // Appl. Environ. Microbiol. 2017. V. 83. № 19. e01323–17. <https://doi.org/10.1128/AEM.01323-17>
79. Bajić S.S., Đokić J., Dinić M. et al. GABA potentiate the immunoregulatory effects of *Lactobacillus brevis* BGZLS10–17 via ATG5-dependent autophagy in vitro // Sci. Rep. 2020. V. 10. e1347. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58177-2>
80. Gao C., Major A., Rendon D. et al. Histamine H2 receptor-mediated suppression of intestinal inflammation by probiotic *Lactobacillus reuteri* // mBio. 2015. V. 6. № 6. e01358–15. <https://doi.org/10.1128/mBio.01358-15>
81. Ganesh B.P., Hall A., Ayyaswamy S. et al. Diacylglycerol kinase synthesized by commensal *Lactobacillus reuteri* diminishes protein kinase C phosphorylation and histamine-mediated signaling in the mammalian intestinal epithelium // Mucosal Immunol. 2018. V. 11. № 2. P. 380–393. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.58>
82. Saadat Y.R., Khosroushahi A.Y., Gargari B.P. A comprehensive review of anticancer, immunomodulatory and health beneficial effects of the lactic acid bacteria exopolysaccharides // Carbohydr. Polym. 2019. V. 217. P. 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.04.025>

83. Chen Y.-C., Wu Y.-J., Hu C.-Y. Monosaccharide composition influence and immunomodulatory effects of probiotic exopolysaccharides // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 133. P. 575–582.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.109>
84. Gorska S., Hermanova P., Ciekot J. et al. Chemical characterization and immunomodulatory properties of polysaccharides isolated from probiotic *Lactobacillus casei* LOCK 0919 // *Glycobiology*. 2017. V. 27. P. 275–277.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cww047>
85. Jeong D., Kim D.-H., Kang I.-B. et al. Characterization and antibacterial activity of a novel exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefiranofaciens* DN1 isolated from kefir // *Food Control*. 2017. V. 78. P. 436–442.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.02.033>
86. Deo D., Davray D., Kulkarni R. A diverse repertoire of exopolysaccharide biosynthesis gene clusters in *Lactobacillus* revealed by comparative analysis in 106 sequenced genomes // *Microorganisms*. 2019. V. 7. № 10. e444.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7100444>
87. Wang S., Ahmadi S., Nagpal R. et al. Lipoteichoic acid from the cell wall of a heat killed *Lactobacillus paracasei* D3-5 ameliorates aging-related leaky gut, inflammation and improves physical and cognitive functions: From *C. elegans* to mice // *Geroscience*. 2019. V. 42. № 1. P. 333–352.
<https://doi.org/10.1007/s11357-019-00137-4>
88. Kim Y., Park J.Y., Kim H., Chung D.K. Differential role of lipoteichoic acids isolated from *Staphylococcus aureus* and *Lactobacillus plantarum* on the aggravation and alleviation of atopic dermatitis // *Microb. Pathogen.* 2020. V. 147. e104360.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104360>
89. Nguyen M.T., Matsuo M., Niemann S. et al. Lipoproteins in gram-positive bacteria: abundance, function, fitness // *Front. Microbiol.* 2020. V. 11. e582582.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.582582>
90. Lee I.C., van Swam I.I., Boeren S. et al. Lipoproteins contribute to the anti-inflammatory capacity of *Lactobacillus plantarum* WCFS1 // *Front. Microbiol.* 2020. V. 11. e1822.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01822>
91. Menard O., Gafa V., Kapel N. et al. Characterization of immunostimulatory CpG-rich sequences from different *Bifidobacterium* species // *Appl. Environ. Microbiol.* 2010. V. 76. P. 2846–2855.
<https://doi.org/10.1128/AEM.01714-09>
92. Hiramatsu Y., Satho T., Hyakutake M. et al. The anti-inflammatory effects of a high-frequency oligodeoxynucleotide from the genomic DNA of *Lactobacillus casei* // *Int. Immunopharmacol.* 2014. V. 23. № 1. P. 139–147.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.08.013>
93. Onishi K., Mochizuki J., Sato A. et al. Total RNA and genomic DNA of *Lactobacillus gasseri* OLL2809 induce interleukin-12 production in the mouse macrophage cell line J774.1 via toll-like receptors 7 and 9 // *BMC Microbiol.* 2020. V. 20. e217.
<https://doi.org/10.1186/s12866-020-01900-w>
94. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М., Ткаченко Е.И. Внеклеточные везикулы (экзосомы) и их роль в биологии бактерий и реализации их патогенного потенциала // *Эксперим. и клинич. гастроэнтерология*. 2020. Т. 179. № 7. С. 118–130.
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-118-130>
95. Li M., Lee K., Hsu M. et al. *Lactobacillus*-derived extracellular vesicles enhance host immune responses against vancomycin-resistant enterococci // *BMC Microbiol.* 2017. V. 17. e66.
<https://doi.org/10.1186/s12866-017-0977-7>

Probiotic Bacteria in the Correction of Depression Symptoms, Their Active Genes and Proteins

E. U. Poluektova^{a,*} and V. N. Danilenko^a

^aVavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: epolu@vigg.ru

Probiotic bacteria are widely used to prevent and treat inflammatory diseases of the gastrointestinal tract due to their immunostimulating effects. In the last decade, many studies corroborated the hidden potential of probiotics in alleviating the symptoms of neurodegenerative and mental diseases. This review summarizes briefly the data on clinical studies of probiotics touted as potential antidepressants and focuses on genes and proteins accounting for the antidepressive effects. Preliminary results of small sample placebo-controlled studies indicate that certain strains of bacteria can significantly reduce symptoms of depression. Furthermore, the effects of probiotics is especially pronounced in groups of patients with a confirmed diagnosis of depression. Information concerning the genes and proteins of bacteria that account for the activity of probiotics is far from conclusive. Nevertheless, the identification of such bacterial products emphasizes the great potential of metabiotics. Secreted proteins, peptides and cell wall components are more likely to be involved in the communication with the host organism than other parts of the cell. Therefore, narrowing down the search for probiotics with specific and unique properties to these proteins and cell wall components can prove effective.

Keywords: probiotic, psychobiotics, metabiotics, genes, proteins, depression.