

MOKSLINĖ ATASKAITA

INTEGRAL BIOTICS® EASYMIND™



TURINYS

03 ŽARNYNO–SMEGENŲ AŠIS

A. NERVŲ SISTEMA

B. NEUROENDOKRININĖ SISTEMA

C. IMUNINĖ SISTEMA

D. METABOLIZMO KELIAS

07 KAIP VEIKIA EASYMIND™?

14 KLINIKINIAI EASYMIND™ TYRIMAI

19 SANTRAUKA

20 NUORODOS

NERVŲ SISTEMA

Mikrobiota veikia per enterinę nervų sistemą (ENS), kuri valdo virškinimo traktą ir nervo klajoklio aferentinius aksonus, kurie perduoda jutiminę informaciją iš vidaus organų į CNS. ENS yra didžiausias ir sudėtingiausias periferinės ir autonominės nervų sistemos padalinys. Jame yra daug įvairių tipų neuronų, kurių skaičius yra panašus į nugaros smegenų skaičių, ir daugybė neuromediatorių bei neuromoduliatorių, panašių į tuos, kurie yra centrinėje nervų sistemoje (CNS) (Sasselli ir kt., 2012). Tiek nervas klajoklis, tiek sisteminio triptofano lygio moduliavimas yra labai susiję su žarnyno mikrobiotos įtaka smegenims.

Bakterijos gali generuoti daug neuromediatorių ir neuromoduliatorių. Nustatyta, kad selektyvios psichobiotinių bakterijų kamienai gali gaminti serotoniną, dopaminą, acetilcholiną arba GABA (Barrett ir kt., 2012; Lyte, 2011; Matur, Eraslan, 2012). Psichobiotikai moduluoja opioidų ir kanabinoidų receptorių koncentracijas žarnyno epitelyje (Rousseaux ir kt., 2007). Galima įsivaizduoti, kad žarnyno spindyje išskiriami mikroorganizmų neuromediatoriai gali paskatinti epitelio ląsteles išleisti molekules, kurios savo ruožtu moduluoja nervinius signalus enterinėje nervų sistemoje, arba tiesiogiai veikia pirminius aferentinius aksonus (Forsythe, Kunze, 2012).

NEUROENDOKRININĖ SISTEMA

Endokriniame kelyje žarnyno mikrobiota vaidina pagrindinį vaidmenį kuriant ir reguliuojant pagumburio–hipofizės–antinksčių (PHA) ašį, kuri yra labai svarbi reakcijai į stresą, o endokrininės ląstelės išskiria neuromediatorius, reaguodamos į luminalinius dirgiklius, kurie veikia kaip keitikliai žarnyno–endokrininės sistemos–CNS kelyje (Rhee ir kt., 2009).

HPA ašis reguliuoja kortizolio sekreciją, kuri gali paveikti imunines ląsteles (įskaitant citokinų sekreciją) tiek lokaliai žarnyne, tiek sistemiškai. Kortizolis taip pat gali pakeisti žarnyno pralaidumą ir barjerinę funkciją bei pakeisti žarnyno mikrobiotos sudėtį (Cryan, Dinan, 2012).

Be to, kad keičiasi žarnyno mikrobiotos sudėtis, svarbu pažymėti, kad lėtinis stresas taip pat pažeidžia žarnyno barjerą, todėl jis tampa nesandarus ir padidina cirkuliuojančių imunomoduliuojančių bakterijų ląstelių sienelių komponentų, tokių kaip lipopolisacharidas, kiekį (Santos ir kt., 2001; Soderholm, Perdue, 2001). Šį poveikį gali panaikinti probiotikai (Ait-Belgnaoui ir kt., 2012; Zareie ir kt., 2006). Remiantis šiais duomenimis, tyrimai su žmonėmis rodo padidėjusį bakterijų patekimą į organizmą, pas turinčius su stresu susijusius psichikos sutrikimus, tokius kaip depresija (Maes ir kt., 2012).

Metodai, kurie buvo naudojami siekiant išsiaiškinti žarnyno mikrobiotos vaidmenį elgesiui ir pažinimui, apima gyvūnus, kuriuose nėra bakterijų (auginami steriliomis sąlygomis), arba gyvūnus, sergančius patogeninėmis bakterinėmis infekcijomis, ir gyvūnus, paveiktus probiotikų arba antibiotikų (Cryan, O'Mahony, 2011). Dauguma šių tyrimų pabrėžia mikrobiotos vaidmenį moduluojant atsaką į stresą ir su stresu susijusį elgesį, kuris yra svarbus psichikos sutrikimams, tokiems kaip nerimas ir depresija (Cryan, Dinan, 2012).

IMUNINĖ SISTEMA

Imunologinis kelias yra nepriklausomas mikrobiotos-žarnyno-CNS sąveikos mechanizmas. Imuniteto ir CNS ryšį tarpininkauja sisteminė imuninių faktorių cirkuliacija, kuri yra susijusi su neuropsichiatriniais sutrikimais, tokiais kaip depresija. Mikrobiota vaidina svarbų vaidmenį reguliuojant imuninę sistemą per priešuždegiminius mechanizmus, kurie gali neutralizuoti imuninės sistemos sukeltų CNS ligų simptomus (Berer, Krishnamoorthy, 2012). Žarnyno mikrobiota ir probiotikai gali pakeisti cirkuliuojančių citokinų kiekį, o tai gali turėti ryškų poveikį smegenų funkcijai (Cryan, Dinan, 2012).

Mikrobiota ir probiotikai gali turėti tiesioginį poveikį imuninei sistemai (Duerkop, Vaishnava, Hooper, 2009; Forsythe, Bienenstock, 2010). Iš tiesų, įgimta ir prisitaikanti imuninė sistema bendradarbiauja palaikydama homeostazę žarnyno šeimininko ir mikrobu sąsajos luminaliniame paviršiuje, o tai labai svarbu norint išlaikyti sveikatą (Duerkop ir kt., 2009). Imuninė sistema taip pat palaiko dvikryptį ryšį su CNS (Dantzer ir kt., 2008; Sternberg, 2006), todėl ji yra svarbi terpė perduodant bakterijų poveikį CNS. Be to, netiesioginis žarnyno mikrobiotos ir probiotikų poveikis įgimtai imuninei sistemai gali sukelti cirkuliuojančių priešuždegiminių ir priešuždegiminių citokinų lygius, kurie tiesiogiai veikia smegenų funkciją. (Cryan, Dinan, 2012).

METABOLINIS KELIAS

Žarnyno bakterijos moduliuoja įvairias šeimininko metaboles reakcijas, todėl susidaro metabolitai, tokie kaip antrinės tulžies rūgštys, cholinas ir trumpos grandinės riebalų rūgštys, kurios yra būtinos šeimininko sveikatai (Nicholson ir kt., 2012). Iš tiesų, sudėtingus angliavandenius, tokius kaip maistinės skaidulos, žarnyno mikroorganizmai gali virškinti ir vėliau fermentuoti gaubtinėje žarnoje į trumpos grandinės riebalų rūgštis, tokias kaip n-butiratas, acetatas ir propionatas, kurios, kaip žinoma, turi neuroaktyvių savybių ir gali veikti smegenis bei moduluoti elgesį. (Gundersen, Blendy, 2009; MacFabe ir kt., 2011; Thomas ir kt., 2012).

KAIP VEIKIA EASYMIND™?

Buvo įrodyta, kad probiotikai turi platesnį terapinį pritaikymą, nei manyta anksčiau.

Mikrobiotos produktai yra atsakingi už mikrobiotos-žarnyno-CNS sąvaiką. Kai kurios bakterijų padermės gali išskirti skirtingus neuromediatorius, reikalingus daugeliui psichologinių procesų reguliuoti. Buvo įrodyta, kad Integral Biotics „EasyMind™“ esančios bakterijos gali gaminti: GABA, dopaminą arba acetilcholiną, kurie gali padėti pacientams, kenčiantiems nuo psichikos ligų, tokių kaip depresija ar nerimas.

➔ GABA (γ - aminobutirinė rūgštis) yra pagrindinis slopinantis neuromediatorius CNS ir atlieka pagrindinį vaidmenį reguliuojant daugelį fiziologinių ir psichologinių procesų. Centrinės gamma-aminobutirinės sistemos disfunkcija jau seniai siejama su nerimo sutrikimais (Lydiard, 2003; Möhler, 2012; Nemeroff, 2003; Nutt, Malizia, 2001). GABA, kaip nerimo ir depresijos patogenezės dalis, yra atsakinga už daugelį šių sutrikimų simptomų (Kalueff, Nutt, 2007). GABA-erginės sistemos aktyvinimas gyvūnams ir žmonėms turi ir anksiolitinį, ir antidepresinį poveikį. Priešingai, sumažėjęs GABA-erginis aktyvumas nuolat koreliuoja su nerimu ir depresija. Kartu tai aiškiai parodo pagrindinį GABA vaidmenį abiejose psichopatologijose ir rodo, kad produktai, veikiantys GABA-A receptorius, gali būti naudingi gydant nerimą ir depresiją. (Kalueff, Nutt, 2007).

➔ Dopaminas yra plataus veikimo neuromediatorius, galintis sukelti įvairių sveikatos problemų, jei jo kiekis yra per didelis arba per mažas (Worley, 2017). Kai kurios gyvybiškai svarbios funkcijos, kurias atlieka dopaminas, yra judėjimas, atmintis, malonumas, dėmesys, nuotaika, miegas, elgesys ir pažinimas, taip pat prolaktino lygio reguliavimas. (Calabresi ir kt., 2007).

Neįprastai mažas šio neuromediatoriaus kiekis yra susijęs su dėmesio stoka, netvarkingu mąstymu, prasta koncentracija, depresija. Pagal tai pastebėta, kad mažesnis dopamino kiekis yra susijęs su dėmesio deficito hiperaktyvumo sutrikimo (ADHD) simptomais (Wu ir kt., 2012).

Nauji duomenys taip pat susiejo dopamino sistemos sutrikimą su depresijos patofiziologija (Chaudhury ir kt., 2013). Serotoninas tradiciškai buvo pernešėjas, susijęs su depresija, remiantis farmakologiniais antidepresantų, nukreiptų į serotonino sistemą arba serotonino išsekvojimą CNS, tyrimais. Tačiau daugelis depresijos simptomų, tokių kaip anhedonija ir motyvacijos stoka, buvo nuosekliau siejami su dopamino sistemos sutrikimais (Eschel ir kt., 2016; Grace, 2016; Pandit ir kt., 2016). Buvo nustatyta, kad dopamino išsekvojimas taip pat sukeltų į nerimą panašų elgesį (DeGroot ir kt., 2020).



Acetilcholinai yra neuromediatorius, randamas centrinėje ir periferinėje nervų sistemose. Acetilcholinai atlieka daugybę funkcijų organizme. Jį galima rasti visuose motoriniuose neuronuose, kur jis skatina raumenis susitraukti (Sam, Bordoni, 2021). Nuo skrandžio judesių iki akies mirksėjimo, visi kūno judesiai yra susiję su šio svarbaus neuromediatoriaus veikla.

Jis taip pat randamas daugelyje smegenų neuronų ir atlieka svarbų vaidmenį psichikos procesuose, tokiuose kaip atmintis, mokymasis ir pažinimas (Picciotto ir kt., 2012). Acetilcholinai taip pat veikia įvairiose CNS vietose, kur gali veikti kaip neuromediatorius ir kaip neuromodulatorius. Jis turi svarbų vaidmenį motyvacijai, susijaudinimui, dėmesiui, mokymuisi ir atminčiai, taip pat skatina REM miegą (Picciotto ir kt., 2012).

Be to, žarnyno pralaidumas buvo tiesiogiai ir netiesiogiai susijęs su mikrobiotos vaidmeniu CNS sutrikimuose. Humoralinė ir ląstelinė imuninė reakcija į mikrobiotą kraujotakoje, nuolatinis žemo laipsnio uždegimas ir neuropsichiatrinė gretutinė liga su lėtine uždegimine žarnyno liga gali reikšti gleivinės epitelio barjero pažeidimą (Maes ir kt., 2012; Severance ir kt., 2013).

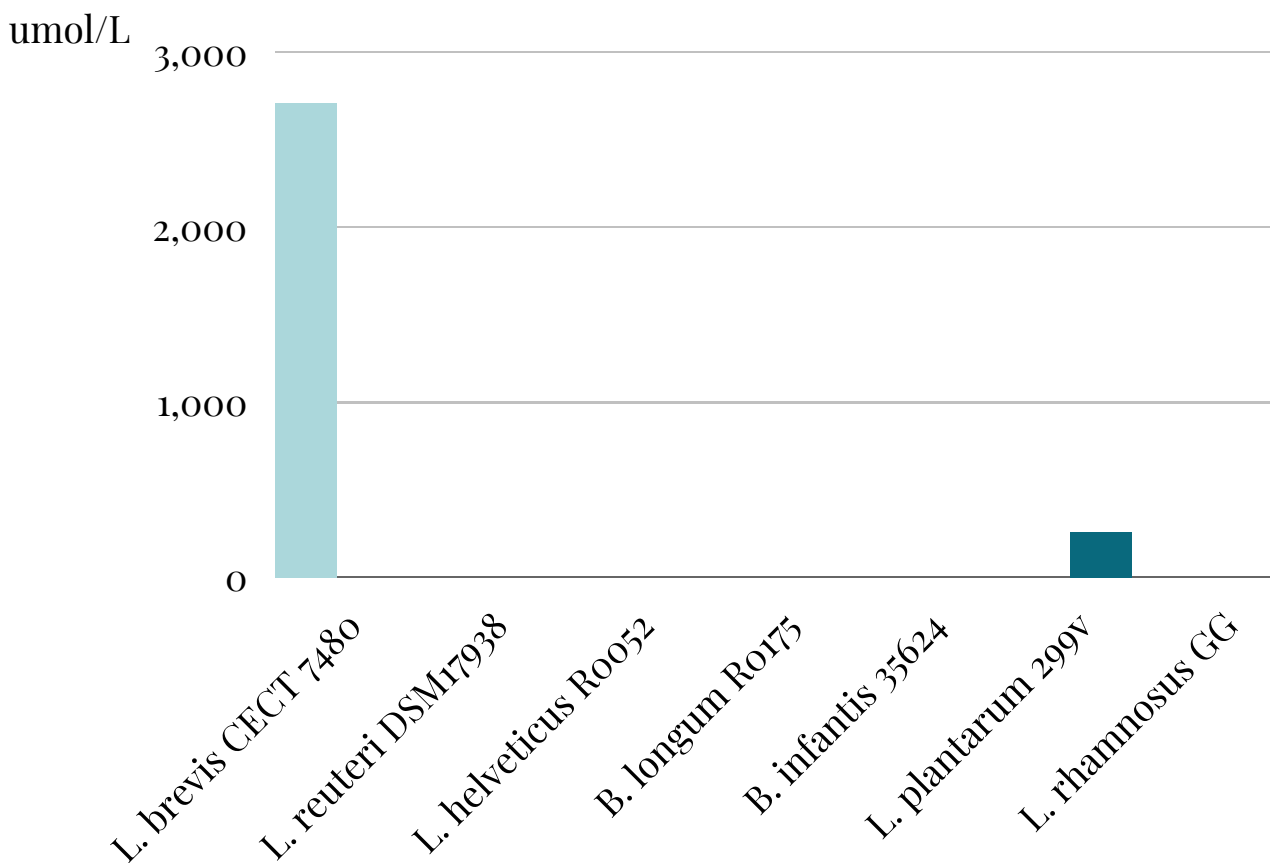
Mikrobiota ir jos gaminami ligandai, kaip polifosfato granulės, palaiko tarpląstelines jungtis, kurios yra svarbios barjero vientisumui ir mažina CNS patogenezę (Segawa ir kt., 2011).

Mūsų partneriai atliko daugybę tyrimų tarp savo didelės kultūrų kolekcijos, siekdami atrinkti efektyviausius bakterijų kamienus neuromediatorių GABA, dopamino ir acetilcholino gamyboje. Buvo pasirinktos dvi *Lactobacillus* rūšys:

- *Lactobacillus brevis* CECT 7480 : nustatyta, kad gamina didžiausią GABA ir dopamino kiekį tarp kelių gerai žinomų psichobiotikų, kurie buvo naudojami kaip kontrolė (*L. rhamnosus* GG, *B. longum* / *infantis* 35624, *L. reuteri* DSM17938, *L. helveticus* Ro052 *B. longum* Ro175).

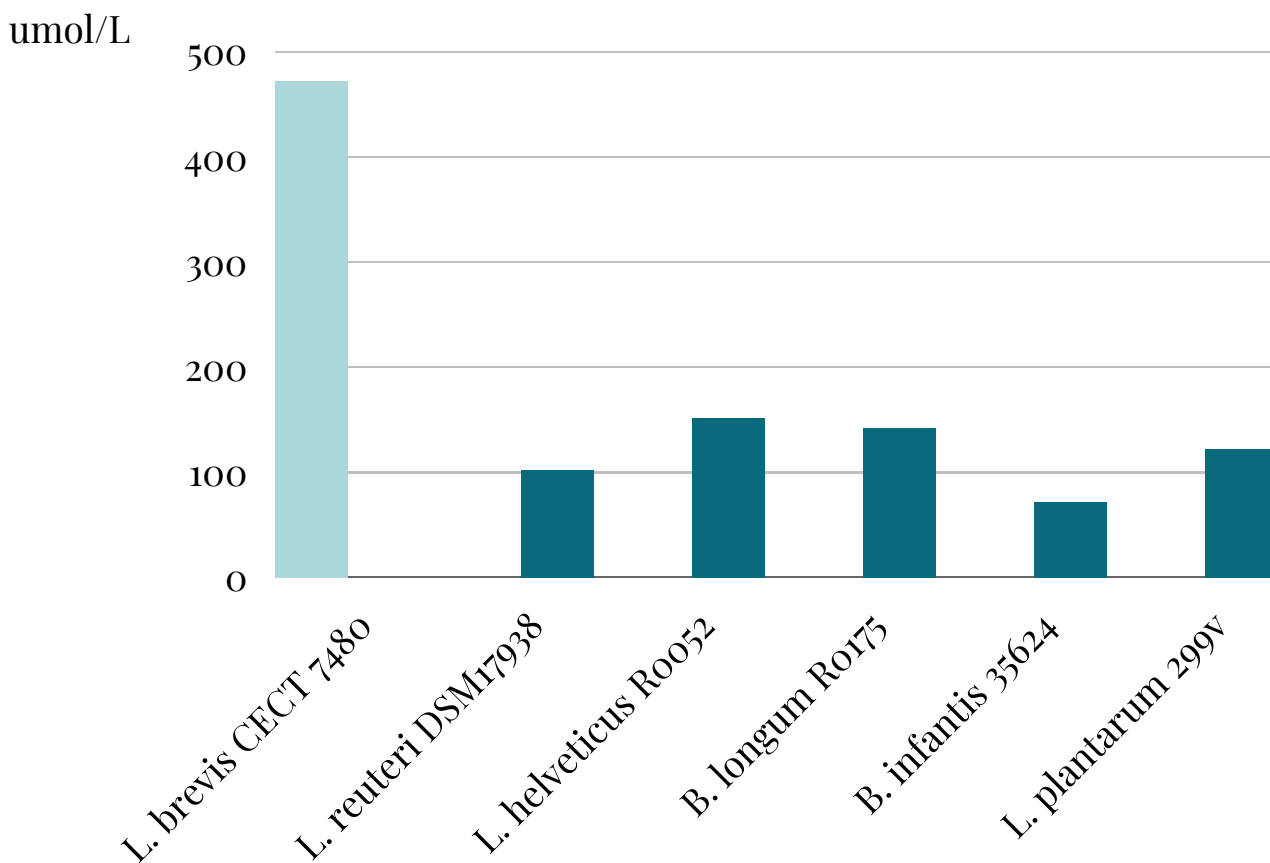
L. helveticus Ro052 ir *B. longum* Ro175 yra gerai žinomos padermės, kurios yra Lallemand Health Solutions Probio'Stick – labiausiai ištirtame psichobiotike visame pasaulyje.

GABA GAMYBA EASYMIND™



GABA yra pagrindinis simpatinės nervų sistemos slopinantis neuromediatorius ir turi antidepresinį, antihipertenzinį ir antidiabetinį poveikį žmonėms (Wu ir kt., 2018). GABA vartojimas per burną yra susijęs su sumažėjusiu stresu ir geresniu gebėjimu sutelkti dėmesį į prioritetines užduotis (Mazzoli, Pessione, 2016), o GABA gaminančių bakterijų trūkumas žmogaus žarnyne yra koreliuojamas su smegenų medeliais, susijusiais su depresija (Strandwitz ir kt., 2016). Todėl GABA buvo klasifikuojamas kaip biologiškai aktyvus maisto ir vaistų komponentas.

DOPAMINO GAMYBA EASYMIND™

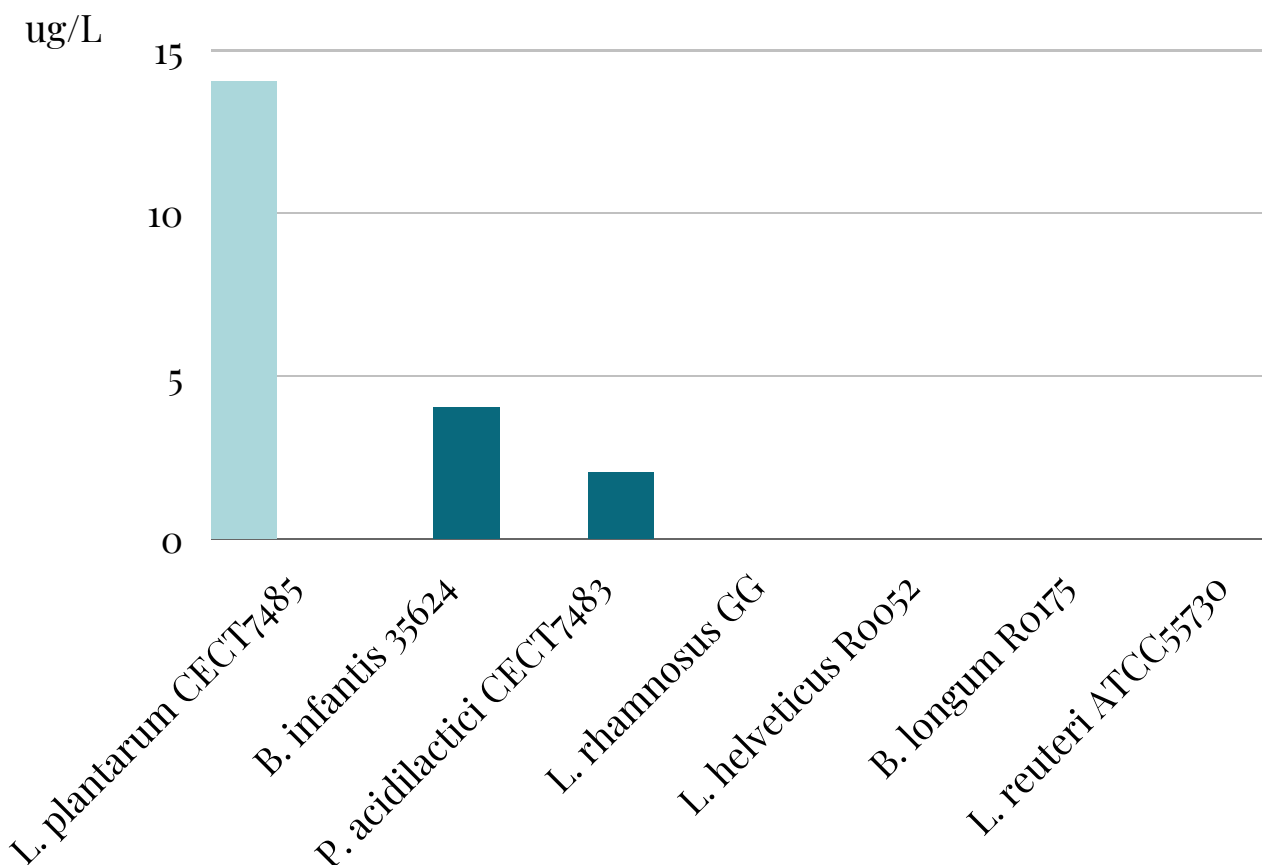


Mažo laipsnio uždegimo sušvelninimas yra vienas iš psichobiotikų poveikio mechanizmų, kuris paprastai stebimas kaip cirkuliuojančių uždegiminių citokinų koncentracijos sumažėjimas (Sarkar ir kt., 2016). Uždegiminiai citokinai taip pat gali padidinti kraujo ir smegenų barjero pralaidumą, sudarydami sąlygas patekti į potencialius patogeninius subjektus.

Citokinai keičia kelių neuromediatorių, reguliuojančių ryšį smegenyse, įskaitant serotoniną, dopaminą ir glutamatą, koncentracijas (Sarkar ir kt., 2016). Atsižvelgdami į tai, mes pasirenkome bakterijos kamieną gaminančią didelį kiekį dopamino, neuromediatoriaus, reguliuojančio daugelį procesų, įskaitant atlygį, motyvaciją ir priklausomybę. CNS sutrikimai, tokie kaip depresija, nerimas, šizofrenija, bipolinis sutrikimas ir Parkinsono liga, buvo siejami su dopamino disreguliacija (Berk ir kt., 2007, Weintraub ir kt., 2005).

- *Lactobacillus plantarum* CECT 7485: ši padermė buvo parinkta taip, kad gamintų daug acetilcholino. Be gerai žinomo poveikio raumenų susitraukiamumui (per muskarino receptorių), acetilcholiną yra pagrindinis priešuždegiminis neuromediatorius žarnų gleivinėje per cholinerginį priešuždegiminį kelią (Rosas- Ballina, Tracey, 2009).

EASYMIND™ GAMINA ACETILCHOLINĄ



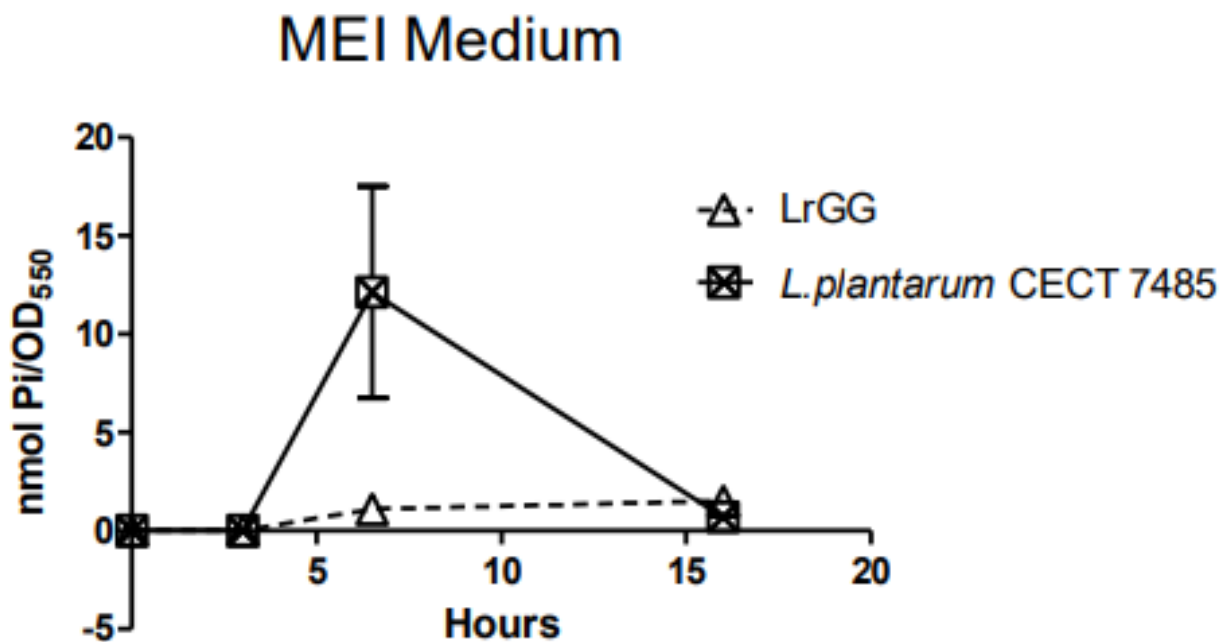
Cholinerginiame priešūždegiminiame kelyje uždegiminio reflekso eferentinė ranka susideda iš nervo klajoklio, neuromediatoriaus acetilcholino ir nikotino acetilcholino receptoriaus $\alpha 7$ subvieneto. Acetilcholinas susilpnina žmogaus makrofagų TNF, IL-1 β , IL6 ir IL-18 gamybą po transkripcijos, o tai rodo, kad acetilcholinas slopina uždegiminę citokinų gamybą (Borovikova ir kt., 2000).

Stimuliuojant klajoklio nervą yra išgaunamas priešūždegiminis poveikis per acetilcholimą, kuris šiuo metu naudojamas kaip atsparios depresijos, skausmo ir epilepsijos gydymas (Sarkar ir kt., 2016). Todėl probiotikai, kurie gamina daug šio neuromediatoriaus, yra pageidautini, nes jie atlieka priešūždegiminę funkciją per klajoklio nervo moduliavimą, papildydami antidepresantų ir anksiolitinių vaistų poveikį. (Sarkar ir kt., 2016). Be to, neurouždegiminiai procesai vis labiau siejami su neigiama atmintimi, ypač sergant Alzheimerio liga, ir tikėtina, kad cholinerginės grandinės sutrikimas bent iš dalies yra atsakingas už kognityvinių funkcijų pablogėjimus, pastebėtus neurodegeneracinio sutrikimuose (Maurer, Williams, 2017). Buvo įrodyta, kad cholinerginė degeneracija ir acetilcholino trūkumas kelia pavojų gyvybei, sukuriant Alzheimerio ligos simptomus (Ningampalle, Kuna, 2017; Terry, Buccafusco, 2003).

Be to, L. plantarum CECT 7485 taip pat yra polifosfato granulių. Neorganiniai polifosfatai (poly-P) susideda iš šimtų fosfato molekulių linijinių grandinių, sujungtų fosfoanhidridiniais ryšiais. Jų buvimas pieno rūgšties bakterijose yra specifinis bruožas, pasižymintis dideliu skirtingų bakterijų kamienų kintamumu ir, manoma, padeda kai kuriems kamienams susidoroti su oksidaciniu ir osmosiniu stresu (Alcantara ir kt., 2014). Įrodyta, kad tirpių poli-P granulių išsiskyrimas į terpę sustiprina barjerinę funkciją ir sumažina žarnyno epitelio uždegimines reakcijas in vitro ir in vivo tyrimuose (Kashima ir kt., 2015; Segawa ir kt., 2011). Išsamūs tyrimai parodė, kad poveikis priklauso nuo integrino $\beta 1$ tarpininkaujamo tirpaus poli-P surinkimo ląstelės membranoje, o po to sekė kaveolino-1 tarpininkaujama endocitozė.

Dėl to epitelio ląstelėse atsiranda MAPK p38 tarpininkaujamas citoprotekcinis poveikis, pvz., šilumos šoko baltymo 27 indukcija (Tanaka ir kt., 2015).

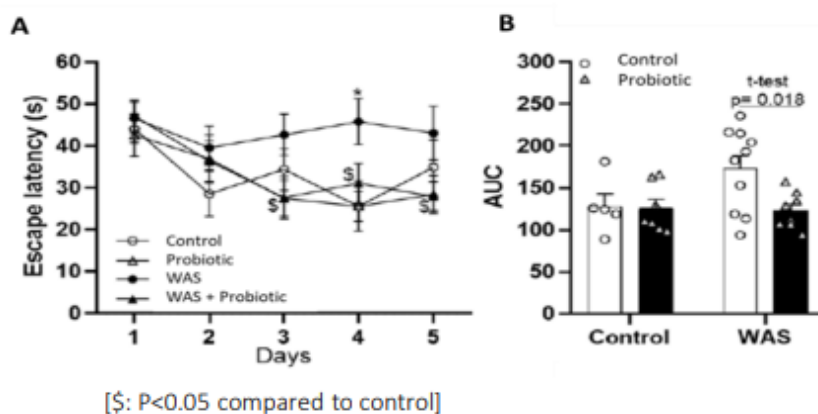
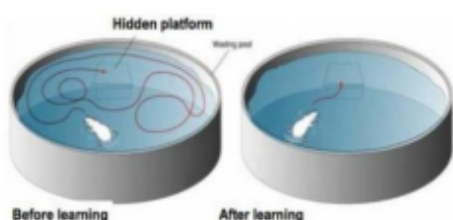
Lactobacillus plantarum CECT 7485 kamieno polifosfatų gamybos pajėgumas yra 10 kartų didesnis nei kitų *Lactobacillus* kamienų, tokių kaip *Lactobacillus rhamnosus* GG, tame pačiame augimo taške. Ši savybė yra pageidautina probiotiko savybė, siekiant užkirsti kelią žarnyno uždegimui ir jį palengvinti bei pagerinti žarnyno barjerinę funkciją.



IKIKLINIKINIAI IR KLINIKINIAI EASYMIND™ TYRIMAI

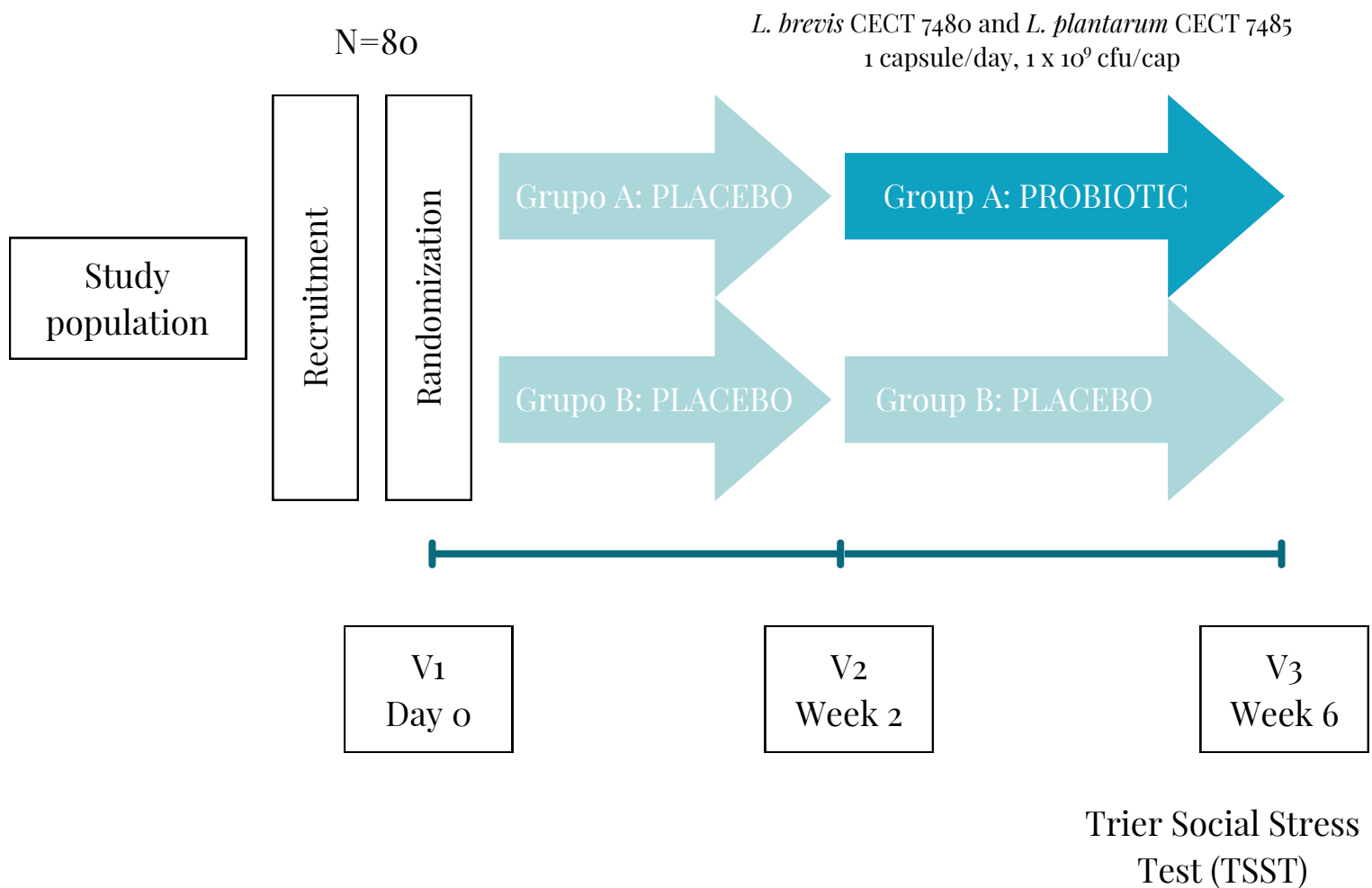
IKIKLININIS BANDYMAS SU GYVŪNŲ MODELIAIS

TIKSLAS	Norėdami parodyti, kad EasyMind™ psichobiotinė formulė pagerina kognityvines funkcijas stresinėse situacijose.
DIZAINAS	Eksperimentinis kognityvinio deficito sukkelto pelės modelis naudojant „vandens vengimo streso“ testą (WAS).
REZULTATAI	Probiotinė formulė sugebėjo žymiai sumažinti pažinimo sutrikimus nuo 3 dienos. Todėl probiotikai pagerino kognityvines funkcijas streso / nerimo situacijoje.



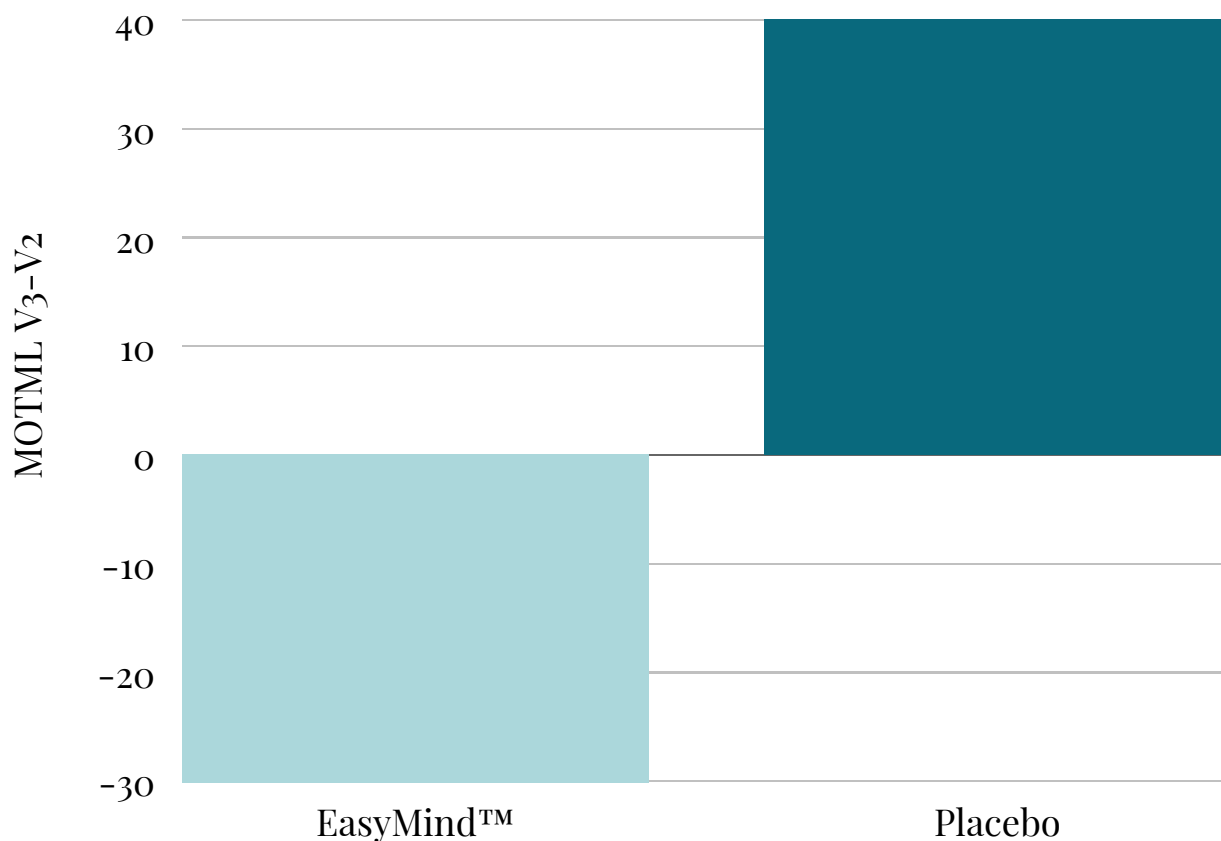
KLINIKINIS PAŽINIMO, STRESO IR NERIMO BANDYMAS

TIKSLAS	Parodyti, kad EasyMind™ psichobiotinė formulė gali pagerinti koncentraciją, mokymąsi ir atmintį.
DIZAINAS	Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas tyrimas.
TIKSLINĖ GRUPĖ	80 suaugusiųjų suskirstyti į 2 grupes: probiotikų grupę (n=40) ir placebo grupę (n=40).
GYDYMAS	Probiotikų/placebo vartojimas kasdien 4 savaites.
PIRMINIS TAŠKAS	Kognityvinė funkcija įvertinta naudojant CANTAB (Kembridžo neuropsichologinį testą Automatizuota baterija), atlikta po Tryro socialinio streso testo (TSST).
ANTRINIAI TAŠKAI	a) Stresas: suvokiamas streso skalė (PSS), vizualinė analoginė skalė (VAS) ir kortizolis, b) Depresijos, nerimo ir streso skalės (DASS-21), nuotaikos būsenų profilis (POMS), teigiamos ir neigiamos svarstyklės (PANAS), c) gyvenimo kokybė (SF12) ir miego kokybė. Renkami antropometriniai ir socialiniai-demografiniai duomenys bei ligos istorija.



REZULTATAI	<p>80 dalyvių užbaigė tolesnius veiksmus. Pradiniai demografiniai kintamieji probiotikų ir placebo grupėse nesiskyrė. PSS įvertinti streso balai buvo nuo vidutinio iki žemo ir tarp grupių nebuvo skirtumų. TSST protokolo metu kortizolio kiekis padidėjo abiejose grupėse, tačiau reikšmingų skirtumų tarp jų nepastebėta. Po TSST MOTML reikšmės probiotikų grupėje buvo žymiai mažesnės nei placebo grupėje (-31,72 vs 37,84; p=0,0137). Kortizolio koncentracijos padidėjimas TSST metu teigiamai koreliavo su MOTML kontrolinėje grupėje (r=0,45, p=0,001), bet ne probiotikų grupėje (r=0,113, p=0,47).</p>
-------------------	---

MOTML BALAS PROBIOTIKŲ IR PLACEBO GRUPĖSE



IŠVADOS	Šio tyrimo rezultatai rodo, kad probiotikų formulė sveikiems žmonėms, patiriantiems stresą, gali turėti teigiamą poveikį psichomotorinei funkcijai ir dėmesiui. Psichomotorinio greičio ir tikslumo pagerėjimas gali būti laikomas pažinimo apsauga.
----------------	--

KLINIKINIS TYRIMAS SU KŪDIKLIAIS, TURIANČIŲ ADHD IR ASD

TIKSLAS	Ištirti autizmo spektro sutrikimų (ASD), socialinio (pragmatinio) ir dėmesio deficito hiperaktyvumo sutrikimo (ADHD) epidemiologiją ir jų ryšį su mitybos ir aplinkos veiksniais Ispanijos moksleivių (4-14 metų) populiacijoje.
DIZAINAS	Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas tyrimas.
TIKSLINĖ GRUPĖ	40 vaikų, kuriems diagnozuotas ASD (n=20 placebo ir n=20 aktyvių) ir 40 vaikų diagnozuotas ADHD (n=20 placebo ir n=20 aktyvių). Diagnozavo pagal DSM-V kriterijus standartizuoti interviu su tėvais ir vaikais.
VERTINIMAS	Antropometriniis ir mitybos vertinimas. Surinkti socialiniai-demografiniai duomenys ir ligos istorija.
GYDYMAS	Probiotikų/placebo vartojimas kasdien 3 mėnesius.
PIRMINIS TAŠKAS	Simptomų sunkumo pokyčiai.
TYRIMO STATUSAS	Pacientų stebėjimas baigtas. Vykdoma statistinė analizė ir ataskaitos rengimas. Preliminarūs rezultatai parodė, kad EasyMind vartojimas buvo susijęs su reikšmingu hiperaktyvumo/impulsyvumo srities balo ($p=0,008$) sumažėjimu 5–9 metų vaikams ir smegenų vykdomųjų funkcijų ($p=0,009$) vyresniems nei 10 metų vaikams.

SANTRAUKA

- Žarnyno disbiozė yra susijusi su CNS sutrikimais, tokiais kaip depresija ar nerimas.
- GABA disfunkcija yra susijusi su nerimu ir depresija. Žemas dopamino kiekis yra susijęs su ADHD ir neurodegeneracinių sutrikimų simptomais.
- Unikalus EasyMind™ kamienas *L. brevis* CECT 7480 buvo specialiai pasirinktas dėl gebėjimo gaminti neuromediatorius GABA ir dopaminą.
- Unikalus EasyMind™ kamienas *L. plantarum* CECT 7485 buvo specialiai pasirinktas dėl gebėjimo gaminti acetilcholino ir polifosfato granules, kad sustiprintų barjerinę funkciją ir sumažintų žarnyno epitelio uždegimą.
- Psychobiotikai tokie kaip EasyMind™, yra gyvi mikroorganizmai, kurie gali būti naudingi psichiatrijos pacientų sveikatai.

1. Alcántara, C., Blasco, A., Zúñiga, M., & Monedero, V. (2014). Accumulation of polyphosphate in *Lactobacillus* spp. and its involvement in stress resistance. *Applied and environmental microbiology*, 80(5), 1650–1659. <https://doi.org/10.1128/AEM.03997-13>
2. Ait-Belgnaoui, A., Durand, H., Cartier, C., Chaumaz, G., Eutamene, H., Ferrier, L., ... & Theodorou, V. (2012). Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11), 1885–1895.
3. Barrett, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of applied microbiology*, 113(2), 411–417.
4. Berer, K., & Krishnamoorthy, G. (2012). Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair?. *Acta neuropathologica*, 123(5), 639–651.
5. Berk, M., Dodd, S., Kauer-Sant'anna, M., Malhi, G. S., Bourin, M., Kapczinski, F., & Norman, T. (2007). Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116, 41–49.
6. Berry, A. S., White, R. L., Furman, D. J., Naskolnakorn, J. R., Shah, V. D., D'Esposito, M., & Jagust, W. J. (2019). Dopaminergic mechanisms underlying normal variation in trait anxiety. *Journal of Neuroscience*, 39(14), 2735–2744.
7. Borovikova, L. V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G. I., Watkins, L. R., ... & Tracey, K. J. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405(6785), 458–462.
8. Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., & Di Filippo, M. (2007). Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends in neurosciences*, 30(5), 211–219. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.001>
9. Chaudhury, D., Walsh, J. J., Friedman, A. K., Juarez, B., Ku, S. M., Koo, J. W., ... & Han, M. H. (2013). Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature*, 493(7433), 532–536.
10. Collins, S. M., Surette, M., & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 10(11), 735–742.
11. Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701–712. [doi:10.1038/nrn3346](https://doi.org/10.1038/nrn3346)
12. Cryan, J. F., & O'Mahony, S. M. (2011). The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*, 23(3), 187–192.
13. Dantzer, R., O'connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*, 9(1), 46–56.
14. DeGroot, S. R., Zhao-Shea, R., Chung, L., Klenowski, P. M., Sun, F., Molas, S., ... Tapper, A. R. (2020). Midbrain Dopamine Controls Anxiety-like Behavior by Engaging Unique Interpeduncular Nucleus Microcircuitry. *Biological Psychiatry*, 88(11), 855–866. [doi:10.1016/j.biopsych.2020.06.01](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.01)
15. Duerkop, B. A., Vaishnav, S., & Hooper, L. V. (2009). Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity* 31, 368–376.
6. Eshel, N., Tian, J., Bukwich, M., & Uchida, N. (2016). Dopamine neurons share common response function for reward prediction error. *Nature neuroscience*, 19(3), 479–486. <https://doi.org/10.1038/nn.4239>

17. Forsythe, P., & Bienenstock, J. (2010). Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria. *Immunological investigations*, 39(4-5), 429-448.
18. Forsythe, P., & Kunze, W. A. (2013). Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cellular and molecular life sciences*, 70(1), 55-69.
19. Grace, A. A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(8), 524-532. doi:10.1038/nrn.2016.57
20. Gundersen, B. B. & Blendy, J. A. (2009). Effects of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in models of depression and anxiety. *Neuropharmacology* 57, 67-74.
21. Kalueff, A. V., & Nutt, D. J. (2007). Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and anxiety*, 24(7), 495-517.
22. Kashima, S., Fujiya, M., Konishi, H., Ueno, N., Inaba, Y., Moriichi, K., ... & Kohgo, Y. (2015). Polyphosphate, an active molecule derived from probiotic *Lactobacillus brevis*, improves the fibrosis in murine colitis. *Translational Research*, 166(2), 163-175.
23. Lydiard, R. B. (2003). The role of GABA in anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 21-27.
24. Lyte, M. (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays* 33, 574-581.
25. MacFabe, D. F., Cain, N. E., Boon, F., Ossenkopp, K. P., & Cain, D. P. (2011). Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: relevance to autism spectrum disorder. *Behavioural brain research*, 217(1), 47-54.
26. Maes, M., Twisk, F. N., Kubera, M., Ringel, K., Leunis, J. C., & Geffard, M. (2012). Increased IgA responses to the LPS of commensal bacteria is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity in chronic fatigue syndrome. *Journal of affective disorders*, 136(3), 909-917.
27. Matur, E., & Eraslan, E. (2012). The impact of probiotics on the gastrointestinal physiology. *New advances in the basic and clinical gastroenterology*, 1, 51-74.
28. Maurer, S. V., & Williams, C. L. (2017). The cholinergic system modulates memory and hippocampal plasticity via its interactions with non-neuronal cells. *Frontiers in immunology*, 8, 1489.
29. Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 453-466.
30. Mazzoli, R., & Pessione, E. (2016). The neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling. *Frontiers in microbiology*, 7, 1934.
31. Möhler, H. (2012). The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*, 62(1), 42-53.
32. Nemeroff C. B. (2003). The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Psychopharmacology bulletin*, 37(4), 133-146.
33. Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., & Pettersson, S. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 336(6086), 1262-1267.
34. Nimgampalle, M., & Kuna, Y. (2017). Anti-Alzheimer properties of probiotic, *Lactobacillus plantarum* MTCC 1325 in Alzheimer's disease induced albino rats. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(8), KC01.
35. Nutt, D. J., & Malizia, A. L. (2001). New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 179, 390-396. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.5.390>.

36. Pandit, R., Omrani, A., Luijendijk, M., de Vrind, V. A., Van Rozen, A. J., Ophuis, R. J., ... & Adan, R. A. (2016). Melanocortin 3 receptor signaling in midbrain dopamine neurons increases the motivation for food reward. *Neuropsychopharmacology*, 41(9), 2241–2251.
37. Picciotto, M. R., Higley, M. J., & Mineur, Y. S. (2012). Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*, 76(1), 116–129.
38. Rhee, S. H., Pothoulakis, C., & Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 6(5), 306–314.
39. Rosas-Ballina, M., & Tracey, K. J. (2009). Cholinergic control of inflammation. *Journal of internal medicine*, 265(6), 663–679.
40. Rousseaux, C., Thuru, X., Gelot, A., Barnich, N., Neut, C., Dubuquoy, L., ... & Desreumaux, P. (2007). *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nature medicine*, 13(1), 35–37.
41. Sam, C., & Bordoni, B. (2022). Physiology, Acetylcholine. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
42. Santos, J., Yang, P. C., Soderholm, J. D., Benjamin, M. & Perdue, M. H. (2001). Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut* 48, 630–636.
43. Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends in neurosciences*, 39(11), 763–781.
44. Segawa, S., Fujiya, M., Konishi, H., Ueno, N., Kobayashi, N., Shigyo, T., & Kohgo, Y. (2011). Probiotic-derived polyphosphate enhances the epithelial barrier function and maintains intestinal homeostasis through integrin–p38 MAPK pathway. *PloS one*, 6(8), e23278.
45. Severance, E. G., Gressitt, K. L., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Khushalani, S., Leweke, F. M., ... & Yolken, R. H. (2013). Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 148(1–3), 130–137.
46. Soderholm, J. D., & Perdue, M. H. (2001). II. Stress and intestinal barrier function. *American Journal of Physiology–Gastrointestinal and Liver Physiology*, 280(1), G7–G13.
47. Sternberg, E. M. (2006). Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 6(4), 318–328.
48. Strandwitz, P., Kim, K. H., Terekhova, D., Liu, J. K., Sharma, A., Levering, J., ... & Lewis, K. (2019). GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nature microbiology*, 4(3), 396–403.
49. Tanaka, K., Fujiya, M., Konishi, H., Ueno, N., Kashima, S., Sasajima, J., ... & Kohgo, Y. (2015). Probiotic-derived polyphosphate improves the intestinal barrier function through the caveolin-dependent endocytic pathway. *Biochemical and biophysical research communications*, 467(3), 541–548.
50. Terry, A. V., & Buccafusco, J. J. (2003). The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(3), 821–827.
51. Thomas, R. H., Meeking, M. M., Mepham, J. R., Tichenoff, L., Possmayer, F., Liu, S., & MacFabe, D. F. (2012). The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *Journal of neuroinflammation*, 9(1), 1–18.

52. Weintraub, D., Newberg, A. B., Cary, M. S., Siderowf, A. D., Moberg, P. J., Kleiner-Fisman, G., ... & Katz, I. R. (2005). Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(2), 227-232.
53. Worley, J. (2017). The Role of Pleasure Neurobiology and Dopamine in Mental Health Disorders. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 55(9), 17-21. doi:10.3928/02793695-20170818-09
54. Wu, C. H., Hsueh, Y. H., Kuo, J. M., & Liu, S. J. (2018). Characterization of a potential probiotic *Lactobacillus brevis* RK03 and efficient production of γ -aminobutyric acid in batch fermentation. *International journal of molecular sciences*, 19(1), 143.
55. Wu, J., Xiao, H., Sun, H., Zou, L., & Zhu, L. Q. (2012). Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta-analysis. *Molecular neurobiology*, 45(3), 605-620.
56. Zareie, M., Johnson-Henry, K., Jury, J., Yang, P. C., Ngan, B. Y., McKay, D. M., ... & Sherman, P. M. (2006). Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut*, 55(11), 1553-1560.