



PSÜHHO- BIOOTIKUMID

Viimasel aastakümnel on tänu uute uurimismeetodite kasutuselevõtule plahvatuslikult kasvanud mikrobiaalsete mõjude uurimine inimesele.¹

Soolestiku mikrobiota ei mõjuta ainult soolestiku tervist, vaid kogu organismi, sealhulgas aju.



Karmel Ekker

farmatseut

Nautica Südameapteek



Monika Drews

õppejõud-kaaslektor

meditsiinitehnilise hariduse
keskus

Tallinna Tervishoiu Kõrgkool

Inimese mikrobiota olnud väljendub nii ainevahetusprotsesside kui ka närvi- ja immuunsüsteemi töös ning toimimises. Soolestiku bakterid mängivad põhirolli mikrobiota-soole-aju (edaspidi soole-aju) kahesuunalises kommunikatsioonis, mis võimaldab kiiret ja efektiivset suhtlust kesknärvisüsteemi ja soolestiku vahel.² Leitud on seoseid mitmete haiguste, sealhulgas psühholoogiliste haiguste ja mikrobiota vahel. Seosed haigustega on tekitanud huvi inimese mikrobiota bakterite kasutamiseks meditsiinilises rakenduses. Mikrobiota kooslust mõjutavad meie elustiil, toitumisharjumused, ümbritsev keskkond ning tervislik seisund.^{3,4} Soole-aju telje toimimise mõningane mõistmine on viinud paradigma nihkeni psüühiliste haiguste

käsitluses ning selles nähakse potentsiaali vaimse tervisega seotud häirete ravis ja uudsete ravi- meetodite väljatöötamisel.⁵

Probiotikumid on tarbijate seas aastatega üha rohkem populaarsust kogunud. Apteekides on müügil palju probiootilisi preparaate, mida kasutakse praegu eelkõige soolestiku mikrobiota, immuunsuse ja üldise tervise toetamiseks.⁶ Teadmisi psühhobiootikumidest ja vaimsele tervisele kasulikest soolestiku bakteritest on vähe. Soolestiku bakteritega on viimasel aastakümnel läbi viidud rohkelt uurimusi ja probiootikumidest on avaldatud hulgaliselt teadusartikleid ning teema aktuaalsus on kasvutrendis. Apteekritel on oma töös oluline tunda vaimsele tervisele kasulikke probiootilisi bakteritüvesid ja teada nende toimemehhanisme.

Apteekides on müügil palju probiootilisi preparaate, mida kasutakse praegu eelkõige soolestiku mikrobiota, immuunsuse ja üldise tervise toetamiseks.⁶ Teadmisi psühhobiootikumidest ja vaimsele tervisele kasulikest soolestiku bakteritest on vähe.

MIKROBIOOTA JA DEPRESSIOON

Tänapäeval on depressioon üks sagedasematest ja ühiskonda enim koormavatest tervisehäiretest. Sellega on seotud olulised otsesed ja kaudsed kulud: nii otsene ravikulu, kaotatud tööaeg kui ka võimalik sissetulekukaotus vähenenud töövõime tõttu. Depressioon on kompleksne mitmeteguriline korduv ning sageli koos ärevusega esinev psüühikahäire. Kõige iseloomulikumad depressiooni sümptomid on alanenud meeleolu, huvi ja elurõõmu kadumine ning energia vähenemine, millele võivad lisanduda alanenud kontsentratsiooni- võime ja enesehinnang, süütunne, suitsiidimõtted, muutused söögi-

bolismis on seotud depressiooni patofüsioloogiaga. Depressiooni ravitakse ennekõike antidepressantide ja psühhoteraapiaga. Ülekandained nagu serotoniin, dopamiin ja noradrenaliin on peamised sihtmärgid farmakoloogilises ravis. Ravimite antidepressiivse toime aluseks peetakse eelkõige ülekandainete inhibeerimist sünap sis, millega suureneb nende kontsentratsioon sünap sipilus.¹⁰

Jätakuvalt tehakse jõupingutusi depressiooni põhjustavate väliste ja seesmise etioloogiliste tegurite mõistmiseks. Varasemalt on depressiooni tekke osas põhiliselt uuritud muutusi ülekandainete funktsioneerimises, kuid tegemist on vaid osaga tervikust. Üha enam rõhutatakse tõsiasja, et depressioon

Varasemalt on depressiooni tekke osas põhiliselt uuritud muutusi ülekandainete funktsioneerimises, kuid tegemist on vaid osaga tervikust. Üha enam rõhutatakse tõsiasja, et depressioon ei mõjuta ainultaju funktsioone, vaid avaldub kogu keha häirena ning mõjutab peaaegu kõiki peamisi kehasüsteeme.

isuus ning häiritud uni. Vaatamata edusammudele neuroteadustes on depressiooni tekkemehhanismid hetkel veel lõpuni teadmata. Selle tekkes on oluline roll ülekandainete nagu serotoniini (5-HT), dopamiini (DA) ja noradrenaliini (NA) vähesusel, soolestiku mikrobiota ja trüptofaani metabolismi häirumisel, keskkonna-, geneetilistel ja immunoloogilistel teguritel.^{7, 8, 9}

Levinuima ja põhjalikult uuritud monoamiinide teooria kohaselt peetakse serotoniini (5-HT) defitsiiti ajus peamiseks depressiooni tekke põhjuseks. Serotoniini toodetakse aminohappest trüptofaan (Trp) ning häired viimase meta-

ei mõjuta ainultaju funktsioone, vaid avaldub kogu keha häirena ning mõjutab peaaegu kõiki peamisi kehasüsteeme. Üha suurenev andmete hulk viitab loomuliku immuunsuse, eriti põletikuvas tuse, stressi ja häirunud trüptofaani metabolismi ja hüpotaalamo-hüpofüsaar-adrenokortikaal- ehk HPA-telje ning mikrobiota tasakaalutuse osalusele depressiooni väljakujunemises, säilimises ja arengus.^{11, 12}

Depressiooni põhjusteks võivad olla ka muutusedaju regionaalsetes aktiivsustes, ajupäritolu neurotroofse faktori (BDNF) tootmise, ajuneurogeneesi ja neuroplastilisu suse vähenemine ning hipokampuse

atroofia. Kõikide põhjuste puhul on avastatud seoseid immuunsüsteemiga, mille korrapärase toimimises mängivad olulist rolli ka soolestiku bakterid.^{13, 9}

INIMESE MIKROBIOOTA JA MIKROBIOOTA-SOOLE-AJU TELG

Inimese mikrobiota

Inimese mikrobiotaks nimetatakse inimkeha kõikide mikroorganismide kogumit.¹ See koosneb bakteritest, arhebakteritest, mikro seentest, viirustest ja üherakulistest eukarüootidest – algloomadest. Neist kõige rohkem esineb inimorganismis baktereid. Baktereid leidub eelkõige nahal, limaskestadel ning soolestikus.¹⁴ Vastsündinute mikrobiota mitmekesisuse kujunemisel mängivad olulist rolli sündimise ja toitumise viis ning haiglakeskkond.⁸ Vastsündinu esmane soolestiku mikroobidega koloniseerimine toimub eelkõige sünnimomendil, kui laps läbi sünnitustee liikudes puutub kokku emavaginaalse mikrobiotaga. Täiskasvanu mikrobialne kooslus püsib elu jooksul üsna stabiilsena, kuid varieerub indiviiditi.^{15, 16, 17} Mikrobiota kooslus sõltub peamiselt inimese toitumisest, east ning elu viisidest.¹¹

Täiskasvanud inimese sooletraktis leidub triljoneid (10¹³–10¹⁴) mikroorganisme, mida on 1–10 korda rohkem kui keha eukarüootseid rakke. Mikrobiota koosneb maksimaalselt 500–1000 bakteri liigist, kaalub umbes 1–2 kilo ning paikneb enamasti suuõõne, peensoole ning jämesoole piirkonnas. Enamik soolestiku mikroobe on peremeesorganismile ohutud või kasulikud.^{18, 14} Soolestiku mikroobe on nüüdseks leitud ka ajust.¹⁹ Kõikide mikroorganismide geenide kogum ehk mikrobiom ületab umbes 150-kordselt inimese geenide arvu.²⁰ Soolestikus paikneb üle 50 bakteri hõimkonna. Dominantseteks hõimkondadeks on *Bacteroidetes* ja *Firmicutes*. Väiksema-



arvuliselt on esindatud hõimkonnad *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ja *Verrucomicrobia*.²¹

Soolestiku mikroobid täidavad organismis mitmeid ülesandeid: soodustavad toidukomponentide muundamist ja nende kasutuselevõtmist, valmistavad kasulikke fermentatsiooniprodukte, tõrjuvad välja patogeene, osalevad mür-

gistest ainetest vabanemisel ning aitavad kaasa immuun- ja närvisüsteemi kujunemisele ja reguleerimisele.^{1, 22} Lisaks soolestiku korrapärase toimimise tagamisele on soolestiku bakteritel oluline roll meeleolu, motivatsiooni ning kõrgemate kognitiivsete funktsioonide reguleerimisel.^{23, 16} Bakterid on olulisedaju arengu ja toimimise

seisukohast. Soolestiku bakterid reguleerivad neuroplastilisusega seotud protsesse nagu neurogeneesi ja mikrogliia aktivatsiooni, millest tulenevalt on aju arengut ning hilisemat aju funktsioneerimist eeldatavalt mikrobiota kaudu võimalik mõjutada.¹⁶

Raske depressiooni diagnoosiga patsientidel on leitud vör-



reldes tervete kontrollgrupiga soolestiku mikroobide koosseisu muutusi. Esimestel leidis rohkem *Bacteroidetes*’e, *Proteobacteria* ja *Actinobacteria* hõimkonna ning vähem *Firmicutes*’e hõimkonna baktereid. Tõusnud oli *Allistipies*’e perekonna ja *Enterobacteriaceae* sugukonna ning vähenenud *Faecalibacterium*’i perekonna bakterite arv. Erinevusi raske depressiooniga nais- ning meespatsientide soolestiku mikrobiota vahel aga ei leitud.²⁴

Mikrobiota-soole-aju telg

Mikrobiota-soole-aju telg on suhteliselt uus paradigma neuroteadustes, mille toimimise mõjutamises nähakse võimalust psühhiaatriliste haigustega patsientide ravis. Mitmed uuringud on näidanud soole-aju telje osalemist ajutegevuse mõjutamises ning seeläbi käitumise reguleerimises.¹³

Soole-aju telje kahesuunalise kommunikatsiooni süsteemi moodustavad kesknärvisüsteem (KNS) koos pea- ja seljaajuga, enteerne närvisüsteem (ENS), autonoomne närvisüsteem (ANS) koos uitnärviga, neuroendokriinsed ja neuroimmuunsed rajad, sealhulgas HPA-telg ning soolestiku mikrobiota.²⁵ Aju võib mõjutada soolestiku mikrobiota koosseisu ja funktsiooni autonoomse närvisüsteemi vahendusel. Uitnärvi kaudu toimub peamine soole-aju telje parasümpaatiline infovahetus. Kümnennda peaaajunärvi ehk uitnärvi parasümpaatilised kiud varustavad närvierutustega mitmeid siseelundeid ning soolt kuni alaneva käärsooleni. Neuraalsed signaalid kulgevad KNS-i, ANS-i ja ENS-i kaudu. Hormonaalne suhtlus toimub HPA-telje, sooletrakti hormonaalse funktsiooni ja immuunsüsteemi vahendusel.^{26, 15, 21, 27, 28}

Soole-aju telje vahelist suhtlust reguleeritakse mitmete soolestiku mikroobide poolt toodetavate molekulide nagu lühikeseahelaliste rasvhapete (LARH) ja trüptofaani ainevahetusproduktide

Kokkuvõttes lubavad uuringute tulemused optimismi psühhobiootikumide tuleviku osas depressiooni ravivahendina eeldatavalt täiendava strateegiana traditsiooniliste farmakoloogiliste ja psühholoogiliste teraapiate kõrval. Psühhobiootilised sekkumised võivad tugevdada olemasolevate ravimite kasulikku mõju, mille tulemuseks on tõenäoliselt paremad ravitulemused.

abil. Signaale edastatakse eelkõige enteroendokriin- (EEC) ja enterokromafiinrakkude (EC) ning soolestiku epiteelkoos paikneva immuunsüsteemi vahendusel.¹⁵

PSÜHHOBIOOTIKUMID

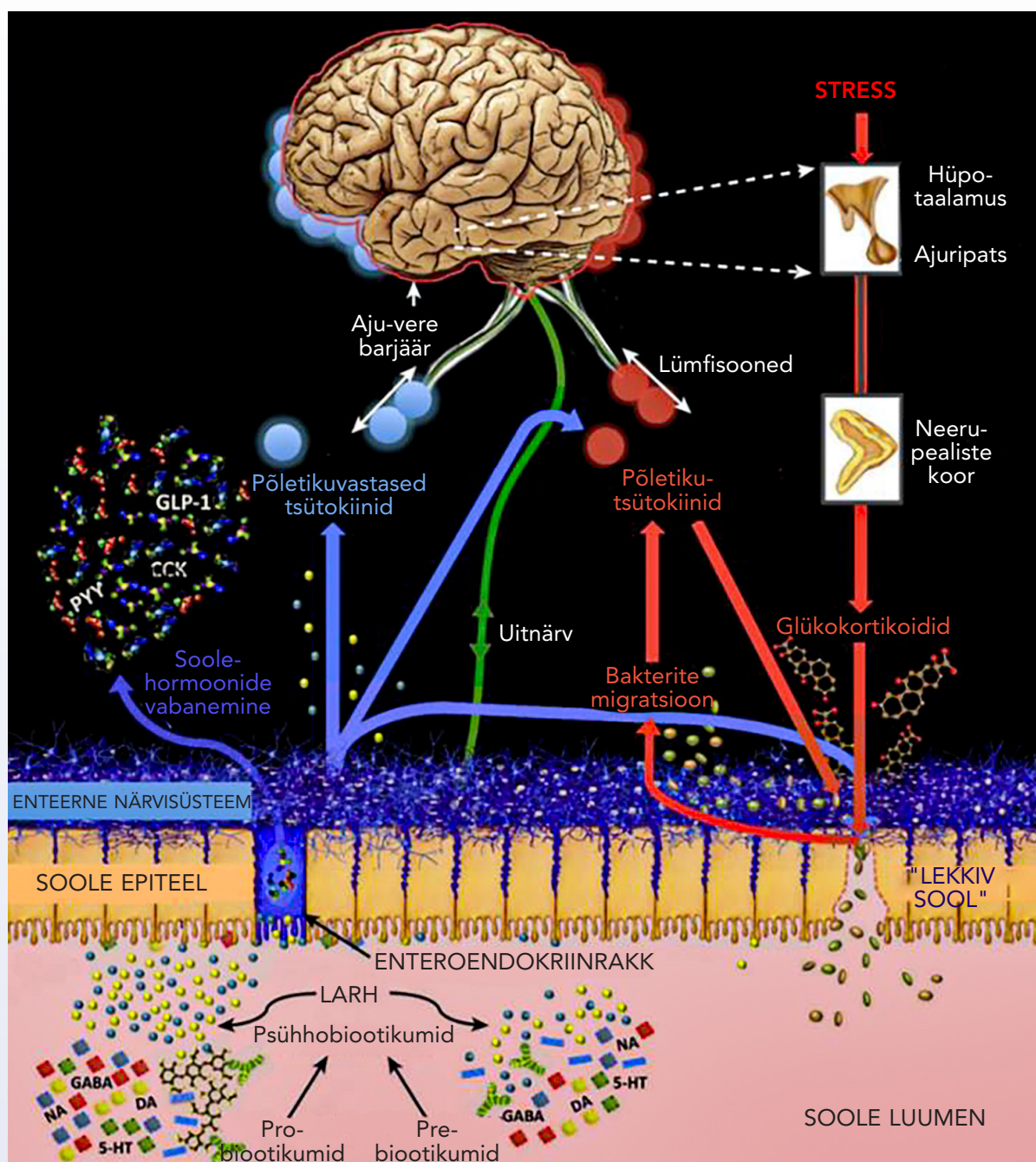
Psühhobiootikumide mõiste

2013. aasta definitsiooni kohaselt on psühhobiootikumid elusbakterid, mis piisavas koguses manustatuna mõjutavad soolestiku bakterite ja aju vahelist suhtlust ning mõjuvad tervistavalt psühhiaatrilisi haigusi põdevatele haigetele. Nüüdseks on definitsiooni laiendatud ning see hõlmab ka vastavate bakterite elutegevuse toetuseks vajalikke prebiootikume. Lisaks depressiooni all kannatavatele patsientidele võib psühhobiootikumidest abi olla tervetele ning riskirühmas olevatele isikutele.²⁹ Psühhobiootikumid on teatud rühm prebiootikume, mis on võimelised tootma neuroaktiivseid ained nagu gamma-aminovõihape (GABA) ja serotoniini ning seeläbi mõjutama soole-aju telje toimimist. Teatud psühhobiootikumidel on antidepressantide ja anksiolüütiliste ravimitega sarnased omadused ning psühhobiootikumid on võimelised mõjutama emotsioone ja kognitiivset käitumist. Need omadused võivad olla seotud teatud

psühhobiootikumide põletikuvas-tase toime või hüpopüsaar-adrenokortikaal- ehk HPA-telje aktiivsuse vähenemisega.²⁸

Psühhobiootikumide toime-mehhanismid

Soolestiku bakterite ja aju vaheliste signaalide edastamise mehhanismid ja psühhobiootikumide täpsed mõju avaldavad viisid ei ole veel seni täpselt teada. Prebiootikumid suurendavad kasulike soolestiku bakterite nagu *Lactobacillus*’e ja *Bifidobacterium*’i perekonna arvukust sooletraktis. Prebiootikumid nagu fruktooligosahhariidid (FOS), galaktooligosahhariidid (GOS) ja inuliin toetavad nende bakterite kasvu. Psühhobiootikumid kui ka prebiootikumid suurendavad lühikeseahelaliste rasvhapete (LARH-id) sünteesi, mis mõjutavad sooleepiteelis paiknevaid enteroendokriinrakke ning kutsuvad neis esile isu ja küllastustunnet reguleerivate soolestiku hormoonide nagu glükagooni-sarnase peptiid-1-e (GLP-1) ja peptiid-türosiin-türosiin (PYY) ning koletsütokiniini (CCK) vabanemise (vt joonis 1). LARH-id ning soolestiku hormoonid imenduvad vereringesse ning võivad selle kaudu kesknärvisüsteemi jõuda. Soolestiku hormoone toodavad lisaks enteroendokriinsetele rakkudele ka teised koed.^{28,30}



Joonis 1. Mikrobiota-soole-aju vaheline kommunikatsioon.²⁸ (kohandatud)

Psühhobiootikumid suurendavad ülekandainete nagu dopamiini (DA), serotoniini (5-HT), noradrenaliini (NA) ja GABA sünteesi soolestikus, mis eeldatavalt moduleerivad närviülekanneid enterse närvisüsteemi soolestikupoolsetes sünapsites. Enterokromafiinrakude, enterse närvisüsteemi ja uitnärvi vaheline side teeb võimalikuks soole-aju vahelise suhtluse.

Samuti takistavad psühhobiootikumid lipopolüsahhariide (LPS) tootvate patogeensete kommensaalsete bakterite arvukuse kasvu ning vähendavad lipopolüsahhariididest tingitud endotokseemiat ja põletikku.

Soolestiku kaitsefunktsiooni häirumist põhjustab stressist tingitud glükokortikoidide sisalduse tõus. Häirunud kaitsevõimega

sooleepiteel võimaldab bakteritel liikuda läbi lekkiva soole, mis tekitab otsest põletikku ning kutsub esile immuunvastuse kaudu põletikutsütokiinide nagu IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ja IFN- γ tõusu. Viimased kahjustavad aju-verre barjääri terviklikkust, võimaldades patogeenide ning põletikku tekitavate ainete pääsu ajju. Põletikutsütokiinid vähendavad lisaks

ka soole barjääri terviklikkust. Psühhobiootikumid aitavad kaasa soolestiku kaitsevõime taastamisele ning vähendavad tsirkuleerivate glükokortikoidide ja põletikutsütokiinide kontsentratsiooni veres. Psühhobiootikumid stimuleerivad dendriittrakke tootma molekule ja tsütokiine, mis stimuleerivad Th0-rakke põletikuvastaseid tsütokiine tootvateks Th2- ning immuunsüsteemi reguleerivateks T-rakkudeks (T-reg) diferentseeruma. Seeläbi suurendavad psühhobiootikumid põletikuvastaste tsütokiinide hulka, mis taastavad aju-vere barjääri terviklikkuse ja soolestiku kaitsva funktsiooni ning vähendavad organismis esinevat põletikku.^{28, 31}

Depressiooni vähendavad psühhobiootikumid

Enamik depressiooni leevendavate psühhobiootikumide omaduste osas tehtud uuringutest on olnud prekliinilised. Hiirte ja inimeste ajud ning soolestiku ehitus ning biokeemiline tegevus erinevad suuresti üksteisest, mistõttu on raskendatud katseloomadel läbi viidud uuringute tulemuste kohaldamine inimestele. Lisaks sellele on inimeste elukeskkonnad väga erinevad, samas kui katseloomadel hästi kontrollitavad. Inimeste soolestiku mikroobistik on väga mitmekesine ning individuaalne ning selle varieeruvus on inimestel läbi viidavate katsete puhul suureks väljakutseks.^{28, 32} Suurem osa inimeste peal tehtud uuringutest psühhobiootikumide potentsiaalset mõjust meeleolu parandamisel on toimunud tervetel inimestel ning tulemused on olnud varieeruvad.²

Depressiooni vähendav toime on tõestatud järgmistel bakteritüvedel ja nende kombinatsioonidel: *Lactobacillus helveticus* R0052 koos *Bifidobacterium longum* R0175-ga; *Bacillus coagulans* MTCC5856; *Clostridium butyricum* CBM588; *Lactobacillus acidophilus* kombinatsioonis *Lactobacillus casei* ja *Bifidobacterium bifidum*-iga; *Lactobacillus acidophilus*



FOTO: FREEPIK

LA5 kombinatsioonis *Bifidobacterium lactis* BB12-ga; kombinatsioon bakteritüvedest *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* ja *Streptococcus thermophilus* ning kombinatsioon bakteritüvedest *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobate-*

rium longum ja *Streptococcus thermophilus*.^{33, 29, 34, 28, 31}

Eesti apteekides on müügil spetsiaalselt vaimse tervise toetamiseks välja töötatud psühhobiootikum. Biocodexi toodetud SYMBIOSYS Serenitas® kapslid sisaldavad vaimset tervist toetavat piimhappebakteri tüve: *Bifidobacterium longum* 1714®.³⁵

Kokkuvõttes lubavad uuringute tulemused optimismi psühhobioo-

tikumide tuleviku osas depressiooni ravivahendina eeldatavalt täiendava strateegiana traditsiooniliste farmakoloogiliste ja psühholoogiliste teraapiate kõrval. Psühobiootilised sekkumised võivad tugevdada olemasolevate ravimite kasulikku mõju, mille tulemuseks on tõenäoliselt paremad ravitulemused. 2017. aastal Ng jt ning 2019. aastal Vaghef-Mehrabany jt läbi viidud metaanalüüside järeldused kinnitavad, et uuringutes said psühobiootikumidest enim kasu madala meeleolu ja depressiivseid sümptomeid kogevad isikud. Toime tervetele ja normaalse meeleoluga inimestele oli väiksem. Kaaluda tasuks siiski psühobiootikumide tarvitamist depressiooni ennetava vahendina suurema depressiooniriskiga inimestel.^{34, 31, 2} Mikrobioota uurimisel meditsiinis on suur potentsiaal, kuid see eeldab täiendavaid teadmisi ja uuringuid. Läbi tuleks viia täiendavaid suuremahulisi kliinilisi topeltpimedaid platseebo-kontrollitud uuringuid kindlate bakteritüvede või nende kombinatsioonidega.¹¹ 🌱

Kasutatud kirjandus

- Tamm, A. (2018). Mikrobioota – inimese vältimatu partner. Eesti Arst, 97(9), 464–471. <https://eestiartst.ee/mikrobioota-inimese-valtimatu-partner/> (16.12.2022).
- Dinan, T. G., Butler, M. I., Cryan, J. F. (2021). Psychobiotics: Evolution of Novel Antidepressants. Modern Trends in Psychiatry, 32, 134–143. DOI: 10.1159/000510424.
- Aasmets, O. (2022). The Importance of Microbiome in Human Health. Doctoral Thesis. Tartu: University of Tartu.
- Lüll, G. (2022). The Importance of Microbiome in Human Health. Doctoral Thesis. Tartu: University of Tartu.
- Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2019). Gut Microbes and Depression: Still Waiting for Godot. Brain, Behavior, and Immunity, 79, 1–2. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.02.007.
- Kim, S. K., Guevarra, R. B., Kim, Y. T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., Kim, H. B., Lee, J. H. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. Journal of Microbiology and Biotechnology, 29(9), 1335–4130. DOI: 10.4014/JMB.1906.06064.
- Depression and Other Mental Disorders: Global Health Estimates. (2017). World Health Organization. Geneva: WHO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017-2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (16.12.2022).
- Capuco, A., Urits, I., Hasoon, J., Chun, R., Gerald, B., Wang, J. K., Kassem, H., Ngo, A. L., Abd-Elseyed, A., Simopoulos, T., Kaye, A. D., Viswanath, O. (2020). Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. Advances in Therapy, 37(4), 1328–1346. DOI: 10.1007/s12325-020-01272-7.
- Elias, E., Zhang, A. Y., Manners, M. T. (2022). Novel Pharmacological Approaches to the Treatment of Depression. Life, 12(2), 1–31. DOI: 10.3390/LIFE12020196/S1.
- Beurel, E., Touns, M., Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. Neuron, 107(2), 234–56. DOI: 10.1016/J.NEURON.2020.06.002.
- Cruz-Pereira, J. S., Rea, K., Nolan, Y. M., O'Leary, O. F., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2020). Depression's Unholy Trinity: Dysregulated Stress, Immunity, and the Microbiome. Annual Review of Psychology, 71, 49–78. DOI: 10.1146/annurev-psych-122216-011613.
- Trzeciak, P., Herbet, H. (2021). Role of the Intestinal Microbiome, Intestinal Barrier and Psychobiotics in Depression. Nutrients, 13(3), 1–27. DOI: 10.3390/NU13030927.
- Bambury, A., Sandhu, K., Cryan, J. F., Dinan, T. G. (2018). Finding the Needle in the Haystack: Systematic Identification of Psychobiotics. British Journal of Pharmacology, 175(24), 4430–4438. DOI: 10.1111/bph.14127.
- Bermúdez-Humarán, L. G., Salinas, E., Ortiz, G. G., Ramirez-Jirano, L. J., Morales, J. A., Bitzer-Quintero, O. K. (2019). From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis. Nutrients, 11(4), 1–22. DOI: 10.3390/nu11040890.
- Kelly, J. R., Clarke, G., Cryan, J. F., Dinan, T. G. (2016). Brain-Gut-Microbiota Axis: Challenges for Translation in Psychiatry. Annals of Epidemiology, 26(5), 366–372. DOI: 10.1016/J.ANNEPIDEM.2016.02.008.
- Foster, J. A., Rinaman, L., Cryan, J. F. (2017). Stress & the Gut-Brain Axis: Regulation by the Microbiome. Neurobiology of Stress, 7, 124–136. DOI: 10.1016/J.YNSTR.2017.03.001.
- Drell, T. (2019). The Effect of Maternal Microbial Communities and Preterm Birth on the Development of Infant Gut Microbiota. Doctoral Thesis. Tallinn: Tallinn University of Technology.
- Zhou, L., Foster, J. A. (2015). Psychobiotics and the Gut-Brain Axis: In the Pursuit of Happiness. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 11, 715–723. DOI: 10.2147/NDT.S61997.
- Servick, K. (2018). Do Gut Bacteria Make a Second Home in Our Brains? Science. DOI: 10.1126/SCIENCE.AAW0147.
- Evrensel, A., Ceylan, M. E. (2017). Microbiome: The Missing Link in Neuropsychiatric Disorders. European Medical Journal, 1(1), 83–88. DOI: 10.33590/emjinnov/10313424.
- Foster, J. A., McVey Neufeld, K. A. (2013). Gut-Brain Axis: How the Microbiome Influences Anxiety and Depression. Trends in Neurosciences, 36(5), 305–312. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
- Harkmaa, M. (2018). Immuunsüsteemi areng soolestikus. Bakalaureusetöö. Tartu: Tartu Ülikool.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M., Severi, C. (2015). The Gut-Brain Axis: Interactions between Enteric Microbiota, Central and Enteric Nervous Systems. Annals of Gastroenterology, 28(2), 203–209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209/> (16.12.2022).
- Peirce, J. M., Alviña, K. (2019). The Role of Inflammation and the Gut Microbiome in Depression and Anxiety. Journal of Neuroscience Research, 97(10), 1223–1241. DOI: 10.1002/JNR.24476.
- Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Clarke, G. (2017). Kynurenine Pathway Metabolism and the Microbiota-Gut-Brain Axis. Neuropharmacology 112: 399–412. DOI: 10.1016/J.NEUROPHARM.2016.07.002.
- Bonaz, B., Bazin, T., Pellissier, S. (2018). The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. Frontiers in Neuroscience, 12, 1–9. DOI: 10.3389/FNINS.2018.00049.
- Martin, C. R., Osadchii, V., Kalani, A., Mayer, E. A. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. CMGH, 6(2), 133–148. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
- Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., Burnet, P. W. J. (2016). Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. Trends in Neurosciences, 39(11), 763–781. DOI: 10.1016/J.TINS.2016.09.002.
- Cheng, L.-H., Liu, Y.-W., Wu, C.-C., Wang, S., Tsai, Y.-C. (2019). Psychobiotics in Mental Health, Neurodegenerative and Neurodevelopmental Disorders. Journal of Food and Drug Analysis, 27(3), 632–648. DOI: 10.1016/j.jfda.2019.01.002.
- Lach, G., Schellekens, H., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2018). Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. Neurotherapeutics, 15(1), 36–59. DOI: 10.1007/S13311-017-0585-0.
- Vaghef-Mehrabany, E., Maleki, V., Behrooz, M., Ranjbar, F., Ebrahimi-Mameghani, M. (2019). Can Psychobiotics 'Mood' ify Gut? An Update Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Healthy and Clinical Subjects, on Anti-Depressant Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. Clinical Nutrition, 39(5), 1395–1410. DOI: 10.1016/J.CLN.2019.06.004.
- Greener, M. (2018). Psychobiotics: Bacterial Hope for Depression? Progress in Neurology and Psychiatry, 22(1), 9–11. <https://wileymicrositebuilder.com/progress/wp-content/uploads/sites/28/2018/02/News-review-GI-bugs.pdf> (16.12.2022) (29).
- Allen, A. P., Hutch, W., Borre, Y. E., Kennedy, P. J., Temko, A., Boylan, G., Murphy, E., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Clarke, G. (2016). Bifidobacterium Longum 1714 as Translational Psychobiotic: Modulation of Stress, Electrophysiology and Neurocognition in Healthy Volunteers. Translational Psychiatry, 6(11), 1–7. DOI: 10.1038/tp.2016.191. (30)
- Ng, Q. X., Petres, Ho, C. Y. X., Lim, D. Y., Yeo, W.-S. (2017) A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. Journal of affective Disorders, 228, 13–19. DOI:10.1016/j.jad.2017.11.063. (31)
- Tootinfo: Tootetutvustus: SYMBIOSYS Serenitas®, 30 kapslit. (2024). Biocodex OÜ. <https://ee.symbiosys.com/symbiosys-serenitas-46233.html> (01.05.2024) (32).