

Implicațiile fiziologice și patologice ale axei creier-intestin-microbiotă. Utilizarea farmacoterapeutică a probioticelor, prebioticele și simbioticele

Anca Zanfirescu, Cristina Daniela Marineci, Cristina Elena Zbârcea, Oana Cristina Șeremet, Emil Ștefănescu, Cornel Chiriță, Simona Negreș

Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila din București

Autor corespondent: Cristina Daniela Marineci, e-mail: danamarineci@gmail.com

Probioticele sunt microorganisme vii care administrate în cantități adecvate aduc beneficii asupra stării de sănătate a gazdei (Pandey et al, 2015).

Din punct de vedere farmaceutic, proprietățile unui probiotic ideal sunt: lipsa patogenității, stabilitatea genetică, proprietățile anti-genotoxice, capacitatea de a genera acid lactic, rezistența la aciditatea gastrointestinală și la acizii biliari, buna adezivitate la mucoasa intestinală, unde trebuie să fie capabile de colonizare și multiplicare, robustețea și rezistența în timpul procesului de fabricare și condiționare, precum și viabilitatea în limite acceptabile pe toată perioada de valabilitate (Pandey et al., 2015).

Prebioticele sunt substanțe nedigerabile, cel mai adesea fibre, care influențează benefic starea de sănătate a gazdei prin stimularea selectivă a creșterii sau activității anumitor microorganisme benefice de la nivelul colonului, cel mai adesea lactobacili și bifidobacterii (Pandey et al., 2015).

Un prebiotic ideal trebuie să nu fie degradat de aciditatea gastrică, de sărurile biliare și de alte enzime intestinale, să nu se absoarbă la nivelul intestinului subțire și să fermenteze relativ ușor la nivelul colonului sub influența probioticelor *Bifidobacterium* și/sau *Lactobacillus* sp. Suplimentar, din punct de vedere farmaceutic, un prebiotic trebuie să fie activ la doze mici, să fie lipsit de efecte adverse (preferabil să nu fermenteze cu formare de gaze, care conduc la flatulență), să persiste la nivelul colonului (preferabil să aibă greutate moleculară mare), să aibă vâscozitate variabilă, să aibă stabilitate acceptabilă în timpul procesului de fabricație și de conservare și să aibă abilitatea de a controla dezvoltarea microflorei intestinale prin metabolizarea selectivă de către anumite specii de microorganisme (Pandey et al., 2015).

Produsele pentru îngrijirea sănătății care conțin atât probiotice cât și prebiotice se numesc **simbiotice**.

Tabel 1. Principalele probiotice, prebiotice și simbiotice (Pandey et al., 2015)

Probiotice	Prebiotice	Simbiotice
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	FOS (fructo-oligozaharide)	Asocieri de fibre și probiotice
<i>Lactobacillus reuteri</i>	GOS (galacto-oligozaharide)	
<i>Bifidobacterii</i>	XOS (xilo-oligozaharide)	
<i>Lactobacillus casei</i>	Inulină	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Fructani	
Unii enterococi (<i>Enterococcus faecium</i> SF68)		
<i>Bacillus coagulans</i>		
<i>Saccharomyces boulardii</i>		

Baze fizio-patologice. Axa creier-intestin-microbiotă

Creierul influențează tractul gastro-intestinal, iar tractul gastrointestinal influențează creierul. Mai nou, un al treilea actor a fost implicat în această relație, generând și suferind influențe din partea celorlalți doi: microbiota (Cryan et al., 2019).

Trăim într-o lume de bacterii - microbii au apărut cu sute de milioane de ani înaintea omului, și de când există oameni, au trăit mereu împreună cu bacteriile. Pe și în noi trăiesc trilioane de bacterii. Ceea ce numim *om* este alcătuit, după ultimele estimări, din celule umane și celule microbiene, acestea fiind de 1,3 ori mai multe decât celulele umane. Iar rolurile pe care le au bacteriile în funcționarea omului nu sunt de neglijat (Cryan et al., 2019).

Axa creier-intestin reglează nu doar digestia și relația apetit/sațietate, dar și funcții cognitive și psihologice mai înalte. De asemenea, funcționarea defectuoasă a axei creier-intestin poate antrena boli inflamatorii intestinale, poate altera răspunsul acut și cronic la stres și poate genera comportamente modificate (Cryan et al., 2019).

Cercetări recente aduc dovezi care susțin existența influențelor reciproce dintre microflora intestinală pe de o parte și dezvoltarea și funcționarea creierului și diferite comportamente, pe de altă parte. Cercetările asupra influenței bidirecționale microbiota - creier se realizează atât preclinic (pe animal de laborator) cât și clinic (pe om). Metodele pot include folosirea unor rozătoare necolonizate de bacterii (*germ-free*), sterilizarea microbiotei sau distrugerea ei parțială cu ajutorul antibioticelor, suplimentarea cu probiotice și/sau

prebiotice, producerea unor infecții gastro-intestinale, precum și transplantul de materii fecale (Cryan et al., 2019). Majoritatea acestor cercetări sunt efectuate pe animale de laborator și rămâne încă de demonstrat dacă concluziile sunt valabile și în cazul oamenilor.

Căile de comunicare dintre microbiota intestinală și creier includ componente ale sistemului nervos vegetativ (mai ales nervul vag), căi de semnalizare neuroendocrină, căi de comunicare spinală și axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (Cryan et al., 2019).

Sistemul nervos enteric este alcătuit din două plexuri nervoase, plexul submucos și plexul mienteric, care coordonează motilitatea intestinală și funcția secretorie, dar care comunică cu SNC prin intermediul neuronilor ganglionari simpatici. Sistemul nervos enteric se aseamănă cu SNC din punct de vedere structural și neurochimic, iar dezvoltarea și funcționarea sa sunt dependente de microbiotă (Cryan et al., 2019). O posibilă cale de comunicare între *sistemul nervos enteric* și SNC este nervul vag (Bravo et al., 2011).

Microbiota influențează și **sistemul imun**. Mucusul protector aflat la interfața dintre mucoasa intestinală și lumenul intestinal este locul unde se petrec cele mai multe interacțiuni dintre gazdă și microbi, iar schimbul de molecule dintre stratul mucos și epiteliu facilitează comunicarea dintre intestin și sistemul imun privind recunoașterea structurilor self de non-self (Cryan et al., 2019).

Celulele L enteroendocrine și celulele enterocromafine sunt **celule enteroendocrine** cu rol în homeostazia intestinală, datorat efectelor pleiotropice ale moleculelor pe care le secretă (peptidul 1 glucagon-like, GLP1, peptida YY, serotonina). Reglează printre altele secreția de insulină și apetitul. Microbiota influențează funcționarea acestor celule enteroendocrine (Cryan et al., 2019).

Neurotransmițătorii pot și ei influențați de microbiotă și o pot influența. Microbiota sintetizează și răspunde la serotonina, GABA și alți neuromediatori implicați în reglarea dispoziției, comportamentului și cogniției (Cryan et al., 2019). Catecolaminele promovează creșterea și patogenitatea microorganismelor comensale. În prezent creșterea susceptibilității la infecții după perioade de stres acut este pusă pe seama creșterii virulenței bacteriene determinate de excesul de adrenalină și noradrenalină. Sistemul nervos enteric sintetizează dopamină și noradrenalină. Histamina și serotonina sunt sintetizate atât de celulele gazdă cât și de microbiotă, pornind de la histidină, respectiv triptofan. Tot din triptofan se formează și kinurenina. Microbiota poate modifica echilibrul dintre utilizarea triptofanului în formarea de serotonina și kinurenină. Kinurenina și metaboliții săi au funcții în sănătatea mentală; disfuncții în calea kinureninei apar în schizofrenie, episoade depresive majore, anxietate, dar și în scleroza multiplă și alte boli autoimune. (Cryan et al., 2019).

Aminoacizii cu lanț ramificat (valină, leucină, izoleucină) sunt esențiali pentru om, deoarece acesta nu îi poate sintetiza, depinzând de surse exogene. Microbiota poate sintetiza o parte din acești aminoacizi esențiali (Cryan et al., 2019).

Un alt mecanism identificat de comunicare apelează la produși de metabolism ai microorganismelor care trimit diferite semnale către SNC. De exemplu, **aminoacizii cu lanț scurt** produși de numite specii ale microbiotei ar putea fi implicați în inflamația neuronală, disfuncțiile motorii și agregările de α -sinucleină caracteristice bolii Parkinson (Sampson et al., 2016).

O altă modalitate de interrelaționare dintre creier, intestin și microbiotă implică **bila și acizii biliari**. Acizii biliari limitează multiplicarea populației bacteriene în tractul gastrointestinal. Deficitul de bilă a fost asociat cu creștere bacteriană excesivă, cu inflamație și cu distrugerii ale epiteliului intestinal.

Efecte ale axei creier-intestin-microbiotă

Axa creier-intestin-microbiotă influențează **comportamentul alimentar**. Alterarea microbiotei poate să conducă fie către *anorexie nervoasă* (când microbiota favorizează prevalența hormonilor și peptidelor anorexigene GLP-1, peptida YY, colecistokinina, peptide din familia factorului eliberator de corticotrofină), fie *obezitate* (când predomină efectele grelinei sau neuropeptidei Y) (Cryan et al., 2019).

Comportamente sociale de tip învățare, cooperare, protecție și împerechere par a fi puternic influențate de microbiotă. De exemplu, administrarea la șoareci de *L. reuteri* a dus la creșterea nivelurilor de *oxitocină*, cu intensificarea interacțiunilor sociale (Cryan et al., 2019).

Funcțiile cognitive sunt și ele influențate de microbiotă. De exemplu, șoarecii *germ-free* au tulburări de memorie puse pe seama alterării unor factori trofici la nivelul hipocampului, ceea ce susține importanța microbiotei în asigurarea dezvoltării acestuia și a altor structuri SNC cu roluri în funcții cognitive înalte precum memoria și luarea deciziilor (Cryan et al., 2019).

Frica este și ea modulată de microbiotă. Microbiota normală asigură răspunsuri adaptative sănătoase la factorii generatori de teamă, probabil prin semnalizare la nivelul amigdalei și hipocampusului (Cryan et al., 2019).

Stresul poate modifica compoziția microbiotei intestinale, iar patogenii enterici pot influența comportamentul gazdei. De exemplu, un studiu din 2004 a demonstrat influența microbiotei asupra sistemului neuroendocrin care mediază răspunsul la stres, axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal. Cercetătorii au sterilizat conținutul intestinal al unor

șoareci, iar aceștia au dezvoltat un răspuns exagerat la stresul indus de imobilizarea fizică. Ulterior, administrarea de microorganisme aparținând florei normale saprofite a reversat acest răspuns exagerat, sugerând că microbiota poate afecta dezvoltarea postnatală a răspunsului la stres mediat de axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal. (Sudo et al., 2004).

Studii recente investighează rolul microbiotei în neuroplasticitate atât la nivelul sistemului nervos central cât și la nivelul sistemului nervos enteric. De exemplu, probioticele au modulată expresia multor gene de la nivelul cortexului cerebral care au produs ulterior modificări neuro-sinaptotrofice (Cryan et al., 2019).

Microbiota și procesele patologice

Tulburările din spectrul autist, tulburările depresive majore, anxietatea, schizofrenia, tulburările bipolare, anorexia nervoasă și cașexia, precum și obezitatea, adicția de substanțe, tulburările de hiperactivitate și deficit de atenție, tulburările de stres posttraumatic, tulburările obsesiv-compulsive sunt afecțiuni în care sunt implicate disfuncții ale microbiotei (Cryan et al., 2019). De exemplu, administrarea unor probiotice a redus anxietatea și depresia. Aceste efecte sunt puse pe seama modificărilor produse la nivel molecular și celular de flora intestinală alterată sau absentă: modificări ale nivelurilor factorului neurotrofic derivat din creier (*BDNF - brain-derived neurotrophic factor*), ale expresiei receptorilor pentru diferiți neuromediatorii sau modificări în metabolismul unor neuromediatorii precum serotonina (Bercik et al., 2011) (Bravo et al., 2011).

Durerea din *sindromul intestinului iritabil* precum și răspunsul la alte diferite tipuri de *durere* sunt influențate de alterări ale microbiotei (Cryan et al., 2019).

Și tulburări neurologice precum *boala Parkinson, demența Alzheimer și alte tipuri de demențe, boala Huntington, scleroza multiplă, epilepsia, apneea de somn sau scleroza laterală amiotrofică* pot avea drept factori cauzatori sau favorizanți anomalii ale microbiomului (Cryan et al., 2019)

Utilizarea terapeutică a prebioticelor, probioticelor și simbioticelor

Candidoză orală și vulvo-vaginală

Candidoza vulvo-vaginală este o consecință a unui dezechilibru al florei vaginale, caracterizat prin reducerea numărului de tulpini de *Lactobacillus* cu o creștere concomitentă a numărului de tulpini de *Candida*, microorganisme condiționat patogene, care fac parte din flora saprofită. O serie de studii clinice a demonstrat că utilizarea de probiotice ca adjuvante,

asociate terapiei antimicotice locale sau sistemice, este asociată cu creșterea ratei de vindecare și reducerea procentului de recăderi (Xie et al, 2017). În special tulpini precum *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 și *Lactobacillus fermentum* RC-14, administrate oral sau intravaginal, colonizează vaginul prevenind suprad dezvoltarea coloniilor de *Candida albicans* (Falagas et al, 2006).

Vârstnicii sunt vulnerabili la infecții orale cu *Candida*, datorită comorbidităților, igienei orale reduse, scăderii secreției salivare și datorită imunodeficienței ce se instalează odată cu înaintarea în vârstă. Administrarea de *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L.rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS s-a dovedit eficientă în reducerea prevalenței candidozei orale la vârstnici (Hatakka et al, 2007).

Diareea acută infecțioasă

Ghidurile de terapie recomandă utilizarea de probiotice ca adjuvante în diareea acută infecțioasă. Administrarea probioticelor trebuie începută la momentul debutului bolii diareice și continuată 2 săptămâni după rezoluția simptomatologiei. Beneficiile administrării de probiotice includ reducerea duratei simptomatologiei cu aproximativ 24 de ore, scăderea cu 59% a riscului de prelungire a duratei bolii peste patru zile și scăderea numărului de scaune zilnice. Probioticele s-au demonstrat eficiente și în prevenirea și tratamentul diareei călătorului. O meta-analiză incluzând 12 studii clinice și un total de 5171 de pacienți, a evidențiat reducerea cu 15% a riscului de a dezvolta diareea călătorului în cazul administrării de probiotice începând cu două zile anterior călătoriei și până la încheierea acesteia (Allen et al, 2010).

Diaree asociată consumului de antibiotice (DAA)

Clinic, DAA poate varia ca severitate: de la diaree ușoară până la colită pseudomembranoasă fulminantă. În mod obișnuit, nu este identificat niciun patogen. În cele mai severe forme și într-un număr tot mai mare de pacienți cu afecțiuni cronice, cum ar fi boli inflamatorii intestinale, fibroză chistică și cancer, agentul etiologic este adesea identificat ca *Clostridium difficile*. Probioticele s-au dovedit relativ eficiente în prevenirea DAA. Astfel o meta-analiză Cochrane, în care au fost incluși 6352 copii, a concluzionat că *Lactobacillus rhamnosus* și *Saccharomyces boulardii*, administrate în doze de 5-40 miliarde UFC/zi sunt cele mai eficiente pentru prevenirea DAA. Astfel, incidența DAA a fost de 8% în grupul tratat cu probiotice (259/3232) vs. 19% (598/3120) în grupul control (fără tratament). De asemenea, administrarea de probiotice în DAA reduce timpul bolii cu o zi (Guo et al, 2019).

Boli inflamatorii intestinale

Acestea sunt asociate cu perturbări ale microbiotei intestinale normale, de aceea s-a presupus că administrarea de probiotice ar putea avea un efect pozitiv asupra acestor patologii.

Astfel, administrate în colită ulcerativă acută la debutul exacerbării și continuate pentru 1-2 săptămâni de la rezoluția simptomelor, probioticele cresc rata de remisie. O meta-analiză Cochrane care a inclus 23 de studii clinice și 1763 de pacienți, a demonstrat o creștere cu 23,3% a ratei remisiunilor în forme active de colită ulcerativă, în cazul asocierii probioticelor la schema terapeutică (Naidoo et al, 2011; Mallon et al 2007).

Probioticele utilizate ca terapie adjuvantă în sindromul de intestin iritabil au ameliorat semnificativ simptomatologia generală, balonarea și flatulența (Zhang Y, 2016).

De asemenea, a fost evaluat impactul utilizării probioticelor în tratamentul formelor acute de boală Crohn, precum și în menținerea remisiunii. Un studiu de mici dimensiuni (11 pacienți) nu a reușit să demonstreze eficiența probioticelor în ameliorarea simptomatologiei acute. De asemenea, utilizarea de probiotice precum *Lactobacilli GG*, *Escherichia coli* tulpina Nissle 1917, VSL#3, *Saccharomyces boulardii*, nu a părut să influențeze remisia indusă medicamentos sau chirurgical (Butterworth et al, 2008; Rolfe et al, 2006).

Encefalopatia hepatică

Administrarea de probiotice favorizează recuperarea și poate determina reducerea cu 15,3% a riscului relativ de apariție a encefalopatiei hepatice, scăderea semnificativă a nivelului concentrației de amoniac și îmbunătățirea calității vieții la bolnavi cu ciroză hepatică. Nu au fost observate diferențe în ceea ce privește mortalitatea (Dalal et al, 2017).

Constipația cronică

Probioticele ameliorează constipația, atât la copii cât și la adulți. Două studii clinice (însușind un total de 165 de pacienți cu constipație idiopatică cronică) au raportat o creștere semnificativă a numărului mediu de scaune pe săptămână la pacienții din grupul tratat cu probiotice, față de grupul de control (**Chmielewska et al, 2010**).

Colici infantile

Există dovezi tot mai numeroase care sugerează că flora intestinală la sugarii diagnosticați cu colici diferă de flora sugarilor sănătoși. Astfel s-a emis ipoteza că probioticele pot redresa acest echilibru, normalizând microbiota intestinală.

Studiile însă nu au reușit să demonstreze clar că probioticele sunt mai eficiente decât placebo pentru prevenirea colicilor infantile; cu toate acestea, administrarea de probiotice a determinat reducerea timpului zilnic de plâns comparativ cu placebo. Cel mai frecvent utilizate probiotice includ *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* și *Streptococcus sp* (Ong et al, 2019).

Depresie

Administrarea de *Lactobacillus helveticus* și *Bifidobacterium longum* a determinat scăderea semnificativă a tulburărilor de dispoziție și somn, după o lună de tratament, acțiune modulată probabil la nivelul axei intestin-sistem nervos, prin intermediul eliberării de serotonină. Aceste beneficii s-au menținut și la 8 săptămâni de la oprirea tratamentului (Huang et al, 2016).

Eczemă

Eczema este o afecțiune a pielii, non-contagioasă, care se caracterizează prin prurit accentuat și inflamație și afectează 5% - 20% dintre oameni la un moment dat în viața lor. S-a constatat că microbiomul pacienților cu eczemă diferă de cel al persoanelor sănătoase, și cei afectați de eczemă prezintă frecvent o stare de inflamație intestinală. De aceea, s-a emis ipoteza că administrarea de probiotice ar fi utilă în tratamentul eczemei. Studiile clinice nu susțin însă această indicație terapeutică (Makrgeorgou et al, 2018).

Reacții adverse și precauții

Probioticele sunt bine tolerate, neexistând diferențe din punct de vedere al reacțiilor adverse între grupurile placebo și cele cu tratament activ. Contraindicația lor principală o constituie pacienții imunodeprimați, pentru a evita riscul unei posibile contaminări sistemice.

Concluzii

Microbiomul uman prezintă o multitudine de efecte benefice, fiind implicat în funcționarea normală a sistemului nervos central, a tubului digestiv și a sistemului imun, pentru a enumera numai câteva.

Ținând cont de aceste implicații fiziologice, nu este de mirare că administrarea de probiotice s-a dovedit benefică într-o serie de afecțiuni precum diaree infecțioasă, diaree indusă de administrarea de antibiotice, constipație, colită ulcerativă acută etc. Este necesară însă o analiză atentă a literaturii existente care să permită selecția tulpinilor care s-au demonstrat eficiente într-un anumit context patologic, pentru a obține rezultate terapeutice optime.

Referințe bibliografice

1. Allen, S. J., Martinez, E. G., Gregorio, G. V., & Dans, L. F. (2010). Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
2. Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., ... Collins, S. M. (2011). The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotropic Factor and Behavior in Mice. *Gastroenterology*, 141(2), 599-609.e3.
3. Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., ... Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050–16055.
4. Butterworth, A. D., Thomas, A. G., & Akobeng, A. K. (2008). Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (3).
5. Chmielewska, A., & Szajewska, H. (2010). Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(1), 69.
6. Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877–2013.
7. Dalal, R., McGee, R. G., Riordan, S. M., & Webster, A. C. (2017). Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
8. Falagas, M. E., Betsi, G. I., & Athanasiou, S. (2006). Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(2), 266-272.
9. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B.C. (2019). Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4).
10. Hatakka, K., Ahola, A. J., Yli-Knuutila, H., Richardson, M., Poussa, T., Meurman, J. H., & Korpela, R. (2007). Probiotics reduce the prevalence of oral *Candida* in the elderly—a randomized controlled trial. *Journal of dental research*, 86(2), 125-130.
11. Huang, R., Wang, K., & Hu, J. (2016). Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 8(8), 483.
12. Makrgeorgou, A., Leonardi-Bee, J., Bath-Hextall, F. J., Murrell, D. F., Tang, M. L., Roberts, A., & Boyle, R. J. (2018). Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
13. Mallon, P. T., McKay, D., Kirk, S. J., & Gardiner, K. (2007). Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
14. Naidoo, K., Gordon, M., Fagbemi, A. O., Thomas, A. G., & Akobeng, A. K. (2011). Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database of systematic reviews*, (12).
15. Ong, T. G., Gordon, M., Banks, S. S., Thomas, M. R., & Akobeng, A. K. (2019). Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
16. Pandey, K. R., Naik, S. R., & Vakil, B. V. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal of Food Science and Technology*, 52(12), 7577–7587.

17. Rolfe, V. E., Fortun, P. J., Hawkey, C. J., & Bath-Hextall, F. J. (2006). Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
18. Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., ... Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480.e12.
19. Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.-N., ... Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of Physiology*, 558(1), 263–275.
20. Xie, H. Y., Feng, D., Wei, D. M., Mei, L., Chen, H., Wang, X., & Fang, F. (2017). Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
21. Zhang, Y., Li, L., Guo, C., Mu, D., Feng, B., Zuo, X., & Li, Y. (2016). Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC gastroenterology*, 16(1), 62. doi:10.1186/s12876-016-0470-z