Российский журнал боли
2022, т. 20, № 1, с. 48-55
https://doi.org/10.17116/pain20222001148

Russian Journal of Pain
2022, vol. 20, no 1, pp. 48-55
https://doi.org/10.17116/pain20222001148

Кишечная микробиота, боль, деменция

© Т.М. МАНЕВИЧ

Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматривается взаимосвязь нарушений состава и функционирования кишечной микробиоты с развитием нейродегенеративных заболеваний и хронической боли. Обсуждается роль кишечной микробиоты в функционировании кишечно-мозговой оси, в нейроиммунных взаимодействиях, приводятся современные данные о кишечном дисбиозе при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, остеоартрозе, нейропатической боли при коронавирусной инфекции, скелетно-мышечной боли при фибромиалгии, синдроме раздраженного кишечника и др. Модификация кишечной микробиоты с помощью пребиотиков и пробиотиков в сочетании с лекарственными препаратами и изменениями диеты может быть использована для лечения хронической боли и деменции.

Ключевые слова: *кишечная микробиота, дисбиоз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ковид, нейропатия, боль, деменция, пробиотики, пребиотики, диета, терапия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:
Маневич Т.М. — https://orcid.org/0000-0002-2196-1068
Автор, ответственный за переписку: Маневич Татьяна Михайловна — e-mail: nadezda5775@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Маневич Т.М. Кишечная микробиота, боль, деменция. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):48–55.
https://doi.org/10.17116/pain20222001148

Intestinal microbiota, pain, dementia

© T.M. MANEVICH

Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review is dedicated the interconnection between neurodegenerative diseases, chronic pain and gut microbiota's structure and function. The gut microbiota's role in gut-brain axis, neuroimmune interaction is considered. The modern data about gut dysbiosis in Alzheimer disease, Parkinson disease, osteoarthrosis, neuropathic pain in COVID infection, muscular-skeletal pain in fibromyalgia, irritable bowel syndrome et cetera are provided. The gut microbiota's modification by means of pre and probiotics in combination with medicines and diet modification can be used for the treatment of chronic pain and dementia.

Keywords: *gut microbiota, dysbiosis, Alzheimer disease, Parkinson disease, dementia, COVID, neuropathy, pain, probiotics, prebiotics, diet, treatment.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:
Manevich T.M. — https://orcid.org/0000-0002-2196-1068
Corresponding author: Manevich T.M. — e-mail: nadezda5775@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Manevich TM. Intestinal microbiota, pain, dementia. *Russian journal of pain*. 2022;20(1):48–55. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/pain20222001148

Введение

Еще в глубокой древности Гиппократу приписывали изречение: «Мы есть то, что мы едим». В Аюрведе, китайской и тибетской медицине немалое значение в лечении болезней придается правильному питанию и лечебным диетам; высокая продолжительность жизни в Израиле и у народов Кавказа указывает на то, что питание по правилам кашрута и халяля, употребление кисломолочных напитков (таких как кефир, мацони (мацун), айран, тан и др.), умеренное употребление сухих вин (содержащих продукты брожения винограда и др.) способствует здоровому долголетию. С молоком матери человек получает микроорганизмы, которые попадают в желудочно-кишечный тракт и сопровождают человека всю жизнь, оказывая влияние на синтез витаминов, иммунитет и др. В то же время имеет большой практический и научный интерес выявление факторов, связанных с питанием, которые нарушают обмен веществ и способствуют развитию заболеваний.

Попадая в желудочно-кишечный тракт, пища не только переваривается секретами желудка, поджелудочной

железы и т.д., но и вступает во взаимодействие с обитателями кишечника — кишечной микробиотой. Микробиота кишечника представляет собой анаэробную среду, состоящую из 100 трлн микроорганизмов, представленных 1000 подвидами. Изменение кишечной микробиоты при заболеваниях нервной системы может быть мишенью для терапевтического воздействия.

Патогенез хронической боли и деменции находится в стадии изучения. Имеются гипотезы о взаимосвязи кишечного дисбиоза, нарушения функционирования нейромедиаторов кишечно-мозговой оси, нейрогенного воспаления и функционирования микроглии как в случае хронической боли, так и в случае нейродегенеративных заболеваний (болезней Альцгеймера, Паркинсона и др.). Идея о возможности изменения кишечной микробиоты путем применения различных диет, антибиотиков и др., что приведет к уменьшению нейрогенного воспаления, увеличению продукции эндогенных опиоидов, уменьшению оксидантного стресса и нейродегенерации, активно исследуется и обсуждается в мировой литературе.

Дисбиоз кишечной микробиоты и нецелиакическая чувствительность к глютену проявляются хроническим воспалением кишечной стенки, чередованием диареи и запоров. Патогенная кишечная микробиота синтезирует из липополисахаридов провоспалительные цитокины, что приводит к инсулинорезистентности и дисфункциональной ваговагальной и кишечно-мозговой оси. Терапевтические меры, включающие применение пробиотиков, антиоксидантов, стимуляции вагуса, агонистов альфа-7 никотиновых рецепторов, антагонистов рецепторов кортикотропин-рилизинг фактора 1, могут уменьшить воспаление и оксидативный стресс [1].

Изучение роли липидов в регуляции воспаления, боли и нейродегенерации на животных показало, что N-ацетилэтаноламин, пальмитоилэтаноламид, олеоилэтаноламид и короткоцепочечные жирные кислоты, такие как бутират, могут модулировать болевую трансмиссию [2].

Ранее исследователи сознания полагали, что сознание регулируется исключительно центральной нервной системой. Однако сейчас становится понятно, что на наше сознание влияют и другие факторы, в частности, продукты жизнедеятельности кишечной микробиоты, представленные гормоноподобными веществами и цитокинами, влияющими на проницаемость гематоэнцефалического барьера, микроциркуляцию в сосудах мозга и метаболизм нейронов и микроглии [3].

Микроглия, резидентные макрофаги центральной нервной системы, реагируют на нейромедиаторы и цитокины, проходящие через гематоэнцефалический барьер. Метаболиты, продуцируемые микробиотой, влияют на клетки кишечной стенки и нервные окончания в ней, могут проникать в кровь и влиять на проницаемость гематоэнцефалического барьера [4]. Таким образом микробиота кишечника косвенно регулирует деятельность микроглии головного мозга.

Кишечная микробиота играет существенную роль в созревании иммунной системы, а также в развитии нервной системы. Кишечная микробиота коммуницирует с организмом хозяина и его мозгом посредством цитокинов, нейрокинов. Поэтому медикаментозное воздействие на кишечную микробиоту может опосредованно влиять на течение нейродегенеративных и других заболеваний нервной системы [5].

В основе нейропатической боли лежит активация микроглии по пути провоспалительного фенотипа и развития нейровоспаления. Недавние исследования продемонстрировали, что кишечная микробиота путем продуцирования короткоцепочечных жирных кислот активизирует созревание микроглии по провоспалительному фенотипу. В опытах на мышах было показано, что применение антибиотиков может уменьшить нейропатическую боль путем воздействия на кишечную микробиоту и, в свою очередь, на активацию и поляризацию микроглии [6]. Исследователи, воздействуя на кишечную микробиоту мышей с помощью антибиотиков, доказали, что изменение в кишечной микробиоте влияет на механическую аллодинию и термическую гипералгезию седалищного нерва посредством модуляции провоспалительных и противовоспалительных Т-клеток [7].

Кишечная микробиота может влиять на развитие аутоиммунных заболеваний путем продукции аутоантител (IgM или IgG). Путем молекулярной мимикрии микробные пептиды, структурно схожие с аутоантигенами, могут инициировать самоповреждение тканей организма хозяина. Активно изучается роль кишечного микробиома в патогенезе таких аутоиммунных заболеваний, как рассеянный склероз, системная красная волчанка, сахарный диабет 1 типа [8, 9].

В исследовании на мышах было показано, что западная диета, богатая омега-6-полисатурированными жирными кислотами, приводит к ноцицептивной гиперсенситивности у мышей. При гистологическом исследовании периферических нервов у них наблюдалась аккумуляция линоленовой и арахидоновой кислот в поясничных дорсальных корешковых ганглиях и обнаруживалось повышенное высвобождение фосфолипазы-2. Авторы пришли к выводу, что обогащение диеты омега-6-полисатурированными жирными кислотами можно рассматривать как новый этиологический фактор периферической невропатии и фактор риска развития хронической боли, а также как потенциальную мишень для терапевтического воздействия [10].

Изменения микробиоты кишечника при нейродегенеративных заболеваниях

Согласно одной из гипотез развития болезни Паркинсона, это заболевание может быть вызвано прионом, который из кишечника по ветвям блуждающего нерва попадает в мозг, вызывая агрегацию альфа-синуклеина в нейронах и гибель клеток мозга. Поэтому лечение кишечного дисбиоза может предотвратить или затормозить развитие заболевания [11].

У пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, анализ кишечной микрофлоры показал ее отличия от микробиоты здоровых людей — уменьшение у них количества бактерий, обладающих нейропротективным эффектом, относящихся к *Lachnospiraceae, Butyrivibrio, Pseudobutyrivibrio, Coprococcus* и *Blautia.* У пациентов с болезнью Паркинсона обнаруживается уменьшение содержания в кишечнике липидов (линоленовой кислоты, олеиновой кислоты и др.), витаминов (пантотеновой и никотиновой кислоты), аминокислот (изолейцина, лейцина и др.), а также других органических соединений (кадаверина, этаноламина, глутаминовой кислоты и др.). Большинство модифицируемых метаболитов имеют сильную корреляцию с избыточным ростом бактерий *Lachnospiraceae* [12, 13].

Кишечный дисбиоз при болезни Альцгеймера представлен снижением количества *Firmicutes* и повышением содержания *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Применение пробиотиков и пребиотиков, содержащих бифидобактерии и лактобактерии в сочетании с клетчаткой может способствовать нормализации кишечной микробиоты и замедлению прогрессирования когнитивного дефицита [14—16].

Микробиота кишечника, диета и хроническая боль

Имеется взаимосвязь между функционированием микробиоты кишечника и развитием хронической боли, однако точные механизмы этого взаимодействия до конца еще не ясны [17].

В исследовании на мышах было показано, что снижение потребления витамина D с пищей влечет за собой изменения в микробиоте кишечника, а также нарушение ноцицепции вследствие изменения продукции эндогенных каннабиноидов в кишечнике [18].

При сравнении кишечной микробиоты у 36 пациентов с повышенным весом и ожирением было обнаружено, что у лиц с хронической болью в спине в кишечнике отмечалось статистически достоверное преобладание бактерий *Adlercreutzia* (p=0,0008, FDR=0,027), *Roseburia* (p=0,0098, FDR=0,17) и *Uncl. Christensenellaceae* (p=0,02, FDR=0,27). Причем *Adlercreutzia* положительно коррелировала с BMI (rho=0,35, p=0,03), сывороточным адипсином (rho=0,33, p=0,047) и сывороточным лептином (rho=0,38, p=0,02). Авторы предполагают, что лечение, направленное на уменьшение содержания *Adlercreutzia* в кишечнике будет способствовать уменьшению хронического воспаления и хронической боли в спине [19].

В последние годы установлено, что гипералгезия при хронической боли может быть связана с нарушением функционирования энтерохромаффинных клеток в кишечнике, которые служат связующим звеном между кишечной микробиотой и организмом хозяина через паракринные и невральные пути. Воздействие на рецепторы энтерохромаффинных клеток и их секрецию может быть использовано как терапевтическая мишень [20].

Взаимосвязь хронической боли с депрессией не вызывает сомнений, так как доказана многочисленными исследованиями [21, 22]. Однако в последнее десятилетие появляется все больше данных о взаимосвязи кишечного дисбиоза с болью и депрессией [23]. В работах на мышах показано, что трансплантация кишечной микробиоты от мышей, страдающих депрессией, приводит к развитию депрессии у ранее здоровых животных [24]. Кишечная микробиота, содержащая *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*), *Blautia* (тип *Firmicutes*), *Akkermansia muciniphila* (тип *Verrucomicrobia*) и *Lactobacillus*, статистически значимо коррелирует с выраженностью боли и депрессии у грызунов [25].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании был доказан синергичный эффект пробиотика *Lactobacillus plantarum 299v* с селективным ингибитором обратного захвата серотонина в отношении уменьшения депрессии и улучшения когнитивных функций [26].

Имеются данные об исчезновении признаков комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) у пациентов, получавших антибиотики, влияющие на кишечный микробиом [27]. В исследованиях на мышах было показано, что введение сывороточных иммуноглобулинов от больных КРБС, содержащих IgG- и/или IgM-антитела, могут вызывать у них изменения, характерные для комплексного регионарного болевого синдрома, тогда как блокада выработки IL-1 препятствует его развитию [28]. Ученые из Вашингтонского Университета предполагают, что добавление специфических пробиотиков при КРБС позволит воздействовать на функционирование микробиоты и посредством изменения нейроиммунных взаимодействий и уменьшения нейрогенного воспаления уменьшить тревогу, депрессию, хроническую боль [29].

Исследования старения показали, что с возрастом снижается синтез эндоканнабиноидов в мышечной ткани и кишечнике, при этом повышается синтез оксилипинов, что способствует активации нейровоспаления и снижению нейропластичности. Эндоканнабиноиды синтезируются из полисатурированных жирных кислот, поэтому потребление продуктов с их высоким содержанием может способствовать уменьшению боли и замедлению старения [30].

При изучении развития нейропатических болей у пациентов, перенесших COVID-19, выявлен кишечный дисбиоз, при котором нарушается проницаемость кишечной стенки, что приводит к проникновению в кровь кишечных микробов и их метаболитов. Кроме того, кишечная микробиота участвует в усвоении триптофана и регуляции кинуренинового пути метаболизма, а его нарушение способствует развитию нейрогенного воспаления и нейропатии при COVID-19 [31]. Ось двустороннего взаимодействия «кишечная микробиота—мозг» повреждается вирусом SARS-CoV-2, что сопровождается микроглиальной активацией, повреждением астроцитов и ведет к развитию нейропсихиатрических расстройств [32]. Одним из возможных патогенетических механизмов воздействия вируса SARS-CoV-2 на организм является связывание вирусом рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту-2 в кишечнике, что приводит к нарушению транспорта питательных веществ, кишечному дисбиозу, повышению проницаемости кишечно-кровяного барьера и системному воспалению. Диета, богатая волокнами, короткоцепочечными жирными кислотами и пробиотиками, может предотвратить или уменьшить нейропсихиатрические последствия COVID-19 [33].

В исследовании на грызунах с применением антибиотиков было показано, что кишечная микробиота влияет на нейропатическую боль путем модуляции провоспалительных и противовоспалительных Т-клеток [34].

В исследовании на мышах было продемонстрировано, что дефицит витамина D в питании приводит к изменениям в микробиоте кишечника, а также к нарушениям ноцицепции — аллодинии, что связано с нарушениями эндоканнабиноидной системы в спинном мозге [35].

Хроническая распространенная скелетно-мышечная боль, являющаяся характерным симптомом фибромиалгии, сопровождается достоверными нарушениями состава кишечной микробиоты (уменьшением количества копрококков), как было показано в исследовании на 113 добровольцах, страдающих фибромиалгией, из когорты близнецов Великобритании и 1623 представителях группы контроля [36]. В небольшом обсервационном кросс-секционном исследовании 33 пациентов с фибромиалгией было выявлено статистически достоверное преобладание у них инсулинорезистентности [37],

что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований для уточнения возможной роли инсулинорезистентности в развитии хронической боли.

Эндометриоз, характеризующийся частым развитием хронической тазовой боли и бесплодием, сопровождается нарушением эстроболома (генного состава, кодирующего эстроген-метаболизирующие ферменты и кишечный микробиом) [38].

При спинальной травме, при которой у 60—80% пациентов отмечаются хронические боли, также наблюдаются значительные изменения в составе кишечной микробиоты с повышением секреции провоспалительных медиаторов, что может вносить вклад в поддержание хронической боли [39]. В исследовании метаболома спинного мозга на крысах было продемонстрировано статистически достоверное изменение метаболома у крыс с травмой спинного мозга и нейропатической болью [40].

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — самое частое функциональное заболевание кишечника, характеризующееся болями и учащенным стулом. Кишечный дисбиоз при синдроме раздраженного кишечника приводит к нарушению синтеза 5-гидрокситриптофана (серотонина) в кишечной стенке, что нарушает моторику кишечника, вызывает боль, воспаление слизистой и др. [41]. В исследовании на мышах для купирования искусственно вызванных симптомов СРК применялся красный женьшень, использование которого приводило к положительным последствиям в виде уменьшения боли, тревоги и депрессии, к пролиферации полезной микрофлоры (лактобацилл, парабактероидов) в кишечнике и подавлению экспрессии IL-1β и c-Fos в кишечнике и префронтальной коре, а также к нормализации уровня кортикостерона в плазме крови [42].

Изучение связи между болями в коленях и диетой у женщин старше 50 лет в Корее (популяционное кросс-секционное исследование 3881 женщины) показало, что тотальная энергетическая ценность, белок и жиры в рационе женщин, страдающих болями в коленях, были достоверно ниже, а употребление карбогидратов — достоверно выше, чем у женщин без болей [43].

Терапевтические возможности влияния на кишечную микробиоту

Модуляция кишечной микробиоты путем персонифицированной диеты и добавления пробиотиков и пребиотиков, модифицирующих состав микробиоты, может способствовать уменьшению продукции амилоидного протеина у пациентов с болезнью Альцгеймера [44].

Пробиотики — это живые непатогенные и нетоксикогенные бактерии, содержащиеся в определенных продуктах или биологически активных добавках, оптимизирующие состав защитной микрофлоры кишечника человека.

Пребиотики — это пищевые волокна, не переваривающиеся пищевыми ферментами человека, но перерабатывающиеся кишечной микробиотой, избирательно стимулирующие рост и/или биологическую активность представителей защитной микрофлоры кишечника человека, способствующие поддержанию ее нормального состава и биологической активности при систематическом потреблении в составе пищевой продукции.

Синбиотики — это комбинация пробиотиков и пребиотиков.

В эпидемиологическом исследовании 1056 участников было показано, что употребление сыра в диете связано с низкой распространенностью когнитивных расстройств [45].

Обсервационное исследование 1006 японцев в возрасте 60—80 лет на протяжении 15 лет показало, что высокое потребление молочных продуктов уменьшает риск развития деменции [46].

Доказано, что средиземноморская диета, богатая рыбой, злаками, овощами, оливковым маслом, снижает риск развития деменции альцгеймеровского типа [47].

Применение *Bifidobacterium breve* A1 на мышах, страдающих болезнью Альцгеймера, улучшало их когнитивные функции. Учитывая возможную роль *H. pylori* или HSV1-инфекции при болезни Альцгеймера, обсуждается применение специфических антибиотиков для коррекции кишечного дисбиоза и торможении образования амилоидных бляшек [48].

По данным японских исследователей, употребление в диете низкосатурированных жиров и использование пониженного содержания углеводов способствует уменьшению стимуляции вагуса провоспалительными медиаторами (N-метил-D-аспартат — NMDA) и уменьшает сенситизацию центральной нервной системы. Уменьшение продукции полиаминов в кишечнике путем изменения диеты может служить терапевтической мишенью для лечения раковой и нераковой хронической боли [49].

Китайские ученые утверждают, что медиаторы, выделяемые кишечной микробитой, могут регулировать нейрогенное воспаление и посредством этого влиять на центральную сенситизацию. Воздействие на кишечную микробиоту с помощью диеты и фармабиотиков представляет собой новую лечебную стратегию в терапии хронической боли [50].

Индийские авторы [51] предлагают в качестве дополнительных средств лечения ревматоидного артрита применять диету с включением женьшеня, куркумы, кунжутного масла, масла из рисовых отрубей, средиземноморскую и веганскую диету, настои по формулам аюрведы и пробиотики.

При болезни Паркинсона обсуждается использование антибиотиков (миноциклина, рифаксимина) с целью подавления избыточного бактериального роста в кишечнике, трансплантации фекальной микробиоты, а также применение пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков, содержащих *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Saccharomyces* spp. и др. [52]. В австралийском исследовании пищевых пристрастий 103 пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, и 81 здорового участника группы сравнения было показано, что пациенты с болезнью Паркинсона употребляют больше карбогидратов и сахара, что положительно коррелировало с наличием хронической боли, депрессии и импульсивностью. Повышенное употребление сахара было ассоциировано с большей частотой немоторных симптомов болезни Паркинсона, а также с низким качеством жизни, запорами и большей суточной дозой леводопы. Авторы пришли к выводу о необходимости включения здорового питания в стандарты лечения болезни Паркинсона [53].

В модели алкогольной нейропатической боли на мышах было показано положительное влияние октреотида, который уменьшал нейровоспаление [54].

Роль влияния паттернов питания на риск развития хронической боли изучена в лонгитудинальном исследо-

вании REGARDS, в котором принял участие 16 061 участник (55,4% женщин, 32,3% чернокожих, возраст 65±9 года). Наибольший риск развития боли выявлен у приверженцев «южной» модели питания (у любителей мясной, жирной и сладкой пищи) — у 41% (95% ДИ 23—61%) участников, тогда как наименьший риск развития боли имелся у любителей растительной пищи — у 22% (95% ДИ 11—31%) участников [55].

При фибромиалгии отмечаются обнадеживающие результаты в отношении хронической боли при применении средиземноморской диеты, безглютеновой диеты, при отказе от глутамата и аспартата, при кетогенной диете [56].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании 60 пациентов, страдающих болью, связанной с остеоартритом, которое сейчас проводится в Италии, изучается влияние пробиотиков на состав кишечной микробиоты и уровень хронической боли [57]. Китайские исследователи предлагают для лечения боли при остеоартрите добавление в диету магния и пробиотиков с целью модулирования кишечной микробиоты и уменьшения воспаления [58].

В то же время надо учитывать риски бесконтрольного применения пробиотиков у пожилых людей, так как избыточный рост микрофлоры в кишечнике может приводить к гиперпродукции триптофана и серотониновому синдрому, патологической антибиотикорезистентности и даже сепсису [59].

Связанные с болью функциональные гастроинтестинальные заболевания характеризуются висцеральной гиперчувствительностью. В исследованиях на животных изучалось влияние олигосахаридов человеческого молока на состав кишечной микробиоты. Обнаружено, что применение олигосахаридов человеческого молока уменьшает боль в животе, что указывает на возможность их применения в лечении колик у детей и болей при СРК у взрослых [60].

Периферическая нейропатия, индуцированная химиотерапией, часто сопровождается болями. Обнаружено, что кишечная микробиота имеет ключевое значение в терапевтическом эффекте химиотерапевтических препаратов для торможения роста опухолей; также изменения микробиоты участвуют в патогенезе периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией. В исследовании на мышах пробиотика SLAB51 для предотвращения паклитаксел-индуцированной нейропатии установлено, что применение пробиотика приводило к увеличению экспрессии опиоидных и каннабиноидных рецепторов в спинном мозге, снижению редукции повреждения нервных волокон и модуляции провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Авторы пришли к выводу, что специфические пробиотики можно использовать в качестве адъювантов при химиотерапии для уменьшения риска развития полинейропатии и связанного с ней болевого синдрома [61].

Учитывая нарушение баланса кишечной микробиоты у больных ревматоидным артритом, предлагается добавлять к лечению пробиотики, содержащие лактобациллы: *L. casei* или *L. acidophilus* [62].

В пилотном рандомизированном контролируемом исследовании на 31 пациенте с фибромиалгией было исследовано влияние 8-недельного применения пробиотиков по сравнению с плацебо на когнитивные функции (память и внимание). Обнаружено положительное влияние пробиотика на внимание в виде уменьшения количества ошибок в задании Go/No-Go («идти/не двигаться»), но достоверного улучшения памяти не выявлено [63].

Метаанализ 43 исследований особенностей питания пациентов, страдающих хронической болью, проведенных в 48 группах пациентов, продемонстрировал эффективность диеты из натуральных (цельных) продуктов (на 33% уменьшилась интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)) [64].

В обзоре, посвященном исследованию влияния различных типов диет на болевую чувствительность у животных, приводятся данные, что избыточное потребление сатурированных, моносатурированных или омега-6-полисатурированных жиров и диеты, богатые жирами и карбогидратами, могут уменьшать болевую чувствительность при острой ноцицептивной боли, но при этом индуцировать механическую аллодинию и тепловую гипералгезию при хронической воспалительной боли. Кроме того, диеты, богатые противовоспалительными ингредиентами, а также гипокалорийная диета способствуют регрессу первичной механической аллодинии и тепловой гипералгезии при хронической воспалительной боли [65].

В 12-недельном исследовании пациентов с хронической скелетно-мышечной болью установлено, что низкоуглеводная кетогенная диета уменьшает воспаление, оксидативный стресс, сенситивность нервной системы, снижает вес и способствует уменьшению хронической боли [66].

При анализе двух когортных исследований — Seniors-ENRICA-1 (864 пациента) и Seniors-ENRICA-2 (862 пациента) у пожилых пациентов (средний возраст 71,5±5,1 года, 36,8% мужчин), в котором оценивалась эффективность средиземноморской диеты в отношении хронической боли по шкале MEDAS, установлено, что применение этой диеты статистически достоверно уменьшает интенсивность, частоту и распространенность боли. Наибольший вклад в эти изменения вносило потребление фруктов и овощей и малое применение сахаросодержащих напитков [67].

Метаанализ 88 исследований эффективности вегетарианской и веганской диеты при фибромиалгии продемонстрировал значительное улучшение у пациентов, придерживающихся этих диет, в виде уменьшения хронической боли, улучшения сна, качества жизни и биохимических показателей крови [68].

Эффективность 3-месячной диеты с избеганием мяса, глютена и лактозы у 40 пациентов, длительно страдающих ревматоидным артритом, обнаружена в итальянском исследовании — как в отношении уменьшения интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале, так и в отношении снижения уровня С-реактивного белка [69].

В рандомизированном контролируемом исследовании эффективности безглютеновой диеты при хронической миофасциальной боли в жевательных мышцах у 39 женщин (средний возраст 34,57±9,14 года) обнаружено статистически достоверное уменьшение интенсивности боли и повышение болевого порога к давлению [70].

При хронической рефрактерной мигрени доказана эффективность кетогенной диеты на протяжении 3 мес: количество болевых дней уменьшилось с 30 до 7,5 (p<0,0001), интенсивность боли снизилась с 83% до 55% (p<0,0024), потребление лекарств-анальгетиков уменьшилось с 30 доз в месяц до 6 доз в месяц [71, 72].

Существуют предварительные данные о том, что в качестве дополнительных нутрицевтических компонентов

лечения головных болей напряжения могут использоваться магний, триптофан, витамины группы B [73], однако для подтверждения этого необходимы дальнейшие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования.

Применение β-Caryophyllene (BCP) — низкоэффективного натурального агониста каннабиноидных рецепторов (CB2) — в модели остеоартрита на мышах продемонстрировало его длительный антиноцицептивный и хондропротективный эффект, что дает надежду на продолжение исследований эффективности этого вещества на людях и на его возможный болезнь-модифицирующий потенциал [74].

Согласно метаанализу баз данных (MEDLINE, EMBASE, CINAHL и Cochrane Library), в 23 клинических исследованиях с общим количеством участников 1063 человека обнаружена эффективность применения омега-3 в комплексном лечении ревматоидного артрита (наряду со стандартной противовоспалительной терапией) в отношении уменьшения болей, утренней скованности и других симптомов заболевания, но требуются дальнейшие исследования [75].

Заключение

Поиск новых терапевтических стратегий и болезнь-модифицирующих подходов к лечению заболеваний, сопровождающихся хронической болью и нейродегенерацией, приводит к необходимости воздействия на кишечную микробиоту. Это воздействие может быть осуществлено как с помощью изменения диеты (увеличения потребления растительной пищи, особенно растительных белков, пищевых волокон, снижения содержания глютена, сахара, увеличения потребления витамина D, магния и др.), так и с помощью добавления полезных бактерий в виде пищевых добавок или применения антибиотиков и других средств, подавляющих размножение патогенной/дисфункциональной микробиоты.

Таким образом, изменения кишечной микробиоты с помощью пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков и модификации диеты у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и хронической болью могут быть использованы с терапевтической целью. Следует проводить в этом направлении дальнейшие лонгитудинальные, кросс-секционные и интервенциональные исследования. Кроме того, при изучении новых препаратов, применяемых для лечения неврологических заболеваний, целесообразно учитывать их воздействие на микробиоту. Также, учитывая современные научные данные, необходимо вводить обязательные диетические рекомендации в методические пособия по лечению нейродегенеративных болезней и заболеваний, сопровождающихся хронической болью.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daulatzai MA. Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(1):110-31. PMID: 25642988. https://doi.org/10.2174/1871527314666150202152436
2. Russo R, Cristiano C, Avagliano C, De Caro C, La Rana G, Raso GM, Canani RB, Meli R, Calignano A. Gut-brain Axis: Role of Lipids in the Regulation of Inflammation, Pain and CNS Diseases. *Curr Med Chem*. 2018;25(32):3930-3952. PMID: 28215162. https://doi.org/10.2174/0929867324666170216113756
3. Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, Jin L, Chen X. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):25. PMID: 31952509; PMCID: PMC6969442. https://doi.org/10.1186/s12974-020-1705-z
4. Dworsky-Fried Z, Kerr BJ, Taylor AMW. Microbes, microglia, and pain. *Neurobiol Pain*. 2020;7:100045. Published 2020 Jan 29. https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100045
5. Uniyal A, Tiwari V, Rani M, Tiwari V. Immune-microbiome interplay and its implications in neurodegenerative disorders. *Metab Brain Dis*. 2021 Aug 06. Epub ahead of print. PMID: 34357554. https://doi.org/10.1007/s11011-021-00807-3
6. Zhou F, Wang X, Han B, Tang X, Liu R, Ji Q, Zhou Z, Zhang L. Short-chain fatty acids contribute to neuropathic pain via regulating microglia activation and polarization. *Mol Pain*. 2021;17:1744806921996520. PMID: 33626986; PMCID: PMC7925956. https://doi.org/10.1177/1744806921996520
7. Ding W, You Z, Chen Q, Yang L, Doheny J, Zhou X, Li N, Wang S, Hu K, Chen L, Xia S, Wu X, Wang C, Zhang C, Chen L, Ritchie C, Huang P, Mao J, Shen S. Gut Microbiota Influences Neuropathic Pain Through Modulating Proinflammatory and Anti-inflammatory T Cells. *Anesth Analg*. 2020 Sept 01. Epub ahead of print. PMID: 32889847. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005155
8. Егшатян Л.В., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А., Дудинская Е.Н., Бойцов С.А. «Маркерные» изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с нарушениями углеводного обмена. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;12(172):51-60. Egshatyan LV, Tkacheva ON, Kashtanova DA, Doudinskaya EN, Boytsov SA. «Marker» changes in the composition of gut microbiota in patients with disorders of carbohydrate metabolism. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;12(172):51-60. (In Russ.). https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-51-60
9. Yamamoto EA, Jørgensen TN. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol*. 2020;10:3141. Published 2020 Jan 21. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03141
10. Boyd JT, LoCoco PM, Furr AR, Bendele MR, Tram M, Li Q, Chang FM, Colley ME, Samenuk GM, Arris DA, Locke EE, Bach SBH, Tobon A, Ruparel SB, Hargreaves KM. Elevated dietary ω-6 polyunsaturated fatty acids induce reversible peripheral nerve dysfunction that exacerbates comorbid pain conditions. *Nat Metab*. 2021;3(6):762-773. Epub 2021 June 17. PMID: 34140694; PMCID: PMC8287645. https://doi.org/10.1038/s42255-021-00410-x
11. Dutta SK, Verma S, Jain V, Surapaneni BK, Vinayek R, Phillips L, Nair PP. Parkinson's Disease: The Emerging Role of Gut Dysbiosis, Antibiotics, Probiotics, and Fecal Microbiota Transplantation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(3):363-376. PMID: 31327219; PMCID: PMC6657920. https://doi.org/10.5056/jnm19044
12. Lubomski M, Tan AH, Lim SY, Holmes AJ, Davis RL, Sue CM. Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome. *J Neurol*. 2020;267(9):2507-2523. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31041582. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09320-1
13. Vascellari S, Palmas V, Melis M, Pisanu S, Cusano R, Uva P, Perra D, Madau V, Sarchioto M, Oppo V, Simola N, Morelli M, Santoru ML, Atzori L, Melis M, Cossu G, Manzin A. Gut Microbiota and Metabolome Alterations Associated with Parkinson's Disease. *mSystems*. 2020;5(5):e00561-20. PMID: 32934117; PMCID: PMC7498685. https://doi.org/10.1128/mSystems.00561-20
14. Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar SJ. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5539-5550. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191919; PMCID: PMC7138569. https://doi.org/10.18632/aging.102930
15. Doifode T, Giridharan VV, Generoso JS, Bhatti G, Collodel A, Schulz PE, Forlenza OV, Barichello T. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacol Res*. 2021;164:105314. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33246175. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105314

16. Borsom EM, Lee K, Cope EK. Do the Bugs in Your Gut Eat Your Memories? Relationship between Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Brain Sci*. 2020;10(11):814. PMID: 33153085; PMCID: PMC7693835. https://doi.org/10.3390/brainsci10110814
17. Dworsky-Fried Z, Kerr BJ, Taylor AMW. Microbes, microglia, and pain. *Neurobiol Pain*. 2020;7:100045. PMID: 32072077; PMCID: PMC7016021. https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100045
18. Guida F, Boccella S, Belardo C, Iannotta M, Piscitelli F, De Filippis F, Paino S, Ricciardi F, Siniscalco D, Marabese I, Luongo L, Ercolini D, Di Marzo V, Maione S. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in vitamin D deficiency-mediated chronic pain. *Brain Behav Immun*. 2020;85:128-141. Epub 2019 Apr 03. PMID: 30953765. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.006
19. Dekker Nitert M, Mousa A, Barrett HL, Naderpoor N, de Courten B. Altered Gut Microbiota Composition Is Associated With Back Pain in Overweight and Obese Individuals. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:605. PMID: 32982987; PMCID: PMC7492308. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00605
20. Xu X, Chen R, Zhan G, Wang D, Tan X, Xu H. Enterochromaffin Cells: Sentinels to Gut Microbiota in Hyperalgesia? *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:760076. PMID: 34722345; PMCID: PMC8552036. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.760076
21. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, Sykioti P, Varrassi G, Paladini A. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clin Interv Aging*. 2017;12:709-720. PMID: 28461745; PMCID: PMC5407450. https://doi.org/10.2147/CIA.S113576
22. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast*. 2017;2017:9724371. Epub 2017 June 19. PMID: 28706741; PMCID: PMC5494581. https://doi.org/10.1155/2017/9724371
23. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36(5):305-312. Epub 2013 Feb 04. PMID: 233844. https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005
24. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;48:186-194. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25882912. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016
25. Li S, Hua D, Wang Q, Yang L, Wang X, Luo A, Yang C. The Role of Bacteria and Its Derived Metabolites in Chronic Pain and Depression: Recent Findings and Research Progress. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(1):26-41. PMID: 31760425; PMCID: PMC7064053. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz061
26. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, Szulc A. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;100:213-222. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30388595. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010
27. Ware MA, Bennett GJ. Case report: Long-standing complex regional pain syndrome relieved by a cephalosporin antibiotic. *Pain*. 2014;155(7):1412-1415. Epub 2014 Mar 22. PMID: 24667741. https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.03.014
28. Helyes Z, Tékus V, Szentes N, et al. Transfer of complex regional pain syndrome to mice via human autoantibodies is mediated by interleukin-1-induced mechanisms [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019 July 8]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(26):13067-13076. https://doi.org/10.1073/pnas.1820168116
29. Crock LW, Baldridge MT. A role for the microbiota in complex regional pain syndrome? *Neurobiol Pain*. 2020;8:100054. PMID: 33305068; PMCID: PMC7708695. https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100054
30. Park Y, Watkins BA. Endocannabinoids and aging-Inflammation, neuroplasticity, mood and pain. *Vitam Horm*. 2021;115:129-172. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33706946. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.12.007
31. Aktas B, Aslim B. Neuropathy in COVID-19 associated with dysbiosis-related inflammation. *Turk J Biol*. 2021;45(4):390-403. PMID: 34803442; PMCID: PMC8573843. https://doi.org/10.3906/biy-2105-53
32. Manosso LM, Arent CO, Borba LA, Ceretta LB, Quevedo J, Réus GZ. Microbiota-Gut-Brain Communication in the SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2021;10(8):1993. PMID: 34440767; PMCID: PMC8391332. https://doi.org/10.3390/cells10081993
33. Sajdel-Sulkowska EM. Neuropsychiatric Ramifications of COVID-19: Short-Chain Fatty Acid Deficiency and Disturbance of Microbiota-Gut-Brain Axis Signaling. *Biomed Res Int*. 2021;2021:7880448. PMID: 34651049; PMCID: PMC8510788. https://doi.org/10.1155/2021/7880448
34. Ding W, You Z, Chen Q, Yang L, Doheny J, Zhou X, Li N, Wang S, Hu K, Chen L, Xia S, Wu X, Wang C, Zhang C, Chen L, Ritchie C, Huang P, Mao J, Shen S. Gut Microbiota Influences Neuropathic Pain Through Modulating Proinflammatory and Anti-inflammatory T Cells. *Anesth Analg*. 2021;132(4):1146-1155. PMID: 32889847. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005155.
35. Guida F, Boccella S, Belardo C, Iannotta M, Piscitelli F, De Filippis F, Paino S, Ricciardi F, Siniscalco D, Marabese I, Luongo L, Ercolini D, Di Marzo V, Maione S. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in vitamin D deficiency-mediated chronic pain. *Brain Behav Immun*. 2020;85:128-141. Epub 2019 Apr 03. PMID: 30953765. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.006
36. Freidin MB, Stalteri MA, Wells PM, Lachance G, Baleanu AF, Bowyer RCE, Kurilshikov A, Zhernakova A, Steves CJ, Williams FMK. An association between chronic widespread pain and the gut microbiome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3727-3737. PMID: 33331911; PMCID: PMC8328510. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa847
37. Pappolla MA, Manchikanti L, Candido KD, Grieg N, Seffinger M, Ahmed F, Fang X, Andersen C, Trescot AM. Insulin Resistance is Associated with Central Pain in Patients with Fibromyalgia. *Pain Physician*. 2021;24(2):175-184. PMID: 33740353.
38. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update*. 2021 Oct 27:dmab035. Epub ahead of print. PMID: 34718567. https://doi.org/10.1093/humupd/dmab035
39. Bannerman CA, Douchant K, Sheth PM, Ghasemlou N. The gut-brain axis and beyond: Microbiome control of spinal cord injury pain in humans and rodents. *Neurobiol Pain*. 2020;9:100059. PMID: 33426367; PMCID: PMC7779861. https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100059
40. Chen P, Wang C, Ren YN, Ye ZJ, Jiang C, Wu ZB. Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles in the context of neuropathic pain. *Mol Brain*. 2021;14(1):50. PMID: 33750430; PMCID: PMC7941960. https://doi.org/10.1186/s13041-021-00765-y
41. Mishima Y, Ishihara S. Enteric Microbiota-Mediated Serotonergic Signaling in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10235. PMID: 34638577; PMCID: PMC8508930. https://doi.org/10.3390/ijms221910235
42. Yu S, Chun E, Ji Y, Lee YJ, Jin M. Effects of red ginseng on gut, microbiota, and brain in a mouse model of post-infectious irritable bowel syndrome. *J Ginseng Res*. 2021;45(6):706-716. Epub 2021 Apr 03. PMID: 34764725; PMCID: PMC8569328. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2021.03.008
43. Shin WY, Kim JH. Poor diet quality is associated with self-reported knee pain in community-dwelling women aged 50 years and older. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245630. PMID: 33591989; PMCID: PMC7886155. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245630
44. Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar SJ. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5539-5550. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191919; PMCID: PMC7138569. https://doi.org/10.18632/aging.102930
45. Rahman A, Sawyer Baker P, Allman RM, Zamrini E. Dietary factors and cognitive impairment in community-dwelling elderly. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(1):49-54. PMID: 17315080.
46. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: The Hisayama Study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(5):1076-1082. Epub 2013 Apr 03. PMID: 23553168. https://doi.org/10.3945/ajcn.112.045575
47. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review. *Epidemiology*. 2013;24(4):479-489. PMID: 23680940. https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182944410
48. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):108. PMID: 31118068; PMCID: PMC6530014. https://doi.org/10.1186/s12974-019-1494-4

49. Nijs J, Tumkaya Yilmaz S, Elma Ö, Tatta J, Mullie P, Vanderweeën L, Clarys P, Deliens T, Coppieters I, Weltens N, Van Oudenhove L, Huysmans E, Malfliet A. Nutritional intervention in chronic pain: An innovative way of targeting central nervous system sensitization? *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(8):793-803. Epub 2020 June 28. PMID: 32567396. https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1784142

50. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Anaesth*. 2019;123(5):637-654. Epub 2019 Sept 21. PMID: 31551115. https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.026

51. Sharma D, Chaubey P, Suvarna V. Role of natural products in alleviation of rheumatoid arthritis — A review. *J Food Biochem*. 2021;45(4):e13673. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33624882. https://doi.org/10.1111/jfbc.13673

52. Gazerani P. Probiotics for Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4121. PMID: 31450864; PMCID: PMC6747430. https://doi.org/10.3390/ijms20174121

53. Palavra NC, Lubomski M, Flood VM, Davis RL, Sue CM. Increased Added Sugar Consumption Is Common in Parkinson's Disease. *Front Nutr*. 2021;8:628845. PMID: 34026805; PMCID: PMC8138322. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.628845

54. Jiang R, Wei H. Beneficial effects of octreotide in alcohol-induced neuropathic pain. Role of H 2S, BDNF, TNF-α and Nrf2. *Acta Cir Bras*. 2021;36(4):e360408. PMID: 34076065; PMCID: PMC8184257. https://doi.org/10.1590/ACB360408

55. Strath LJ, Brooks MS, Sorge RE, Judd SE. Relationship between diet and relative risk of pain in a cross-sectional analysis of the REGARDS longitudinal study. *Pain Manag*. 2021 Aug 25. Epub ahead of print. PMID: 34431328. https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0048

56. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients*. 2020;12(9):2525. PMID: 32825400; PMCID: PMC7551285. https://doi.org/10.3390/nu12092525

57. Pedersini P, Savoldi M, Berjano P, Villafañe JH. A probiotic intervention on pain hypersensitivity and microbiota composition in patients with osteoarthritis pain: Study protocol for a randomized controlled trial. *Arch Rheumatol*. 2021;36(2):296-301. PMID: 34527936; PMCID: PMC8418770. https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2021.7719

58. Kuang X, Chiou J, Lo K, Wen C. Magnesium in joint health and osteoarthritis. *Nutr Res*. 2021;90:24-35. Epub 2021 Apr 01. PMID: 34023805. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.03.002

59. Arora K, Green M, Prakash S. The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:537847. PMID: 33384986; PMCID: PMC7771210. https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.537847

60. Ferrier L, Eutamène H, Siegwald L, Marquard AM, Tondereau V, Chevalier J, Jacot GE, Favre L, Theodorou V, Vicario M, Rytz A, Bergonzelli G, Garcia-Rodenas CL. Human milk oligosaccharides alleviate stress-induced visceral hypersensitivity and associated microbiota dysbiosis. *J Nutr Biochem*. 2022;99:108865. Epub 2021 Sept 25. PMID: 34582967. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108865

61. Cuozzo M, Castelli V, Avagliano C, Cimini A, d'Angelo M, Cristiano C, Russo R. Effects of Chronic Oral Probiotic Treatment in Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain. *Biomedicines*. 2021;9(4):346. PMID: 33808052; PMCID: PMC8066538. https://doi.org/10.3390/biomedicines9040346

62. Paul AK, Paul A, Jahan R, Jannat K, Bondhon TA, Hasan A, Nissapatorn V, Pereira ML, Wilairatana P, Rahmatullah M. Probiotics and Amelioration of Rheumatoid Arthritis: Significant Roles of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *Microorganisms*. 2021;9(5):1070. PMID: 34065638; PMCID: PMC8157104. https://doi.org/10.3390/microorganisms9051070

63. Cardona D, Roman P, Cañadas F, Sánchez-Labraca N. The Effect of Multiprobiotics on Memory and Attention in Fibromyalgia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3543. PMID: 33805484; PMCID: PMC8038086. https://doi.org/10.3390/ijerph18073543

64. Field R, Pourkazemi F, Turton J, Rooney K. Dietary Interventions Are Beneficial for Patients with Chronic Pain: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Pain Med*. 2021;22(3):694-714. PMID: 33202007. https://doi.org/10.1093/pm/pnaa378

65. Elma Ö, Lebuf E, Marnef AQ, Tümkaya Yilmaz S, Coppieters I, Clarys P, Nijs J, Malfliet A, Deliens T. Diet can exert both analgesic and pronociceptive effects in acute and chronic pain models: A systematic review of preclinical studies. *Nutr Neurosci*. 2021;1-23. Epub ahead of print. PMID: 34096825. https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1934956

66. Field R, Pourkazemi F, Rooney K. Effects of a low-carbohydrate ketogenic diet on reported pain, blood biomarkers and quality of life in patients with chronic pain: A pilot randomised clinical trial. *Pain Med*. 2021;pnab278. Epub ahead of print. PMID: 34534353. https://doi.org/10.1093/pm/pnab278

67. Ortolá R, García-Esquinas E, Sotos-Prieto M, Struijk EA, Caballero FF, Lopez-Garcia E, Rodríguez-Artalejo F. Mediterranean diet and changes in frequency, severity and localization of pain in older adults: The Seniors-ENRICA cohorts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021:glab109. Epub ahead of print. PMID: 33839765. https://doi.org/10.1093/gerona/glab109

68. Nadal-Nicolás Y, Miralles-Amorós L, Martínez-Olcina M, Sánchez-Ortega M, Mora J, Martínez-Rodríguez A. Vegetarian and Vegan Diet in Fibromyalgia: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4955. PMID: 34066603; PMCID: PMC8125538. https://doi.org/10.3390/ijerph18094955

69. Guagnano MT, D'Angelo C, Caniglia D, Di Giovanni P, Celletti E, Sabatini E, Speranza L, Bucci M, Cipollone F, Paganelli R. Improvement of Inflammation and Pain after Three Months' Exclusion Diet in Rheumatoid Arthritis Patients. *Nutrients*. 2021;13(10):3535. PMID: 34684536; PMCID: PMC8539601. https://doi.org/10.3390/nu13103535

70. Araújo Oliveira Buosi J, Abreu Nogueira SM, Sousa MP, Soraya Costa Maia C, Regis RR, de Freitas Pontes KM, Bonjardim LR, Sales Pinto Fiamengui LM. Gluten-Free Diet Reduces Pain in Women with Myofascial Pain in Masticatory Muscles: A Preliminary Randomized Controlled Trial. *J Oral Facial Pain Headache*. 2021 Summer;35(3):199-207. PMID: 34609378. https://doi.org/10.11607/ofph.2823

71. Field RJ, Field TJ, Pourkazemi F, Rooney KB. Experience of participants with chronic pain in a pilot randomized clinical trial using a ketogenic diet. *Pain Manag*. 2021 Nov 11. Epub ahead of print. PMID: 34758629. https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0084

72. Bongiovanni D, Benedetto C, Corvisieri S, Del Favero C, Orlandi F, Allais G, Sinigaglia S, Fadda M. Effectiveness of ketogenic diet in treatment of patients with refractory chronic migraine. *Neurol Sci*. 2021;42(9):3865-3870. Epub 2021 Feb 01. PMID: 33527209. https://doi.org/10.1007/s10072-021-05078-5

73. Curatolo P, Moavero R. Use of Nutraceutical Ingredient Combinations in the Management of Tension-Type Headaches with or without Sleep Disorders. Nutrients. 2021;13(5):1631. PMID: 34067959; PMCID: PMC8152287. https://doi.org/10.3390/nu13051631

74. Mlost J, Kac P, Kędziora M, Starowicz K. Antinociceptive and chondroprotective effects of prolonged β-caryophyllene treatment in the animal model of osteoarthritis: Focus on tolerance development. *Neuropharmacology*. 2021;204:108908. Epub ahead of print. PMID: 34856202. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108908

75. Raad T, Griffin A, George ES, Larkin L, Fraser A, Kennedy N, Tierney AC. Dietary Interventions with or without Omega-3 Supplementation for the Management of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(10):3506. PMID: 34684507; PMCID: PMC8540415. https://doi.org/10.3390/nu13103506

Поступила 20.12.2021
Received 20.12.2021
Принята к печати 24.12.2021
Accepted 24.12.2021