

# НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ

В настоящее время целиакию рассматривают как системное иммуноопосредованное заболевание, возникающее у генетически предрасположенных лиц при регулярном употреблении глютена. Существенный удельный вес в комплексе глютен-зависимых симптомов целиакии занимают внекишечные проявления заболевания, в том числе включающие различные неврологические нарушения. В статье представлен обзор литературных данных в отношении частоты и клинических особенностей различных неврологических проявлений целиакии, а также рассмотрены возможные патогенетические механизмы поражения центральной и периферической нервной системы.

**Ключевые слова:** глютен, целиакия, неврологические нарушения, безглютеновая диета.

Y.A. DMITRIEVA, PhD in medicine, I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof.  
 Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education, Moscow  
 NEUROLOGIC MANIFESTATIONS IN COELIAC DISEASE PATIENTS

Currently coeliac disease is considered as a systemic immune-mediated disease occurring in genetically predisposed persons in regular gluten consumption. Extraintestinal manifestations of the disease, including various neurologic disturbances have the significant specific weight in a complex of gluten-dependent coeliac disease symptoms. The article provides a review of the literature data on frequency and clinical peculiarities of various neurological manifestations of the coeliac disease, and possible pathogenetic mechanisms of the central and peripheral nervous system lesion are considered.

**Key words:** gluten, coeliac disease, neurologic disturbances, gluten-free diet.

В настоящее время существуют убедительные данные, позволяющие расценивать целиакию как системное заболевание. Наряду с изученными патогенетическими механизмами, о системном характере поражения при целиакии свидетельствуют многочисленные внекишечные проявления заболевания, такие как изменения со стороны кожи и слизистых, поражение печени, эндокринопатии, репродуктивные и неврологические нарушения [1].

Неврологические нарушения у больных целиакией были описаны еще в начале XX века. В публикации 1908 г. представлены случаи «периферического неврита» у 2 пациентов, страдающих «спру» [2]. Elders С. в 1925 г. описал клинический случай сочетания синдрома мальабсорбции с атаксией и парестезией в конечностях [3]. Безусловно, представленные данные нельзя воспринимать однозначно ввиду того, что целиакия у больных не была подтверждена морфологически. Первая публикация, в которой охарактеризован спектр неврологических проявлений у взрослых пациентов с целиакией, подтвержденной гистологически, относится к 1966 г. [4]. При обследовании 30 больных авторами было установлено, что преобладающим неврологическим расстройством при целиакии является прогрессирующая нейропатия, сопровождающаяся парестезией, выявленная у 9 пациентов (30%). Другие неврологические нарушения включили в себя депрессию, диагностированную у 3 человек, а также эпилептические приступы, имевшие место у 2 больных. В качестве ведущего патогенетического фактора авторами был предположен дефицит витаминов на фоне синдрома мальабсорбции. Спустя 30 лет английские авторы провели эпидемиологическое исследование, целью которого явилось изучение частоты целиакии

у пациентов с неврологическими нарушениями неустановленного генеза [5]. Результаты работы впервые продемонстрировали, что частота заболевания в группе неврологических пациентов превышает общепопуляционную практически в 16 раз. Эти данные стали веским основанием для дальнейших исследований, направленных как на сбор эпидемиологических данных, так и на глубокое изучение сложных патогенетических механизмов ассоциации.

В соответствии с результатами клинических исследований частота неврологических нарушений у пациентов с целиакией варьируется в пределах от 6–10% [6, 7] до 22% [8]. В настоящее время к документированным неврологическим проявлениям целиакии можно отнести состояния, представленные в таблице [9–12].

**Таблица. Документированные неврологические проявления целиакии**

|                                                                                         |                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Атаксия<br>Периферическая нейропатия<br>Эпилепсия<br>Депрессия<br>Головные боли/мигрень | Деменция<br>Церебральный васкулит<br>Энцефалит<br>Полимиозит |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|

Мозжечковая атаксия и периферическая нейропатия являются доминирующими неврологическими нарушениями, описываемыми у взрослых больных целиакией.

В соответствии с результатами исследований, частота целиакии у пациентов с атаксией неустановленной этиологии варьируется в пределах 12–15% [13, 14]. Клиническая картина заболевания характеризуется преимущественно утратой устойчивости и нарушениями

походки, у ряда пациентов может также сопровождаться дизартрией, дисфонией, нарушением координации движения глазных яблок и снижением памяти [15, 16]. Данные МРТ-исследования у пациентов продемонстрировали наличие атрофических изменений в мозжечке различной степени выраженности. Результаты посмертного морфологического исследования, выполненного у некоторых пациентов, также выявили атрофию и глиоз в структурах мозжечка, утрату клеток Пуркинье и дегенеративные изменения в задних столбах спинного мозга [17].

**Периферическая нейропатия** является частым проявлением целиакии, при этом неврологическая симптоматика может предшествовать возникновению других симптомов заболевания [9]. В исследовании Luostarinen L с соавт. было показано, что частота периферической нейропатии у больных целиакией достигает 23%, что существенно превышало аналогичный показатель в контрольной группе (4%). Авторами было отмечено, что даже пациенты, не имевшие неврологического диагноза, демонстрировали более высокий порог болевой, температурной и тактильной чувствительности, что соответствовало субклинической форме нейропатии.

По данным американских исследователей, частота периферической нейропатии у больных целиакией составила 2,5% [9]. В то же время целиакия была выявлена у 5% пациентов с симптомами нейропатии и нормальными результатами электрофизиологических исследований, что определило необходимость включения целиакии в спектр дифференциальной диагностики причин идиопатических сенсорных нейропатий или нейропатий мелких волокон [18]. Большинство из больных с ассоциированной с целиакией нейропатией жаловались на болезненные парестезии в конечностях (30%); 25% больных отмечали неустойчивость походки. Результаты неврологического обследования в качестве основного нарушения у большинства пациентов позволили выявить сенсорную нейропатию с вовлечением как крупных, так и малых волокон. У 35% пациентов исследователи зарегистрировали нарушение устойчивости в позе Ромберга или при тандемной ходьбе [9]. В качестве других нейромышечных проявлений у пациентов с целиакией в литературе описывались случаи множественного мононеврита, приобретенной нейромиотонии, миозита с тельцами включений и полимиозита [9, 19].

Результаты электрофизиологических исследований у большинства пациентов с ассоциированной с целиакией нейропатией остаются преимущественно нормальными или имеют незначительные отклонения [18], при этом хроническая аксональная нейропатия с поражением как моторных, так и сенсорных волокон описывается в литературе в качестве наиболее частого изменения по данным инструментальной диагностики [20]. Имеющиеся данные морфологической диагностики указывают на наличие аксональной дегенерации, а также воспалительной клеточной инфильтрации по ходу спинномозговых нервов [21, 22].

Эффективность безглютеновой диеты при ассоциированной с целиакией нейропатии остается предметом дискуссии с учетом имеющихся в литературе данных в отношении возможности прогрессирования неврологи-

ческой симптоматики, несмотря на строгое соблюдение диеты [18, 20]. С другой стороны, ряд авторов указывают на случаи ухудшения состояния пациентов на фоне нарушения диеты с развитием аксональной или демиелинизирующей нейропатии и уменьшения степени выраженности неврологических проявлений при повторном исключении глютена из рациона [21, 22].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что частота целиакии среди больных **эпилепсией** также превышает среднепопуляционную, достигая 3–6% [23]. В литературе можно встретить описание так называемого **СЕС-синдрома**, включающего в себя сочетание целиакии и эпилепсии с наличием кальцинатов в веществе головного мозга [24]. Патогенетические аспекты СЕС-синдрома остаются предметом дискуссии специалистов. В качестве возможных причин формирования кальцинатов обсуждались нарушения метаболизма фолиевой кислоты, поскольку рентгенологическая картина поражения головного мозга при СЕС-синдроме напоминает таковую у некоторых пациентов, получающих терапию метотрексатом [25]. Другие исследователи предполагают, что формирование кальцинатов является следствием аутоиммунного процесса, обусловленного аутоантителами к тканевой трансглутаминазе 6-го типа (tTG6) в ткани центральной нервной системы [26]. Вопросы эффективности безглютеновой диеты при СЕС-синдроме требуют дальнейшего изучения ввиду того, что имеющиеся в настоящее время данные довольно разноречивы.

Следует отметить, что эпилепсия наиболее часто сопровождает целиакию у детей. В 2010 г. Lionetti E. et al. опубликовали систематический обзор клинических исследований, касающихся неврологических симптомов целиакии у детей. Авторы продемонстрировали, что относительный риск наличия эпилепсии у детей с нелеченой целиакией превышает общепопуляционный в 2,1 раза, а наличия целиакии у пациентов с эпилепсией – в 1,7 раза [27]. Клинически эпилепсия у пациентов с целиакией может проявляться как фокальными, так и генерализованными судорогами. По данным ЭЭГ у подавляющего большинства пациентов выявляются изменения в виде медленных волн или спаек, локализованные в затылочной доле головного мозга [27].

Высокая частота эпилепсии у детей с целиакией определила интерес исследователей к выявлению возможных субклинических изменений на электроэнцефалограмме детей с впервые установленным диагнозом. В исследовании Parisi P. et al. были включены 19 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, которым на момент постановки диагноза целиакии было проведено стандартное неврологическое обследование с выполнением ЭЭГ. Дополнительно участникам исследования и их опекунам было предложено заполнить специализированный опросник с целью выявления возможных нарушений дыхания во сне (затруднения дыхания, эпизоды апноэ и храп). В ходе первичного стандартного обследования ни у одного ребенка не было выявлено неврологических отклонений. Однако при анализе электроэнцефалограмм в 47,4% случаев были выявлены изменения в виде фокальных или генерализован-

ных острых волн и спаек с преимущественной локализацией в затылочной доле. Различные нарушения дыхания во сне были выявлены у 31,6% детей, согласно данным специализированных опросников. При повторном обследовании участников через 6 месяцев соблюдения строгой безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли в 77,1% случаев, ни у одного ребенка при повторном анкетировании не было выявлено признаков дыхательных нарушений во сне [28]. Аналогичная работа была проведена турецкими авторами. В исследование Isikay S. et al. было включено 274 ребенка (175 пациентов с целиакией и 99 детей соответствующего возраста в группе контроля). Больные целиакией были распределены на 2 подгруппы в зависимости от сроков постановки диагноза – 43 ребенка были включены в исследование на этапе первичной диагностики заболевания, остальные 132 уже находились на безглютеновой диете. При анализе результатов ЭЭГ эпилептиформная активность была выявлена у 4 вновь диагностированных пациентов (9,3%) и у 2 детей (1,5%) с ранее установленным диагнозом целиакии ( $p = 0,036$ ). Интересно, что эпилептиформная активность у вновь диагностированных пациентов достоверно коррелировала с исходным уровнем антител к тканевой трансглютаминазе. Эпилептиформная активность у всех пациентов выявлялась в затылочной доле головного мозга, при этом изменения на ЭЭГ не имели клинического выражения ни у одного ребенка. На фоне соблюдения безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли у всех 4 детей с вновь установленным диагнозом целиакии [29].

В 2014 г. Hijaz N. et al. описали так называемый «кризис» в дебюте целиакии с развитием эпистатуса и энцефалопатии у ребенка 2 лет [30].

В литературе можно встретить описание случаев сочетания целиакии с церебральным васкулитом, прогрессирующей лейкоэнцефалопатией, подострым энцефалитом, однако эпидемиологические данные в отношении подобных ассоциаций до настоящего времени отсутствуют [9].

Одной из форм неврологических расстройств, часто описываемых больными целиакией, являются различные когнитивные нарушения, которые сами пациенты часто характеризуют как «туман в голове», жалуясь при этом на отсутствие внимательности, невозможность подобрать нужное слово в разговоре, провалы в памяти и трудности при ориентировании в пространстве [31]. Пациенты часто описывают подобные нарушения как на этапе диагностики заболевания, так и как вновь возникшую жалобу, сопровождающую эпизоды непреднамеренного нарушения диеты. В 2014 г. были опубликованы результаты небольшого клинического исследования, включившего 11 пациентов с недавно диагностированной целиакией, которым было предложено пройти 8 различных тестов для оценки степени восприятия информации, зрительно-пространственной ориентации, памяти, внимания и моторных навыков. В ходе динамического наблюдения за пациентами тесты были проведены трижды – на этапе диагностики заболевания, через 12 и 52 недели. Все больные, включенные в исследование, находились на строгой безглютеновой диете с момента диагностики заболевания, что определило значи-

тельное улучшение состояния слизистой (до степени Marsh 0–1) и достоверное снижение уровня антител к тканевой трансглютаминазе к 52-й неделе наблюдения. При оценке когнитивных функций пациентов авторами было установлено, что данные 4 из 8 тестов (касающихся преимущественно внимания, вербальной функции и моторных навыков) четко коррелировали с результатами гистологического и серологического исследований [31]. Безусловно, данная работа имеет ряд качественных ограничений, заключающихся в первую очередь в малой выборке и отсутствии контрольной группы. В этой связи довольно трудно однозначно сказать, явилось ли улучшение результатов тестов следствием строгого соблюдения безглютеновой диеты или нет, однако данная работа в очередной раз подтвердила существование когнитивных расстройств у пациентов с целиакией и определила интерес к проведению последующих, хорошо организованных клинических исследований.

С момента установления ассоциации целиакии и неврологических заболеваний различные патогенетические факторы обсуждались в качестве возможных причин взаимосвязи. Авторы первых публикаций указывают на возможную роль дефицита витаминов и микроэлементов, возникающего на фоне синдрома мальабсорбции [3]. Хорошо известно, что витамины D, E, B12, а также фолиевая кислота, железо обладают нейропротекторным свойством, при этом в литературе имеются данные, свидетельствующие о четкой ассоциации дефицита данных нутриентов с различными неврологическими заболеваниями [32–34].

Сомнения в отношении исключительной значимости микроэлементозов в патогенезе неврологических нарушений при целиакии внесли результаты некоторых исследований, продемонстрировавших возможность развития неврологической симптоматики еще до формирования атрофической энтеропатии или в отсутствие дефицита определенных микроэлементов в сыворотке крови [31, 35]. Кроме того, уже в публикациях Cooke W. et al. (1966) [4] при анализе гистологического материала, взятого посмертно у пациентов, были отмечены специфические изменения, соответствующие иммунному воспалительному процессу, в тканях центральной (преимущественно в мозжечке) и периферической нервной системы, что определяло необходимость рассматривать возможные иммунные механизмы нейротропного воздействия при целиакии. Ряд исследователей указывают на частое выявление лимфоцитарной инфильтрации тканей центральной и периферической нервной систем, а также на появление в сыворотке антинейрональных антител и антител к ганглиозидам у пациентов с целиакией и сопутствующими неврологическими проявлениями. Указание на улучшение состояния пациентов по мере исчезновения специфических антител из сыворотки подтверждает возможность аутоиммунного характера поражения нервной системы [31, 36].

Определенную роль в формировании когнитивных нарушений, как и иных неврологических проявлений нелеченой целиакии, играет повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, рецепторы к которым выявлены в головном мозге [37–39]. Кроме того, сам глютен может определенным образом влиять на функцию

центральной нервной системы. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что употребление глютена может уменьшать концентрацию триптофана в веществе головного мозга. Поскольку последний является предшественником серотонина, высказывалось мнение о том, что глютен может приводить к когнитивным нарушениям путем уменьшения концентрации серотонина [40]. С другой стороны, опиоидные пептиды, выделяемые после частичного переваривания глютена, также могут влиять на высшие нервные функции у грызунов, хотя аналогичные данные в отношении людей до настоящего времени отсутствуют. Еще один патогенетический механизм ассоциации между употреблением глютена и когнитивными нарушениями может быть опосредован через состав кишечной микробиоты. Исследования на животных продемонстрировали, что изменения диеты и сопутствующие изменения микробиоты оказывают существенное влияние на поведение

крыс [41, 42]. Аналогичные механизмы можно предполагать и у людей. В частности, в исследовании Tillisch K. et al. было продемонстрировано, что употребление здоровыми женщинами молочного напитка, обогащенного пробиотиками, способствовало изменению активности определенных участков головного мозга, ответственных за контроль над эмоциями и ощущениями [43].

Суммируя вышесказанное, стоит отметить, что наличие у пациента неврологических проявлений неустановленного генеза или трудно поддающихся лечению должно стать основанием для проведения скринингового серологического обследования с определением уровня антител к тканевой транслугтаминазе IgA для исключения целиакии. Своевременное назначение безглютеновой диеты при установленном диагнозе может стать эффективным дополнением к стандартной терапии и предотвратить прогрессирование неврологической симптоматики.



## ЛИТЕРАТУРА

- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Касаткина Е.Н., Курьянинова В.А., Дзедисова Ф.С. Целиакия: клинические особенности. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2014, 3: 62-67.
- Brown CW. Sprue and Its Treatment. London: J Bale, Sons, and Danielson, 1908.
- Elders C. Tropical sprue and pernicious anaemia, aetiology and treatment. *Lancet*, 1925, i: 75-77.
- Cooke WT, Thomas-Smith W. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966, 89: 683-722.
- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo A, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Is cryptic gluten sensitivity an important cause of neurological illness? *Lancet*, 1996, 347: 369-71.
- Luostarinen L, Pirttilä T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol*, 1999, 42: 132-135.
- Holmes GKT. Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. In: Gobbi G, Anderman F, Naccarato S, et al, eds. *Epilepsy and Other Neurological Disorders in Coeliac Disease*. London: John Libbey, 1997: 251-264.
- Briani C, Zara G, Alaedini A, et al. Neurological complications of coeliac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol*, 2008, 195: 171-75.
- Chin RL, Latov N, Green P et al. Neurologic Complications of Coeliac Disease. *J Clin Neuromusc Dis*, 2004, 5: 129-137.
- Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol*, 2006, 63: 1440-6.
- Currie S, Hadjivassiliou M, Clark M, et al. Should we be 'nervous' about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83: 1216-21.
- Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurological disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics*, 2004, 113: 1672-6.
- Abele M, Bu'rk K, Schöls L, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain*, 2002, 125: 961-968.
- Pellecchia MT, Scala R, Filla A, et al. Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66: 32-35.
- Bu'rk K, Bösch S, Müller CA, et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain*, 2001, 124: 1013-1019.
- Hermaszewski RA, Rigby S, Dalgleish AG. Coeliac disease presenting with cerebellar degeneration. *Postgrad Med J*, 1991, 67: 1023-1024.
- Hadjivassiliou M, Gru'newald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet*, 1998, 352: 1582-1585.
- Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. *Neurology*, 2003, 60: 1581-1585.
- Henriksson KG, Hallert C, Norrby K, et al. Polymyositis and adult coeliac disease. *Acta Neurol Scand*, 1982, 65: 301-319.
- Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well-treated celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74: 490-494.
- Kaplan JG, Pack D, Horoupian D, et al. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. *Neurology*, 1988, 38: 642-645.
- Muller AF, Donnelly MT, Smith CM, et al. Neurological complications of celiac disease: a rare but continuing problem. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91: 1430-1435.
- Chapman RWG, Laidlow JM, Colin-Jones D, Eade OE, Smitz CL. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Br Med J*, 1978, 22(6132): 250-1.
- Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain Dev*, 2005, 27(3): 189-200.
- Calvani M Jr, Parisi P, Guaitolini C, Parisi G, Paolone G. Latent coeliac disease in a child with epilepsy, cerebral calcifications, drug-induced systemic lupus erythematosus and intestinal folic acid malabsorption associated with impairment of folic acid transport across the blood-brain barrier. *Eur J Pediatr*, 2001, 160(5): 288-292.
- Johnson AM, Dale RC, Wienholt L, Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Lawson JA. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications: association with TG6 autoantibodies. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 55(1): 90-93.
- Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(8): 700-7.
- Parisi P, Pietropaoli N, Ferretti A et al. Role of the gluten-free diet on neurological-EEG findings and sleep disordered breathing in children with celiac disease. *Seizure*, 2015 Feb, 25: 181-3.
- Işıkay S, Hizli Ş, Çoşkun S, Yılmaz K. Increased tissue transglutaminase levels are associated with increased epileptiform activity in electroencephalography among patients with celiac disease. *Arq. Gastroenterol*, São Paulo, 2015 Oct/Dec., 52(4).
- Hijaz NM, Bracken JM, Chandratte SR. Celiac crisis presenting with status epilepticus and encephalopathy. *Eur J Pediatr*, 2014 Dec, 173(12): 1561-4.
- Lichtwark IT, Newnham ED, Robinson SR, et al. Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40: 160-70.
- Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 778-87.
- Balioni C, Griffith L, Striffler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2012, 79: 1397-405.
- Ramos M, Allen L, Mungas D, et al. Lowfolate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82: 1346-52.
- Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics*, 2001, 108(2): E21.
- Pratesi R, Modelli IC, Martins RC, Almedia PL, Gandolfi L. Celiac disease and epilepsy: favorable outcome in a child with difficult to control seizures. *Acta Neurol Scand*, 2003, 108(4): 290-36.
- Turrin NP, Plata-Salam an CR. Cytokine-cytokine interactions and the brain. *Brain Res Bull*, 2000, 51: 3-9.
- Wilson CJ. Cytokines and cognition – the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 50: 2041.
- Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation*, 2002, 10: 319.
- Choi S, DiSilvio B, Fernstrom MH, Fernstrom JD. Meal ingestion, aminoacids and brain neurotransmitters: effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rats. *Physiol Behav*, 2009, 98: 156-62.
- Bercik P, Denou E, Collins J. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011, 141: 599-609.
- Heijtz RD, Wang S, Anuar F. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108: 3047-52.
- Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 2013, 144: 1394-401.