



# نقش پروبیوتیک‌ها در درمان افسردگی



دکتر ناهید نبات دوست

مغز در ارتباط بوده و سیگنال‌های مغزی می‌توانند بر تنظیمات حسی، حرکتی و ترشحی مجرای گوارشی تأثیر گذاشته و پیام‌های احشایی از روده نیز بر عملکرد مغزی تأثیر متقابل داشته باشند (۳، ۴، ۵). باکتری‌های مجرای گوارشی مولکول‌های فعال‌کننده ایمنی و سایر مولکول‌های سیگنال‌دهنده‌ای را آزاد می‌کنند که می‌توانند نقش مهمی در تنظیم رفتارهای مغزی داشته باشند. برای مثال، باکتری‌های روده‌ای مواد نورواکتیو و پیش‌سروهای آن‌ها (مثل تریپتوفان) را تولید می‌کنند که می‌توانند از طریق مسیرهای اندوکرین و اتونومیک‌آوران به مغز برسند. همچنین فرآورده‌های باکتریایی نظیر اندوتوکسین‌های گرم منفی می‌توانند از طریق مکانیسم‌های غیرمستقیم

روده انسان تعداد حیرت‌انگیزی از میکروارگانسیم‌ها را در خود جای داده است که بیش از  $10^{14}$  میکروبیوتای روده‌ای و بیش از هزار گونه را شامل می‌شود. باکتری‌های پروبیوتیک ارگانسیم‌های زنده‌ای هستند که در روده سکونت داشته و در سلامتی میزبان دخالت دارند و می‌توانند بر رشد مغزی، رفتار و خلق انسان تأثیرات مهمی داشته باشند (۱، ۲). شواهد روزافزونی حاکی از تعامل بین میکروب‌های روده‌ای و سیستم عصبی مرکزی (CNS) وجود دارد که تحت عنوان محور میکروبیوم روده مغز (GBA) شناخته می‌شود و تعامل آن‌ها از طریق مسیرهای عصبی، اندوکرین و ایمنی صورت می‌گیرد (۲، ۳). روده از طریق  $600-200$  میلیون عصب با

(مثل فعال‌سازی ایمنی) و مکانیسم‌های مستقیم (مثل گیرنده‌های Toll-like در سلول گلیال) بر کارکردهای شناختی و خلق تأثیر بگذارند.

شواهد روزافزونی مبنی بر رابطه میکروبیوتای روده‌ای و استرس، سندرم خستگی مفرط، اوتیسم انسفالوپاتی کبدی، سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) و سایر اختلال‌های عصبی وجود دارد. انسفالوپاتی کبدی به‌عنوان یک سندرم عصبی شناختی مطرح می‌باشد که علت آن به تجمع توکسین‌های مشتق از روده در جریان خون و برداشت کبدی آن‌ها نسبت داده می‌شود. بالاتر بودن نمرات اضطراب در بیماران IBS با کاهش تنوع میکروبی مدفوع همراه است که حاکی از رابطه دو جانبه بین میکروبیوم روده‌ای و وضعیت روانشناختی می‌باشد. در مطالعه‌های حیوانی، باکتری‌های پاتوژن موجب القای رفتارهای ضداضطراب شده‌اند (۲، ۱).

دیدگاه‌های جدیدی وجود دارد که اصلاح اکولوژی میکروبی روده با مداخله‌هایی مثل مصرف مکمل‌های حاوی گونه‌های میکروبی (پروبیوتیک‌ها) می‌تواند به‌صورت درمانی برای اصلاح و تغییر پاسخ‌های استرس و علائم اضطراب و افسردگی به‌کار رود. هر چند بیشتر این تحقیقات نسبتاً جدید بوده و غالباً مطالعه‌های حیوانی و بالینی اولیه انسانی را شامل می‌شوند، ولی نتایج آن‌ها در کل در حمایت از فرضیه مطرح شده بوده است. برای مثال، کاهش در رفتار اضطرابی و افسردگی در موش سالم تغذیه شده با لاکتوباسیلوس رامنوسوس JB-1 (*L. rhamnosus*) و هم‌چنین کاهش در رفتارهای شبه افسردگی در رت‌ها پس از تغذیه با بیفیدوباکتریوم اینفانتیس 35624 (*B. infantis*)

گزارش شده است که این بهبودی قابل مقایسه با اثرات تجویز سیتالوپرام بوده است. این تغییرات رفتاری به تغییرات سیستم GABA در مغز نسبت داده می‌شود (مشابه اثر بنزودیازپین‌ها بر رسپتورهای GABA) (۳، ۶).

در مطالعه‌های دیگری نشان داده که افزودن *L. rhamnosus* و *B. longum* به آب آشامیدنی حیوانات می‌تواند بقای سلول عصبی را افزایش و آپوپتوزیس را در شرایط تجربی استرس فیزیولوژیک کاهش دهد. به‌علاوه، در مدل‌های تجربی نشان داده شده که *Mycobacterium vaccae* می‌تواند عملکرد شناختی را بهبود بخشیده و رفتار شبه اضطرابی را در حیوانات کاهش دهد (۳، ۶). از سوی دیگر تغییرات میکروبی روده (تنوع و فراوانی آن‌ها) در شرایط اضطراب و استرس در حیوانات ثابت شده است. برخی از این تغییرات در جدول (۱) آمده است. مطالعه‌های انسانی در این رابطه هنوز نوپا بوده اما داده‌های قابل دسترس امیدوارکننده می‌باشند. به‌طور مثال، Benton و همکاران (۲۰۰۶) در یک نمونه غیربالینی دریافتند که پس از ۳ هفته تجویز شیر حاوی پروبیوتیک (*L. casei* Shirota) نمرات خلقی در مقایسه با دارونما بهبود می‌یابد. بهبود خلق تنها در مشارکت‌کنندگانی مشاهده شد که در حالت پایه علائم افسردگی بارزی را نشان داده بودند.

از سوی دیگر Rao و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که بیماران مبتلا به سندرم خستگی مزمن که غالباً با اختلال‌های اضطرابی همراه است علائم اضطرابی کمتری پس از ۲ ماه مصرف *L. Casei* Shirota داشته‌اند (۳، ۶). در مطالعه کنترل شده‌ای که توسط Messaoudi و همکاران (۲۰۱۱)

جدول ۱ - رابطه بین عملکرد مغزی و میکروبیوتا

تغییرات میکروبی	عملکرد مغزی
Porphyromonadaceae ↓	استرس
Clostridium ↑ , Bacteroides ↓	استرس
Odoribacter ↑ , Alistipes ↑ , Coriobacteriaceae ↑	استرس و اضطراب
Clostridium ↑	اوتیسم
Akkermansia muciniphila ↑	
Sutterella , Ruminococcus torques ↓	
Desulfovibrio ↑ , Bifidobacterium ↓	
Prevotella ↓ , Coprococcus ↓ , Veillonellaceae ↓	

sei W56. *L. salvarius* W24. *L. lactis* (W19, W58) را در یک مطالعه سه‌سویه کور، کنترل شده با دارونما و تصادفی در ۲۰ مشارکت‌کننده سالم بدون وجود اختلال خلقی به مدت ۴ هفته مورد ارزیابی قرار دادند. در ارزیابی قبل و بعد از مداخله به‌وسیله شاخص Liden مقیاس حساسیت افسردگی، معلوم شد که افراد دریافت‌کننده پروبیوتیک تا حد قابل توجهی واکنش شناختی کمتری نسبت به خلق غمگین نشان دادند، یعنی مصرف پروبیوتیک‌ها می‌تواند به کاهش افکار منفی ناشی از خلق غمگین کمک کند (۳). از مطالعه‌های مهم دیگر می‌توان به مطالعه‌ای با استفاده از fMRI اشاره کرد که نشان دادند یک ماه مصرف غذای تخمیر شده حاوی زیرگونه‌های *B. animalis*. *Streptococcus thermophilus*. *L. bulgaricus* و *Lactococcus lactis* می‌تواند بر مناطق مغزی که پردازش

در افراد بزرگسال سالم صورت گرفت، بهبودی در افسردگی، عصبانیت، اضطراب و کاهش مقادیر پایه کورتیزول آزاد ادراری پس از دریافت مخلوطی از پروبیوتیک‌ها *L. helveticus* و *B. longum* Ro175 در R0092 در مقایسه با گروه شاهد (خصوصاً از نظر علائم جسمانی‌سازی، افسردگی، عصبانیت و خصومت) مشاهده گردید. در حالت کلی در بین افراد دارای مقادیر پایین کورتیزول پایه، بهبودی در اضطراب و افسردگی مشهود بود (۴، ۶، ۱). به نظر می‌رسد ترکیبی از گونه‌های مختلف پروبیوتیک‌ها می‌تواند از طریق اثر تجمعی ویژگی‌های خاص هرگونه، اثربخشی بیشتری داشته باشند.

در این راستا، مطالعه اخیر Streenbergen و همکاران (۲۰۱۵) برای اولین بار یک پروبیوتیک چندگونه‌ای حاوی *B. bifidum* W23. *B. lactis* W37. *L. acidophilus* W52. *L. brevis* W63. *L. ca-*

مرکزی هیجان و احساس را کنترل می‌کند، تأثیر بگذارد (۶، ۴).

### ■ مکانیسم‌های پیشنهادی

پیشنهاد شده که افزایش مقادیر میکروبیوتای دستگاه گوارش، میزان تریتوفان پلازما را افزایش داده و در نتیجه turn over سروتونین را در مغز تسهیل می‌کند. مسیرهای دیگری نیز پیشنهاد شده از جمله این که افزایش نفوذپذیری روده‌ای می‌تواند موجب القای علائم افسردگی شود که احتمالاً با مسیرهای التهابی فعال شده توسط اندوتوکسین‌ها یا فعالیت مستقیم سلول‌های عصبی یا گلیال حاوی گیرنده‌های Toll-like در ارتباط هستند. مطالعه‌های حیوانی نشان داده که سیگنال‌های روده به مغز از طریق عصب واگ منتقل و رهایی سروتونین یا پردازش اطلاعات اجتماعی و عاطفی را در نواحی مربوط موجب می‌شوند. در انسان نیز تحریک عصب واگ به عنوان روشی موفقیت‌آمیز در بیماران مبتلا به افسردگی مطالعه شده است (۷، ۳، ۲).

تغییرات در بیان گیرنده GABA مرکزی در پاتوژنز اضطراب و افسردگی دخالت دارد و ثابت شده است که پروبیوتیک‌های خاصی نظیر JB-1 (*L. rhamnosus*) تغییرات ناحیه‌ای GABA mRNA را در مغز موجب می‌شوند (۶، ۵، ۳). نقش پروبیوتیک‌ها در بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) که عمدتاً در هیپوکامپ و قشر مغزی وجود داشته و در فعالیت‌های مختلف مغزی و عملکردهای شناختی دخالت دارد، در مطالعه‌های حیوانی در رابطه با اختلال حافظه پیشنهاد شده است. مقادیر BDNF در افسردگی

پایین بوده و التهاب خفیف و مزمن مجرای گوارشی موجب کاهش تولید آن در حیوانات می‌شود (۶، ۵). افزایش سیستمیک سایتوکین‌ها التهابی (مثل IL-6 و TNF- $\alpha$  و IL-1) می‌تواند موجب سیگنال‌دهی برای تولید سایتوکین‌های التهابی در CNS (از طریق فعالیت میکروگلیا) شود (۷).

هم‌چنین ثابت شده است که JB-1 *L. rhamnosus* سیستم ایمنی را با پیشگیری از القای TNF- $\alpha$  و IL-8 در سلول‌های اپیتلیال روده انسان بهبود بخشیده و التهاب را از طریق تولید سلول‌های تنظیمی T تعدیل می‌کند (۲). روده دارای یک سیستم عصبی است که سیستم عصبی داخلی ENS (Enteric Nervous Systems) نامیده می‌شود که ارتباط مستقیمی با CNS دارد. از طرف دیگر رابطه‌ای نیز بین میکروبیوتای روده‌ای و ENS وجود دارد بدین معنی که ترکیبات تولید شده توسط باکتری‌ها قادر به عبور از سد روده‌ای هستند. در واقع لیپوپلی ساکارید باکتریایی (LPS) یا پلی ساکارید A (PSA)، اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، گلوتامات و سایر مواد قادر به عبور از اپیتلیوم و تأثیر مستقیم بر ENS هستند (۴). LPS بخش ساختاری غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی بوده و تجویز سیستمیک آن در مقادیر اندک موجب بروز اضطراب حاد، علائم افسردگی و نارسایی شناختی و افزایش حساسیت درد احشایی شده است. افزایش مقادیر خونی LPS در افراد سالم با چاقی شکمی، افزایش انسولین، تری‌گلیسیریدها کلسترول و سایر شاخص‌های قلبی عروقی همراه است. افزایش محیطی سایتوکین‌ها توسط LPS می‌تواند فعالیت عصبی را در سیستم لیمبیک

عملکرد آن کاملاً ثابت شده است و در این راستا نقش پروبیوتیک‌ها در جذب ریزمغذی‌ها و مواد معدنی تنظیم‌کننده خلق و حتی کنترل گلیسمیک مطرح شده است (۶). مجموعه‌ای از مکانیسم‌های احتمالی تأثیر پروبیوتیک‌ها در درمان حالات خستگی و افسردگی در جدول (۲) آمده است (۷).

### ■ خلاصه و نتیجه‌گیری

امروزه نقش پروبیوتیک‌ها در سلامت انسان به خوبی شناخته شده و یکی از موارد تأثیرگذار میکروبیوم انسانی، رابطه آن با سلامت ذهنی و روانی و اختلال‌هایی چون افسردگی و اضطراب می‌باشد و پرواضح است که روابط ناگفته‌ای بین میکروب‌های همزیست‌ما و خیلی از جنبه‌های فیزیولوژیک وجود دارد. از سوی دیگر، افسردگی یک اختلال خلقی پیچیده‌ای است که با عوامل زیادی مرتبط می‌باشد که بر اتیولوژی آن تأثیر می‌گذارند که یکی از این عوامل که اخیراً مطرح

(افزایش فعالیت آمیگدال) تغییر دهد. التهاب ناشی از LPS بر مسیر متابولیسم تریپتوفان تأثیر گذاشته و با علائم افسردگی همراه می‌شود. LPS سیستمیک هم‌چنین با به مخاطره انداختن سد روده‌ای موجب افزایش نفوذپذیری روده‌ای (که در افسردگی افزایش می‌یابد) و تسهیل عبور توکسین‌ها و پاتوژن‌ها می‌شود. تغییرات رژیم غذایی بر سطح LPS و نفوذپذیری سد خونی مغزی تأثیر می‌گذارد، به‌طور مثال، منابع غذایی اصلی آنتی‌اکسیدان‌ها مثل کوکا، قهوه، بلوبری، چای سبز، کورکومین (Curcumin) و عسل که با کاهش خطر افسردگی و اختلال شناختی نیز همراه هستند، در مطالعات حیوانی و انسانی با اثرات مفید بر میکروبیوم روده‌ای و تحریک رشد لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتیریا گزارش شده‌اند. کاهش ریز مغذی‌هایی مثل روی (Zn) و منیزیم (Mg) نیز با تغییرات میکروبیوم روده‌ای همراه بوده‌اند (۷). وابستگی مغز به ریز مغذی‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها برای حفظ ساختار و

### جدول ۲- مکانیسم‌های پیشنهاد شده توسط Logan و همکاران در رابطه با نقش پروبیوتیک‌ها در درمان افسردگی

- \* حفاظت مستقیم سد روده‌ای
- \* تأثیر بر وضعیت موضعی و سیستمیک آنتی‌اکسیدان‌ها
- \* تولید مستقیم عوامل نوروشیمیایی توسط میکروب‌ها (مثل GABA)
- \* تأثیر غیرمستقیم بر تولید نوروترانسمیتر / نوروپپتید
- \* پیشگیری از تغییرات ناشی از استرس بر وضعیت کلی میکروبیال روده‌ای
- \* فعال‌سازی مستقیم مسیرهای عصبی بین روده و مغز
- \* محدودسازی تولید سایتوکین‌های التهابی
- \* تعدیل عوامل شیمیایی نوروتروفیک از جمله BDNF
- \* محدودسازی سوء جذب کربوهیدرات
- \* بهبود وضعیت تغذیه‌ای (مثل اسیدهای چرب امگا ۳، مواد معدنی، عوامل فیتوشیمیایی)
- \* محدودسازی رشد بیش از حد باکتریایی روده‌ای

وجود دارد. درک صحیح این مسیرها در کنار آنالیز دقیق میکروبیوم روده‌ای افراد مبتلا به افسردگی و استفاده از تکنیک‌های جدید مثل fMRI می‌تواند رویکرد جدیدی را برای پیشگیری و درمان افسردگی و سایر اختلال‌های خلقی و شناختی فراهم سازد.

شده، تغییرات میکروبیوم روده‌ای می‌باشد. مسیرهای مختلفی در تنظیم محور میکروبیوم روده مغز پیشنهاد شده‌اند از جمله مسیر عصب واگ، مسیرهای ایمنی، مسیر GABA و مسیرهای متابولیکی دیگری که نیاز به مطالعات بیشتری برای درک دقیق مکانیسم‌های تأثیرگذاری آن‌ها

#### منابع

1. Zhou L. Foster JA. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 715-723.
2. Bravo JA. Forsythe P. Chew MV. Escaravage E. Ingestion of lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceed N Acad Sci* 2011; 108:38
3. Steenbergen L. Sellaro R. Hemert SV. Bosch JA. A randomized controlled trial to test effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behavior Immun* 2015; 48: 285-264.
4. Liu X. Cao S. Zhang X. Modulation of gut microbiota-brain axis by probiotics, prebiotics, and diet. *J Agric Food chem* 2015; 63:7885\_7895.
5. Carabotti M. Scirocco A. Maselli MA. Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and ENS nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28:203-209.
6. Selhub EM. Logan AC. Bested Ac. Fermented foods, microbiota, and mental health: ancient practice meets nutritional psychiatry. *J Physiol Antropol* 2014; 33:2.
7. Bested Ac. Logan AC. Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: part II – contemporary contextual research. *Gut Pathogen* 2013; 5:3.

