



Psychobiotics and Brain-Gut Microbiota Axis

Sima Taheri¹ , Morteza Khomeiri^{1*} 

1. Department of Food Sciences and Technology, Faculty of Food Sciences, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran

Article Information

Article Subject:

Food Microbiology

DOI: 10.30699/ijmm.13.1.1

Corresponding author:**Morteza Khomeiri**

Department of Food Sciences and Technology, Faculty of Food Sciences, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran

Email:khomeiri@gau.ac.ir

Use your device to scan
and read the article online



Abstract

Fermented foods containing probiotic bacteria have been used for many years to improve the health or treatment of some diseases. Nowadays, the Therapeutic properties of probiotics are becoming more and more obvious to everyone, insofar as in recent years, more attention has been paid to the potential relation between gut microbiota and mental health. Several studies have shown that intestinal microbiota play some roles in development and function of brain as well as psychiatric parameters such as sleep, appetite, mood and perception through production of active neural molecules. These findings, in turn had led to further research on new therapies for the resolution of mental disorders through changing and modification of intestinal microflora using a new therapeutic group called psychobiotics. Psychobiotics are probiotic bacteria that if consumed in adequate dosage, affect the function of the intestines and brain and reduce the symptoms of psychiatric illness.

Keywords: Psychobiotic, Intestinal microflora, Neuropsychiatric disease, Probiotic food

Received: 2019/01/15 Accepted: 2019/06/02 Available online: 2019/06/20

Copyright © 2019 Iranian Journal of Medical Microbiology. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article:

Taheri S, Khomeiri M. Psychobiotics and brain-gut microbial axis. Iran J Med Microbiol. 2019; 13 (1) :1-13



سایکوبیوتیک‌ها و محور میکروبی مغز-روده

سیما طاهری^۱ ID، مرتضی خمیری^{۱*} ID

۱. گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۲۵

پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۱۲

انتشار آنلاین: ۱۳۹۸/۳/۳۰

موضوع:

میکروبیولوژی مواد غذایی

IJMM1398;13(1): 01-13

چکیده

در گذشته مردم برای بهبود سلامتی و یا درمان برخی از بیماری‌ها از مواد غذایی تخمیری که حاوی باکتری‌های پروبیوتیک هستند، استفاده می‌کردند. امروزه نیز خواص درمانگری پروبیوتیک‌ها بیش از پیش بر همگان آشکار است؛ تا جایی که در سال‌های اخیر توجه بسیاری به ارتباطات بالقوه بین میکروب‌های روده و سلامت روان معطوف شده است. نتایج مطالعات متعدد نشان می‌دهد میکروب‌های روده از طریق تولید مولکول‌های فعال عصبی در توسعه و عملکرد مغز و همچنین متغیرهای اعصاب و روان مانند خواب، اشتها، خلق و خوی و ادراک نقش دارند. این یافته‌ها به نوبه خود باعث شده است تحقیقات بیشتری در زمینه راه‌های درمانی جدید برای رفع اختلالات روانی از طریق تغییر و اصلاح فلور میکروبی روده با استفاده از یک گروه درمانی جدید تحت عنوان سایکوبیوتیک‌ها انجام شود. سایکوبیوتیک‌ها باکتری‌های پروبیوتیکی هستند که اگر در دوزهای کافی مصرف شوند، بر عملکرد روده و مغز تأثیر می‌گذارند و باعث بهبود علائم مربوط به بیماری‌های اعصاب و روان می‌شوند.

کلمات کلیدی: سایکوبیوتیک، فلور میکروبی روده، بیماری اعصاب و روان، مواد غذایی پروبیوتیک

نویسنده مسئول:

مرتضی خمیری

دانشیار گروه علوم و صنایع غذایی، میکروبیولوژی مواد غذایی، دانشکده صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران پست الکترونیک: khomeiri@gau.ac.ir

کپی‌رایت © مجله میکروبیولوژی پزشکی ایران؛ دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده غیرتجاری با ذکر منبع آزاد است.

مقدمه

اگر دل را مصداق تعبیر اول فرض کنیم، باید گفت که رفتار، مزاج و احساسات ما تحت تأثیر عوامل اصلی موجود در این بخش است که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به حضور عوامل میکروبی اشاره کرد. تخمین زده می‌شود مجموعه میکروب‌های موجود در بدن ما متشکل از ۱۰۰ تریلیون سلول می‌باشد که به ۱۰۰۰ گونه و ۷۰۰۰ سوبه متعلق است (۱). انسان‌ها در یک رابطه همزیستی با میکروب‌های روده زندگی می‌کنند. ما منابع ثابتی از مواد غذایی را در اختیار آن‌ها قرار می‌دهیم، در عوض آن‌ها از راه‌های مختلفی از جمله هضم غذاها، سوخت‌وساز ویتامین‌ها، قندها، چربی‌ها و آمینواسیدها، و تقویت سیستم ایمنی بدن، از ما در برابر باکتری‌های بیماری‌زا یا قارچ‌ها حفاظت و با فراهم آوردن امکان توسعه مطلوب مغز و عملکردهای بعدی به ما کمک می‌کنند (۵-۲).

تمامی افراد در طول زندگی در شرایطی قرار می‌گیرند که می‌تواند منجر به احساس ترس، خوشحالی، هیجان، استرس، افسردگی و غیره گردد یا ممکن است به هنگام گرسنگی رفتارشان تغییر کند؛ به عنوان مثال عصبانی شوند یا تمرکز خود را در کار از دست بدهند. قسمت سفید مغز در شرایط مختلف، احساسات، تفکرات و رفتار ما را کنترل می‌کند و به ما فرمان می‌دهد. دانشمندی که روی فیزیولوژی بدن انسان تحقیق می‌کنند اظهار می‌کنند که انسان یک مغز دوم نیز دارد. در زندگی روزمره از عباراتی همچون دلشوره داشتن، قند در دل آب کردن، رخت در دل شستن، دلهره داشتن و غیره استفاده می‌کنیم؛ اما چرا واژه «دل» در تمامی این اصطلاحات وجود دارد؟ یکی از تعابیر مربوط به دل را می‌توان به شکم نسبت داد. اگرچه معانی و تعابیر دیگر مانند قلب نیز تداعی می‌شود، اما

راستای افزایش قابلیت زنده‌مانی باکتری‌های پروبیوتیک در مخلوط غذایی تا رسیدن به روده بزرگ صورت گرفته است (۱۸-۱۶). با این وجود ممکن است اجزای سلولی نیز اثرات فیزیولوژیکی داشته باشند که می‌تواند در ارتقای سلامت فرد مؤثر باشد (۱۹).

پری‌بیوتیک: تعریف اولیه برای یک پری‌بیوتیک محدود به مزایای آن برای دستگاه گوارش است. بنابراین قبلاً به عنوان یک ماده غذایی غیر قابل هضم تعریف می‌شد که به طور انتخابی رشد و فعالیت یک یا تعداد محدودی از باکتری‌های روده بزرگ را تحریک می‌کند و در نتیجه از این طریق بر سلامت میزبان تأثیر می‌گذارد. در تعریف جدید، پری‌بیوتیک یک ماده غذایی است که به صورت انتخابی تخمیر می‌شود و در نتیجه منجر به تغییرات خاصی در ترکیب یا فعالیت میکروبی‌های دستگاه گوارش می‌شود، از این رو سطح سلامتی میزبان را ارتقا می‌دهد (۲۰).

پست‌بیوتیک: پست‌بیوتیک‌ها به محصولات یا متابولیت‌های جانبی باکتری‌های غیرزنده پروبیوتیک اطلاق می‌شوند که در بدن میزبان فعالیت بیولوژیکی دارند (۲۱). برای بروز برخی از فواید فیزیولوژیکی، واضح است که سلول‌ها باید فعال باشند. با این حال، برای سایر مزایا مانند تحمل‌نکردن لاکتوز فرض بر این است که تخریب سلول در دستگاه گوارش مورد نیاز است تا هضم لاکتوز را در افراد مبتلا به عدم تحمل لاکتوز افزایش دهد (۲۱).

سین‌بیوتیک: اصطلاح سین‌بیوتیک درباره محصولات غذایی‌ای بیان می‌شود که ترکیبی از پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها هستند و در آن ترکیبات پری‌بیوتیک به طور انتخابی به نفع سوبیه‌های پروبیوتیک عمل می‌کنند (۲۲، ۲۳).

سایکوبیوتیک: سایکوبیوتیک را می‌توان میکروارگانیسم زنده‌ای تعریف کرد که در صورت مصرف کافی توسط افراد مبتلا به بیماری‌های روحی-روانی به سلامت آنان کمک می‌کند و فواید سلامتی‌بخشی به همراه دارد (۲۴). به عنوان گروهی از پروبیوتیک‌ها، این باکتری‌ها ترکیبات انتقال‌دهنده عصبی مانند گاما آمینو بوتیریک اسید تولید می‌کنند که در محور میکروبی مغز-روده فعال هستند.

محور میکروبی مغز-روده (Brain-Gut-Microbiota Axis)

بین مغز و روده ارتباط مستمری وجود دارد. این تعامل دوطرفه زمانی آشکار می‌شود که اطلاعات مربوط به تغییرات عملکرد دستگاه گوارش به مغز منتقل می‌شود و موجب درک وقایع روده‌ای مانند تهوع یا درد می‌شود. تجربیات استرس‌زا نیز باعث تغییر در ترشحات و تحرک دستگاه گوارش می‌شود (۲۵). این سیستم ارتباطی شامل سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system)، سیستم ایمنی غدد درون‌ریز، محور هیپوتالاموس-

متعددی مانند ژنتیک، رژیم غذایی، عفونت، مصرف دارو، سن و جنسیت می‌تواند به صورت موقت یا دائمی بر ماهیت میکروفلور روده تأثیر بگذارد. تغییر این ترکیب میکروبی توسط عوامل خارجی می‌تواند تغییرات قابل توجهی در سلامتی میزبان ایجاد کند (۷، ۶). موضوعی که اخیراً دانشمندان به آن پی برده‌اند، عبارتی تحت عنوان «محور میکروبی مغز-روده» است که یک سیستم دوطرفه است و امکان ارتباط بین روده و مغز را فراهم می‌کند (۸). مسیرهای ارتباطی بین میکروبی‌های روده و مغز به طور کامل شناخته نشده است، اما احتمالاً شامل مسیرهای عصبی، غدد درون‌ریز، ایمنی و متابولیسم هستند (۹). ترکیبات شیمیایی متعددی در روده تولید می‌شود که از طریق جریان خون به مغز می‌رسد. بسیاری از این ترکیبات شیمیایی مانند تریپتوفان، سروتونین، لپتین و غیره توسط میکروبی‌های روده بزرگ تولید و یا تولید آن‌ها کنترل می‌شود و در تنظیم مزاج و اشتیاق دخالت دارند (۸).

در دهه گذشته، تحقیقات بیشتری در زمینه امکان هدف قرار دادن میکروبیوم روده به منظور تأثیر مثبت بر مغز، رفتار و درمان بیماری‌های روانی مشاهده شده است. از بین میکروبی‌های متعدد همزیست روده، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم و ساکارومایسز از طریق تنظیم فلور میکروبی روده در تنظیم سلامت میزبان نقش دارند (۱۰). این باکتری‌های مفید که به طور مرسوم تحت عنوان «پروبیوتیک» شناخته می‌شوند، از طریق تولید مولکول‌های انتقال‌دهنده عصبی مانند گاما-آمینو بوتیریک اسید (۱۱)، گلیسین (۱۲)، سروتونین (۱۳) و کاتکولامین (۱۴) تأثیرات روان‌درمانی ایجاد می‌کنند. واژه «سایکوبیوتیک» برای تعیین این نوع جدید از پروبیوتیک‌ها معرفی شده است که کاربردهای گسترده‌تری در روان‌پزشکی دارد (۱۵). در این بررسی، به بحث درباره نقش محور میکروبی مغز-روده در ارتباط بین مغز و روده خواهیم پرداخت و اینکه چگونه با استفاده از باکتری‌های پروبیوتیک و تعدیل میکروبیوم روده می‌توان به بهبود بیماری‌های روانی، کاهش علائم استرس و اضطراب کمک کرد.

تعاریف

پروبیوتیک: تعریف پروبیوتیک در طول زمان چندین بار اصلاح شده است. اخیراً این تعریف توسط سازمان بهداشت جهانی تصحیح شده است و در حال حاضر تحت عنوان «میکروارگانیسم‌های زنده‌ای که اگر به میزان کافی مصرف شوند برای میزبان خود فواید سلامتی بخش به ارمغان می‌آورند» تعریف می‌شود. این تعریف مستلزم آن است که واژه پروبیوتیک تنها برای میکروبی‌های زنده‌ای که اثر مثبت دارند استفاده شود. از این رو تلاش‌های بسیاری در

رابطه دو طرفه بین روده و عملکرد مغز زمانی آشکار می‌شود که در بسیاری از اختلالات روانی مانند افسردگی، اوتیسم، اضطراب و غیره، فلور میکروبی روده تغییر می‌کند (۲۵).

سندروم خستگی مزمن و فیبرومیالژیا (Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia)

سندروم خستگی مزمن به خستگی عمومی بدن گفته می‌شود که به مدت طولانی ادامه داشته باشد. این خستگی در تمام بدن گسترش می‌یابد و باعث کاهش فعالیت بدنی و توان فرد می‌شود (۳۱). سندروم خستگی مزمن و فیبرومیالژیا اغلب با علائم افسردگی همراه است. بسیاری از افراد مبتلا به این بیماری اختلالات گوارشی را نیز نشان می‌دهند. در واقع این بیماران بیشتر از سایرین با علائم سندروم روده تحریک‌پذیر (IBS) مواجه می‌شوند (۲۴).

در بیماران با اختلالات عملکردی دستگاه گوارش، میزان اختلالات اعصاب و روان زیاد گزارش شده است. در مورد سندروم روده تحریک‌پذیر، ۵۰ تا ۹۰ درصد از افرادی که به دنبال درمان هستند، دچار اختلالات رفتاری به‌ویژه افسردگی و اضطراب هستند (۲۲). در روده بیماران مبتلا به سندروم خستگی مزمن، جمعیت لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم و نیز نسبت باکتری‌های بی‌هوازی به هوازی کاهش می‌یابد (۳۳). اگرچه مکانیسم‌های دخیل در این همپوشانی مکرر سندروم روده تحریک‌پذیر، اختلالات رفتاری و سندروم خستگی مزمن هنوز درک نشده است، اما محققان سطح پایین‌تری از بیفیدوباکتریوم و سطوح بالاتری از انتروکوکوس را در این بیماران ثبت کرده‌اند. تعداد انتروکوکوس‌ها در سندروم خستگی مزمن و بیماران فیبرومیالژیا با نقص عصبی و ادراکی ارتباط دارد (۳۴).

در مطالعه‌ای ۳۹ بیمار مبتلا به سندروم خستگی مزمن به طور تصادفی $2/4 \times 10^{10}$ CFU/mL از لاکتوباسیلوس کازئی زیرگونه شیروتا (LCS) و یا دارونما دریافت کردند. این کار روزانه به مدت ۲ ماه انجام شد. محققان گزارش دادند در افرادی که LCS مصرف کردند به طور قابل توجهی میزان لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم افزایش یافته است و همچنین علائم اضطراب در افرادی که پروبیوتیک مصرف کردند نسبت به افرادی که دارونما مصرف کردند به طور معنی‌داری کمتر شد (۳۵). این مطالعات ارتباط حیاتی بین عملکرد روده و مغز و همچنین جست‌وجو برای روش‌های جایگزین درمانی اختلالات روانی را تقویت می‌کند.

هیپوفیز-فوق کلیه (Hypothalamus-pituitary-adrenal axis)، سیستم عصبی خودکار، سیستم عصبی روده (Enteric nervous system) و میکروبیوم روده است (۲۶). این ارتباط دوطرفه، امکان ایجاد سیگنال‌های مغزی از طرف مغز را فراهم می‌کند تا شرایط حرکتی، حسی و ترشحی دستگاه گوارش را تحت تأثیر قرار دهد و بالعکس، سیگنال‌ها از طرف روده نیز در تأثیر بر عملکرد مغز، به ویژه هیپوتالاموس و آمیگدال که در استرس دخیل هستند، نقش دارد (۲۷، ۲۵).

مطالعات چندین گروه تحقیقاتی در کانادا، ایرلند و سوئد نشان داد در مدل‌های حیوانی عاری از میکروب، در شرایط نبود میکروبیوم روده، مغز به طور طبیعی رشد نمی‌کند. علاوه بر این نشان داده شده است فرایندهای اساسی مغز مانند میلیناسیون (Myelination)، نورون‌زایی (Neurogenesis) در بزرگسالان و فعال‌سازی میکروگلیا (Microglial activation) نیز به‌شدت به ترکیب میکروبی روده وابسته است (۱۵).

۱۰۰ میلیون نورون در روده ما وجود دارد که به واسطه ترشح شدن انتقال‌دهنده‌های عصبی به صورت پیوسته با مغز در ارتباط هستند. این انتقال‌دهنده‌های عصبی به طور عمده از سه منبع اصلی ترشح می‌شوند: نورون‌ها در مغز، سلول‌های انتروکرومافین (Enterochromaffin Cells) (نورون‌های تخصصی در دیواره روده) و میکروب‌های روده.

حدود 10^{14} میکروارگانیزم به طور طبیعی در روده ما ساکن هستند که وزن کل آن‌ها تقریباً معادل با وزن مغز انسان است (۲۸). بسیاری از این باکتری‌ها قادر به تولید ترکیبات فعال عصبی هستند (۲۹). ما اساساً به طیف وسیعی از ترکیبات شیمیایی عصبی تولیدشده توسط این باکتری‌ها وابسته هستیم. به عنوان مثال سیستم سروتونرژیک مغز که نقش کلیدی در فعالیت‌های عاطفی ایفا می‌کند، در غیاب باکتری‌ها به‌خوبی توسعه نمی‌یابد (۳۰). محصولات شیمیایی عصبی که توسط باکتری‌های روده‌ای تولید می‌شوند، بسیار مشابه همان ترکیباتی هستند که به طور طبیعی در انسان یافت می‌شوند و همچنین مسیرهای سنتزی مشترکی دارند (۳۱). برخی از این ترکیبات انتقال‌دهنده عصبی در جدول ۱ آورده شده است.

نقش باکتری‌های روده در بیماری‌های اعصاب و روان

شواهد بسیاری نشان می‌دهد که برخی از جنبه‌های عملکرد مغز تحت تأثیر عملکرد روده و ترکیب میکروبی آن قرار می‌گیرد.

جدول ۱. برخی از انتقال دهنده‌های عصبی تولیدشده به واسطه باکتری‌های روده

منبع	مکانیسم عمل	ترکیب نهایی	ترکیب اولیه	آنزیم تولیدی	میکروارگانیسم	انتقال دهنده عصبی
(۸۷)	کاهش فعالیت سیستم عصبی سیمپاتیک و کاهش سطح استرس و اضطراب	Free catecholamines, Noradrenaline Dopamine	Glucuroconjugated catecholamines	Beta-glucuronidase	<i>Escherichia</i> <i>Bacillus</i> <i>Serratia</i> <i>Clostridium</i>	Catecholamines
(۱۱)	کاهش افسردگی و رفتارهای اضطراب‌نا، اثر مثبت در سطح انگیزه و لذت	GABA	Monosodium glutamate	Glutamate decarboxylase	<i>Lactobacillus brevis</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Bifidobacterium dentium</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Dorea longicatena</i>	γ-aminobutyric acid
(۱۳)	تنظیم خواب، افزایش لذت و آرامش	Serotonin	Tryptophan	Tryptophan hydroxylase	<i>Escherichia</i> <i>Streptococcus</i> <i>Clostridium sporogenes</i> <i>Enterococcus</i>	Serotonin
		Serotonin	آزادسازی اسیدهای چرب زنجیر کوتاه و تحریک ترشح سروتونین از سلول‌های انتروکرومافین	<i>Anaerobic fermentative bacteria</i>		
(۸۷)	تحریک آزادسازی سروتونین و نوراپی‌نفرین توسط سلول‌های EC، تقویت پاسخ سلول‌ها به سروتونین	Tryptamine	Tryptophan	Tryptophan decarboxylase	<i>Clostridium Sporogenes</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Gnavus</i>	Tryptamine

تأیید می‌کند. درمان با ونکومایسین به مدت ۸ هفته باعث بهبود رفتار در ۸ کودک از ۱۰ کودک تحت درمان شد. متأسفانه این تأثیر پس از پایان دوره درمان ادامه نیافت (۴۰).

مدفوع افراد مبتلا به ASD در مقایسه با کودکان سالم حاوی مقادیر بیشتری از باکتری‌های گروه کلسترییدیوم هیستولیتیکوم است (۴۱). باکتری‌های گروه کلسترییدیوم هیستولیتیکوم به عنوان تولیدکنندگان سم شناخته می‌شوند و محصولات متابولیکی آن‌ها بر کل بدن تأثیر می‌گذارد. در بیماران مبتلا به ASD راهکارهای کاهش سطح کلسترییدیوم و یا بهبود وضعیت فلور میکروبی روده از طریق تعدیل رژیم غذایی ممکن است به کاهش اختلالات روده کمک کند. بر اساس چنین داده‌هایی پیشنهاد شده است تعدیل جمعیت میکروبی روده بیماران ASD از طریق کاهش تعداد کلسترییدیوم و در عین حال تحریک باکتری‌های مفید روده می‌تواند به کاهش برخی علائم عصبی کمک کند. به کارگیری پروبیوتیک‌ها و تنظیم جمعیت آن‌ها در روده ممکن است یک راهکار درمانی

اختلال طیف اوتیسم (Autism Spectrum Disorder)

اوتیسم (ASD) یک اختلال رشد عصبی است که شیوع آن رو به افزایش است و با نداشتن توانایی در زبان‌آموزی، ویژگی‌ها و سواس و جامعه‌گریزی شناخته می‌شود (۳۶). گزارش شده است که کودکان مبتلا به اوتیسم اغلب مشکلات گوارشی دارند. چندین مورد رژیم غذایی محدود (مانند رژیم‌های غذایی بدون گلوتن یا بدون کازئین) با کاهش اختلالات دستگاه گوارش و بهبود رفتار در بیماران مبتلا به ASD همراه بوده است. اگرچه پاتوفیزیولوژی این بیماری تا حدودی نامشخص باقی مانده است، اما به نظر می‌رسد تحمل نکردن غذا در ASD نقش داشته باشد (۳۷).

بیماران ASD و بستگان درجه اول آن‌ها سلول‌های سطحی روده‌شان دارای نفوذ پذیری بالایی است. (۳۸). مطالعات متعددی جمعیت میکروبی روده را در کودکان مبتلا به ASD بررسی کرده است. نتایج نشان می‌دهد ترکیب میکروبی در نمونه‌های مدفوع و نیز روده تغییر کرده است (۳۹). مطالعه‌ای پیرامون تأثیر آنتی‌بیوتیک ونکومایسین، نقش جمعیت میکروبی روده را در ASD

حاوی مقادیر زیاد الیگو یا مونوساکاریدهایی که به‌سادگی تخمیر می‌شوند و تنوع کم غذاهای سالم سطح آلستتیس را افزایش می‌دهد (۴۷).

کاهش سطح اسیلی باکتر در معده و روده نیز با افسردگی در ارتباط است (۴۸). اسیلی باکتر، والریک اسید را به عنوان متابولیت اولیه خود تولید می‌کند. والریک اسید به لحاظ ساختاری مشابه GABA (Gamma-Aminobutyric acid) است و می‌تواند به گیرنده آن متصل شود. بنابراین، ممکن است باکتری‌هایی که در تولید و متابولیسم والریک اسید دخیل هستند نیز با افسردگی مرتبط باشند (۴۹-۵۱).

سوء جذب لاکتوز حالت بسیار شایعی است که با کمبود لاکتاز شناخته می‌شود. این آنزیم در غشای پرزدار دیواره روده تشکیل می‌شود که لاکتوز را به اجزای تشکیل‌دهنده آن (گلوکز و گالاکتوز) هیدرولیز می‌کند. سوء جذب لاکتوز با علائم اولیه عارضه افسردگی در زنان همراه است (۵۲). غلظت بالای لاکتوز در روده ممکن است در متابولیسم L-تریپتوفان تداخل ایجاد کند و در نتیجه باعث تغییر زیست دسترسی سروتونین شود. پروبیوتیک‌ها و استارترهای ماست به بهبود هضم لاکتوز کمک می‌کنند (۵۳).

افسردگی با کمبود مواد مغذی نیز می‌تواند تشدید شود، زیرا سوء جذب لاکتوز و فروکتوز اغلب با کاهش عبور مواد از روده همراه است و منجر به کمبود ویتامین می‌شود. فراوانی افسردگی در افرادی که سوء جذب فروکتوز دارند بیشتر است (۵۴). بیماران مبتلا به افسردگی سطوح پایینی از ویتامین B_{۱۲}، B_۶ و فولیک اسید دارند. شواهد نشان می‌دهد سطوح بالای هموسیستئین با افسردگی همراه است. همچنین داده‌ها نشان می‌دهد درمان با پروبیوتیک‌ها می‌تواند سطح هموسیستئین را در انسان کاهش دهد (۵۵).

تحقیقات بیان کرده‌اند که مخلوط پروبیوتیکی بیفیدوباکتریوم لانگوم و لاکتوباسیلوس هلوتیکوس پس از ۳۰ روز می‌تواند پریشانی روانی را به طور قابل توجهی در بیماران کاهش دهد. در یک مطالعه از باکتری پروبیوتیک بیفیدوباکتریوم برای کاهش رفتارهای افسردگی‌مانند در موش‌های بالغ استفاده شد که نتایج آن نشان داد این باکتری‌ها تأثیری مشابه با داروی ضدافسردگی سیتالوپرام (Citalopram) دارند (۵۶). نتایج به‌دست‌آمده از تحقیقات نشان می‌دهد سایکوبیوتیک‌ها می‌توانند در کاهش علائم افسردگی و اضطراب دخالت داشته باشند (۵۷)، با این حال، به مطالعات و بررسی‌های بیشتری در این زمینه نیاز است.

امیدوارکننده باشد. با این حال، هیچ‌گونه آزمایش بالینی دال بر این قضیه منتشر نشده است.

بیماری پارکینسون (Parkinson's Disease)

بیماری پارکینسون (PD) یک اختلال درازمدت سیستم عصبی مرکزی است که عمدتاً سیستم حرکتی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به طوری که بدن فرد هنگام استراحت نیز دچار لرزش می‌شود (۴۲). بیماران مبتلا به پارکینسون غالباً از ناراحتی‌های گوارشی رنج می‌برند. تقریباً نیمی از این بیماران یک دوره طولانی مدت یبوست را پیش از ظهور علائم پارکینسون گزارش می‌کنند که این خود ارتباط بین مشکلات اولیه گوارشی و شروع این بیماری را نشان می‌دهد (۴۳).

مشخصه پاتوبیولوژیکی PD وجود پروتئین آلفا-سینوکلین در بافت‌های عصبی است. ظهور این ترکیب در اعصاب روده منجر به این فرض شد که ممکن است روده در پاسخ به یک سم یا پاتوژن محیطی با PD در ارتباط باشد و نفوذپذیری روده افزایش یابد. به منظور آزمون نمودن این فرضیه، نفوذپذیری روده در افراد تازه مبتلا شده به PD را مورد بررسی قرار دادند و با افراد سالم مقایسه کردند. نتایج نشان داد که نفوذپذیری دیواره روده افراد مبتلا به PD در مقایسه با مورد شاهد به طور معنی‌داری بیشتر است. همچنین این افزایش نفوذپذیری دیواره روده با افزایش باکتری/شیریشیا کلی، نیترو تیروزین و آلفا-سینوکلین در مخاط روده ارتباط معنی‌داری داشت (۴۴). این اطلاعات نه تنها بیانگر نفوذپذیری غیرطبیعی روده در بیماران PD است بلکه بیانگر ارتباط افزایش نفوذپذیری دیواره روده با آلفا-سینوکلین، باکتری‌های گرم منفی و نیز استرس اکسیداتیو بافت نیز می‌باشد. پروبیوتیک و پست‌بیوتیک‌هایی که عملکرد موانع روده‌ای را تقویت می‌کنند می‌تواند برای این بیماران سودمند باشد و احتمالاً در سطح بالینی نیز به عنوان یک راهکار درمانی در نظر گرفته شود.

عارضه افسردگی

ارتباط بین استرس، جمعیت میکروبی و خلق و خوی افراد زمینه تحقیقاتی مهمی است. در یک مطالعه که در آن موش‌های آزمایشگاهی به مدت طولانی تحت استرس قرار گرفته بودند، نشان داده شد که جنس آلستتیس یکی از گروه‌های باکتریایی است که بیشترین میزان افزایش جمعیت را در روده داشته است (۴۵). یافته‌ها نشان می‌دهد آلستتیس در سندروم خستگی مزمن و سندروم روده تحریک‌پذیر نیز افزایش می‌یابد (۴۶). جمعیت آلستتیس را می‌توان با رژیم غذایی مناسب اصلاح کرد. رژیم غذایی

مکانیسم عمل سایکوبیوتیک‌ها

جمعیت میکروبی روده از طریق چندین مکانیسم می‌تواند بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر بگذارد که شامل تأثیر مستقیم به واسطه اثر متقابل بین میکروب و میزبان یا تأثیر غیرمستقیم از طریق متابولیت‌های میکروبی است. برخی از باکتری‌ها می‌توانند عصب واگوس (Vagus nerve) را مستقیماً فعال کنند (۵۸). سایکوبیوتیک‌ها همچنین به واسطه حفاظت در برابر استرس اکسیداتیو یا اثرات ضد آپوپتوتیک تأثیرات مفیدی دارند. به منظور بروز اثرات سلامتی‌بخش لزوماً نیازی به باکتری‌های زنده و سالم نیست، بلکه DNA و متابولیت‌های باکتریایی هم می‌توانند مؤثر باشند (۵۹).

اثرات پروبیوتیکی به سویه وابسته است و هر نوع سویه‌ای برای درمان عوارض موجود مفید نیست. معلوم نیست کدام اثر مولکولی تعیین می‌کند که یک سویه فعال و سویه دیگر غیرفعال باشد (۶۱). در زمینه پروبیوتیک‌ها و سایکوبیوتیک‌ها دوز مناسب برای اثربخشی نیز شناخته نشده است. با این وجود، مطالعات اخیر نشان داده است یک میزان مطلوب باید وجود داشته باشد (۶۰).

پیوند جمعیت میکروبی مدفوع (Fecal Microbiota Transplantation)

Collins و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که با استفاده از پیوند جمعیت میکروبی مدفوع می‌توان خصوصیات رفتاری را در بین نژادهای موش منتقل کرد. به گونه‌ای که انتقال جمعیت میکروبی مدفوع از یک موش مضطرب به یک موش عاری از میکروب (Mice free-germ) باعث می‌شود موش عاری از میکروب نیز دارای فنوتیپی مضطرب شود. این در حالی است که اگر پیوند جمعیت میکروبی مدفوع از یک موش غیرمضطرب و آرام باشد، شاهد بروز فنوتیپ غیرمضطرب در موش عاری از میکروب خواهیم بود. آن‌ها همچنین دریافتند که این گونه انتقال موجب تغییر شیمیایی در مغز موش‌های عاری از میکروب گیرنده می‌شود و این نشان می‌دهد انتقال جمعیت میکروبی مدفوع می‌تواند به عنوان یک راه درمانی برای اختلالاتی مانند افسردگی و اضطراب به کار گرفته شود (۶۱).

استفاده از مخلوطی از گونه‌های انتخاب شده باکتری‌های مفید و انتقال آن به فرد بیمار می‌تواند جایگزین درمانی دیگری باشد که مستلزم تحقیقات بیشتری است. استفاده از مدفوع برای درمان بیماری‌های دستگاه گوارش و یا اسهال در قرن چهارم در چین توصیف شده است. به تازگی این روش بیولوژیک جایگزین، به‌ویژه

برای درمان عفونت مکرر کلوستریدیوم دیفیسیل مورد توجه و علاقه قرار گرفته است (۶۲، ۶۳). پیوند میکروبی مدفوع شامل ورود باکتری‌های روده‌ای از اهداکنندگان مدفوع سالم است تا توازن باکتری‌های مفید در روده را بازیابی کند. اثربخشی انتقال جمعیت میکروبی مدفوع در درمان عفونت کلوستریدیوم دیفیسیل پیش از این به اثبات رسیده است (۶۲). بیش‌فعالی محور HPA در نوزادان را می‌توان از طریق بازسازی جمعیت بیفیدوباکتریوم/اینفنتیس و پیوند جمعیت میکروبی مدفوع در مراحل اولیه پس از تولد به عملکرد طبیعی بازگرداند. این باکتری می‌تواند یک محور HPA مناسب را برای مواجهه با شرایط استرس‌زا آینده تنظیم کند (۲۹). استفاده از پیوند جمعیت میکروبی مدفوع برای بیماری‌های مختلف مانند بیماری‌های التهابی روده‌ای، سندروم روده تحریک‌پذیر، مقاومت به انسولین و سندروم متابولیک در حال حاضر در دست بررسی است.

چگونه می‌توانیم میکروبیوم خود را خودمان بهینه کنیم؟

مصرف مکمل‌های سایکوبیوتیک

شما می‌توانید مکمل‌های پروبیوتیک را که به عنوان سایکوبیوتیک واجد شرایط هستند، مصرف کنید. اما پیدا کردن مکملی که گونه‌هایی با اثرات اثبات شده داشته باشد اندکی چالش‌برانگیز است. مکمل‌های پروبیوتیک به طور اختصاصی برای بهبود سلامت روانی اندکی توسعه پیدا کرده‌اند و تمام سویه‌های استفاده شده در مطالعات به صورت تجاری در دسترس نیستند.

مصرف مکمل پروبیوتیک برای سلامت عمومی

اگر نمی‌دانید چه مکمل پروبیوتیکی استفاده کنید یا مطمئن نیستید که آیا به یک سایکوبیوتیک واقعی نیاز دارید یا خیر، می‌توانید مکمل پروبیوتیکی را انتخاب کنید که شامل انواع گونه‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم باشد. این دو بهترین گروه از پروبیوتیک‌ها هستند که هم برای سلامت مغز و هم برای سلامت عمومی به کار می‌روند. پیش از خرید مکمل‌های پروبیوتیک بهتر است از محصولات تخمیری موجود در منزل استفاده کنید. یک مطالعه نشان داد تنها یک مورد از ۱۷ محصول پروبیوتیک عیناً مطابق با محتوای خود برچسب‌گذاری شده است.

مصرف غذاهای پروبیوتیک

چندین مشکل در مصرف مکمل‌های پروبیوتیک وجود دارد؛ هیچ ضمانتی وجود ندارد که حاوی همان چیزی باشند که روی برچسب ذکر شده است. هیچ ضمانتی مبنی بر زنده ماندن این

فرآورده‌های لبنی تخمیری حاملی مناسب برای تحویل باکتری‌های سایکوبیوتیک

جداسازی و یافتن پروبیوتیک‌ها از منابع اصلی

امروزه با توجه به گسترش درک عمومی از پروبیوتیک‌ها و آشنایی مردم با اثرات سلامت‌بخش این دسته از میکروارگانیسم‌ها، محصولات لبنی تخمیری سنتی مانند ماست، کفیر، کومیس، دوغ و غیره به عنوان محصولات پروبیوتیک مجدداً مورد توجه بسیاری قرار گرفته‌اند. به لحاظ تاریخی پزشکان از محصولات تخمیری برای درمان بسیاری از بیماری‌ها مانند مشکلات گوارشی، فشارخون بالا و آلرژی استفاده می‌کردند. Rattray و O'Connell (۲۰۱۱) گزارش دادند که مصرف کفیر ممکن است ترکیب جمعیت میکروبی روده را از طریق مهار مستقیم پاتوژن‌ها تغییر دهد؛ به طوری که اجازه چسبیدن پاتوژن‌ها به دیواره روده را ندهد (۶۷).

خاصیت درمانی و فعالیت ضدالتهابی کفیر در موش پس از ۷ روز درمان با کفیر مشاهده شده است (۶۸). با گسترش تحقیقات در زمینه محصولات لبنی پروبیوتیک محققان مختلفی گزارش داده‌اند باکتری‌های پروبیوتیک موجود در محصولات تخمیری می‌تواند اثرات سلامت‌بخش ویژه‌ای از جمله خاصیت آنتی‌اکسیدانی و کاهندگی کلسترول داشته باشد (۶۹-۷۱). Medrano و همکاران (۲۰۱۱) به توانایی کفیر در تنظیم تعادل سلول‌های ایمنی در دیواره روده اشاره کرده‌اند (۷۲). بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس موجود در محصولات تخمیری لبنی توانایی زیادی در تولید تریپتوفان دارند که به ویژگی ضدافسردگی شناخته می‌شود (۷۳).

بر این اساس دسته‌ای از تحقیقات به دنبال یافتن پروبیوتیک‌های دارای ویژگی طبیعی خاص هستند که از طریق جداسازی و غربالگری میکروارگانیسم‌ها از محصولات غذایی که به صورت خود به خود تخمیر می‌شوند امکانپذیر است. این پژوهش‌ها همواره با هدف دستیابی به استارترهایی مفید برای اهداف تحقیقاتی و تجاری به انجام می‌رسند. در مطالعات بسیاری باکتری‌های اسیدلاکتیک از غذاهای تخمیری جداسازی و خاصیت پروبیوتیکی آن‌ها بررسی شده است (۷۴-۷۷). علاوه بر جداسازی پروبیوتیک‌ها از محصولات تخمیری سنتی، چون بسیاری از باکتری‌های پروبیوتیک مورد توجه از منابع انسانی هستند و با توجه به اینکه این باور وجود دارد که چنین باکتری‌هایی برای به‌کارگیری در تولید غذاهای پروبیوتیک انسانی مناسب‌تر هستند، جداسازی باکتری‌های پروبیوتیک از انسان از جمله اقداماتی بوده است که در این راستا انجام شده است (۸۲-۷۸).

باکتری‌ها در حین عبور از شرایط اسیدی معده و روده وجود ندارد و مصرف آن‌ها در طول زمان مقرون به‌صرفه نیست. از این رو خوردن غذاهای پروبیوتیک -غذاهایی که حاوی باکتری‌ها هستند- روشی مناسب برای افزایش باکتری‌های مفید روده است. تقریباً تمام رژیم‌های سنتی سالم غذاهای تخمیری را شامل می‌شوند. لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها که پایه اصلی مکمل‌های پروبیوتیک و سایکوبیوتیک هستند، معمولاً در غذاهای تخمیری یافت می‌شوند (۶۳). با افزودن این مواد غذایی (ماست، کفیر، سبزیجات تخمیری و غیره) به رژیم غذایی می‌توان به طور طبیعی فلور میکروبی مفید رود را تقویت کرد.

مصرف غذاهای پری‌بیوتیک

پری‌بیوتیک‌ها غذای پروبیوتیک‌ها هستند که برای رشد به آن‌ها نیاز دارند. در واقع مصرف پروبیوتیک‌ها بدون پری‌بیوتیک‌ها همانند کاشتن گل در بتن است! امروزه پری‌بیوتیک‌ها بیش از پروبیوتیک‌ها مورد توجه دانشمندان قرار گرفته‌اند. از آنجایی که جمعیت باکتریایی روده تحت تأثیر عوامل بسیاری از جمله منطقه جغرافیایی است و هر فرد پروبیوتیک‌های خاص خود را دارد، توصیه می‌شود به جای وارد کردن گونه‌های پروبیوتیکی جدید به بدن انسان، از طریق مصرف پری‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌های خاص دستگاه گوارش آن فرد توسعه داده شود (۶۴).

بازی کردن با خاک

تمام باکتری‌های مفید را نمی‌توان از طریق دهان وارد بدن کرد. با استنشاق مایکوباکتریوم واکایی، باکتری‌ای که در خاک یافت می‌شود، به‌سادگی می‌توان مزاج را از طریق تولید سروتونین بهبود بخشید. مایکوباکتریوم واکایی همان نورون‌هایی را در مغز فعال می‌کند که پروزاک (Prozac) به عنوان یک داروی ضدافسردگی این کار را انجام می‌دهد (۶۵). این ممکن است یکی از دلایلی باشد که باغبانان هنگام کار احساس آرامش و خوشحالی می‌کنند.

کشتن باکتری‌های خوب خود را متوقف کنید!

آنتی‌بیوتیک‌ها بزرگ‌ترین خطر برای میکروبیوم انسان هستند، زیرا علاوه بر باکتری‌های مضر، باکتری‌های مفید را هم از بین می‌برند. عوامل کمتر شناخته‌شده مانند استرس، داروهای تجویزی، رژیم غذایی نامرغوب، شرایط بهداشتی ضعیف و استفاده گسترده از شیرین‌کننده‌های مصنوعی نیز باعث نابودی باکتری‌های مفید می‌شوند (۶۶).

تولید محصولات پروبیوتیک جدید

علاوه بر محصولات تخمیری سنتی، محصولات پروبیوتیک نوین نیز در حال توسعه هستند تا طیف وسیعی از علائق مصرف کنندگان را پوشش دهد و تمایل به مصرف غذاهای پروبیوتیک را ترویج دهد. Rezaei و همکاران (۱۳۹۱) با به کارگیری دو باکتری لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس (La5) و بیفیدوباکتریوم لاکتیس (Bb12) ماست منجمد پروبیوتیک تهیه کردند و اثر صمغ عربی و صمغ گوار را بر میزان زنده ماندن این دو باکتری پروبیوتیک بررسی کردند (۸۳). Rezaei و همکاران (۱۳۹۴) به منظور استفاده هر چه بیشتر از خواص سلامتی بخش ایزوفلاون‌های موجود در سویا، با استفاده از فیبرهای بتاگلوکان و نشاسته مقاوم ماست سویا منجمد سین بیوتیک تحقیقی انجام دادند (۸۴). در این مطالعه باکتری‌های اسید لاکتیک پروبیوتیک از طریق بیوترانسفورماسیون، ایزوفلاون‌هایی را که به طور طبیعی به شکل گلیکوزیدی در سویا وجود دارند به شکل ایزوفلاون‌های آگلیکونی تبدیل کردند و گزارش دادند ایزوفلاون‌های آگلیکونی در مقایسه با ایزوفلاون‌های گلیکوزیدی تأثیرات سلامت بخشی بیشتری دارند (۸۵).

اغلب گونه‌های بالقوه پروبیوتیک در شیر به خوبی رشد نمی‌کنند و با توجه به اینکه بیشتر محصولات پروبیوتیک موجود در بازار بر پایه شیر هستند، نگرانی‌هایی را در خصوص زنده ماندن این باکتری‌ها تا زمان مصرف محصول ایجاد می‌کند. از این رو محققان تلاش‌هایی برای وارد کردن باکتری‌های پروبیوتیک به محصولات غیر لبنی صورت داده‌اند که در این خصوص می‌توان به تولید آبیوه پروبیوتیک و زیتون پروبیوتیک اشاره کرد (۸۶، ۱۸). با افزایش تعداد افراد گیاهخوار، تقاضا برای محصولات پروبیوتیک گیاهی نیز افزایش یافته است. از جمله محصولات پروبیوتیک تخمیری غیر لبنی، نوشیدنی‌های غیر لبنی تخمیری مانند بوزا (Boza)، بوشرا (Bushra)، ماهوو (Mahewu)، پوزول (Pozol)، توگوا (Togwa) هستند که در بیشتر این محصولات از غلات به عنوان ماده خام اصلی استفاده می‌شود.

با اینکه امروزه در بین باکتری‌های پروبیوتیک، باکتری‌های تولیدکننده اسیدلاکتیک غالب هستند، ممکن است در آینده به

گونه‌ها و ویژگی‌های دیگر آنها توجه شود. به طور مثال، برخی از باکتری‌های اسید پروبیوتیک که ویتامین B_{۱۲} تولید می‌کنند در طراحی غذا برای گیاهخواران که منابع محدودی از ویتامین B_{۱۲} را در اختیار دارند می‌تواند استفاده شود.

نتیجه‌گیری

جمعیت میکروبی روده از بدو تولد تشکیل می‌شود و از یک حالت نابالغ در دوران پس از زایمان به یک اکوسیستم پیچیده تر و متنوع تر در بزرگسالی تبدیل می‌شود. نبود تعادل در حالت طبیعی آن ممکن است پیامدهای منفی‌ای در سلامت میزبان داشته باشد و به اختلالات گوارشی، ایمونولوژیک و عصبی منجر شود. در دهه گذشته مطالعات متعددی در زمینه ارتباط بین اختلالات روانی و تغییر ترکیب میکروبی روده انجام شده است و در تمامی این مطالعات نشان داده شده است که ترکیب فلور میکروبی روده نقش مهمی در سلامت روانی انسان دارد. با در نظر گرفتن این موضوع سایکوبیوتیک‌ها به عنوان راهکاری تغذیه‌ای برای بهبود سلامت میزبان از طریق تعدیل فلور میکروبی روده تأثیراتی بر واکنش‌های استرسی، رفتار و بهبود بیماری‌های روانی دارند. به طوری که این راهکار درمانی در مقایسه با درمان‌های شیمیایی ارزان تر است و عوارض جانبی کمتری دارد. با این وجود باید گفت که تمام باکتری‌های پروبیوتیک خاصیت سایکوبیوتیکی ندارند. برای دستیابی به نژادهای پروبیوتیک با خاصیت روان‌درمانی نیازمند تحقیقات بیشتری روی مدل‌های حیوانی و در سطح بالینی هستیم تا بتوانیم آن‌ها را به عنوان درمان جایگزین برای بیماری‌های روانی تأیید کنیم.

سپاسگزاری

نویسندگان مراتب سپاس و تشکر خود را از Gokben Hizli و Mesut Cetin. به دلیل اینکه از برگردان مقاله ایشان در بخشی از این نوشتار استفاده شده است اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض در منافع گزارش نشده است.

References

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C. et al. A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. *Nat.* 2010; 464(7285): 59-65.
2. Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, Knauf C, Cani PD. Gut Microbiota Controls Adipose Tissue Expansion, Gut Barrier And Glucose Metabolism: Novel Insights Into Molecular Targets And Interventions Using Prebiotics. *Benef Microbes.* 2013; 1-15.

3. Chen X, D'souza R, Hong ST. The Role of Gut Microbiota in the Gut-Brain Axis: Current Challenges and Perspectives. *Protein Cell*. 2013; 4: 403-14.
4. Ostaff MJ, Stange EF, Wehkamp J. Antimicrobial Peptides and Gut Microbiota in Homeostasis and Pathology. *EMBO Mol Med*. 2013; 5: 1465-1483.
5. Honda K, Littman DR. The Microbiota in Adaptive Immune Homeostasis and Disease. *Nat*. 2016; 535: 75-84.
6. Penders J, Thijs C, Vink C. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics*. 2016; 118(2): 511-521.
7. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ. Human Gut Microbiome Viewed Across Age and Geography. *Nat*. 2012; 486(7402):222-227.
8. Dinan TG, Cryan FJ. Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health. *Int J Behav Med*. 2017; 79(8): 920-926.
9. Grenham S, Clarke G., Cryan J F, Dinan T G. Brain-Gut-Microbe Communication in Health And Disease. *Front Physiol*. 2011.
10. Kali A. Human Microbiome Engineering: The Future and Beyond. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(9).
11. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. Aminobutyric Acid Production by Culturable Bacteria From the Human Intestine. *J of Appl Microbiol*. 2012; 113: 411-7.
12. Dicks LMT, Botes M. Probiotic Lactic Acid Bacteria in the Gastro Intestinal Tract: Health Benefits, Safety and Mode of Action. *Benef Microbes*. 2010; 1(1): 11-29.
13. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan T, Cryan JF. Serotonin, Tryptophan Metabolism and the Brain-Gut-Microbiome Axis. *Behav Brain Res*. 2014; 277:32-48.
14. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. 2014; 817, 221-239.
15. Dinan TG, Cryan FJ. Mood by Microbe: Towards Clinical Translation. *Genome Med*. 2013; 8:36.
16. Shahdadi F, Mirzaei H, Kashaninejad M, Khomeiri M, Ziaifar AM, Akbarian A. Survival of Probiotics Encapsulated in Calcium Alginate and Resistant Starch Beads in Drinking Yoghurt Produced With Essential Oils During Storage and in Simulated Gastrointestinal Juice Conditions. *Int J Biosci*. 2014; 5(12): 58-71.
17. Vosough S, Khomeiri M, Kashaninejad M, Jafari M. Effect of Peppermint on Survival of Probiotic Bacteria in Iranian Traditional Beverage. *J Agr Sci Nat Res*. 2000; 16(1): 156-164.
18. Mokhtari S, Jafari M, Khomeiri M, Ghorbani M, Maghsoudlou M. The Cell Wall Compound of *Saccharomyces Cerevisiae* as a Novel Wall Material for Encapsulation of Probiotics. *Food Res Int*. 2017.
19. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert Consensus Document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics Consensus Statement on the Scope and Appropriate Use of the Term Probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 506-514.
20. Petschow B, Dore J, Hibberd P, Dinan T, Reid G, Blaser M. Probiotics, Prebiotics, and the Host Microbiome: The Science of Translation. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1306: 1-17.
21. Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: What else? *Benef Microbes*. 2013;4(1):101-7.
22. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics-Approaching a Definition. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73, 361-364.
23. Rezaei R, Khomeiri M, Aalami M, Kashaninejad M. Steady and Dynamic Rheological Behaviour of Frozen Soy Yogurt Mix Affected by Resistant Starch and B-Glucan. *Int J Food Prop*. 2017; 52: 8164.
24. Sayar GH, Mesut C. Psychobiotics: The Potential Therapeutic Promise of Microbes in Psychiatry. *Klinik Psikofarmakol Bülteni*. 2016; 26(2): 93-102.
25. Collins SM, Surette M, Bercik P. The Interplay Between the Intestinal Microbiota and the Brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10(11): 735-42.
26. Cong X, Henderson WA, Graf J, McGrath, JM. Early Life Experience and Gut Microbiome: The Brain-Gut-Microbiota Signaling System; Advances in Neonatal Care. *J Natio Assoc Neonatal Nurs*. 2015; 15: 314.
27. Collins SM, Bercik, P. Gut Microbiota: Intestinal Bacteria Influence Brain Activity in Healthy Humans. *Nat Rev Gastro Hepat*. 2013; 10: 326-327.
28. Pract HN. Microbiota in Neuropsychiatry. *Herbal and Nutritional Supplements*. 2017; 31(4): 270-273.
29. Vilarrubias CB. Oh My Gut: Role of Gut Bacteria in Production of Neurochemical Compounds Influencing Mood and Behaviour in Humans. *Clara Bullich Vilarrubias*. 2015.
30. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F. The Microbiome-Gut-Brain Axis During Early Life Regulates the Hippocampal Serotonergic System in a Sex-Dependent Manner. *Mol Psychiatry*. 2013; 18: 666-73.

31. Evengård B, Schacterle RS, Komaroff AL. Chronic Fatigue Syndrome: New Insights and Old Ignorance. *J Intern Med.* 1999; 246(5): 455-469.
32. Lydiard RB, Falsetti SA. Experience with Anxiety and Depression Treatment Studies: Implications for Designing Irritable Bowel Syndrome Clinical Trials. *Am J Med.* 1999; 107(5A): 65-73.
33. Tiequn B, Guanqun C, Shuo Z. Therapeutic Effects of Lactobacillus in Treating Irritable Bowel Syndrome: A Metaanalysis. *Inter Med.* 2015; 54(3):243-9.
34. Logan AC, Wong C. Chronic Fatigue Syndrome: Oxidative Stress and Dietary Modifications. *Altern Med Rev.* 2001; 6(5): 450-9.
35. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of A Probiotic in Emotional Symptoms of Chronic Fatigue Syndrome. *Gut Pathog.* 2009; 1(1).
36. Landa RJ. Diagnosis of Autism Spectrum Disorders in the First 3 Years of Life. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008; 4(3): 138-47.
37. Reddy BL, Saier MH. Autism and Our Intestinal Microbiota. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2015; 25(1):51-5.
38. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P. Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their Firstdegree Relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51(4): 418- 24.
39. Williams BL, Hornig M, Parekh T, Lipkin WI. Application of Novel PCR- Based Methods for Detection, Quantitation, and Phylogenetic Characterization of Sutterella Species in Intestinal Biopsy Samples From Children With Autism and Gastrointestinal Disturbances. *MBio.* 2012; 3(1): 261-11.
40. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Vaisanen ML. Short-Term Benefit From Oral Vancomycin Treatment of Regressive-Onset Autism. *J Child Neurol.* 2000; 15(7): 429-35.
41. Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences Between the Gut Microflora of Children With Autistic Spectrum Disorders and That of Healthy Children. *J Med Microbiol.* 2005; 54(10): 987-91.
42. Davie CA. A Review of Parkinson's Disease. *Brit Med Bull.* 2008; 86 (1): 109-27.
43. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM. Medical Records Documentation of Constipation Preceding Parkinson Disease: A Case-Control Study. *Neurol.* 2009; 73(21): 1752-8.
44. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA. Increased Intestinal Permeability Correlates With Sigmoid Mucosa Alpha-Synuclein Staining and Endotoxin Exposure Markers in Early Parkinson's Disease. *PLOS One.* 2011; 6(12): 28032.
45. Bangsgaard Bendtsen KM, Krych L, Sorensen DB, Pang W, Nielsen DS, Josefsen K. Gut Microbiota Composition is Correlated to Grid Floor Induced Stress and Behavior in the Balb/C Mouse. *PLOS One.* 2012; 7(10): 46231.
46. Saulnier DM, Ringel Y, Heyman MB, Foster JA, Bercik P, Shulman RJ. The Intestinal Microbiome, Probiotics and Prebiotics in Neurogastroenterology. *Gut Microbes.* 2013; 4(1): 17-27.
47. Drescher LS, Thiele S, Mensink GB. A New Index to Measure Healthy Food Diversity Better Reflects a Healthy Diet Than Traditional Measures. *J Nutr.* 2007; 137(3): 647-51.
48. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlokken A, Wilson R. Correlation Between the Human Fecal Microbiota and Depression. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26(8): 1155-62.
49. Katano Y, Fujinami S, Kawakoshi A, Nakazawa H, Oji S, Iino T. Complete Genome Sequence of *Oscillibacter Valericigenes*. *Stand Genomic Sci.* 2012; 6(3): 406-14.
50. Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P. Effects of Valeriana *Officinalis* Extracts on [3h] Flunitrazepam Binding, Synaptosomal [3h] Gaba Uptake, and Hippocampal [3h] Gaba Release. *Neurochem Res.* 1999; 24(11): 1373-8.
51. Ledochowski M, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Lactose Malabsorption is Associated With Early Signs of Mental Depression in Females: A Preliminary Report. *Dig Dis Sci.* 1998; 43(11): 2513-7.
52. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Vastola M, Cammarota G, Manna, R. Management and Treatment of Lactose Malabsorption. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(2): 187-91.
53. Ledochowski M, Widner B, Murr C, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Fructose Malabsorption is Associated With Decreased Plasma Tryptophan. *Scand J Gastroenterol.* 2001; 36(4): 367-71.
54. Taki K, Takayama F, Niwa T. Beneficial Effects of Bifidobacteria in A Gastroresistant Seamless Capsule on Hyperhomocysteinemia in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2005; 15(1):77-80.
55. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the Probiotic Bifidobacterium *Infantis* in the Maternal Separation Model of Depression. *J Neurosci.* 2010; 170(4): 1179-88.
56. Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, Mistry B, McVey Neufeld KA, Bienenstock J. Psychoactive Bacteria

- Lactobacillus Rhamnosus (JB-1) Elicits Rapid Frequency Facilitation in Vagal Afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013; 304(2): G211-20.
57. Madsen KL. Interactions Between Microbes and the Gut Epithelium. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45(Suppl.): 111-4.
58. Meijerink M, Mercenier A, Wells JM. Challenges in Translational Research on Probiotic Lactobacilli: From In Vitro Assays to Clinical Trials. *Benef Microbes.* 2013; 4(1):83-100.
59. Larsen CN, Nielsen S, Kaestel P, Brockmann E, Bennedsen M, Christensen HR. Dose-Response Study of Probiotic Bacteria Bifidobacterium Animalis Subsp Lactis Bb-12 and Lactobacillus Paracasei Subsp Paracasei Crl-341 in Healthy Young Adults. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60(11): 1284-93.
60. Collins SM, Kassam, Z Bercik P. The Adoptive Transfer of Behavioral Phenotype Via the Intestinal Microbiota: Experimental Evidence and Clinical Implications. *Curr Opin Microbiol.* 2013; 16(3): 240-5.
61. Li YT, Cai HF, Wang ZH, Xu J, Fang JY. Systematic Review with Meta-Analysis: Long-Term Outcomes of Faecal Microbiota Transplantation for Clostridium Difficile Infection. *Aliment Pharm Ther.* 2016; 43(4): 445-57.
62. Bourlioux P. Workgroup of the French Academy of Pharmacy. Faecal Microbiota Transplantation: Key Points to Consider. *Ann Pharm Fr.* 2015; 73(3): 163-8.
63. Altay F, Karbancioglu-Guler F, Daskaya-Dikmen C, Heperkan DA. A Review on Traditional Turkish Fermented Nonalcoholic Beverages: Microbiota, Fermentation Process and Quality Characteristics. *Int J Food Microbiol.* 2013; 167(1): 44-56.
64. Homayouni A, Akbarzadeh F, Vaghef-Mehrabani E. Which Are More Important: Prebiotics or Probiotics? *Nutr.* 2012; 28(11-12): 1196-7.
65. Lowry CA, Hollis JH, de Vries A, Pan B, Brunet LR, Hunt JR, Paton JF, van Kampen E, Knight DM, Evans AK, Rook GA, Lightman SL. Identification of an immune-responsive mesolimbocortical serotonergic system: potential role in regulation of emotional behavior. *Neuroscience.* 2007; 146:756-772.
66. Shell E. Artificial Sweeteners Get a Gut Check. *Sci Am.* 2015; 312(4): 32-34.
67. Rattray FP, O'Connell MJ. Fermented Milks Kefir. In: Fukay JW, ed. *Encyclopedia of Dairy Sciences.* 2th ed. San Diego: Academic Press; 2011; 518-524.
68. Rodrigues KL, Caputo LR, Carvalho JC, Evangelista J, Schneedorf JM. Antimicrobial and Healing Activity of Kefir and Kefiran Extract. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 25(5): 404-8.
69. Guven A, Guven A, Gulmez M. The Effect of Kefir on the Activities of GSH-Px, GST, CAT, GSH and LPO Levels in Carbon Tetrachloride-Induced mMice Tissues. *J Vet Med B Infect Dis Vet.* 2003; 50(8): 412-6.
70. Soleimani B, Khomeiri M, Sadeghi A. Fermentation of Camel Milk Using Industrial Starter Culture and Isolates From Chal and Study of Product Changes During Storage Time. Gorgan: Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, M.C. Faculty of Food Sciences and Technology; 2017 [in Persian].
71. Pouramini N, Khomeiri M, Khodaiyan F, Mohamaddifar M, Maghsoudlou Y. Study of Lowering Effect of Prebiotic in Probiotic Media Culture and Their Effect o Probiotic Yogurt Properties. Gorgan: Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, M.C. Faculty of Food Sciences and Technology; 2000 [in Persian].
72. Medrano M, Racedo SM, Rolny IS, Abraham AG, Perez PF. Oral Administration of Kefiran Induces Changes in the Balance of Immune Cells in A Murine Model. *J Agric Food Chem.* 2011; 59(10): 5299-304.
73. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus Strain Regulates Emotional Behavior and Central Gaba Receptor Expression in A Mouse Via The Vagus Nerve. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(38): 16050-16055.
74. Yam BZ, Khomeiri M, Mahounak AS, Jafari SM. Isolation and Identification of Yeasts and Lactic Acid Bacteria from Local Traditional Fermented Camel Milk, Chal. *J Food Proc Technol.* 2015; 6: 460.
75. Yolmeh M, Khomeiri M, Ahmadi Z. Application of Mixture Design to Introduce an Optimum Cell-Free Supernatant of Multiple-Strain Mixture (MSM) For Lactobacillus Against Food-Borne Pathogens. *LWT - Food Sci Tech.* 2017; 83: 298-304.
76. Ahmadi M, Khomeiri M, Khosroshahi A, Kashaninejad M. Isolation and Identification of Lactic Flora of Traditional Lighvan Cheese. 2000. Eighth National Congress [in Persian].
77. Shoori S, Khomeiri M, Maghsoudlou Y, Sadeghi A. Evaluation of Probiotic and Antagonistic Properties of Some Lactic Acid Bacteria Isolated From Lighvan Cheese and Chal. Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, M.C. Faculty of Food Sciences and Technology; 2012 [in Persian].

78. Khomeiri M, Mortazavi A, Ghodousi B, Khamesan A, Derakhshan A, Shahidi F. Identification of Bifidobacterium Isolated Fecal Samples in Iran Using PCR With Specific Genus Primers and 16SRRNA Sequence Analysis. *J Keramni Uni Med Sci*. 2004; 12(1):21-31.
79. Su Oh N, Joung JY, Lee JY, Younghoon K. Probiotic and Anti-Inflammatory Potential of Lactobacillus Rhamnosus 4b15 and Lactobacillus Gasseri 4m13 Isolated From Infant Feces. *PLOS One*. 2018; 13(2): e0192021.
80. Klopper KB, Deane SM, Dicks LMT. Aciduric Strains of Lactobacillus Reuteri and Lactobacillus Rhamnosus, Isolated From Human Feces, Have Strong Adhesion and Aggregation Properties. *Probiotics and Antimicrob Proteins*. 2018; 10(1): 89-97.
81. Ghezzi C, Russo P, Arena MP, Spano G, Ouzari HI, Kheroua O, et al. Evaluation the Probiotic Potential of Lactobacillus Plantarum Strains From Algerian Infant Feces: Toward the Design of Probiotic Starter Cultures Tailored for Developing Countries. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018; 1-11.
82. Martin R, Miquel S, Benevides L, Bridonrau C, Robert V, Hudault S, et al. Functional characterization of Novel Faecalibacterium Prausnitzii Strains Isolated From Healthy Volunteers: a Step Forward in the Use of f. Prausnitzii as a Next Generation Probiotic. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1226.
83. Rezaei R, Khomeiri M, Aalami M, Kashaninejad M. Effect of Arabic Gum and Guar Gum on Viability of Lactobacillus Acidophilus (LA5) and Bifidobacterium Lactis (Bb12) in Frozen Probiotic Yogurt. *Iran Food Sci Tech J*. 2015; 8(4).
84. Rezaei R, Khomeiri M, Kashaninejad M. Production of Synbiotic Frozen Soy-Yogurt and Evaluation of its Isoflavone Transformation. *Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, PhD. Faculty of Food Sciences and Technology*. 2012.
85. Chen KI, Erh MH, Su NW, Liu WH, Chou CC, Cheng KC. Soy Foods and Soybean Products: From Traditional Use to Modern Application. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012; 96:9-22.
86. Ahmadi Z, Khomeiri M, Sadeghi A, Maghsoudlou Y. Isolation and Identification of Dominant Microflora of Fermented Olive and its Usage in Production of Processed Olive. *Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, MSc. Faculty of Food Sciences and Technology*. 2015.
87. Nagatsu T, Nagatsu I. Tyrosine Hydroxylase (TH), its Cofactor Tetrahydrobiopterin (BH4), Other Catecholamine-Related Enzymes, and Their Human Genes in Relation to the Drug and Gene Therapies of Parkinson's Disease (PD): Historical Overview and Future Prospects. *J Neural Transm*. 2016; 123.