

The Role of Intestinal Microbiota in Cognitive Disorders

Pooneh Angoorani¹,
Shirin Hasani-Ranjbar²,
Ahmad-Reza Soroush²,
Seyed Davar Siadat³,
Hanieh-Sadat Ejtahed⁴,
Farshad Sharifi⁵,
Seyed Masoud Arzaghi⁵,
Hossein Fakhrzadeh⁶,
Bagher Larijani⁷

¹ Msc in Nutrition, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Professor, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

⁴ Assistant Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Assistant Professor, Elderly Health Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Professor, Elderly Health Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷ Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received October 7, 2020 ; Accepted December 2, 2020)

Abstract

Cognitive disorders are one of the major public health issues in older population worldwide. Problems in forming and storing new memories, short-term memory impairment, and other cognitive problems are common symptoms of cognitive disorders that have no definite treatment yet. Recent studies have shown an association between gut microbiota and cognitive impairments described as microbiota-gut-brain axis. It seems that gut microbiota is able to influence behavior, brain system, and cognitive functions through this pathway in old age. In this review, the underlying mechanisms of the effect of gut microbiota on cognitive disorders and the role of dietetic intervention with probiotics in cognitive function are discussed.

Keywords: cognitive disorders, microbiota, probiotics, microbiota-gut-brain axis

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 113-124 (Persian).

* **Corresponding Author:** **Hanieh-Sadat Ejtahed-** Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (E-mail: haniejtahed@yahoo.com) and **Farshad Sharifi-** Elderly Health Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (E-mail: farshad.sharifi@gmail.com)

نقش میکروبیوتای روده در اختلالات شناختی

پونه انگورانی¹
شیرین حسنی رنجبر²
احمد رضا سروش²
سید داور سیادت³
هانیه السادات اجتهد⁴
فرشاد شریفی⁵
سید مسعود ارزاقی⁵
حسین فخرزاده⁶
باقر لاریجانی⁷

چکیده

اختلالات شناختی یکی از معضلات مهم در بحث سلامت عمومی سالمندان در سراسر دنیا به شمار می آید. نقص در ذخیره سازی و یادآوری اطلاعات جدید، اختلال در حافظه کوتاه مدت و سایر مشکلات شناختی از علائم معمول اختلالات شناختی است که متأسفانه تاکنون درمان قطعی مشخصی برای آن یافت نشده است. مطالعات اخیر نشان دهنده ارتباط بین میکروبیوتای روده و بسیاری از اختلالات شناختی از طریق مسیری با عنوان محور میکروبیوتا-روده-مغز است. تصور می شود که از این مسیر میکروبیوتای روده قادر است بر رفتار، عملکرد مغز و اعمال شناختی در دوران پیری اثرگذار باشد. در این مطالعه مروری به بررسی مکانیسم های اثر زمینه ای ارتباط دهنده میکروبیوتای روده و اختلالات شناختی و اثرات مداخله با پروبیوتیک ها بر عملکرد شناختی پرداخته شده است.

واژه های کلیدی: اختلالات شناختی، میکروبیوتا، پروبیوتیک، محور میکروبیوتا-روده-مغز

مقدمه

ناشی از آلزایمر، دمانس عروقی، دمانس لویی بادی، دمانس ساب کورتیکال و همچنین می تواند ثانویه به مشکلات دیگری مانند تروما و هانتینگتون باشد (2). این اختلالات از لحاظ جسمی، روحی، اجتماعی و اقتصادی بار سنگینی را بر فرد بیمار و بستگانش و همچنین جامعه تحمیل می کند. پیش بینی می شود تا سال 2050 بیماری دمانس بیش از 150 میلیون نفر را در سراسر جهان به دمانس مبتلا باشند (3). با توجه به این که تاکنون برای

اختلالات شناختی دسته ای از اختلالات مغزی است که بر توانایی های شناختی از جمله یادگیری، حافظه، درک و حل مسئله تأثیر می گذارد. اختلالات شناختی بنا به علل به وجود آورنده اش می تواند موقت یا پیشرونده باشد. به عنوان مثال دلیریوم زودگذر و موقتی ولی دمانس معمولاً پیش روند و شدید است (1). زوال عقل یا دمانس اصطلاحی کلی برای بیان اختلال شناختی است که خود به زیر شاخه های متعددی از جمله دمانس

E-mail: haniejtahed@yahoo.com

E-mail: farshad.sharifi@gmail.com

مؤلف مسئول: هانیه السادات اجتهد - تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم

فرشاد شریفی - تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم

1. کارشناس ارشد تغذیه، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

2. استاد، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

3. استاد، گروه سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی انسیتو پاستور ایران، تهران، ایران

4. استادیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

5. استادیار، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

6. استاد، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

7. استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

© تاریخ دریافت: 1399/7/16 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1399/9/2 تاریخ تصویب: 1399/9/12

اختلالات شناختی درمان قطعی یافت نشده است بنابراین امروزه استفاده از راهکارهایی که روند این بیماری را متوقف کند و یا به تاخیر بیاورد در بحث سلامت عمومی بسیار حائز اهمیت است. اخیراً تحقیقات زیادی در زمینه نقش میکروبیوتای دستگاه گوارش در اختلالات شناختی انجام شده است که در این بین پره‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. میکروبیوتای روده اجتماعی از میلیون‌ها میکروارگانیسم ساکن در دستگاه گوارش است که نقش مهمی در حفظ سلامت انسان دارند و عدم تعادل آن‌ها با بسیاری از بیماری‌ها از جمله چاقی، دیابت، سندرم متابولیک، اختلالات تیروئید و غیره در ارتباط است (4-6). پره‌بیوتیک‌ها مواد غذایی غیر قابل هضمی هستند که توسط میکروبیوتای روده تخمیر می‌شوند و رشد و فعالیت باکتری‌های مفید روده را افزایش می‌دهند. در مقابل، پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که تجویز آن‌ها به میزان کافی اثرات مفیدی بر سلامت میزبان دارد (7). مطالعات نشان داده است که فلور میکروبی روده با فرآیندهای شناختی از قبیل یادگیری و حافظه و همچنین شکل‌گیری اولیه رفتارهای اجتماعی و شناختی در ارتباط است (8). میکروبیوتا به‌عنوان اکوسیستمی پیچیده می‌تواند از طریق مسیرهای هورمونی، عصبی و ایمنونولوژیکی سیگنال‌های دو طرفه مغزی - روده‌ای ایجاد کند (9). سیستم عصبی مرکزی (central nervous system: CNS) با تاثیر روی حرکات و ترشحات دستگاه گوارش منجر به تغییراتی در محیط میکروبی روده می‌شود. به‌طور کلی، ترکیب فلور میکروبی روده تحت تاثیر عوامل مختلفی تغییر می‌کند این عوامل شامل عوامل محیطی از جمله عادات غذایی، شیوه زندگی، عفونت‌ها و مواجهه اولیه با میکروبیوتای محیط و همچنین عوامل درونی از جمله ژنتیک، هورمون‌ها، متابولیت‌ها و سیستم ایمنی است. در مقابل میکروب‌های روده در پاسخ به این تغییرات نوروترانسمیترها و تعدیل‌کننده‌هایی از قبیل کولین، تریپتوفان، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و هورمون‌هایی

مثل گرلین و لپتین ترشح می‌کنند که بر روی CNS اثر می‌گذارد (10-12). در این مطالعه مروری قصد داریم به بررسی مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط میکروبیوتای روده با اختلالات شناختی، مکانیسم‌های اثر و همچنین نقش مداخلات تغذیه‌ای از جمله پره‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها بر این اختلالات بپردازیم.

ارتباط میکروبیوتا با حافظه

اگرچه ارتباط بین مغز و دستگاه گوارش و ضرورت آن در تنظیم عملکرد روده سال‌ها است که به اثبات رسیده است، ولی چگونگی تعامل این دو سیستم با هم بر سلامت انسان از جمله سلامت ذهنی و شناختی فرد در حاله‌ای از ابهام بوده است. تعامل متقابل روده و مغز از طریق مسیرهای مختلفی از جمله سیگنال‌های عصبی، هورمونی، متابولیکی و ایمنونولوژیکی صورت می‌گیرد و اختلال در این سیستم منجر به تغییرات رفتاری می‌شود؛ به عنوان مثال می‌توان به وجود همزمان دو بیماری التهاب روده و اضطراب اشاره کرد که باعث شده ارتباط میکروبیوتا با محور مغزی - روده‌ای مورد توجه قرار گیرد (13،14). مطالعات آزمایشگاهی بر روی حیوانات نگهداری شده در محیط‌های عاری از میکروب و مقایسه آن‌ها با حیواناتی که در معرض میکروب‌ها قرار گرفته‌اند، خود گواهی بر این مطلب است. Sudo و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی پاسخ در برابر استرس در موش‌ها پرداختند و نشان دادند که بعد از اعمال استرس، میزان هورمون‌های کورتیکواستروئید و آدرنوکورتیکوتروپیک در موش‌های عاری از میکروب به‌طور معنی‌داری بالاتر از موش‌های دارای میکروبیوتای طبیعی روده بوده است. در این میان کلونی‌های *Bifidobacterium infantis* نقش پررنگی را نشان دادند (15). میکروبیوتای روده در رشد و تکامل محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال موثر است. این محور نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد و اختلال در عملکرد آن منجر به آسیب حافظه هیپوکامپی می‌شود (16). در مطالعه دیگری نشان

داده شده است که بیان فاکتور نروتروپیک مغزی (brain dependent neurotropic factor: BDNF) کورتکس و هیپوکامپ موش‌های فاقد میکروب به مراتب پایین‌تر از موش‌های دارای میکروبیوتای طبیعی روده بود. این فاکتور نه تنها برای تکامل و بقا سیستم اعصاب ضروری است بلکه در رفتارهای شناختی و یادگیری نیز نقش مهمی دارد (17). در این مطالعه در موش‌های فاقد میکروبیوتا بیان گیرنده N متیل-D-آسپاراتات (NMDAR) که با شکل‌گیری حافظه مرتبط است نیز کاهش نشان داده است (18). تغییرات دژنراتیو مغز که اغلب در دوران پیری رخ می‌دهد و منجر به کاهش حافظه و قدرت یادگیری می‌شود مربوط به التهاب عصبی بخش هیپوکامپ مغز است که باعث اختلال در انتقال و انعطاف پذیری سیناپسی می‌شود. این اختلالات با کاهش ساخت گیرنده ای به نام N متیل-D-آسپاراتات (NMDAR) و همچنین فاکتور نروتروپیک مغزی (BDNF) در هیپوکامپ همراه است. NMDAR و BDNF هر دو نقش مهمی در حافظه و عملکرد شناختی دارند (19، 20). BDNF از ترشح سیتوکین‌های التهابی جلوگیری می‌کند که در اختلالات مغزی نقش دارند (21). از آنجا که روند پیری با کاهش سطح BDNF همراه است لذا حفظ و تامین میزان کافی این فاکتور یکی از راهکارهای موثر در به تاخیر انداختن اختلالات شناختی است (22). سطح BDNF به تغییرات میکروبیوتا واکنش نشان می‌دهد. مطالعات نشان داده است که مصرف مکمل بوتیرات نقش مهمی در بالا بردن میزان BDNF دارد. بوتیرات یک اسید چرب کوتاه زنجیر است که در انبساط کروماتین و در نتیجه افزایش بیان BDNF در هیپوکامپ نقش دارد (23، 24). به علاوه بوتیرات در کاهش استرس اکسیداتیو که یک عامل مهم در ایجاد تغییرات دژنراتیو مغزی است، موثر است و مکانیسم آن از طریق افزایش ترشح آنزیم تولیدکننده گلوکوتائون است. این آنزیم یک آنتی اکسیدان مهم محسوب می‌شود. لازم به ذکر است که بخش قابل

ملاحظه‌ای از اسیدهای چرب کوتاه زنجیر توسط میکروبیوتای روده ساخته می‌شود (25، 26). در دوران پیری ساخت اسیدهای چرب کوتاه زنجیر در روده کاهش می‌یابد زیرا تعادل میکروبیوتای روده بهم می‌خورد که به این امر دیس بیوزیس (dysbiosis) می‌گویند. در نتیجه دیس بیوزیس میزان باکتری‌های غیر مفید از قبیل *Proteobacterium* در مقایسه با باکتری‌های مفید از قبیل *Bifidobacterium* افزایش می‌یابد و این امر منجر به التهاب‌های سیستمیک از قبیل التهاب مغز و در پی آن مشکلات شناختی می‌شود (27، 28). مطالعات نشان می‌دهند که تجویز پره‌بیوتیک و پروبیوتیک نه تنها با کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو بلکه با افزایش فاکتورهای نروتروپیک و انعطاف پذیری عصبی باعث کاهش آسیب‌های مغزی در دوران پیری می‌شوند (29). مطالعات حیوانی نشان داده است که تجویز آنتی‌بیوتیک باعث دیس‌بیوزیس و کاهش غلظت BDNF در هیپوکامپ می‌شود (30). پره بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها هر دو میزان BDNF را در هیپوکامپ افزایش می‌دهند و در این میان پروبیوتیک *Bifidobacterium longum* و پره‌بیوتیک اینولین که یک فروکتوالیگوساکارید است، نقش مهمی را ایفا می‌کنند. اینولین از طریق افزایش رشد و فعالیت پروبیوتیکی به نام *Enterococcus faecium* باعث کاهش غلظت سیتوکین‌های التهابی و همچنین افزایش ساخت بوتیرات در روده می‌شود. اینولین ساخت NMDAR، که همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد یک گیرنده مرتبط با حافظه و اعمال شناختی است، را نیز افزایش می‌دهد (31-33).

مکانیسم‌های اثر میکروبیوتا روی عملکرد CNS مکانیسم‌های مختلفی برای توجیه اثر میکروبیوتا بر CNS پیشنهاد شده است که هیچ کدام کاملاً به اثبات نرسیده است. یکی از مکانیسم‌هایی که در چندین مطالعه به آن پرداخته شده است، نقش عصب واگ یا عصب دهم است. این عصب مسئول کنترل برخی از اعمال حیاتی نظیر کنترل ضربان قلب و حرکات روده است.

عصب واگ همچنین وضعیت ایمنی محیطی را به CNS منتقل می‌کند. به عنوان مثال از طریق سیگنال‌های عصبی وجود سیتوکین‌های التهابی نظیر اینترلوکین 1 (IL1) را انتقال می‌دهد (34). از آن‌جا که با قطع عصب واگ اثرات تنظیمی میکروبیوتا بر اعمال شناختی از بین می‌رود می‌توان نتیجه گرفت که مسیرهای وابسته به واگ در تعامل میکروبیوتا و مغز نقش دارد (35). مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که درمان با پروبیوتیک‌هایی نظیر *Bifidobacterium longum* جهت بهبود رفتارهای شناختی در موش‌هایی که عصب واگشان قطع شده است، بی‌اثر بوده است که خود گواه اهمیت این مسیر در پل ارتباطی مغز و میکروبیوتا است (36). از طرفی، برخی مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که قطع عصب واگ حتی قبل از آلودگی‌های میکروبی نیز قادر به جلوگیری از اختلالات رفتاری در موش‌ها نیست و در نتیجه مسیری مستقل از واگ را در این زمینه موثر دانستند. از آن‌جا که میکروبیوتای روده می‌تواند مستقیماً بر سیستم ایمنی اثرگذار باشد، بنابراین فعال‌سازی سیستم ایمنی را نیز می‌توان به عنوان یک مسیر احتمالی در توجیه ارتباط بین CNS و میکروبیوتا در نظر گرفت (37). سیستم ایمنی در حفظ هموستاز دستگاه گوارش نقش حیاتی دارد و در دوران پیری کاهش عملکرد سیستم ایمنی و همچنین بهم خوردن تعادل میکروبیوتای روده می‌تواند منجر به تغییرات رفتاری و اختلالات شناختی شود. تغییرات رفتاری در افراد مبتلا به عفونت‌های سیستمیک از جمله عفونت‌های روده خود گواهی بر ارتباط متقابل CNS و سیستم ایمنی است (38). علاوه بر این، میکروبیوتای روده و پروبیوتیک‌ها با تاثیر بر سیتوکین‌های التهابی به‌طور مستقیم روی مغز اثر دارند. اخیراً مطالعه بر روی سیستم دفاعی CNS خصوصاً عملکرد میکروگلیا (سلول‌های غیر نوروئیک CNS) در موش‌های فاقد میکروبیوتای روده بسیار مورد توجه قرار گرفته است (39). این مطالعات نشان می‌دهند که متابولیت‌های حاصل از میکروبیوتای روده می‌توانند

بلوغ و عملکرد میکروگلیای CNS را تنظیم کنند و از این طریق بر عملکرد CNS تاثیر بگذارند (40). گروهی دیگر نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده در تنظیم نفوذپذیری سد خونی - مغزی (blood-brain barrier) که یک سیستم دفاعی ارزشمند در محافظت مغز از سموم است، نقش مهمی را ایفا می‌کند (41). با توجه به این که عملکرد هر دو سیستم یعنی سد خونی - مغزی و میکروگلیا با افزایش سن تحلیل می‌یابد، این مکانیسم‌ها می‌تواند توجیهی برای اختلالات شناختی در سالمندان باشد (42، 43). مکانیسم دیگر مربوط به متابولیسم انرژی میزبان و ارتباط نزدیک آن با متابولیت‌های باکتریایی است. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر که عمدتاً از تخمیر فیبرهای غذایی توسط میکروب‌های روده ساخته می‌شوند، از طریق گیرنده‌های متصل به پروتئین G (G-protein coupled receptor) در تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب آزاد، گلوکز و کلسترول نقش مهمی دارند (44). اسیدهای چرب کوتاه زنجیر همچنین از طریق استیله کردن هیستون (پروتئین ساختاری در هسته سلول) در تنظیمات عصبی نقش دارند و تجویز آن‌ها باعث بهبود اعمال شناختی در حیوانات آزمایشگاهی می‌شود (45). از طرفی در یک مطالعه حیوانی تجویز یک گروه از اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (Short Chain Fatty acids: SCFA) به نام اسید پروپیونیک منجر به بروز رفتارهایی شبیه اوتیسم و تغییرات نوروشیمیایی شده است (46). این تغییرات با ایجاد التهاب عصبی، افزایش استرس اکسیداتیو و تخلیه آنتی‌اکسیدانی منجر به اختلال در عملکرد میتوکندری شده است که معمولاً در بیماران اوتیسمی یا سایر بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر و پارکینسون شایع است (47، 48). اسید پروپیونیک همچنین روی قابلیت دسترسی نوروترانسمیترها و عملکرد سیستم ایمنی اثر می‌گذارد (46). مکانیسم دیگری نیز برای ارتباط میکروبیوتا بر CNS مطرح شده است و آن تاثیر میکروبیوتا بر ساخت عصب یا نوروزن در هیپوکامپ افراد بزرگسال

است. مغز انسان توانایی ساخت اعصاب جدید در هیپوکامپ و بطن‌های جانبی را دارد و این امر با حافظه و یادگیری ارتباط دارد که در بسیاری از بیماری‌های اعصاب مثل صرع، افسردگی، آلزایمر و پارکینسون دچار اشکال می‌شود. کاهش در توانایی ساخت اعصاب جدید در هیپوکامپ در پیری نیز اتفاق می‌افتد که در پی آن اختلالات شناختی در این دوران را به همراه دارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده با تاثیر بر این روند می‌تواند بر حافظه و توانایی‌های شناختی فرد اثرگذار باشد.

به دلیل وجود چنین مسیرهای متابولیکی و ایمنی، هر نوع بیماری که در دوران کودکی منجر به دیس-بیوزیس اولیه میکروبیوتای روده شود، می‌تواند باعث اختلالات شناختی و رفتاری دائمی از طریق محور مغزی-روده‌ای شود (49). بسیاری از آسیب‌های ناشی از اختلال در تعادل میکروبیوتای روده از قبیل تغییرات عملکرد سیستم ایمنی و یا اشکال در عملکرد میتوکندری‌ها و عوارض متابولیکی آن، هم در مرحله تکامل عصبی و هم در شرایط نورودژنراتیو ناشی از پیری رخ می‌دهد. بنابراین اختلالات میکروبی که در مراحل اولیه زندگی رخ می‌دهند ممکن است تا دوران پیری عوارض خود را نشان ندهند (31). به همین دلیل مطالعات اپیدمیولوژیکی که به بررسی میکروبیوتای روده در طول زندگی و اثرات طولانی مدت آن می‌پردازند از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند.

نقش عوامل تغذیه‌ای و پروبیوتیک‌ها در اختلالات شناختی مطالعات نشان داده است که الگوی غذایی نقش مهمی در ترکیب فلور میکروبی روده و همچنین عملکرد مغز دارد (50). اثرات سودمند رژیم‌های غنی از میوه‌ها و سبزی‌ها، غلات کامل و ماهی در کاهش خطر اختلالات شناختی از جمله دمانس از طریق کاهش التهاب روده و آسیب‌های عصبی به اثبات رسیده است (51). تاکنون مطالعات فراوانی اثرات محافظتی چندین رژیم معروف

مثل رژیم‌های مدیترانه‌ای و یا رژیم‌های کاهنده فشار خون (DASH) را بر روی سیستم عصبی نشان داده‌اند (52، 53). از سوی دیگر رژیم‌های سرشار از اسیدهای چرب اشباع، پروتئین‌های حیوانی و قندهای ساده خطر آسیب‌های مغزی را افزایش می‌دهند. رژیم‌های پرچربی باعث افزایش Firmicutes و Proteobacteria و کاهش Bacteroidetes می‌شوند که این تغییرات به نوبه خود با افزایش خطر التهاب و آسیب‌های عصبی همراه است (54). در عوض دریافت پلی‌فنل‌های موجود در میوه‌ها به عنوان پره‌بیوتیک عمل کرده و باعث افزایش *Akkermansia muciniphila* شده و اثرات ضد التهابی و محافظتی دارد (55). غذاها می‌توانند به سرعت فلور میکروبی روده را تحت تاثیر قرار دهند. تغییر یک رژیم سرشار از چربی یا قند به یک رژیم کم چربی یا غنی از فیبر حتی در عرض یک روز باعث تغییر در میکروبیوتای روده می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که نسبت کربوهیدرات به پروتئین در این زمینه نقش دارد (56). متابولیت‌های حاصل از مواد غذایی نقش مهمی در بیماری‌های مرتبط با دستگاه عصبی از جمله اختلالات شناختی دارد. این متابولیت‌ها شامل SCFA، فسفاتیدیل کولین، تری‌متیل آمین اکساید، ال-کارنیتین، گلوتامات، اسیدهای صفراوی، لیپیدها و ویتامینها است. این مشتقات توسط میکروبیوتای روده در خون آزاد می‌شوند و از این طریق می‌توانند در بسیاری از بیماری‌ها از جمله اختلالات مغزی موثر باشند (57). الگوی غذایی می‌تواند از طریق بازسازی عصبی در هیپوکامپ روی ساختار و عملکرد مغز تاثیرگذار باشد (58). مطالعات نشان می‌دهند که محدود کردن کالری دریافتی، گرسنگی‌های متناوب و محتوای پروتئین رژیم همگی می‌توانند در این زمینه موثر باشند. به عنوان مثال رژیم‌های محدود از کالری در جوندگان می‌تواند از اختلالات شناختی جلوگیری کند و علت آن احتمالاً حفظ بقاء گیرنده‌های NMDA در هیپوکامپ است که به‌طور طبیعی در پیری کاهش می‌یابند (59). چندین مطالعه اپیدمیولوژیک در افراد سالمند ارتباط بین رژیم غذایی و اختلالات

شناختی را نشان داده‌اند (60). Witte و همکارانش برای نخستین بار در یک مطالعه کوهورت بر روی سالمندان اثرات سودمند محدودیت کالری را بر عملکرد حافظه نشان دادند (61). در مطالعات حیوانی مشابه نیز گرسنگی‌های متناوب در موش‌ها با بهبود عملکرد مغزی همراه بوده است (62). از آنجایی که اسیدهای چرب در متابولیسم میکروبیوتای روده نقش مهمی دارند، بنابراین از لحاظ تغذیه‌ای در جلوگیری و یا به تعویق انداختن اختلالات شناختی ناشی از پیری اهمیت ویژه‌ای دارند. اسیدهای چرب امگا 3 از طریق مسیرهای مختلف از جمله کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب‌های عصبی و افزایش انعطاف پذیری سیناپسی اثرات محافظتی خود را بر سیستم عصبی اعمال می‌کنند (63). مطالعات نشان می‌دهد که مکمل اسیدهای چرب امگا 3 باعث افزایش بازسازی عصبی در هیپوکامپ و اسید چرب دکوزا پنتانوئیک اسید باعث افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی در موش‌های پیر می‌شود (64، 65). یکی از عوامل تغذیه‌ای دیگر ال-کارنیتین است که وظیفه انتقال اسیدهای چرب به میتوکندری جهت اکسیداسیون را به عهده دارد و با افزایش انتقال عصبی و بهبود عملکرد میتوکندری در حفاظت از سیستم عصبی نقش دارد. محور میکروبیوتا-مغز شاید بتواند توجیهی برای اثرات سودمند ال-کارنیتین باشد. این ماده توسط میکروبیوتای روده متابولیزه می‌شود و به عنوان یک مکمل گاهی جهت بهبود اختلالات شناختی سالمندان توصیه می‌شود (66، 67).

پروبیوتیک‌ها نیز از دیگر مداخلات تغذیه‌ای هستند که اخیراً اثرات سودمند آن‌ها در سیستم عصبی مورد توجه قرار گرفته است. همان‌طور که قبلاً اشاره شد پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که تجویز آن‌ها با کاهش سیتوکین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به مشکلات گوارشی، باعث کاهش اضطراب و مشکلات عصبی می‌شود (68). یافته‌های اخیر نشان داده است که بعضی از گونه‌های باکتریایی به ویژه *Bifidobacteria* اثرات سودمندی در

عملکرد شناختی دارند (69). Messaoudi و همکاران نشان دادند *Lactobacillus helveticus* به همراه *Bifidobacterium longum* اثرات سودمندی بر سیستم عصبی دارند و باعث کاهش رفتارهای اضطرابی هم در موش و هم در انسان می‌شوند و همچنین کورتیزول آزاد در ادرار انسان را کاهش می‌دهند (70). *Lactobacillus rhamnosus* با اثر بر روی بیان گیرنده گابا (Gamma-Aminobutyric acid; GABA) باعث کاهش اختلالات عصبی و اضطراب می‌شود. اثرات ضد افسردگی پروبیوتیک‌ها نیز در تحقیقات نشان داده شده است. تجویز یک گونه از *Bifidobacterium Breve* در موش باعث افزایش دو اسید چرب آراشیدونیک اسید و دکوزاپنتانوئیک اسید شده است که هر دو در تکامل عصبی از جمله بازسازی اعصاب، حافظه و اعمال شناختی نقش مهمی دارند (71). اخیراً یک مطالعه به بررسی اثر ترکیبی پروبیوتیکی به نام VSL#3 در تقویت بلند مدت سیستم عصبی پرداخته است. تقویت بلند مدت عصبی شاخصی از کارکرد مغز است که با افزایش سن کاهش می‌یابد و از آنجا که با افزایش سن میکروبیوتای روده تغییر پیدا می‌کند بنابراین تصور می‌شود که تجویز VSL#3 با بهبود فلور میکروبی روده باعث بهبود این شاخص می‌شود. در این مطالعه نشان داده شد که VSL#3 منجر به تغییرات معنی‌داری در میکروبیوتای روده و بهبود عملکرد مغز از طریق افزایش بیان ژن‌های وابسته به انعطاف‌پذیری و التهابات عصبی مثل BDNF در بافت مغز می‌شود (72). داوری و همکاران نشان دادند که تجویز پروبیوتیک در موش‌هایی که دچار اختلالات شناختی و حافظه بودند باعث ترمیم و بهبود تقویت بلند مدت عصبی در هیپوکامپ شد (73).

در مجموع ما در این مقاله مروری به اهمیت میکروبیوتا در اعمال شناختی و تعامل روده و مغز، مکانیسم‌های اثر آن و همچنین نقش مداخلات تغذیه‌ای در این رابطه پرداختیم. به علاوه نشان دادیم که تغییراتی که با افزایش سن و پیری در تعادل میکروبیوتای روده

زمینه راهکارهای درمانی در اختلالات شناختی با استفاده از پروبیوتیک‌ها و اثرات بلندمدت آن بسیار محدود است که پیشنهاد می‌شود با در نظر گرفتن نوع، میزان و مدت زمان مصرف در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد.

سپاسگزاری

از مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (کد طرح: 984272) بابت حمایت مالی از این طرح سپاسگزاری می‌شود.

رخ می‌دهد می‌تواند با اختلالات شناختی و کاهش حافظه در این دوران همراه باشد. این امر می‌تواند رویکردی جدید در زمینه درمان و جلوگیری از اختلالات شناختی به ویژه در سالمندان باشد. با این حال تحقیقات بیش‌تری در این زمینه مخصوصاً مطالعات انسانی مورد نیاز است چون اغلب مطالعات بر روی جوندگان انجام شده که از لحاظ محور میکروبیوتا- روده - مغز تفاوت‌هایی داشته و تعمیم یافته‌ها بدست آمده از مطالعات حیوانی به جمعیت‌های انسانی از اطمینان بالایی برخوردار نیست. همچنین مطالعات انسانی در

References

- Berryhill ME, Peterson D, Jones K, Tanoue R. Cognitive Disorders. In: Ramachandran VS, (ed). Encyclopedia of Human Behavior. Second Edition. San Diego: Academic Press; 2012. P. 536-542.
- WHO. Alzheimer Disease and Other Dementias. Available at: www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf. Accessed November 15, 2019.
- WHO. Dementia: Fact Sheet. Available at: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/dementia>. Accessed November 15, 2019.
- Ejtahed HS, Angoorani P, Soroush AR, Siadat SD, Shirzad N, Hasani-Ranjbar S, et al. Our Little Friends with Big Roles: Alterations of the Gut Microbiota in Thyroid Disorders. Endocrine, Metab immune Disord Drug Targets 2020; 20(3): 344-350.
- Ejtahed HS, Soroush AR, Angoorani P, Larijani B, Hasani-Ranjbar S. Gut Microbiota as a Target in the Pathogenesis of Metabolic Disorders: A New Approach to Novel Therapeutic Agents. Horm Metab Res 2016; 48(6): 349-358.
- Ejtahed H-S, Angoorani P, Hasani-Ranjbar S, Siadat S-D, Ghasemi N, Larijani B, et al. Adaptation of human gut microbiota to bariatric surgeries in morbidly obese patients: A systematic review. Microb Pathog 2018; 116: 13-21.
- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. Nat Rev Microbiol 2021; 19(1): 1-17.
- Gareau MG. Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. Microbial endocrinology: The microbiota-gut-brain axis in health and disease: Springer; 2014: 357-371.
- Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. Nature Reviews Microbiology 2012; 10(11):735-742.
- Neunlist M, Van Landeghem L, Mahé MM, Derkinderen P, Des Varannes SB, Rolli-Derkinderen M. The digestive neuronal-glial-epithelial unit: a new actor in gut health and disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(2): 90-100.
- Matteoli G, Boeckstaens GE. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis. Gut 2013; 62(8): 1214-1222.
- Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-

- microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther* 2015; 37(5): 984-995.
13. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(5): 306-314.
 14. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology* 2010; 139(6): 2102-2112. e1.
 15. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558(1): 263-275.
 16. De Kloet ER, Derijk R. Signaling pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: Genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032(1): 14-34.
 17. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem* 2002; 9(5): 224-237.
 18. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual Review Neuroscience* 2001; 24(1): 677-736.
 19. Kumar A. Long-term potentiation at CA3-CA1 hippocampal synapses with special emphasis on aging, disease, and stress. *Front Ag Neurosci* 2011; 3: 7.
 20. Pang PT, Lu B. Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing Research Reviews* 2004; 3(4): 407-430.
 21. Franco-Robles E, López MG. Agavins increase neurotrophic factors and decrease oxidative stress in the brains of high-fat diet-induced obese mice. *Molecules* 2016; 21(8): 998.
 22. Pineda-Rodriguez B, Toscano-Tejeda D, García-Vences E, Rodriguez-Barrera R, Flores-Romero A, Castellanos-Canales D, et al. Anterior chamber associated immune deviation used as a neuroprotective strategy in rats with spinal cord injury. *Plos One* 2017; 12(11): e0188506.
 23. Kim HJ, Leeds P, Chuang DM. The HDAC inhibitor, sodium butyrate, stimulates neurogenesis in the ischemic brain. *J Neurochem* 2009; 110(4): 1226-1240.
 24. Canani RB, Di Costanzo M, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clinical Epigenetics* 2012; 4(1): 1-7.
 25. Hamer HM, Jonkers DM, Bast A, Vanhoutvin SA, Fischer MA, Kodde A, et al. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans. *Clinical Nutrition* 2009; 28(1): 88-93.
 26. Aguilar EC, dos Santos LC, Leonel AJ, de Oliveira JS, Santos EA, Navia-Pelaez JM, et al. Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase down-regulation in endothelial cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2016; 34: 99-105.
 27. Romo-Araiza A, Gutiérrez-Salmeán G, Galván EJ, Hernández-Frausto M, Herrera-López G, Romo-Parra H, et al. Probiotics and prebiotics as a therapeutic strategy to improve memory in a model of middle-aged rats. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 416.

28. Caracciolo B, Xu W, Collins S, Fratiglioni L. Cognitive decline, dietary factors and gut-brain interactions. *Mechanisms of Ageing and Development* 2014; 136-137: 59-69.
29. Brüssow H. Microbiota and healthy ageing: observational and nutritional intervention studies. *Microbial Biotechnology* 2013; 6(4): 326-334.
30. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141(2): 599-609. e1.
31. Leung K, Thuret S. Gut microbiota: a modulator of brain plasticity and cognitive function in ageing. *Healthcare* 2015; 3(4): 898-916.
32. Savignac HM, Corona G, Mills H, Chen L, Spencer JP, Tzortzis G, et al. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int* 2013; 63(8): 756-764.
33. Huang Y, Li Y, Huang Q, Cui Z, Yu D, Rajput IR, et al. Effect of orally administered *Enterococcus faecium* EF1 on intestinal cytokines and chemokines production of suckling piglets. *Pak Vet J* 2012; 32: 81-84.
34. Thayer JF, Sternberg EM. Neural concomitants of immunity—Focus on the vagus nerve. *Neuroimage* 2009; 47(3): 908-910.
35. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108(38): 16050-16055.
36. Bercik P, Park A, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterology & Motility* 2011; 23(12): 1132-1139.
37. Forsythe P, Bienenstock J. Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria. *Immunological investigations* 2010; 39(4-5): 429-448.
38. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neurosci* 2008; 9(1): 46-56.
39. Mosher KI, Wyss-Coray T. Go with your gut: microbiota meet microglia. *Nature Neuroscience* 2015; 18(7): 930-931.
40. Erny D, de Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18(7): 965-977.
41. Ni J, Shen T-CD, Chen EZ, Bittinger K, Bailey A, Roggiani M, et al. A role for bacterial urease in gut dysbiosis and Crohn's disease. *Sci Transl Med* 2017; 9(416).
42. Harry GJ. Microglia during development and aging. *Pharmacol Ther* 2013; 139(3): 313-326.
43. Iadecola C. Dangerous leaks: blood-brain barrier woes in the aging hippocampus. *Neuron* 2015; 85(2): 231-233.
44. Den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013; 54(9): 2325-2340.
45. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour—epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain and Behav* 2014; 13(1): 69-86.

46. Al-Lahham Sa'ad H, Peppelenbosch MP, Roelofsen H, Vonk RJ, Venema K. Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801(11): 1175-1183.
47. Rossignol D, Frye R. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 2012; 17(3): 290-314.
48. Coskun P, Wyrembak J, Schriener SE, Chen H-W, Marciniack C, LaFerla F, et al. A mitochondrial etiology of Alzheimer and Parkinson disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820(5): 553-564.
49. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol in Health Dis* 2015; 26(1): 26050.
50. Talani G, Biggio F, Mostallino M, Locci V, Porcedda C, Boi L, et al. Treatment with gut bifidobacteria improves hippocampal plasticity and cognitive behavior in adult healthy rats. *Neuropharmacology* 2020; 165: 107909.
51. Luna RA, Foster JA. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Curr Opin Biotechnol* 2015; 32: 35-41.
52. Pistollato F, Iglesias RC, Ruiz R, Aparicio S, Crespo J, Lopez LD, et al. Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. *Pharmacol Res* 2018; 131: 32-43.
53. Dominguez LJ, Barbagallo M, Muñoz-Garcia M, Godos J, Martinez-Gonzalez MA. Dietary patterns and cognitive decline: key features for prevention. *Curr Pharm Des* 2019; 25(22): 2428-2442.
54. Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, et al. Relation of DASH-and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology* 2014; 83(16): 1410-1416.
55. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009; 137(5): 1716-1724.
56. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JL. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science Translational Medicine* 2009; 1(6): 6ra14-6ra14.
57. Li Q, Lauber CL, Czarnecki-Maulden G, Pan Y, Hannah SS. Effects of the dietary protein and carbohydrate ratio on gut microbiomes in dogs of different body conditions. *MBio* 2017; 8(1): e01703.
58. Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *Journal of Neuroinflammation* 2020; 17(1): 25.
59. Murphy T, Dias GP, Thuret S. Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap. *Neural Plasticity* 2014; 2014(2): 563160.
60. Pitsikas N, Algeri S. Deterioration of spatial and nonspatial reference and working memory in aged rats: protective effect of life-long calorie restriction. *Neurobiology of Aging* 1992; 13(3): 369-373.
61. Gu Y, Scarmeas N. Dietary patterns in Alzheimer's disease and cognitive aging. *Current Alzheimer Research* 2011; 8(5): 510-519.

62. Witte A, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106(4): 1255-1260.
63. Singh R, Dinesh L, Kumar S, Sharma S, Kataria H, Kaur M, et al. Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats. *Age* 2012; 34(4): 917-933.
64. Luchtman DW, Song C. Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from child-hood to old age: findings from animal and clinical studies. *Neuropharmacology* 2013; 64: 550-565.
65. Cutuli D, De Bartolo P, Caporali P, Laricchiuta D, Foti F, Ronci M, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation enhances hippocampal functionality in aged mice. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 220.
66. Kelly L, Grehan B, Della Chiesa A, O'Mara SM, Downer E, Sahyoun G, et al. The polyunsaturated fatty acids, EPA and DPA exert a protective effect in the hippocampus of the aged rat. *Neurobiol Aging* 2011; 32(12): 2318. e1-e15.
67. Patel SP, Sullivan PG, Lytle TS, Rabchevsky AG. Acetyl-L-carnitine ameliorates mitochondrial dysfunction following contusion spinal cord injury. *Journal of Neurochemistry* 2010; 114(1): 291-301.
68. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: role in brain. *Progress in Lipid Research* 2010; 49(1): 61-75.
69. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical Hypotheses* 2005; 64(3): 533-538.
70. Łoniewski I, Misera A, Skonieczna-Żydecka K, Kaczmarczyk M, Kaźmierczak-Siedlecka K, Misiak B, et al. Major Depressive Disorder and gut microbiota—Association not causation. A scoping review. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2020: 110111.
71. Savignac H, Tramullas M, Kiely B, Dinan T, Cryan J. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behavioural Brain Research* 2015; 287: 59-72.
72. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition* 2011; 105(5): 755-764.
73. Wall R, Marques TM, O'Sullivan O, Ross RP, Shanahan F, Quigley EM, et al. Contrasting effects of *Bifidobacterium breve* NCIMB 702258 and *Bifidobacterium breve* DPC 6330 on the composition of murine brain fatty acids and gut microbiota. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(5): 1278-1287.
74. Distrutti E, O'Reilly J-A, McDonald C, Cipriani S, Renga B, Lynch MA, et al. Modulation of intestinal microbiota by the probiotic VSL# 3 resets brain gene expression and ameliorates the age-related deficit in LTP. *PloS one* 2014; 9(9): e106503.
75. Kaur H, Golovko S, Golovko MY, Singh S, Darland DC, Combs CK. Effects of Probiotic Supplementation on Short Chain Fatty Acids in the App NL-GF Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2020(Preprint): 1-20.
76. Davari S, Talaei SA, Alaei H, Salami A. Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis. *Neuroscience* 2013; 240: 287-296.