REVIEW ARTICLE

The Role of Intestinal Microbiota in Cognitive Disorders

Pooneh Angoorani[1],
Shirin Hasani-Ranjbar[2],
Ahmad-Reza Soroush[2],
Seyed Davar Siadat[3],
Hanieh-Sadat Ejtahed[4],
Farshad Sharifi[5],
Seyed Masoud Arzaghi[5],
Hossein Fakhrzadeh[6],
Bagher Larijani[7]

[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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

مجلـــه دانـشـگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی ام شماره 193 بهمن سال 1399 (124-113)

نقش میکروبیوتای روده در اختلالات شناختی

پونه انگورانی[1]
شیرین حسنی رنجبر[2]
احمدرضا سروش[2]
سید داور سیادت[3]
هانیه السادات اجتهد[4]
فرشاد شریفی[5]
سید مسعود ارزاقی[5]
حسین فخرزاده[6]
باقر لاریجانی[7]

چکیده

اختلالات شناختی یکی از معضلات مهم در بحث سلامت عمومی سالمندان در سراسر دنیا به شمار می‌آید. نقص در ذخیره سازی و یادآوری اطلاعات جدید، اختلال در حافظه کوتاه مدت و سایر مشکلات شناختی از علائم معمول اختلالات شناختی است که متاسفانه 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 می‌شود 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 مکانیسم‌های اثر زمینه‌ای ارتباط دهنده میکروبیوتای روده و اختلالات شناختی و اثرات مداخله با پروبیوتیک‌ها بر عملکرد شناختی پرداخته شده است.

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

مقدمه

اختلالات شناختی دسته‌ای از اختلالات مغزی است که بر توانایی‌های شناختی از جمله یادگیری، حافظه، درک و حل مسئله تأثیر می‌گذارد. اختلالات شناختی بنا به علل به وجود آورنده‌اش می‌تواند موقت یا پیشرونده باشد. به عنوان مثال دلیریوم زودگذر و موقتی ولی دمانس معمولا پیش روند و شدید است(1). زوال عقل یا دمانس اصطلاحی کلی برای بیان اختلال شناختی است که خود به زیر شاخه‌های متعددی از جمله دمانس ناشی از آلزایمر، دمانس عروقی، دمانس لویی بادی، دمانس ساب کورتیکال و همچنین می‌تواند ثانویه به مشکلات دیگری مانند تروما و هانتیگتون باشد(2). این اختلالات از لحاظ جسمی، روحی، اجتماعی و اقتصادی بار سنگینی را بر فرد بیمار و بستگانش و همچنین جامعه تحمیل می‌کند. پیش‌بینی می‌شود تا سال 2050 بیماری دمانس بیش از 150 میلیون نفر را در سراسر جهان به دمانس مبتلا باشند(3). با توجه به این‌که تاکنون برای

مولف مسئول: هانیه السادات اجتهد – تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم E-mail: haniejtahed@yahoo.com
فرشاد شریفی- تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم E-mail: farshad.sharifi@gmail.com
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 انستیتو 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

اختلالات شناختی درمان قطعی یافت نشده است بنابراین امروزه استفاده از راهکارهایی که رونـد ایـن بیمـاری را متوقف کند و یا به تاخیر بیاندازد در بحث سلامت عمـومی بسـیار حـائز اهمیـت اسـت. اخیـرا تحقیقـات زیـادی در زمینه‌نقش میکروبیوتای دسـتگاه گـوارش در اخـتلالات شناختی انجام شده است که در این بین پره‌بیوتیک‌هـا و پروبیوتیک‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. میکروبیوتای روده اجتمـاعی از میلیـون‌هـا میکروارگانیسـم سـاکن در دستگاه گوارش است کـه نقـش مهمـی در حفـظ سـلامت انسان دارند و عدم تعادل آن‌ها با بسیاری از بیماری‌هـا از جملـه چـاقی، دیابـت، سـندرم متابولیـک، اخـتلالات تیروئید و غیره در ارتباط است(4-6). پره‌بیوتیک‌ها مـواد غذایی غیر قابل هضمی هستند که توسـط میکروبیوتـای روده تخمیر می‌شوند و رشد و فعالیت باکتری‌های مفیـد روده را افـزایش مـی‌دهنـد. در مقابـل، پروبیوتیـک‌هـا میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که تجـویز آن‌هـا بـه میزان کافی اثـرات مفیـدی بـر سـلامت میزبـان دارد(7). مطالعـات نشـان داده اسـت کـه فلـور میکروبـی روده بـا فرآیندهای شناختی از قبیل یادگیری و حافظه و همچنین شکل‌گیری اولیه رفتارهای اجتماعی و شناختی در ارتباط است(8). میکروبیوتا به‌عنوان اکوسیستمی پیچیـده مـی‌توانـد از طریق مسیرهای هورمـونی، عصـبی و ایمیونولـوژیکی سـیگنال‌هـای دو طرفـه مغـزی - روده‌ای ایجـاد کنـد(9). سیستم عصبی مرکـزی (central nervous system: CNS) با تاثیر روی حرکات و ترشحات دستگاه گوارش منجـر به تغییراتی در محـیط میکروبـی روده مـی‌شـود. بـه‌طـور کلی، ترکیب فلـور میکروبـی روده تحـت تـاثیر عوامـل مختلفی تغییر می‌کند این عوامل شامل عوامل محیطی از جمله عادات غذایی، شیوه زندگی، عفونت‌ها و مواجهـه اولیه با میکروبیوتای محیط و هچنـین عوامـل درونـی از جمله ژنتیک، هورمون‌ها، متابولیـت‌هـا و سیسـتم ایمنـی اسـت. در مقابـل میکـروب‌هـای روده در پاسـخ بـه ایـن تغییرات نروترانسمیترها و تعدیل‌کننده‌هایی از قبیل کـولین، تریپتوفان، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و هورمـون‌هـایی مثل گرلین و لپتین ترشح می‌کنند که بر روی CNS اثـر می‌گذارد(10-12). در این مطالعه مروری قصد داریـم بـه بررسی مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط میکروبیوتای روده با اختلات شناختی، مکانیسـم‌هـای اثـر و همچنـین نقـش مـداخلات تغذیـه‌ای از جملـه پـره‌بیوتیـک‌هـا و پروبیوتیک‌ها بر این اختلالات بپردازیم.

ارتباط میکروبیوتا با حافظه

اگرچه ارتباط بین مغز و دستگاه گـوارش و ضـرورت آن در تنظیم عملکرد روده سال‌هـا اسـت کـه بـه اثبـات رسیده است، ولی چگونگی تعامل این دو سیستم بـا هـم بر سلامت انسان از جمله سلامت ذهنـی و شـناختی فـرد در هاله‌ای از ابهام بوده است. تعامل متقابـل روده و مغـز از طریق مسیرهای مختلفی از جمله سیگنال‌های عصـبی، هورمونی، متابولیکی و ایمونولوژیکی صـورت مـی‌گیـرد و اختلال در این سیستم منجر به تغییرات رفتاری می‌شـود؛ به عنـوان مثـال مـی‌تـوان بـه وجـود همزمـان دو بیمـاری التهاب روده و اضطراب اشاره کرد که باعث شده ارتباط میکروبیوتا بـا محـور مغـزی-روده‌ای مـورد توجـه قـرار گیرد(13،14). مطالعات آزمایشـگاهی بـر روی حیوانـات نگهداری شده در محیط‌های عـاری از میکـروب و مقایسـه آن‌ها با حیواناتی که در معرض میکروب‌ها قرار گرفته‌اند، خود گواهی بـراین مطلـب اسـت. Sudo و همکـاران در مطالعه‌ای به بررسی پاسخ در برابـر اسـترس در مـوش‌هـا پرداختند و نشان دادند که بعد از اعمال اسـترس، میـزان هورمون‌های کورتیکواسـتروئید و آدرنوکورتیکوتروپیـک در موش‌های عاری از میکروب به‌طور معنی‌داری بـالاتر از موش‌های دارای میکروبیوتای طبیعی روده بوده است. در این میان کلونی‌هـای Bifidobacterium infantis نقـش پررنگـی را نشـان دادنـد(15). میکروبیوتـای روده در رشد و تکامـل محـور هیپوتـالاموس - هیپـوفیز - آدرنـال مـوثر اسـت. ایـن محـور نقـش مهمـی در یـادگیری و حافظه دارد و اخـتلال در عملکـرد آن منجـر بـه آسـیب حافظه هیپوکامپی می‌شود(16). در مطالعه دیگـری نشـان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

داده شده است که بیان فاکتور نروتروپیک مغزی (brain dependent neurotropic factor: BDNF) در کورتکس و هیپوکامپ موش‌های فاقد میکروب به مراتب پایین‌تر از موش‌های دارای میکروبیوتای طبیعی روده بود. این فاکتور نه تنها برای تکامل و بقاء 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 آسپارتات (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 انتقالات و انعطاف پذیری سیناپسی می شود. این اختلالات باکاهش ساخت گیرنده ای به نام Nمتیل -D آسپارتات (NMDAR) و همچنین فاکتور نروتروپیک مغزی (BDNF) در هیپوکامپ همراه است. NMDAR و BDNF هر دو نقش مهمی در حافظه و عملکرد شناختی دارند(20،19). 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(24،23). 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 گلوتاتیون 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(26،25). 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(28،27). 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 تجوبز آنتی‌بیوتیک باعث دیس‌بیوزیس وکاهش 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 همان‌طورکه پیش‌تر اشاره شد یک گیرنده مرتبط با حافظه و اعمال‌شناختی 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 هیچ‌کدام کاملا 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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 میکروبوتا 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 میکروبیوتاست(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 مستقیما 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. اخیرا مطالعه بر روی سیستم دفاعی CNS خصوصا عملکرد میکروگلیا (سلول‌های غیر نورونی 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 می کند(41). با توجه به این‌که 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 عمدتا 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 Chair Fattyacis: 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 معمولا در بیماران اوتیسمی یا سایر بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر و پارکینسون شایع است(47،48). اسید پروپیونیک همچنین روی قابلیت دسترسی نروترانسمیترها 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 نوروژنز در هیپوکامپ افراد بزرگسال

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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 تغذیه ای 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 درکاهش 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(53،52). 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 وآسیب‌های 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 اختلالات‌شناختی دارد. این متابولیت‌ها شامل SCFAها، 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. به‌عنوان مثال رژیم‌های محدود از کالری در جوندگان می‌تواند از اختلالات شناختی جلوگیری کند و علت آن احتمالا 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

شناختی را نشان داده‌اند(60). Witte و همکارانش برای نخستین بار در یک مطالعه کوهورت بر روی سالمندان اثرات سودمند محدودیت کالری را بر عمکرد حافظه نشان دادند(61). در مطالعات حیوانی مشابه نیز گرسنگی‌های متناوب در موش‌ها با بهبود عملکرد مغزی همراه بوده است(62). از آن‌جایی‌که اسیدهای چرب در متابولیسم میکروبیوتای روده نقش مهمی دارند، بنابراین از لحاظ تغذیه‌ای در جلوگیری و یا به تعویق انداختن اختلالات‌شناختی ناشی از پیری اهمیت ویژه‌ای دارند. اسیدهای چرب امگا 3 از طریق مسیرهای مختلف از جمله کاهش استرس اکسیداتیو والتهاب‌های 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 انتقالات 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 اختلالات‌شناختی سالمندان توصیه می‌شود(66،67).

پروبیوتیک‌ها نیز از دیگر مداخلات تغذیه ای هستند که اخیرا اثرات سودمند آن‌ها در سیستم عصبی مورد توجه قرار گرفته است. همان‌طورکه قبلا 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 باکتریای 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 ازجمله بازسازی اعصاب، حافظه و اعمال‌شناختی نقش مهمی دارند(71). اخیرا یک مطالعه به بررسی اثر ترکیبی پروبیوتیکی به نام VSL#3 درتقویت 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 می‌کنند 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 اختلات 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 اعمال‌شناختی و تعامل روده و مغز، مکانیسم‌های اثر آن و همچنین نقش مداخلات تغذیه ای در این رابطه پرداختیم. به علاوه نشان دادیم که تغییراتی که با افزایش سن و پیری در تعادل میکروبیوتای روده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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 مخصوصا مطالعات انسانی مورد نیاز است چون اغلب مطالعات بر روی جوندگان انجام شده که از لحاظ محور میکروبیوتا- روده- مغز تفاوتهایی داشته و تعمیم یافته ها بدست آمده از مطالعات حیوانی به جمعیت‌های انسانی از اطمینان بالایی برخوردار نیست. همچنین مطالعات انسانی در 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.

References

1. 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.
2. WHO. Alzheimer Disease and Other Dementias. Available at: www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf. Accessed November 15, 2019.
3. WHO. Dementia: Fact Sheet. Available at: https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/dementia. Accessed November 15, 2019.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. Nat Rev Microbiol 2021; 19(1): 1-17.
8. Gareau MG. Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. Microbial endocrinology: The microbiota-gut-brain axis in health and disease: Springer; 2014: 357-371.
9. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. Nature Reviews Microbiology 2012; 10(11):735-742.
10. 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.
11. Matteoli G, Boeckxstaens GE. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis. Gut 2013; 62(8): 1214-1222.
12. Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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-Tejeida 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, etal. 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, etal. Probiotics and prebiotics as a therapeutic strategy to improve memory in a model of middle-aged rats. Front Aging Neurosci 2018; 10: 416.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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, etal. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic 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 Neurosc 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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, Schriner 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 JI. 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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, etal. 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, Lyttle 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]