

## Gut Microbiota: An Effective Factor in the Human Brain and Behavior

Sajad Babakhani\*, Farzaneh Hosseini

Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

### Article Info:

Received: 10 Feb 2018

Revised: 7 Jun 2018

Accepted: 24 Jun 2018

## ABSTRACT

**Introduction:** Microorganisms living in the form of symbiosis in the intestine are called gut microbiota. The gut microbiota consists of bacteria, archaea, and eukaryotes. Nonetheless, bacteria are the dominant population of the gut microbiota. The gut microbiota has a beneficial relationship with humans. About  $10^{14}$  microorganisms inhabit in the intestine, which regulate many physiological functions. In addition to the microbiota effect on the digestive tract, these microorganisms can regulate the function of the brain and the central nervous system. The intestinal nervous system according to the being autonomous and similarity to the central nervous system is known as the second brain. **Conclusion:** The gut microbiota is an effective factor in the behavior and mood changes and it also prevents the development of the nervous system diseases, such as multiple sclerosis, autism, schizophrenia, Alzheimer, and Parkinson. The gut microbiota regulates the function of the central nervous system through the intestinal nervous system, the production of metabolites, the stimulation of enteroendocrine cells, and the immune system. Inappropriate nutrition, excessive use of antibiotics, stress, anxiety, and depression disturb the balance of microbiota (dysbiosis), which is an important factor in exacerbating the nervous system diseases.

### Key words:

1. Behavior
2. Nervous System
3. Brain
4. Microbiota

\*Corresponding Author: Sajad Babakhani

E-mail: s\_babakhani\_s@yahoo.com

## میکروبیوتای روده: عاملی مؤثر بر مغز و رفتار انسان

سجاد باباخانی\*، فرزانه حسینی

گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

## اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۳ تیر ۱۳۹۷

اصلاحیه: ۱۷ خرداد ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۲۱ بهمن ۱۳۹۶

## چکیده

**مقدمه:** میکروارگانیسم‌هایی که به صورت همزیست در روده انسان زندگی می‌کنند را میکروبیوتای روده می‌نامند. میکروبیوتای روده از باکتری‌ها، آرکی‌ها و یوکاریوت‌ها تشکیل شده است. با این وجود باکتری‌ها جمعیت غالب میکروبیوتای روده هستند. میکروبیوتای روده رابطهٔ سودمندی با انسان‌ها دارد. ۱۰<sup>۱۴</sup> میکروارگانیسم در روده ساکن هستند که بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک بدن را تنظیم می‌کنند. علاوه بر اثر میکروبیوتا بر دستگاه گوارش، این میکروارگانیسم‌ها می‌توانند عملکرد مغز و سیستم عصبی مرکزی را تنظیم کنند. سیستم عصبی روده‌ای با توجه به خودمختار بودن و شباهت با سیستم عصبی مرکزی به‌عنوان مغز دوم شناخته می‌شود. **نتیجه‌گیری:** میکروبیوتای روده عاملی تأثیرگذار بر تغییر رفتار و خلق‌وخوی است و حتی از پیشرفت بیماری‌های سیستم عصبی مانند مالتیپل اسکلروز، اوتیسم، آلزایمر، اسکیزوفرنی و پارکینسون پیشگیری می‌کند. میکروبیوتای روده از طریق سیستم عصبی روده‌ای، تولید متابولیت‌ها، تحریک سلول‌های انتراندوکرین و سیستم ایمنی، عملکرد سیستم عصبی مرکزی را تنظیم می‌کند. تغذیه نامناسب، استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها، استرس، اضطراب و افسردگی موجب برهم خوردن تعادل میکروبیوتای روده (Dysbiosis) می‌شوند که عاملی مهم در تشدید بیماری‌های سیستم عصبی است.

## کلید واژه‌ها:

۱. رفتار
۲. سیستم عصبی
۳. مغز
۴. میکروبیوتا

\* نویسنده مسئول: سجاد باباخانی

آدرس الکترونیکی: s\_babakhani\_s@yahoo.com

## مقدمه

می‌گذارد. با توجه به شباهت سیستم عصبی روده‌ای به سیستم عصبی مرکزی بر اساس خودمختار بودن، سیستم عصبی روده‌ای به‌عنوان مغز دوم شناخته می‌شود (۶). تازه‌ترین شواهد قابل توجه در مورد میکروبیوتای روده تأثیر میکروبیوتای روده بر روی رفتار، خلق‌وخوی و سیستم عصبی مرکزی در انسان است (۸). تحقیقات سال‌های اخیر نشان دهنده اهمیت رابطه محور مغز-روده<sup>۱</sup> است. میکروبیوتای روده بر روی برخی بیماری‌ها مانند سندروم روده تحریک‌پذیر<sup>۲</sup>، اضطراب، استرس، افسردگی، رفتار و بیماری‌های روحی-روانی اثر مستقیم دارد. در مقابل، مواردی مانند استرس و افسردگی نیز می‌توانند عواملی مهم در تغییر میکروبیوتای روده باشند (۸، ۹).

محور مغز-روده، ارتباط بین سیستم عصبی روده‌ای و سیستم عصبی مرکزی در مغز است. این ارتباط به صورت دوطرفه است و از میکروبیوتای روده به مغز و از مغز به میکروبیوتای روده انجام می‌پذیرد. میکروبیوتای روده می‌تواند از طریق محور مغز-روده موجب بهبود اختلالات عصبی مانند اوتیسم، پارکینسون و آلزایمر شود (۱۰). میکروبیوم روده می‌تواند با تحریک سیگنال‌های اندوکراین و پاراکراین بر روی رفتار عاطفی تأثیرگذار باشد (۱۱).

میکروبیوتا حتی می‌تواند روی رفتارهای اجتماعی و جنسی تأثیرگذار باشد. *Lactobacillus plantarum* می‌تواند موجب تغییر رفتار اجتماعی و جنسی در مگس سرکه شود. این تغییر رفتار به دلیل تولید فرمون‌های خاصی است که ساخت آن‌ها توسط *Lactobacillus plantarum* تحریک می‌شود (۱۴-۱۲).

## نقش میکروبیوتا در بیماری‌های عصبی

مطالعه‌های اخیر نشان می‌دهند میکروبیوتای روده عاملی تأثیرگذار بر اوتیسم و توسعه رفتار اجتماعی است (۱۷-۱۵). عاملی که تأثیر میکروبیوتای روده بر اوتیسم را روشن‌تر می‌سازد، وجود ناراحتی‌های گوارشی در این بیماران است (۱۶، ۱۵). در اوتیسم گونه‌های *Lactobacillus* افزایش می‌یابند و گونه‌های *Prevotella* و *Bifidobacterium* کاهش می‌یابند. در افسردگی *Enterobacteriaceae* و *Alistipes* افزایش می‌یابند و *Faecalibacterium* و *Ruminococcus* کاهش می‌یابند. تعداد *Lactobacillus* در افراد دارای استرس، پایین است. مطالعه روی موش‌ها مشخص کرده است، درمان توسط *Blautia coccoides* به‌تنهایی سطح اضطراب را کاهش می‌دهد (۱۷).

میکروبیوتای روده با تأثیر بر سیستم ایمنی بدن می‌تواند در بهبود مالتیپل اسکلروز<sup>۵</sup> نقش داشته باشد (۱۸).

تریلیون‌ها میکروب در روده انسان زندگی می‌کنند. این میکروب‌ها جامعه‌ای تشکیل می‌دهند که از طریق فعالیت‌های متابولیکی جمعی، بر روی میزان تأثیرگذار هستند (۱). نه‌تنها روده بلکه دستگاه گوارش انسان حاوی جمعیت پویایی از میکروب‌ها است که بیشتر آن‌ها مفید و برخی از آن‌ها خطرناک هستند (۲، ۱). میکروب‌های موجود در روده که میکروبیوتای روده<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند، بر انرژی‌زایی، عملکرد طبیعی بدن، سیستم ایمنی، چاقی، لاغری، سوء‌تغذیه، اختلال‌های عصبی، خلق‌وخوی، رفتار، بیماری‌ها (به‌خصوص بیماری‌های روده‌ای) و سرطان در انسان تأثیرگذار هستند. میکروبیوتای روده مجموعه‌ای از باکتری‌ها، آرکی‌ها و یوکاریوت‌ها هستند که عمدتاً رابطه متقابل و سودمندی با انسان برقرار کرده‌اند (۱). تخمین زده شده است، بیش از ۱۰<sup>۱۴</sup> میکروارگانیسم در دستگاه گوارش انسان ساکن هستند. میکروبیوتا مزایای زیادی برای انسان دارد و حتی مشخص شده است در پیشگیری بسیاری از بیماری‌های روده‌ای و حتی غیر روده‌ای نقش دارد (۳، ۱). با توجه به وجود گیرنده‌های فراوان و مختلف برای میکروب‌ها در روده، میکروبیوتای روده نقش مهمی در تقویت سیستم ایمنی ایفاء می‌کند (۴).

اخیراً با وجود میکروبیوتا، واژه‌ای به نام سوپر ارگانیسم انسانی<sup>۲</sup> پدید آمد که به معنی ترکیبی از سلول‌های انسانی و میکروبی است. امروزه تخمین زده می‌شود که نسبت سلول‌های انسانی به میکروبیوتا ۱:۱ است (۵، ۲). میکروبیوتای روده انسان تحت رژیم غذایی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، بارداری مادر، نوع زایمان (سزارین و طبیعی)، مصرف مواد مخدر و بسیاری از عوامل در نوسان است. همزیستی میکروبیوتا و انسان از اوایل زندگی انسان آغاز می‌شود. انسان در زمان تولد استریل است. در مدت کوتاهی پس از تولد، میکروب‌های زیادی (عمدتاً از شیر مادر) وارد همزیستی با نوزاد می‌شوند (۶). میکروبیوتای نوزادان متولد شده به روش زایمان طبیعی شبیه میکروبیوتای واژن (گونه‌های *Lactobacillus* گونه‌های *Sneathia* و گونه‌های *Prevotella*) است. میکروبیوتای نوزادان متولد شده به روش سزارین مشابه میکروبیوتای پوست مادر (گونه‌های *Staphylococcus*، گونه‌های *Propionibacterium* و گونه‌های *Corynebacterium*) است (۷). هنوز مشخص نشده است که آیا میکروبیوتای زمان تولد بر توسعه و تکامل مغز و سیستم عصبی مؤثر است (۶)؟

## میکروبیوتا و سیستم عصبی

اعتقاد بر این است که میکروبیوتای روده از طریق سیستم عصبی روده‌ای بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر

<sup>1</sup> Gut microbiota

<sup>2</sup> Human superorganism

<sup>3</sup> Gut-brain axis

<sup>4</sup> Irritable bowel syndrome

<sup>5</sup> Multiple sclerosis

منتقل می‌شوند (۲۴). درمان عارضه روده چکه‌کن به وسیله *Lactobacillus farciminis* که موجب کاهش استرس نیز می‌شود از فرضیه بالا حمایت می‌کند. یکی از موارد ثابت کننده ارتباط بین میکروبیوتای روده و مغز، استرس و افسردگی، کاهش Bacteroidetes در مدفوع بیماران مبتلا به افسردگی است (۲۵).

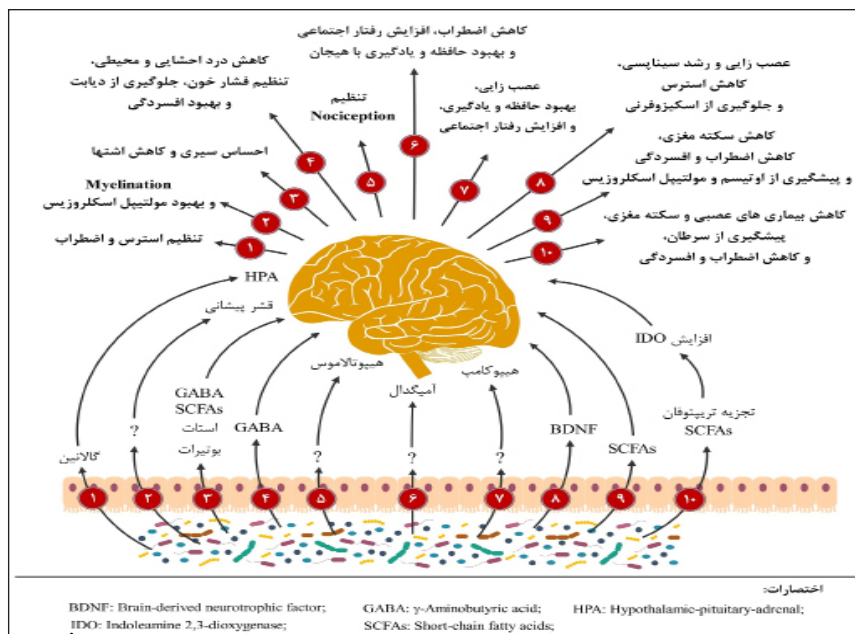
### ارتباط میکروبیوتا با اضطراب و افسردگی

موش‌هایی که میکروبیوتای *Lactobacillus rhamnosus* را طی یک دوره ۲۸ روزه دریافت کنند، رفتارهای اضطرابی کمتری از خود نشان می‌دهند. همچنین موش‌های صحرایی که از تغذیه پروبیوتیک *Lactobacillus helveticus* و *Bifidobacterium longum* در یک دوره ۳۰ روزه استفاده می‌کردند در مدل شوک الکتریکی، کاهش اضطراب را نشان می‌دهند. یافته‌های شگفت‌انگیزی نشان می‌دهد که درمان با *Bifidobacterium infantis* موجب کاهش میزان افسردگی می‌شود. این کاهش افسردگی مشابه درمان با داروی سیتالوپرام است (۲۶، ۲۷).

در بیشتر مطالعه‌ها برای درک نقش میکروبیوتا در عملکرد مغز از مدل‌های حیوانی استفاده شده است. مصرف شیر حاوی *Bifidobacterium animalis* و *Lactobacillus bulgaricus*، *Streptococcus thermophilus* و *Lactococcus lactis* در انسان می‌تواند بر پاسخ مغز به محرک‌های احساسی تأثیرگذار باشد. با تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی<sup>۹</sup> مشخص شد مصرف شیر پروبیوتیک طی ۴ هفته ممکن است بر پردازش رفتار و احساس‌ها در مغز انسان تأثیرگذار باشد (۲۸). مناطقی مانند اینتروسپتیو اولیه<sup>۱۰</sup> و سوماتوسنسوری<sup>۱۱</sup> در افرادی که پروبیوتیک مصرف می‌کنند کمتر فعال می‌شوند.

میکروبیوتای روده جدا شده از بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز می‌تواند بیماری‌های خود ایمن خودمختار مانند آنسفالومیلیت خودایمنی<sup>۶</sup> در موش را بهبود دهد (۱۹). تحقیق‌ها نشان می‌دهند میکروبیوتای مبتلایان به مالتیپل اسکلروز در مقایسه با افراد سالم متفاوت است. مبتلایان به مالتیپل اسکلروز دارای تعداد کمتری از *Butyricimonas*، *Lactobacillus Parabacteroides* و *Parabacteroides distasonis* و *Actinobacteria* نسبت به افراد سالم هستند (۲۰). جالب است که تعداد *Akkermansia muciniphila*، *Methanobrevibacter* و *Acinetobacter calcoaceticus* در بیماران دارای مالتیپل اسکلروز بیشتر از افراد سالم است (۲۲-۲۰). که در افراد دارای یبوست و سندروم روده تحریک‌پذیر بیشتر دیده می‌شود (۲۱). نظر بیشتر محققان این است که شاید میکروبیوتای روده پتانسیل درمان یا پیشگیری در بیماری مالتیپل اسکلروز را داشته باشد (۲۲). میکروبیوتای روده در روند ساخت غلاف میلین در قشر پیشانی مغز<sup>۷</sup> دخالت دارد (تصویر ۱). قشر پیشانی در توجه، حافظه، یادگیری، عواطف و احساس‌ها، درگیر است (۲۳).

یکی از مهم‌ترین نقش‌های میکروبیوتای روده جلوگیری از ایجاد عارضه روده چکه‌کن<sup>۸</sup> است. این پدیده با ایجاد استرس و حتی افسردگی موجب نازک شدن و التهاب دیواره روده می‌شود و در نتیجه میکروب‌های بیماری‌زا می‌توانند موجب تحریک مستقیم سیستم عصبی روده و ایمنی مخاطی شوند. این عمل موجب ایجاد پاسخ ایمنی شدید و تولید واسطه‌های پیش التهابی می‌شود و در نهایت این واسطه‌ها به سیستم عصبی مرکزی



تصویر ۱- مکانیسم‌های تأثیر میکروبیوتای روده بر مغز و رفتار.

<sup>6</sup> Autoimmune encephalomyelitis  
<sup>7</sup> Prefrontal cortex  
<sup>8</sup> Leaky gut

<sup>9</sup> Functional magnetic resonance imaging  
<sup>10</sup> Primary interoceptive  
<sup>11</sup> Somatosensory

تجویز آنتی‌بیوتیک همراه با سوسپانسیون لاکتوباسیلوس در آزمایش تنش کولورکتال موجب کاهش حساسیت و درد در کولون موش می‌شود. میکروبیوتای روده می‌تواند درد در بیمارهای قلبی را تنظیم کند. میکروبیوتای روده علاوه بر تنظیم درد احشایی می‌تواند درد محیطی (وابسته به محیط) را نیز به وسیله سیستم ایمنی تنظیم کند. *Bifidobacterium* تولید کننده گابا دارای اثر ضد درد است. گابا یک تنظیم کننده منفی برای نورون‌های حس کننده درد است (تصویر ۱) - (۳۶).

### میکروبیوتا و انتقال دهنده‌های عصبی

میکروبیوتای روده موجب افزایش سطح اکسی‌توسین می‌شود. اکسی‌توسین افزایش دهنده رفتارهای اجتماعی، عواطف و احساسات و کاهنده اضطراب و استرس است. مشخص شده است، موش‌هایی با میکروبیوتای روده‌ای متشکل از *Firmicutes*, *Actinobacteria* و *Bacteroidetes* به دلیل پایین بودن میزان اکسی‌توسین دچار حالت‌های افسردگی هستند (۳۱). احتمالاً *Lactobacillus johnsonii* نیز موجب افزایش اکسی‌توسین و تقویت و بهبود رفتار اجتماعی و بیماری‌های عصبی شود (۳۸، ۳۱). میکروبیوتای روده، سلول‌های بیان کننده اکسی‌توسین در هسته پاراونتریکولار مغز<sup>۱۸</sup> را تنظیم می‌کند. *Lactobacillus reuteri* منجر به افزایش تعداد سلول‌های اکسی‌توسین مثبت (تولید کننده اکسی‌توسین) در هسته پاراونتریکولار مغز می‌شود. مکانیسم مولکولی اثر میکروبیوتای روده بر تولید اکسی‌توسین مشخص نشده است (۳۹).

در غیاب میکروبیوتای روده، موش دارای غلظت بالاتری از کورتیکواسترون (یک هورمون استروئیدی در پاسخ به استرس) و کاهش سطح فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز<sup>۱۹</sup> است. جالب است که در بزرگسالی با استقرار میکروبیوتا این هورمون و پروتئین تا حدودی به حالت عادی بر می‌گردند. این موضوع نشان می‌دهد سیگنال‌هایی از سمت میکروبیوتا نقش مهمی در توسعه و تکامل مغز دارند (۴۰). به روشنی مشخص است که میکروبیوتای روده موجب بیان فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز در هیپوکامپ یا هیپوکامپوس<sup>۲۰</sup> می‌شود (تصویر ۱) - (۴۱). فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز شایع‌ترین عامل رشد سیستم عصبی مرکزی است که برای توسعه و انعطاف سیستم عصبی ضروری است. فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز در بهبود اختلال افسردگی، اسکیزوفرنی، اعتیاد و بسیاری از بیماری‌های عصبی نقش دارد (۴۲). همچنین استرس و اضطراب در موش موجب تغییر میکروبیوتای روده و کاهش فاکتور

این مناطق تحت تأثیر تحریک عاطفی فعال می‌شوند (۲۹). مطالعه‌ای بر روی ۵۵ نفر که *Lactobacillus helveticus* و *Bifidobacterium longum* برای آن‌ها تجویز شده بود نشان داد که این رژیم غذایی منجر به کاهش اضطراب و حتی کورتیزول ادراری می‌شود. این مطالعه‌ها، اثر میکروبیوتای روده بر مغز، رفتار و خلق‌وخوی انسان را بیشتر نمایان می‌کنند (۳۰).

### میکروبیوتا و چاقی

میکروبیوتای روده عاملی مؤثر در کنترل چاقی به وسیله سیستم عصبی است. مطالعه بر روی موش‌ها با رژیم غذایی خاص برای افزایش وزن نشان می‌دهد که با چاقی موش‌ها، تعداد گونه‌های *Lactobacillus* کاهش می‌یابد (۳۱). میکروبیوتای روده ارتباط مستقیمی با احساس سیری دارد. میکروبیوتای روده با تخمیر کربوهیدرات‌های پیچیده به اسیدهای چرب زنجیره کوتاه<sup>۱۲</sup> موجب ایجاد احساس سیری می‌شود. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه با تغییر سطح گلوتامات، گلوتامین، گاما آمینو بوتیریک اسید<sup>۱۳</sup> (گابا) و نوروپپتیدها سبب کاهش اشتها می‌شوند (تصویر ۱). استات تولید شده توسط میکروبیوتای روده موجب تغییرات فیزیولوژیکی و تنظیمی در هیپوتالاموس و سرکوب اشتها می‌شود (۳۲-۳۴). میکروبیوتای روده با تخمیر مواد غذایی به استات، پروپیونات و بوتیرات روده‌ای سبب تولید هورمون‌های روده‌ای مانند پپتید تیروزین تیروزین<sup>۱۴</sup> و پپتید شبه گلوکاگون<sup>۱۵</sup> می‌شود. پپتید YY و پپتید شبه گلوکاگون با تأثیر بر هیپوتالاموس موجب ایجاد احساس سیری می‌شوند (۳۵).

### میکروبیوتا و ناسیپشن

شواهد نشان می‌دهند ناسیپشن<sup>۱۶</sup> ایجاد شده در بسیاری از بیماری‌های مزمن، به وسیله اثر میکروبیوتای روده بر هیپوتالاموس تنظیم می‌شود (تصویر ۱). ناسیپشن یا سیستم احساس درد، موجب پاسخ به محرک‌های مضر و استرس فیزیکی می‌شود. ناسیپشن یک علامت کلیدی در وجود یک مشکل یا بیماری در بدن است اما عملکرد آن در اختلال‌های کم‌اهمیت، آزار دهنده است و کیفیت زندگی را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد. نشانه‌های اولیه نقش میکروبیوتا در تنظیم درد در سوش‌های تحت درمان به وسیله آزمایش تنش کولورکتال<sup>۱۷</sup> مشخص شدند (۳۶). تنش کولورکتال یک روش قابل قبول و تأیید شده برای ارزیابی و اندازه‌گیری حساسیت و درد کولون است. در این آزمایش می‌توان تأثیر دارو، فشار، ژنتیک، استرس‌های فیزیکی و روانی را بر کنترل تورم یک بالون درون روده و اندازه‌گیری فشار کولون بررسی کرد (۳۷). اکنون مشخص شده است

<sup>12</sup> Short-chain fatty acids

<sup>13</sup>  $\gamma$ -Aminobutyric acid

<sup>14</sup> Peptide YY

<sup>15</sup> Glucagon-like peptide 1

<sup>16</sup> Nociception

<sup>17</sup> Colorectal distension

<sup>18</sup> Paraventricular nucleus

<sup>19</sup> Brain-derived neurotrophic factor

<sup>20</sup> Hippocampus



گابا یکی از مهم‌ترین انتقال‌دهنده‌های عصبی تولید شده توسط باکتری‌ها است. گابا مهار کننده اصلی انتقال‌دهنده‌های عصبی مغز انسان است (۵۴). این ماده به غیر از تنظیم نورون‌های حس درد، در تنظیم فشار خون، ضربان قلب، اضطراب و افسردگی نیز نقش دارد (۴۶). گابا به‌عنوان یک مکمل سلامتی در غذاهای ژاپن استفاده می‌شود. گابا تولید شده توسط میکروبیوتای روده از سد خونی-مغزی عبور نمی‌کند اما پیشنهاد می‌شود که بر عملکرد مغز تأثیرگذار است. گابا توسط آنزیم گلوتامات دکربوکسیلاز تولید می‌شود. *Lactobacillus brevis* ظرفیت لازم برای تولید گابا را دارد و می‌تواند موجب سلامت مغز و حتی درمان نسبی بیماری‌هایی مانند دیابت شود (۵۴).

*Clostridium sporogenes* و *Ruminococcus gnavus* قابلیت تولید تریپتامین از طریق دکربوکسیلاسیون تریپتوفان را دارند. تریپتامین در مغز و روده تولید می‌شود که می‌تواند بر خلق‌وخوی و اشتها تأثیرگذار باشد (۵۵). تریپتامین روده‌ای همچنین می‌تواند روده را برای تولید سروتونین تحریک کند (۵۶). تریپتامین برخلاف سروتونین روده‌ای می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند.

*Escherichia coli* در روده موجب تولید نوراپی‌نفرین، سروتونین و دوپامین، *Streptococcus* و *Enterococcus* موجب تولید سروتونین و *Bacillus* موجب تولید نوراپی‌نفرین و دوپامین می‌شوند. این باکتری‌ها با تولید هورمون‌ها، بسیاری از عملکردهای سیستم عصبی در مغز را تنظیم می‌کنند (۵۸، ۵۷). افزایش نوراپی‌نفرین موجب ایجاد اضطراب و استرس می‌شود اما وجود این هورمون باعث بهبود افسردگی و افزایش هوشیاری، یادگیری و تمرکز می‌شود (۵۹، ۵۸). میکروبیوتای روده می‌تواند تنظیم‌کننده رهاسازی نوراپی‌نفرین و دیگر هورمون‌ها در سیستم عصبی باشد (۵۹-۵۷).

#### اثر میکروبیوتا بر مسیر کینورین

میکروبیوتای روده از طریق متابولیسم تریپتوفان سنتز سروتونین و راه متابولیسمی کینورین<sup>۲۶</sup> را کنترل می‌کند (۶۰). مسیر کینورین یک مسیر متابولیسمی است که منجر به تولید نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید<sup>۲۷</sup> از تریپتوفان می‌شود (۶۱). فعالیت مسیر کینورین می‌تواند موجب بسیاری از بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی شود. حدود ۹۰٪ تریپتوفان در طول مسیر کینورین متابولیزه می‌شود. میکروبیوتای روده با تجزیه تریپتوفان حتی به وسیله سیستم ایمنی می‌توانند میزان کینورین را کاهش دهند. میکروبیوتای روده به وسیله گیرنده‌های شبه Toll (TLR)<sup>۲۸</sup> فعالیت میسر کینورین را کاهش می‌دهد. TLR3 بیان اندول آمین ۲ و ۳-دی اکسیژناز<sup>۲۹</sup>

نورون‌زایی مشتق شده از مغز می‌شوند (۴۲، ۴۳).

میکروبیوتای روده می‌تواند از طریق محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال<sup>۲۱</sup> در زمان استرس، ترشح هورمون‌ها را کنترل و روی فعالیت سلول‌های ایمنی هم تأثیرگذار باشد. هورمون‌های کورتیکواستروئیدی رها شده بر اثر فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال نیز می‌توانند میکروبیوتای روده را تنظیم کنند (۴۴). کلونیزاسیون *Bifidobacterium infantis* در روده، نقص‌های مغزی مربوط به رفتار و استرس را بهبود می‌بخشد. برخی از اثرات میکروبیوتا در مغز از طریق محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال صورت می‌گیرد که می‌تواند موجب تغییر رفتار میزبان شوند (۲۶).

میکروبیوتای روده می‌تواند موجب تولید هورمون‌ها یا پپتیدهای روده‌ای مانند ارکسین، گالانین، گرلین، گاسترین و لپتین شود. به‌عنوان مثال گالانین از محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال موجب تنظیم پاسخ به استرس می‌شود (تصویر ۱). علاوه بر این لپتین نیز دارای اثرهای ضد افسردگی است (۳۰). نوروپپتید Y در مغز و روده وجود دارد و در تنظیم استرس، افسردگی، خلق‌وخوی و حرکت روده نقش دارد (۴۵). یکی از راه‌های عصبی که میکروبیوتای روده بر مغز و عملکرد دستگاه گوارش اثر می‌گذارد عصب‌های پلکسوس مینتریک کولون<sup>۲۲</sup> هستند (۴۶).

اخیراً مشخص شده است میکروبیوتای روده (به‌خصوص *Clostridium tyrobutyricum* و *Bacteroides thetaiotaomicron*) می‌تواند موجب یکپارچگی سد خونی-مغزی<sup>۲۳</sup> شود. این مورد، نفوذپذیری و عبور بسیاری از مواد موجود در خون از سد خونی-مغزی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴۸، ۴۷). تریپتوفان تولید شده توسط میکروبیوتای روده قادر است از سد خونی-مغزی عبور کند (۲۷).

تریپتوفان در ساخت سروتونین یا ۵-هیدروکسی تریپتامین<sup>۲۴</sup> شرکت دارد. حدود ۹۰٪ سروتونین برای تنظیم حرکت روده بزرگ ضروری است (۵۱-۴۹). هرچند سروتونین روده‌ای که بتواند از سد خونی-مغزی عبور کند شناخته نشده است اما عقیده بر این است سروتونین تولید شده در روده بر روی اشتها، رفتار و خلق‌وخوی تأثیرگذار است (۵۲-۴۹). بسیاری از باکتری‌های روده‌ای قادر به تولید مولکول‌های کوچکی مانند سروتونین، دوپامین، نوراپی‌نفرین، اپی‌نفرین، گابا و استیل‌کولین هستند (۵۳، ۵۲). هنوز مشخص نیست که آیا این مولکول‌های حاصل از باکتری‌ها می‌توانند در بدن میزبان به‌عنوان انتقال‌دهنده‌های عصبی<sup>۲۵</sup> عمل کنند؟

<sup>21</sup> Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

<sup>22</sup> Myenteric plexus nerv

<sup>23</sup> Blood-brain barrier

<sup>24</sup> 5-Hydroxytryptamine

<sup>25</sup> Neurotransmitter

<sup>26</sup> Kynurenine pathway

<sup>27</sup> Nicotinamide adenine dinucleotide

<sup>28</sup> Toll-like receptor

<sup>29</sup> Indoleamine 2,3-dioxygenase

که میکروبیوتای روده می‌تواند موجب بیان بسیاری از miRNA و mRNA های هیپوکامپ شود (۶۵).

### تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها بر میکروبیوتا و رفتار

یکی از راهکارهای تنظیم میکروبیوتای روده و عملکرد مغز استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها است. آنتی‌بیوتیک‌ها موجب تغییرهای زیادی در میکروبیوتای روده می‌شوند اما تنظیم میکروبیوتا باید دقیق و کنترل شده باشد. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها برای تنظیم میکروبیوتای روده، Firmicutes و Actinobacteria را افزایش و  $\gamma$ -Proteobacteria و Bacteroidetes را کاهش می‌دهد. ریفاکسیمین موجب افزایش گونه‌های *Lactobacillus* مانند *Lactobacillus casei* می‌شود (۱۷). از طرفی، آنتی‌بیوتیک‌ها و مواد ضد میکروبی باعث دیسبیوزیس میکروبیوتای روده و تغییر رفتار و افزایش اضطراب و استرس می‌شوند. استفاده همزمان از داروهای نئومایسین، باسیتراسین و پیماریسین بعد از ۷ روز موجب تغییر رفتار اضطرابی در موش‌ها می‌شود. پس از یک دوره ۱۴ روزه بدون آنتی‌بیوتیک، این رفتارها به حالت عادی بازمی‌گردند (۶۶). در مجموع، تمام شواهد نشان می‌دهند اختلال در تعادل میکروبیوتای روده موجب اختلال عملکرد مغز و رفتار می‌شود. هر چند می‌توان از آنتی‌بیوتیک‌ها برای تنظیم میکروبیوتای روده استفاده کرد اما آنتی‌بیوتیک‌ها عامل مهمی در برهم زدن تعادل میکروبیوتای روده هستند. اگر تغییر عملکرد مغز و رفتار به نفوذ آنتی‌بیوتیک‌ها به مغز نسبت داده شود، مطالعه‌ها نشان می‌دهند آنتی‌بیوتیک‌هایی که وارد مغز نمی‌شوند نیز موجب تغییر عملکرد مغز و رفتار می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین، باسیتراسین، مروپنم، نئومایسین و ونکومایسین موجب برهم زدن تعادل میکروبیوتای روده و سپس ایجاد اختلال‌های حافظه، اختلال شناختی و حافظه در موش می‌شوند (۶۷). آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند حدود ۳۰٪ میکروبیوتای روده را تغییر دهند. میکروبیوتا ممکن است پس از گذشت زمان به حالت قبلی خود برگردد اما معمولاً به طور کامل بهبود نمی‌یابد. آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی بیان ژن، فعالیت پروتئین و متابولیسم میکروبیوتای روده تأثیر منفی می‌گذارند (۶۸). امروزه مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها یک چالش جهانی است و نه تنها موجب ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتریایی می‌شود، بلکه ممکن است بر روی عملکرد مغز و رفتار و خلق و خوی انسان تأثیرگذار باشد (۷۰-۶۷).

### ارتباط میکروبیوتا و مغز از طریق عصب واگ

یکی دیگر از راه‌های عصبی ارتباط میکروبیوتا با CNS از طریق عصب واگوس یا واگ<sup>۳۷</sup> است. عصب واگ، عصب اصلی پاراسمپاتیک است که در تنظیم ضربان قلب،

در آستروسیت‌های انسان را تحریک می‌کند (۶۰). میزان متابولیسم تریپتوفان در مسیر کینورنین به بیان اندول آمین ۳و۲-دی‌اکسیژناز در تمام بافت‌ها و تریپتوفان ۳و۲-دی‌اکسیژناز<sup>۳۰</sup> در کبد وابسته است (۶۱، ۶۰). میکروبیوتای روده با تجزیه تریپتوفان باعث کاهش فعالیت مسیر کینورنین می‌شود که کاهش کینورنین موجب کاهش افسردگی، اضطراب و اختلال‌های روحی-روانی می‌شود (تصویر ۱) (۶۲-۶۰). مسیر کینورنین مسیر اصلی کاتابولیسم تریپتوفان در پستانداران است و محصول‌های این مسیر در ایجاد بیماری‌های عصبی متعدد دخالت دارند (۶۲). نقش میکروبیوتای روده در کنترل و تنظیم این مسیر هنوز در حال مطالعه بیشتر است (۶۲-۶۰).

### میکروبیوتا و یادگیری و حافظه

میکروبیوتای روده حتی می‌تواند در یادگیری و حافظه یک عامل مؤثر باشد. تغذیه پروبیوتیک، حافظه تشخیصی اجسام<sup>۳۱</sup> در موش‌های بدون میکروارگانسیم<sup>۳۲</sup> را تقویت می‌کند. حافظه تشخیص اجسام در موش‌های بدون بیماری‌زایی خاص<sup>۳۳</sup> تحت درمان با آنتی‌بیوتیک به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. بررسی‌ها نشان می‌دهند میکروبیوتای روده بر حافظه فضایی موش‌ها نیز تأثیرگذار است. موش‌هایی که تحت درمان با آمپی‌سیلین باشند، در حافظه فضایی آن‌ها اختلال ایجاد می‌شود. موش‌های صحرایی<sup>۳۴</sup> تحت درمان با آمپی‌سیلین و یا فنسیکلیدین عملکرد ضعیفی در آزمون‌های حافظه تشخیص اجسام نشان می‌دهند. آنتی‌بیوتیک‌ها با دیسبیوزیس<sup>۳۵</sup> میکروبی (برهم زدن تعادل میکروبیوتای روده) موجب اختلال در حافظه تشخیص اجسام و حافظه فضایی می‌شوند. پیش‌بینی می‌شود میکروبیوتای روده در انسان نیز بر حافظه و یادگیری مؤثر باشد. *Bifidobacterium breve*، *Lactobacillus fermentum* و *Bifidobacterium longum* به صورت درمان پروبیوتیک موجب تقویت حافظه تشخیص اجسام می‌شوند. میکروبیوتای روده بر آمیگدال مغز<sup>۳۶</sup> تأثیرگذار است اما مکانیسم آن مشخص نیست. میکروبیوتای روده با تأثیر بر آمیگدال مغز موجب تغییر احساس‌ها، افزایش قدرت حافظه و یادگیری همراه با هیجان، رفتارهای اجتماعی و اضطراب می‌شود (تصویر ۱) (۳۶). آمیگدال قسمتی از سیستم لیمبیک مغز است که نقش مهمی در یادگیری (به‌خصوص یادگیری همراه با هیجان)، درک احساس‌ها، پاسخ به درد، خوشحالی و ترس ایفاء می‌کند (۳۶، ۶۳). میکروبیوتای روده می‌تواند یادگیری و حافظه را با تأثیر بر هیپوکامپ مغز تغییر دهد. اخیراً گفته می‌شود میکروبیوتای روده، عصب‌زایی هیپوکامپ را تنظیم می‌کند (تصویر ۱) (۶۴). مطالعه بر روی موش‌های بدون میکروارگانسیم نشان می‌دهد

<sup>30</sup> Tryptophan 2,3-dioxygenase

<sup>31</sup> Object recognition memory

<sup>32</sup> Germ-free

<sup>33</sup> Specific pathogen free

<sup>34</sup> Rats

<sup>35</sup> Dysbiosis

<sup>36</sup> Amygdala

<sup>37</sup> Vagus nerve

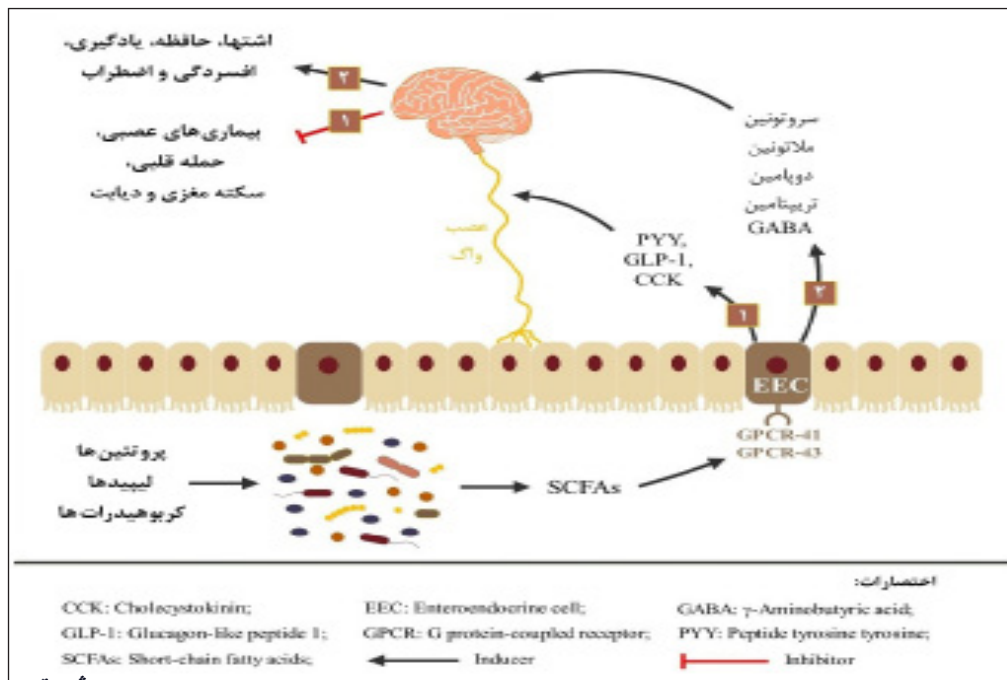
عرضه‌کننده آنتی‌ژن است که می‌تواند از بافت لنفاوی مرتبط با روده<sup>۴۲</sup> به دیگر مناطق از جمله سیستم عصبی مرکزی حرکت کنند. میکروبیوتای روده می‌تواند بر گیرنده‌های شبه Toll و تولید سایتوکین‌ها اثر بگذارد. سایتوکین‌ها به غیر از اثرهای فیزیولوژیک می‌توانند بر رفتار و خلق‌وخوی تأثیرگذار باشند (۷۵-۷۳).

سیستم ایمنی موش‌های بدون میکروارگانسیم تقریباً هیچ‌گونه فعالیتی ندارد اما با دریافت میکروبیوتای خاص، سیستم ایمنی آن‌ها فعال می‌شود. باکتری‌های رشته‌ای در روده می‌توانند عملکرد لنفوسیت‌های B و T را به طور کامل بازبانی کنند (۷۶). میکروبیوتای روده با عمل واسطه‌ای می‌تواند یکی از عوامل مرتبط با بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی و عصبی مانند مالتیپل اسکلروز، آلزایمر، اضطراب، افسردگی، پارکینسون و اوتیسم باشد (۷۷). میکروبیوتا بر عملکرد میکروگلیاها<sup>۴۳</sup> تأثیرگذار است. میکروگلیاها شایع‌ترین سلول‌های ایمنی ساکن مغز هستند. عملکرد میکروگلیاها شامل فاگوسیتوز، ارائه آنتی‌ژن، تولید سایتوکین و فعالسازی پاسخ‌های التهابی است. *Bacteroides distasonis* و *Lactobacillus salivarius* روده بر میکروگلیاهای موش تأثیرگذار است. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه مانند استات، پروپیونات و بوتیرات می‌توانند به طور غیرمستقیم بر عملکرد میکروگلیا مؤثر باشند. بسیاری از اختلال‌های عصبی از جمله اوتیسم، پارکینسون، مالتیپل اسکلروز، اضطراب و حتی سکته مغزی با فعالیت میکروگلیاها و میکروبیوتای روده ارتباط دارند (۷۸). میکروبیوتا همچنین بر فعالیت آستروسیت<sup>۴۴</sup> مؤثر است

حرکت روده، بلع و هضم غذا و انقباض برونش نقش دارد (۷۱). عصب واگ یا واگوس، عصب اصلی سیستم پاراسمپاتیک است و نقش مهمی در اثرهای میکروبیوتای روده بر عملکرد سیستم عصبی دارد. عصب واگ، اطلاعات روده را از طریق گره‌های گانگلیون به مغز و برعکس انتقال می‌دهد. میکروبیوتای روده با تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه و تحریک سلول‌های انتراندوکراین<sup>۴۸</sup> برای تولید پپتیدهایی مانند هورمون‌های پپتیدی YY، پپتید مشابه گلوکاگون و کولسیستوکینین<sup>۳۹</sup> موجب تغییر عملکرد مغز و رفتار به وسیله عصب واگوس می‌شود (تصویر ۲). اسیدهای چرب زنجیره کوتاه که توسط میکروبیوتای روده تولید می‌شوند با گیرنده‌های همراه با پروتئین G<sup>۴۰</sup> که روی سلول‌های انتراندوکراین قرار دارند در تعامل هستند. سلول‌های انتراندوکراین ۱٪ سلول‌های اپیتلیال روده را تشکیل می‌دهند. سلول‌های انتراندوکراین قابلیت سنجش محتویات لومن و تولید و انتشار مولکول‌های سیگنالی و هورمون‌ها را دارند. روده همچنین با تحریک این سلول‌ها موجب سنتز سروتونین، هیستامین، ملاتونین، گابا و استیل کولین می‌شود (تصویر ۲-۷۲).

#### ارتباط میکروبیوتا و سیستم ایمنی در مغز

سیستم ایمنی نقش مهمی در ایجاد تعادل بین مغز و روده بازی می‌کند. میکروبیوتای روده موجب تنظیم فعالیت سیستم ایمنی مخاطی و سیستم ایمنی خارج از دستگاه گوارش می‌شود. دستگاه گوارش دارای سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های T تنظیم‌کننده<sup>۴۱</sup> و سلول‌های



تصویر ۲- تنظیم عملکرد مغز توسط میکروبیوتای روده از طریق سلول‌های انتراندوکراین و عصب واگ.

<sup>38</sup> Enteroendocrine cells

<sup>39</sup> Cholecystokinin

<sup>40</sup> G protein-coupled receptor

<sup>41</sup> Regulatory T cells

<sup>42</sup> Gut-associated lymphoid tissues

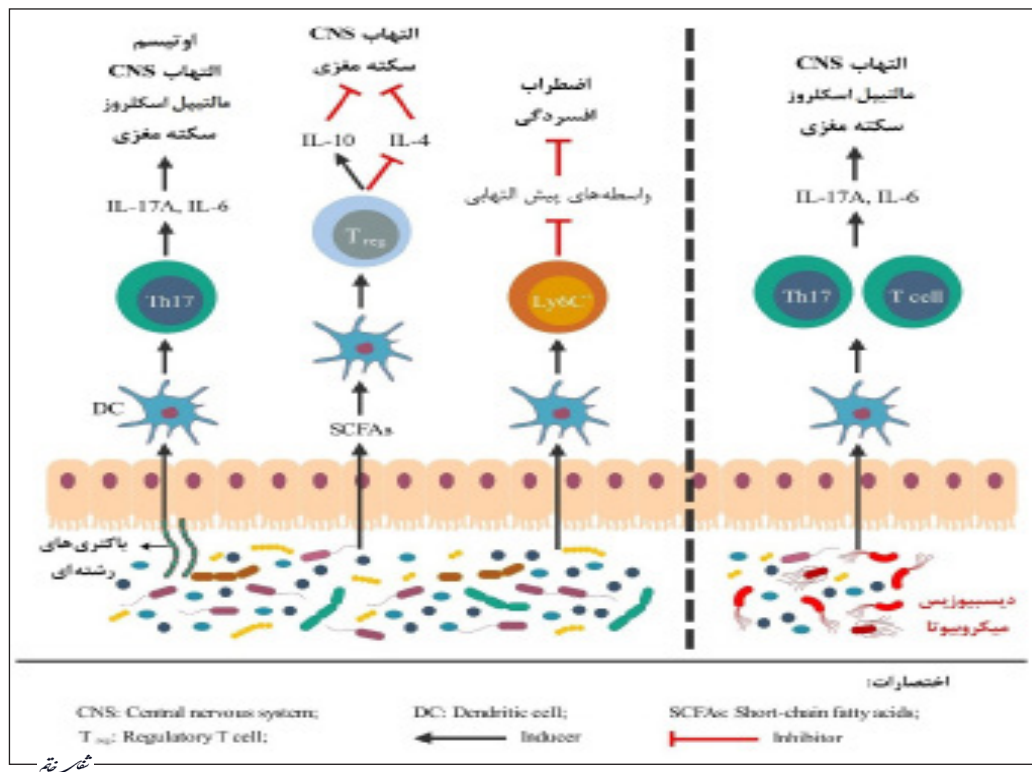
<sup>43</sup> Microglia



۱۷ (Th17) <sup>۵۰</sup> موجب تولید اینترلوکین-17A (IL-17A) <sup>۵۱</sup> می‌شوند (تصویر ۳) - (۸۱). IL-17A می‌تواند با تحریک تولید IL-6 موجب التهاب دستگاه عصبی مرکزی و ایجاد بیماری‌های خودایمنی مانند مالتیپل اسکلروز شود (تصویر ۳). دیسبیوزیس میکروبیوتای روده می‌تواند تولید IL-6 و IL-17A را به وسیله Th17 تحریک کند و موجب اختلال‌های رفتار اجتماعی مانند اوتیسم شود. دیسبیوزیس میکروبیوتا نیز می‌تواند موجب فعال شدن سلول‌های T و تولید IL-17A و ایجاد آسیب به سیستم عصبی مرکزی و حتی سکتة مغزی شود (تصویر ۳). اسیدهای چرب زنجیره کوتاه تولید شده توسط میکروبیوتای روده با فعالسازی سلول‌های T تنظیم کننده و تولید IL-10، موجب کاهش التهاب سیستم عصبی مرکزی می‌شوند. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه همچنین می‌توانند با فعالسازی سلول‌های T تنظیم کننده، موجب سرکوب Th2 و کاهش IL-4 و در نتیجه جلوگیری از سکتة مغزی شوند (تصویر ۳). برخی از میکروبیوتاهای روده مانند گونه‌های *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* می‌توانند از طریق مونوسیت‌های Ly6C<sup>+</sup> موجب عصب‌زایی شوند (تصویر ۳). این باکتری‌ها با سرکوب واسطه‌های پیش التهابی در دستگاه ایمنی موجب بهبود و کنترل اضطراب، استرس و افسردگی می‌شوند (۸۲).

(۷۹). آستروسیت‌ها غالب‌ترین سلول‌های گلیال مغز هستند. آستروسیت‌ها تنظیم کننده یکپارچگی سد خونی-مغزی، حمل و نقل مواد مغذی و تعادل گرا دیان یونی هستند (۷۹، ۸۰). آستروسیت‌ها به عنوان سلول‌های ایمنی نیز عمل می‌کنند که دارای گیرنده‌های تشخیص الگو برای شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با میکروب‌ها <sup>۴۵</sup> هستند (۷۹). آستروسیت‌ها پاسخ ایمنی را از طریق تولید سایتوکین و ارائه آنتی‌ژن را از طریق مجموعه سازگاری بافتی اصلی <sup>۴۶</sup> تنظیم می‌کنند (۷۹، ۸۰). میکروبیوتای روده از طریق متابولیت‌های خود و گیرنده‌های آریل هیدروکربن <sup>۴۷</sup> فعالیت آستروسیت‌ها را تنظیم می‌کند. متابولیت‌های میکروبی حاصل از تریپتوفان مانند اندول ۳-آلدهید <sup>۴۸</sup> و اندول ۳-پروپیونیک <sup>۴۹</sup> اسید <sup>۴۹</sup> موجب فعال شدن گیرنده‌های آریل هیدروکربن می‌شوند. فعالیت آستروسیت‌ها و گیرنده‌های آریل هیدروکربن باعث کاهش فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین-۶ و تومور نکروزیس فاکتور می‌شوند. *Lactobacillus reuteri* موجب تولید اندول ۳-آلدهید از تریپتوفان و تنظیم فعالیت آستروسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۸۱).

باکتری‌های رشته‌ای روده با تحریک سلول‌های T کمکی



تصویر ۳- تأثیر میکروبیوتای روده بر مغز و رفتار از طریق سیستم ایمنی.

<sup>44</sup> Astrocyte

<sup>45</sup> Microbe-associated molecular patterns

<sup>46</sup> Major histocompatibility complex II

<sup>47</sup> Aryl hydrocarbon receptor

<sup>48</sup> Indole-3-aldehyde

<sup>49</sup> Indole-3-propionic acid

<sup>50</sup> T helper 17

<sup>51</sup> Interleukin 17A

## نتیجه‌گیری

از طریق متابولیت‌های خود و سیستم ایمنی (با سرکوب تولید IL-6، IL-4 و تحریک تولید IL-10)، نقش تنظیمی بر عملکرد مغز و رفتار دارد.

به نظر می‌رسد میکروبیوتای روده پتانسیل لازم برای درمان بسیاری از بیماری‌های سیستم عصبی را دارا است. مصرف پروبیوتیک‌های طراحی شده برای بیماران عصبی و تغذیه مناسب برای جلوگیری و درمان بیماری عصبی مهم است. امید می‌رود میکروبیوتای روده بتواند به‌تنهایی در درمان بیماری‌هایی مانند مالتیپل اسکلروز، اسکیزوفرنی، اوتیسم، آلزایمر، پارکینسون، دیابت، فشارخون و حتی پیشگیری از سکتة مغزی مؤثر واقع شود.

## تشکر و قدردانی

از مشاوره جناب آقای دکتر عباس اخوان سپهی و خانم مهدیه بهاروند نهایت تشکر را داریم.

ارتباط بین مغز و روده یک ارتباط دوطرفه است. همان‌طور که مغز عملکرد روده را تنظیم می‌کند، میکروبیوتای روده نیز می‌تواند بر کارکرد مغز تأثیرگذار باشد. میکروبیوتای روده با تولید متابولیت‌های مختلف و تحریک تولید هورمون‌های مختلف و در نتیجه اثر بر هیپوتالاموس، آمیگدال و هیپوکامپ، بسیاری از اعمال و رفتار انسان را تنظیم می‌کند. تریپتوفان تولید شده توسط میکروبیوتای روده نقش عمده‌ای در تولید سروتونین و در نهایت، بهبود رفتار اجتماعی، استرس، اضطراب و افسردگی دارد. تریپتوفان همچنین با تنظیم احساس سیری، نقش بسزایی در چاقی دارد. دیسبیوزیس میکروبیوتا (ناشی از استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها و بیماری‌های روحی-روانی)، می‌تواند عاملی مهم در تغییر عملکرد مغز و رفتار انسان باشد. میکروبیوتای روده

## منابع

- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489(7415): 220-30.
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017; 474(11): 1823-36.
- Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011; 6(3): 209-40.
- Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016; 535(7610): 65-74.
- Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8(4): 435-54.
- Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The Impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. in: lyte m, cryan jf, editors. *microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 373-403.
- Putignani L, Del Chierico F, Petrucca A, Vernocchi P, Dallapiccola B. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatr Res*. 2014; 76(1): 2-10.
- Neufeld KA, Foster JA. Effects of gut microbiota on the brain: implications for psychiatry. *J Psychiatry Neurosci*. 2009; 34(3): 230-1.
- Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017; 7: 124-36.
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28(2): 203-9.
- Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014; 34(46): 15490-6.
- Sharon G, Segal D, Ringo JM, Hefetz A, Zilber-Rosenberg I, Rosenberg E. Commensal bacteria play a role in mating preference of drosophila melanogaster. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(46): 20051-6.
- Daisley BA, Trinder M, McDowell TW, Welle H, Dube JS, Ali SN, et al. Neonicotinoid-induced pathogen susceptibility is mitigated by *Lactobacillus plantarum* immune stimulation in a drosophila melanogaster model. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 2703. doi: 10.1038/s41598-017-02806-w.
- Storelli G, Defaye A, Erkosar B, Hols P, Royet J, Leulier F. *Lactobacillus plantarum* promotes *Drosophila* systemic growth by modulating hormonal signals through TOR-dependent nutrient sensing. *Cell Metab*. 2011; 14(3): 403-14.
- Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017; 5(1): 24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1.
- Li Q, Han Y, Dy ABC, Hagerman RJ. The gut

- microbiota and autism spectrum disorders. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11: 120. doi: 10.3389/fncel.2017.00120.
17. Mu C, Yang Y, Zhu W. Gut microbiota: the brain peacekeeper. *Front Microbiol.* 2016; 7: 345. doi: 10.3389/fmicb.2016.00345.
18. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13(10): 701-12.
19. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114(40): 10719-24.
20. Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ, Novotna M, Soldan MMP, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep.* 2016; 6: 28484. doi: 10.1038/srep28484.
21. Tremlett H, Waubant E. The multiple sclerosis microbiome? *Ann Transl Med.* 2017; 5(3): 53. doi: 10.21037/atm.2017.01.63.
22. Hindson J. Multiple sclerosis: A possible link between multiple sclerosis and gut microbiota. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13(12): 705. doi: 10.1038/nrneurol.2017.142.
23. Tognini P. Gut Microbiota: A potential regulator of neurodevelopment. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11: 25. doi: 10.3389/fncel.2017.00025.
24. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr.* 2016; 13: 43. doi: 10.1186/s12970-016-0155-6.
25. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37(11): 1885-95.
26. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci.* 2016; 39(11): 763-81.
27. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015; 17(5): 565-76.
28. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013; 144(7): 1394-401.
29. Liu X, Cao S, Zhang X. Modulation of gut microbiota-brain axis by probiotics, prebiotics, and diet. *J Agric Food Chem.* 2015; 63(36): 7885-95.
30. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress.* 2016; 4: 23-33.
31. Dinan TG, Cryan JF. Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis - mood, metabolism and behaviour. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(2): 69-70.
32. Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes (Lond).* 2015; 39(9): 1331-8.
33. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014; 5: 3611. doi: 10.1038/ncomms4611.
34. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 817: 195-219.
35. Greiner TU, Backhed F. Microbial regulation of GLP-1 and L-cell biology. *Mol Metab.* 2016; 5(9): 753-8.
36. Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. The microbiome and host behavior. *Annu Rev Neurosci.* 2017; 40: 21-49.
37. O'Mahony SM, Tramullas M, Fitzgerald P, Cryan JF. Rodent models of colorectal distension. *Curr Protoc Neurosci.* 2012; 9(9): 40. doi: 10.1002/0471142301.ns0940s61.
38. Umbrello G, Esposito S. Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics. *J Transl Med.* 2016; 14(1): 298. doi: 10.1186/s12967-016-1058-7.
39. Bray N. Gut-brain communication: Making friends with microbes. *Nat Rev Neurosci.* 2016; 17(9): 533. doi: 10.1038/nrn.2016.93.
40. De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, Deng Y, Park AJ, Green W, et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun.* 2015; 6: 7735. doi: 10.1038/ncomms8735.
41. 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.

42. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012; 64(2): 238-58.
43. Prinsloo S, Lyle RR. The microbiome, gut-brain-axis, and implications for brain health. *NeuroRegulation.* 2015; 2(4): 158-61.
44. Montiel-Castro AJ, Gonzalez-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-Lopez G. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci.* 2013; 7: 70. doi: 10.3389/fnint.2013.00070.
45. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides.* 2012; 46(6): 261-74.
46. Hyland NP, Cryan JF. Microbe-host interactions: influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Dev Biol.* 2016; 417(2): 182-7.
47. Michel L, Prat A. One more role for the gut: microbiota and blood brain barrier. *Ann Transl Med.* 2016; 4(1): 15. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.16.
48. Schroeder BO, Backhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med.* 2016; 22(10): 1079-89.
49. Malinova TS, Dijkstra CD, de Vries HE. Serotonin: a mediator of the gut-brain axis in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24(9): 1144-50.
50. Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients.* 2016; 8(1). doi: 10.3390/nu8010056.
51. Neuman H, Debelius JW, Knight R, Koren O. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev.* 2015; 39(4): 509-21.
52. Norris V, Molina F, Gewirtz AT. Hypothesis: bacteria control host appetites. *J Bacteriol.* 2013; 195(3): 411-6.
53. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, et al. Neurotransmitters: the critical modulators regulating gut-brain axis. *J Cell Physiol.* 2017; 232(9): 2359-72.
54. Dinan TG, Cryan JF. Microbes, immunity, and behavior: psychoneuroimmunology meets the microbiome. *Neuropsychopharmacology.* 2016; 42(1): 178-92.
55. Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermanic P, Donia MS, Zimmermann M, Taketani M, et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe.* 2014; 16(4): 495-503.
56. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015; 161(2): 264-76.
57. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res.* 2015; 63: 1-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.
58. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food.* 2014; 17(12): 1261-72.
59. Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011; 7(1): 9-13.
60. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology.* 2017; 112(Pt B): 399-412.
61. Braidly N, Grant R. Kynurenine pathway metabolism and neuroinflammatory disease. *Neural Regen Res.* 2017; 12(1): 39-42.
62. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapy? *Expert Rev Neurother.* 2015; 15(7): 719-21.
63. Ressler KJ. Amygdala activity, fear, and anxiety: modulation by stress. *Biol Psychiatry.* 2010; 67(12): 1117-9.
64. Leung K, Thuret S. Gut microbiota: a modulator of brain plasticity and cognitive function in ageing. *Healthcare (Basel).* 2015; 3(4): 898-916.
65. Chen JJ, Zeng BH, Li WW, Zhou CJ, Fan SH, Cheng K, et al. Effects of gut microbiota on the microRNA and mRNA expression in the hippocampus of mice. *Behav Brain Res.* 2017; 322(Pt A): 34-41.
66. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26(1): 78-91.
67. Frohlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, Reichmann F, Jacan A, Wagner B, et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behav Immun.* 2016; 56: 140-55.
68. Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation

- of resistances. *Front Microbiol.* 2015; 6: 1543. doi: 10.3389/fmicb.2015.01543.
69. Amraei S, Hashemi Karouei SM, Babakhani S, Kazemi MJ. Serotyping and antibiotic susceptibility pattern of common bacterial uropathogens in urinary tract infections in koohdasht, lorestan province. *Int J Enteric Pathog.* 2016; 4(2): e34824.
70. Babakhani S, Shokri S, Baharvand M. Antibiotic resistance pattern of *Klebsiella pneumoniae* isolated from nosocomial infections in Aleshtar hospital, Lorestan province. *Report of Health Care.* 2015; 1(2): 55-9.
71. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal Pathways for microbiome-brain-gut axis communication. in: lyte m, cryan jf, editors. *microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease.* New York, NY: Springer New York; 2014. p. 115-33.
72. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res.* 2017; 179: 223-44.
73. Alegre ML, Mannon RB, Mannon PJ. The microbiota, the immune system and the allograft. *Am J Transplant.* 2014; 14(6): 1236-48.
74. Rescigno M. Intestinal microbiota and its effects on the immune system. *Cell Microbiol.* 2014; 16(7): 1004-13.
75. Telesford K, Ochoa-Reparaz J, Kasper LH. Gut commensalism, cytokines, and central nervous system demyelination. *J Interferon Cytokine Res.* 2014; 34(8): 605-14.
76. Wang HX, Wang YP. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J (Engl).* 2016; 129(19): 2373-80.
77. Moos WH, Faller DV, Harpp DN, Kanara I, Pernokas J, Powers WR, et al. Microbiota and neurological disorders: a gut feeling. *Biores Open Access.* 2016; 5(1): 137-45.
78. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Prinz M. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology.* 2017; 150(1): 7-15.
79. Chu H, Mazmanian SK. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol.* 2013; 14(7): 668-75.
80. Tian L, Ma L, Kaarela T, Li Z. Neuroimmune cross talk in the central nervous system and its significance for neurological diseases. *J Neuroinflammation.* 2012; 9: 155. doi: 10.1186/1742-2094-9-155.
81. Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity.* 2013; 39(2): 372-85.
82. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* 2017; 20(2): 145-55.