

مطالعه مولکولی ارتباط میکروبیوم روده با اختلال افسردگی شدید

فاطمه اربابی^۱، رضا شاپوری^۲، فخری حقی^۳، حبیب ضیغمی^۴، رضا پیرزه^۵

۱- دانشجوی دکتری تخصصی میکروبیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه و فنی مهندسی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.

۲- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه و فنی مهندسی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران. نویسنده مسئول:

RezaShapouri@yahoo.com

۳- استاد، گروه میکروبیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

۴- استاد، گروه میکروبیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

۵- بیمارستان شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۰۶

چکیده

زمینه و هدف: افسردگی یک اختلال چندوجهی در حوزه سلامت روان با یک علت‌شناسی پیچیده و باری سنگین بر دوش جهان است. تحقیقات اخیر به میکروبیوتای روده به عنوان یکی از عوامل موثر در پاتوفیزیولوژی افسردگی اشاره کرده‌اند و نقش احتمالی گونه‌های خاص باکتریایی در تأثیرگذاری بر خلق‌وخو و عملکرد شناختی را برجسته ساخته‌اند.

مواد و روشها: در این مطالعه، ما به بررسی حضور، تعداد نسخه‌ها و مقادیر Ct گونه‌های باکتریایی انتخابی در نمونه‌های مدفوع بیماران افسرده (n=50) و افراد سالم (n=50) پرداختیم. یافته‌های ما تفاوت‌های قابل توجهی در فراوانی گونه‌های فوزوباکتریوم، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم، شاخه باکترئیدها، شاخه فیرمیکوت‌ها و اکتینوباکتریا بین دو گروه نشان داد.

نتایج: عدم تنظیم میکروبیوتای روده که با کاهش حضور باکتری‌های مفید مانند لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم تغییر در فراوانی باکتری‌های بالقوه بیماری‌زا مانند فوزوباکتریوم مشخص می‌شود، ممکن است در پیشرفت یا تشدید افسردگی نقش داشته باشد.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها از مفهوم در حال ظهور محور روده-مغز و نقش آن در سلامت روان حمایت می‌کنند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای درک بهتر مکانیسم‌های پسین و بررسی پتانسیل درمانی مداخلات هدفمند بر میکروبیوتا برای افسردگی مورد نیاز است. درک تعاملات پیچیده بین میکروبیوتای روده و افسردگی می‌تواند راه را برای راهبردهای درمانی نوین و رویکردهای شخصی در مراقبت‌های بهداشت روان باز کند.

کلمات کلیدی: میکروبیوم، افسردگی شدید، فوزوباکتریوم، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم، اکتینوباکتریا

مقدمه

افسردگی یک اختلال پیچیده در حوزه سلامت روان است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد و باعث ایجاد ناراحتی شدید و اختلال در عملکرد روزانه می‌شود (۱). علت‌شناسی آن ریشه در عوامل چندگانه‌ای دارد که شامل عوامل ژنتیکی، محیطی و نوروبیولوژیکی می‌شوند (۲). درک مکانیسم‌های دخیل در وقوع و توسعه افسردگی برای مداخلات مؤثر بسیار حائز اهمیت است. اخیراً، مطالعات جدیدی جهت بررسی نقش احتمالی میکروبیوتای روده در خصوص افسردگی انجام شده است (۳). میکروبیوتای روده به مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها، از جمله باکتری‌ها، که در بدن انسان زندگی می‌کنند و با آن تعامل دارند، اشاره دارد (۴). این میکروارگانیسم‌ها می‌توانند طیف متفاوتی از اثرات مفید تا بیماری‌زا را داشته باشند (۵). میکروبیوتای روده به حدی مهم و در عملکرد میزبان ادغام شده است که اغلب به عنوان "عضوی نادیده گرفته شده" شناخته می‌شود (۶). مطالعات متعددی، رابطه بین میکروبیوتای روده و افسردگی را نشان داده‌اند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که عدم تعادل میکروبیوتای روده در موش‌ها می‌تواند به رفتارهای مشابه افسردگی، تغییر در انتقال پیام نورون‌ها در هیپوکامپ، و افزایش سطح سروتونین منجر شود (۷). همچنین مطالعات نشان می‌دهد که انتقال میکروبیوتای روده از انسان‌های مبتلا به افسردگی به جوندگان بدون میکروبیوتا یا دارای میکروبیوتای کاهش یافته می‌تواند منجر به ایجاد فنوتیپ مشابه افسردگی در این جوندگان شود (۸). علاوه بر این، مطالعات انسانی نشان داده‌اند که بین عدم تعادل میکروبیوتا و ناهنجاری‌های رفتاری در اختلالات

عصبی-تکاملی ارتباط وجود دارد (۹). ارتباط بین میکروبیوتای روده، افسردگی و اضطراب پیچیده و دوطرفه است (۱۰). الگوی تغذیه‌ای ناسالم با افزایش خطر ابتلا به افسردگی یا اضطراب مرتبط بوده، در حالی که یک الگوی تغذیه‌ای سالم ممکن است این خطر را کاهش دهد (۱۱). تحقیقات جدید نشان می‌دهند که مداخلات غذایی می‌توانند به پیشگیری یا به عنوان درمان‌های جایگزین یا مکمل برای افسردگی و اضطراب کمک کنند (۱۲). میکروبیوتای روده به شدت تحت تأثیر رژیم غذایی قرار دارد و شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند این امر با عملکرد مغز و رفتار از طریق محور میکروبیوم روده-مغز مرتبط است (۱۳). این محور نقش کلیدی در تنظیم عملکرد مغز دارد (۱۴). یک مطالعه اخیر نشان داده است که ۱۳ نوع باکتری موجود در روده با علائم افسردگی مرتبط هستند (۱۵). این باکتری‌ها در تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین و گلوتامات که با افسردگی مرتبط هستند، دخیل هستند (۱۶). یک مطالعه داده‌های بیش از ۱۰۰۰ شرکت‌کننده را بررسی کرده و عوامل سبک زندگی و استفاده از داروها را مورد بررسی قرار داده‌اند. یافته‌ها نشان می‌دهند که میکروبیوتای روده ممکن است در افسردگی نقش داشته باشد و می‌تواند منجر به پیشرفت درمان‌های نوین شود (۱۷). *لاکتوباسیلوس* و *بیفیدوباکتریوم* دو جنس غالب از باکتری‌های مفید هستند که به حفظ پایداری روده کمک کرده و در سلامت روانی نقش دارند (۱۸). این سویه‌های پروبیوتیک به تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی و متابولیت‌هایی که می‌توانند بر عملکرد مغز و تنظیم خلق‌وخو تأثیر بگذارند، شناخته شده‌اند (۱۹). *اکتینوباکتریوم*، *فوسوباکتریوم*، *فرمیکوتس*، و *باکترئیدها* از دیگر گروه‌های باکتری

این مطالعه موردی - شاهدهی مورد تایید کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان (IR.IAU.Z.REC.1401.056) قرار گرفت. افراد مورد مطالعه شامل ۵۰ فرد مبتلا به افسردگی حاد و ۵۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل بود. بیماران مبتلا به افسردگی حاد به صورت تصادفی از کلینیک روانشناسی بیمارستان شهید بهشتی شهر زنجان تحت نظارت یک روانپزشک و گروه کنترل از داوطلبان سالم انتخاب شدند. انتخاب بیماران مبتلا به افسردگی حاد بر اساس معیارهای موجود در راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM-5) صورت گرفت. معیارهای ورود به گروه شامل تشخیص اختلال افسردگی حاد بر اساس مصاحبه بالینی توسط روانپزشک بود. افراد دارای سابقه سایر اختلالات روانپزشکی یا بیماری‌های همراه که ممکن است به‌طور قابل‌توجهی بر ترکیب میکروبیوتای روده تأثیر بگذارد، از مطالعه حذف شدند. این معیارهای حذف شامل درمان با آنتی‌بیوتیک، پری‌بیوتیک یا پروبیوتیک در یک ماه گذشته، بارداری و شیردهی، سابقه اسهال حاد یا مزمن در یک ماه قبل از مطالعه و بیماری‌های التهابی حاد یا مزمن یا بیماری‌های عفونی بودند. گروه کنترل از افرادی بدون هیچ سابقه‌ای از اختلالات روانپزشکی یا علائم فعلی افسردگی تشکیل شد. اطلاعات دموگرافیک شامل جنسیت، سن، سیگار کشیدن، مصرف الکل، قد و وزن با استفاده از یک پرسشنامه ساخته‌شده از همه شرکت‌کنندگان جمع‌آوری شد. رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان اخذ گردید و رعایت دقیق دستورالعمل‌های اخلاقی شامل حفظ حریم خصوصی، محرمانه بودن و شرکت داوطلبانه در طول مطالعه تضمین شد.

مهم در میکروبیوتای روده هستند و نقش‌های احتمالی آن‌ها در افسردگی همچنان در حال بررسی است .
(20)

در یک مطالعه ترکیب و تنوع باکتری‌ها بین افراد سالم و افسرده تفاوت قابل توجهی نشان داد، به طوری که گروه افسرده عمدتاً باکتری‌های فرمیکوتس، باکترئوئیدها و اکتینوباکتریا را در روده داشتند. این امر نشان‌دهنده این است که عدم تعادل محتوای باکتریایی روده می‌تواند رفتار میزبان را تغییر دهد (۲۱). محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال نیز تنوع میکروبی و قابلیت تغذیه‌ای میکروبیوم را متابولیزه می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی مستعد افسردگی هستند. بدتر شدن شرایط بیماری التهابی روده با دوره‌های مکرر علائم افسردگی همراه است. نظریه این است که از بین رفتن تنظیم مسیرهای دخیل در محور روده-مغز با این پدیده مرتبط است (21).

در حالی که مطالعات قبلی رویکردهای ارزشمندی را در مورد ارتباط بین باکتری‌های روده و افسردگی فراهم کرده‌اند، همچنان نیاز به تحقیقات بیشتر برای درک کامل این رابطه پیچیده وجود دارد. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی باکتری‌های لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم، اکتینوباکتریا، فوزوباکتریوم، فرمیکوت‌ها و باکترئوئیدها در نمونه‌های مدفوع جمع‌آوری شده از بیماران مبتلا به افسردگی و افراد سالم انجام می‌شود. با استفاده از تکنیک‌های مولکولی پیشرفته، قصد داریم فراوانی و تنوع این دسته‌های خاص باکتریایی را در زمینه افسردگی مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

مجموعه نمونه

جمع‌آوری نمونه‌های مدفوع

نمونه‌های مدفوع از هر شرکت‌کننده با استفاده از ظروف استریل جمع‌آوری مدفوع جمع‌آوری شد. به شرکت‌کنندگان دستورالعمل‌های واضحی در مورد روش صحیح جمع‌آوری نمونه مدفوع ارائه شد. نمونه‌ها در صبح جمع‌آوری شدند تا تغییرات مربوط به نوسانات روزانه در ترکیب میکروبیوتای روده به حداقل برسد. نمونه‌های مدفوع بلافاصله به آزمایشگاه میکروبیولوژی در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد منتقل شده و تا زمان تجزیه و تحلیل بیشتر در دمای -۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

استخراج DNA ژنومی

استخراج کامل DNA از ۲۰۰ میلی‌گرم نمونه‌های مدفوع با استفاده از کیت استخراج DNA مدفوع Molecular Biological System (MBST) Transfer، مطابق با دستورالعمل‌های تولیدکننده انجام شد. غلظت و خلوص DNA استخراج‌شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر NanoDrop ویلمینگتون، در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰/۲۶۰ نانومتر به ترتیب ارزیابی شد. تمام DNA های استخراج‌شده تا زمان تجزیه و تحلیل بیشتر در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

آنالیز PCR و Real-time PCR

نمونه‌های مدفوع گرفته‌شده از بیماران مبتلا به افسردگی و افراد سالم برای بررسی تنوع باکتریایی با استفاده از روش Real-time PCR تحلیل شدند. پرایمرهای اختصاصی، ژن‌های S16 ریبوزومی RNA را هدف قرار دادند و گروه‌های باکتریایی مختلف از جمله فوزوباکتریوم، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم، شاخه باکترئیدها، شاخه فیرمیکوت‌ها و اکتینوباکتریا را شناسایی کردند (جدول ۱). اختصاصیت این

پرایمرها با استفاده از پایگاه داده NCBI BLAST تایید شد. سنتز این پرایمرها به شرکت Metabion واگذار شد. علاوه بر این، توالی ژن S16 ریبوزومی RNA حفاظت‌شده که در تمام باکتری‌ها مشترک است، به‌عنوان کنترل داخلی در طول qPCR استفاده شد. صحت پرایمرها در ابتدا از طریق PCR معمولی و الکتروفورز ژل آگاروز تایید شد. Real time PCR تحت شرایط استاندارد با یک ترکیب واکنش ۲۰ میکرولیتری حاوی RealQ Plus 2x Master Mix Green High ROX™، پرایمرهای اختصاصی و ۵۰ نانوگرم DNA استخراج‌شده انجام شد. آزمایش‌ها در نمونه‌های تکراری با استفاده از سیستم Real-Time PCR StepOnePlus™ شرکت Applied Biosystems انجام و مقادیر میانگین استخراج شدند. برنامه تکثیر شامل ۴۰ سیکل تحت شرایط مشخص بود.

تحلیل منحنی ذوب برای تایید صحت تکثیر در هر اجرای Real-Time PCR استفاده شد. غلظت‌های باکتریایی در نمونه‌ها با استفاده از مقایسه مقدار Ct با منحنی‌های استاندارد با استفاده از رقت‌های ۱۰ برابری DNA ژنومی /شرشیاکلی ATCC25922 محاسبه شد. نمونه‌هایی که قبل از مقدار Ct³⁵ سیگنال فلورسانس نداشتند، منفی تلقی شدند. مقدار کمی نسبی با استفاده از روش $2^{-\Delta Ct}$ تعیین شد که یک تفاوت نسبی به صورت فازی در مقایسه با ژن مرجع ارائه می‌دهد و امکان ارزیابی جامع تنوع باکتریایی در نمونه‌های مدفوع بیماران افسرده و افراد سالم را فراهم می‌کند.

نتایج

نتایج ویژگی‌های جمعیت‌شناختی بین بیماران مبتلا به افسردگی و گروه کنترل سالم

شاخص توده بدنی (BMI) ، افراد افسرده دارای میانگین BMI ۲۵/۱ کیلوگرم بر متر مربع بودند که بالاتر از میانگین BMI ۲۳/۸ کیلوگرم بر متر مربع در گروه کنترل سالم بود ($p=0/035$). قابل توجه است که هیچ موردی از بیماری عفونی، مصرف الکل، مصرف آنتی‌بیوتیک، مصرف پروبیوتیک یا مصرف داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در هیچ‌یک از گروه‌ها گزارش نشد. نتایج در جدول (۲) خلاصه شده‌اند.

توزیع جنسیت بین بیماران و افراد سالم تفاوت معناداری نداشت، به طوری که ۴۲٪ از افراد مبتلا به افسردگی مرد بودند در مقایسه با ۵۴٪ در گروه کنترل سالم ($p=0/11$). به طور مشابه، تفاوت معناداری در توزیع زنان نیز مشاهده نشد (۵۸٪ در گروه افسرده و ۴۶٪ در گروه سالم ($p=0/62$)). میانگین سن شرکت‌کنندگان افسرده ۴۳/۱ سال بود که به طور معناداری بالاتر از میانگین سن ۳۶/۵ سال در گروه کنترل سالم بود ($p=0/001$). از نظر

جدول ۱ | توالی پرایمرهای استفاده شده در مطالعه

عامل بیماریزا	ژن مورد مطالعه	توالی پرایمر	اندازه محصول	دمای اتصال
بیفیدوباکتریوم	<i>s rRNA 16</i>	CGCGTCYGGTGTGAAAG CCCCACATCCAGCATCCA	۲۴۴	۶۰
لاکتوباسیلوس	<i>s rRNA 16</i>	GAGGCAGCAGTAGGGAATCTTC GGCCAGTTACTACCTCTATCCTTCTTC	۱۲۶	۶۰
اکتینوباکتریبا	<i>s rRNA 16</i>	TACGGCCGCAAGGCTA TCRTCCCCACCTTCCTCCG	۱۷۰	۶۰
فوزوباکتریوم	<i>s rRNA 16</i>	CCCAAGCAAACGCGATAAGT GCGTTGCGTCGAATTA AAC	۱۱۷	۵۸
شاخه فیرمیکوت‌ها	<i>s rRNA 16</i>	TGAAACTYAAAGGAATTGACG ACCATGCACCACCTGTC	۲۰۰	۶۰
شاخه باکترئوئیدها	<i>s rRNA 16</i>	CRAACAGGATTAGATACCCT GGTAAGGTTCTCGCGTAT	۲۴۰	۶۰
یونیورسال	<i>s rRNA 16</i>	AAACTCAAAGAATTGACGG CTCACRRACGAGCTGAC	۱۸۰	۶۰

نشان داد، هرچند این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/245$). در همین حال، شاخه فیرمیکوت‌ها تفاوت آماری معناداری نشان داد ($p=0/004$)، با حضور کامل در گروه افسرده در مقایسه با گروه کنترل که در آن باکتری شناسایی نشد. همچنین، شاخه اکتینوباکتریبا نیز تفاوتی در

این تحقیق به ارزیابی حضور باکتری‌ها، تعداد نسخه‌ها و مقادیر Ct در بیماران افسرده (۵۰ نفر) و گروه کنترل (۵۰ نفر) متمرکز شد. نتایج نشان داد که سطح حضور در میان گونه‌های مختلف باکتری متفاوت است. به عنوان مثال، در گروه افسرده، شاخه باکترئوئیدها حضور کمی بالاتر نسبت به گروه کنترل

معناداری در مقادیر Ct نشان دادند (به ترتیب $p=0/005$ و $p=0/003$). در گروه افسرده، مقادیر Ct برای این شاخه‌ها پایین‌تر از گروه کنترل بود، که نشان‌دهنده غلظت بالاتر DNA باکتریایی در گروه افسرده است.

حضور بین گروه‌ها نشان داد ($p=0/044$) که در گروه افسرده بیشتر بود. مقادیر Ct گونه‌های مختلف باکتری تفاوت معناداری بین گروه‌ها نشان داد. قابل توجه است که شاخه‌های باکترئئیدها و فیرمیکوتها تفاوت آماری

جدول ۲ ویژگی‌های جمعیتی و پارامترهای شرکت‌کنندگان

متغیر		گروه بیماران (n=۵۰)	گروه سالم (کنترل) (n=۵۰)	مقدار P
جنس (%)	مرد	۲۱(۴۲)	۲۹(۵۸)	۰/۱۱۰
	زن	۲۹(۵۸)	۲۱(۴۲)	۰/۰۰۱
سن (سال)		۴۳/۱±۱۰/۴	۳۶/۵±۷/۸	۰/۳۵
شاخص توده بدنی* (کیلوگرم/مترمربع)		۲۵.۱(۳.۳)	۲۳.۸(۲.۲)	-
بیماری‌های عفونی (%)		۰	۰	-
مصرف الکل تعداد(%)		۰	۰	-
مصرف آنتی بیوتیک‌ها(%)		۰	۰	-
مصرف پروبیوتیک تعداد(%)		۰	۰	-
مصرف داروی سرکوب‌کننده ایمنی تعداد(%)		۰	۰	-

دادند ($p=0/001$). این امر نشان‌دهنده غلظت بالاتر DNA این گونه‌های باکتریایی در گروه افسرده است. اندازه‌گیری باکتری‌های روده در بیماران افسرده و گروه کنترل

تعداد نسخه‌های لگاریتمی DNA در هر میلی‌لیتر برای گونه‌های مختلف باکتری نیز روندهای متمایزی را نشان داد. به‌ویژه، شاخه‌های باکترئئیدها و لاکتوباسیلوس تعداد نسخه‌های به‌طور معناداری بالاتری در بیماران افسرده نسبت به گروه کنترل نشان

اختلاف نسبی در باکترئوئیدها در گروه افسرده (0.35726 ± 0.21155 ; $p=0.02$) اندکی بیشتر بود.

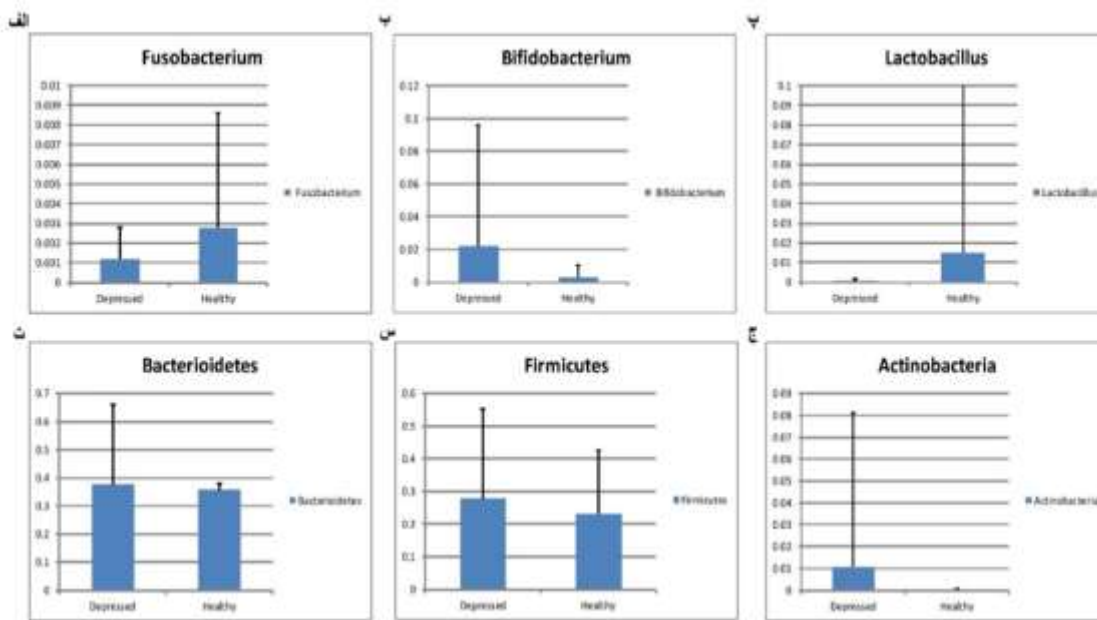
از طرف دیگر، اختلاف نسبی در فیرمیکوتها در گروه افسرده (0.27746 ± 0.27590) به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل (0.23182 ± 0.19448 ; $p=0.002$) بود (شکل ۲-س). در نهایت، اختلاف نسبی در گونه‌های اکتینوباکتیریا در گروه افسرده (0.07063 ± 0.1075) به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل (0.00023 ± 0.00049 ; $p=0.047$) بود.

این یافته‌ها نشان‌دهنده تفاوت‌های معنی دار در فراوانی برخی باکتری‌های روده بین بیماران افسرده و افراد گروه کنترل است که احتمالاً به وجود دیسبیوزیس در ترکیب میکروبیوتای روده مرتبط با افسردگی اشاره می‌کنند.

اندازه‌گیری باکتری‌های روده در بیماران افسرده ($n=50$) و افراد گروه کنترل ($n=50$) با استفاده از روش $2^{-\Delta Ct}$ تجزیه و تحلیل شد و اختلافات نسبی به صورت تفاوت‌های چندگانه نسبت به ژن مرجع بیان شد. مقادیر میانگین \pm انحراف معیار برای هر گونه باکتری در دو گروه ارائه شده است. (شکل ۱)

در گروه افسرده، اختلاف نسبی در گونه‌های فوزوباکتریوم برابر با 0.011 ± 0.0161 بود که به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل (0.00277 ± 0.00585 ; $p=0.007$) بود (شکل ۲-الف). به همین ترتیب، گونه‌های بیفیدوباکتریوم در گروه کنترل (0.0776 ± 0.0292) نسبت به گروه افسرده (0.02202 ± 0.07377 ; $p=0.001$) اختلاف نسبی به طور معنی داری بیشتری داشتند.

اختلاف نسبی در گونه‌های لاکتوباسیلوس در گروه افسرده (0.0044 ± 0.0144) به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل (0.01495 ± 0.08786 ; $p=0.025$) بود (شکل ۲-پ). در تحلیل سطح فیلوم،



شکل ۱ - کمیت باکتری‌های روده در افراد افسرده و کنترل

بحث

افسردگی یک اختلال پیچیده سلامت روان است که با احساسات مداوم غم، از دست دادن علاقه و اختلال در عملکرد شناختی مشخص می‌شود (۲۲). علت‌شناسی افسردگی شامل عوامل مختلفی از جمله استعداد ژنتیکی، تأثیرات محیطی و تغییرات در سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی است (۲۳). در سال‌های اخیر، شواهد نوظهور نشان‌دهنده یک ارتباط بالقوه بین میکروبیوتای روده و افسردگی می‌باشد (۲۴). میکروبیوتای روده که از تریلیون‌ها میکروارگانیسم ساکن در دستگاه گوارش تشکیل شده، نقش مهمی در حفظ هموستازی میزبان ایفا می‌کند و به نظر می‌رسد که از طریق محور روده-مغز بر عملکرد مغز و رفتار تأثیر می‌گذارد (۲۵). چندین مطالعه به بررسی همبستگی بین ترکیب میکروبیوتای روده و افسردگی پرداخته‌اند و نقش بالقوه گونه‌های باکتریایی خاص را در پاتوفیزیولوژی افسردگی نشان داده‌اند. هدف از این مطالعه، مشارکت در این مجموعه رو به رشد از تحقیقات، از طریق تحلیل حضور، تعداد نسخه‌ها و مقادیر Ct گونه‌های باکتریایی انتخاب شده در بیماران افسرده و افراد گروه کنترل بود.

مطالعه ما با هدف درک بهتر از رابطه پیچیده بین میکروبیوتای روده و افسردگی انجام شده و حضور، تعداد نسخه‌ها و مقادیر Ct گونه‌های باکتریایی خاص در بیماران افسرده نسبت به گروه کنترل را بررسی می‌کند. میکروبیوتای روده به عنوان یک تنظیم‌کننده بالقوه عملکرد مغز و رفتار از طریق مکانیزم‌های مختلف شناخته شده است، از جمله: ۱- تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی که برخی باکتری‌های روده قادر به تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی یا پیش‌سازهای آن‌ها هستند که در تنظیم خلق و خو نقش دارند،

مانند سروتونین و گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA). ۲- تنظیم سیستم ایمنی، میکروبیوتای روده با سیستم ایمنی تعامل دارد و بر التهاب و پاسخ‌های ایمنی که می‌تواند بر عملکرد مغز و خلق و خو تأثیر بگذارد، اثر می‌گذارد. ۳- سنتز ترکیبات زیست‌فعال، باکتری‌های روده می‌توانند ترکیبات زیست‌فعال را تولید کنند که ممکن است بر عملکرد مغز و رفتار تأثیر بگذارند.

مطالعات پیشین شواهد قانع‌کننده‌ای ارائه کرده‌اند که نشان می‌دهند تغییرات در ترکیب میکروبیوتای روده با توسعه یا تشدید افسردگی مرتبط است. چنین یافته‌هایی فرضیه‌ای را تقویت می‌کنند که بر اساس آن، دیسبیوزیس، یا عدم تعادل در اکوسیستم میکروبی روده، می‌تواند به پاتوفیزیولوژی افسردگی کمک کند (۲۶). دیسبیوزیس می‌تواند تعادل ظریف بین میکروبیوتای روده و میزبان را بر هم بزند و منجر به تغییراتی در سیگنالینگ نوروکیماکال، پاسخ‌های ایمنی و التهاب شود، که همگی در افسردگی نقش دارند (۲۷).

در مطالعه ما، حضور و فراوانی گونه‌های باکتریایی خاص در بیماران افسرده و گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفت. قابل توجه است که تفاوت‌های معناداری در فراوانی گونه‌های فوزوباکتریوم، بیفیدوباکتریوم، لاکتوباسیلوس، شاخه باکترئوئیدها، شاخه فیرمیکوت‌ها و اکتینوباکتیریا بین دو گروه مشاهده شد. این یافته‌ها به روشنی نشان می‌دهند که احتمالاً در افسردگی، تنظیم میکروبیوتای روده دچار اختلال شده است.

گونه‌های فوزوباکتریوم، که به خاطر ارتباطشان با شرایط التهابی شناخته شده‌اند، در بیماران افسرده نسبت به گروه کنترل فراوانی کمتری داشتند (۲۸).

اکتینوباکتیریا شیوع بالاتری را در بیماران افسرده نسبت به گروه شاهد نشان داد. اگرچه نقش خاص اکتینوباکتیریا در افسردگی هنوز به خوبی شناخته نشده است، این یافته مستلزم تحقیقات بیشتر در مورد مشارکت بالقوه این باکتری ها در پاتوفیزیولوژی افسردگی است. به طور کلی، مطالعه ما شواهد بیشتری برای ارتباط بین ترکیب میکروبیوتای روده و افسردگی ارائه می دهد. تغییرات مشاهده شده در فراوانی گونه‌های باکتریایی خاص در بیماران افسرده حاکی از یک عدم تعادل باکتریایی بالقوه است که ممکن است در بیماری زایی افسردگی نقش داشته باشد.

نتیجه گیری

یافته های ما به تحقیقات در مورد محور روده-مغز و نقش بالقوه آن در افسردگی کمک می کند. شناسایی گونه‌های باکتریایی خاص مرتبط با افسردگی، رویکردهای ارزشمندی را در مورد مکانیسم‌های بنیادین ارائه می‌کند و راهکارهایی را برای مداخلات درمانی جدید با هدف قرار دادن میکروبیوتای روده باز می‌کند. تحقیقات بیشتری برای روشن کردن واکنش های پیچیده بین میکروبیوتای روده، فیزیولوژی میزبان و سلامت روان مورد نیاز است که در نهایت منجر به بهبود استراتژی‌های پیشگیری و درمان افسردگی می‌شود

تعارض منافع

نویسندگان مقاله حاضر اعلام می‌نمایند که هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

این مشاهده حاکی از آن است که کاهش حضور گونه‌های فوزوباکتریوم ممکن است با عدم تعادل مشاهده شده در افراد افسرده مرتبط باشد. از سوی دیگر، گونه‌های بیفیدوباکتریوم، که به خاطر خواص مفیدشان شناخته شده‌اند، در بیماران افسرده کاهش فراوانی نشان دادند و این امر بیشتر از همه نشانگر برهم‌ریختگی جمعیت میکروبی در افسردگی است.

شیوع کمتر گونه‌های لاکتوباسیلوس در بیماران افسرده با تحقیقات قبلی که نقش بالقوه این جنس را در سلامت روان برجسته کرده است، مطابقت دارد. گونه‌های لاکتوباسیلوس برای اثرات پروبیوتیک و توانایی آن در تعدیل سیستم های انتقال دهنده عصبی و بهبود خلق و خو مورد مطالعه قرار گرفته است. کاهش فراوانی لاکتوباسیلوس در افسردگی ممکن است به تغییر ارتباط روده و مغز کمک کند و به طور بالقوه بر علائم افسردگی تأثیر بگذارد. در این مطالعه، ما تفاوت‌های جزئی در فراوانی باکتری‌ها و شاخه فیرمیکوت‌ها ها بین بیماران افسرده و گروه شاهد مشاهده کردیم. در حالی که اهمیت آماری برای شاخه باکترئیدها به دست نیامد، افزایش تفاوت نسبی در گروه افسرده ممکن است نشان دهنده ی اختلالات در فرآیندهای متابولیک مرتبط با افسردگی باشد. شاخه فیرمیکوت‌ها، با فراوانی بالاتر در بیماران افسرده، شامل جنس های مختلف باکتریایی است که در تنظیم انرژی و عملکرد سد روده نقش دارند. فراوانی شاخه فیرمیکوت‌ها تغییر یافته ممکن است با اختلالات متابولیکی که اغلب در افسردگی مشاهده می شود مرتبط باشد. علاوه بر این، گونه های

فهرست منابع

1. Simon NM, Saxe GN, Marmar CR. Mental health disorders related to COVID-19-related deaths. *Jama*. 2020;324(15):1493-4.
2. Lesch KP. Gene-environment interaction and the genetics of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2004;29(3):174-84.
3. Meckel KR, Kiraly DD. A potential role for the gut microbiome in substance use disorders. *Psychopharmacology*. 2019;236(5):1513-30.
4. Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life sciences*. 2018;194:111. ۹-
5. Polymenakou PN. Atmosphere: a source of pathogenic or beneficial microbes? *Atmosphere*. 2012;3(1):87-102.
6. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann A-C, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic review of gut microbiota and major depression. *Frontier in psychiatry*. 2019;10:34.
7. Rogers G, Keating DJ, Young RL, Wong M-L, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Molecular psychiatry*. 2016;21(6):738-48.
8. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of psychiatric research*. 2016;82:109-18.
9. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451-63.
10. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15:36-59.
11. Ljungberg T, Bondza E, Lethin C. Evidence of the importance of dietary habits regarding depressive symptoms and depression. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(5):1616.
12. O'Neil A, Berk M, Itsiopoulos C, Castle D, Opie R, Pizzinga J, et al. A randomised, controlled trial of a dietary intervention for adults with major depression (the "SMILES" trial): study protocol. *BMC psychiatry*. 2013;13(1):1-7.
13. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research*. 2017;179:223-44.
14. Benakis C, Martin-Gallausiaux C, Trezzi J-P, Melton P, Liesz A, Wilmes P. The microbiome-gut-brain axis in acute and chronic brain diseases. *Current opinion in neurobiology*. 2020;61:1-9.
15. Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, Zwinderman AH, Ikram MA, van Meurs JB, et al. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nature communications*. 2022;13(1):7128.
16. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders. *Clinical Microbiology Reviews*. 2022;35(1):e00338-20.
17. Berding K, Vlckova K, Marx W, Schellekens H, Stanton C, Clarke G, et al. Diet and the microbiota-gut-brain axis: sowing the seeds of good mental health. *Advances in Nutrition*. 2021;12(4):1239-85.
18. Tette F-M, Kwofie SK, Wilson MD. Therapeutic anti-depressant potential of microbial GABA produced by *Lactobacillus rhamnosus* strains for GABAergic signaling restoration and inhibition of addiction-induced HPA axis hyperactivity. *Current Issues in Molecular Biology*. 2022;44(4):1434-51.
19. Hou K, Wu Z-X, Chen X-Y, Wang J-Q, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022;7(1):135.
20. Limbana T, Khan F, Eskander N. Gut microbiome and depression: how microbes affect the way we think. *Cureus*. 2020;12(8):e0000000.
21. Schachter J, Martel J, Lin C-S, Chang C-J, Wu T-R, Lu C-C, et al. Effects of obesity on depression: a role for inflammation and the

gut microbiota. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018;69:1-8.

22. Tagariello P, Girardi P, Amore M. Depression and apathy in dementia: same syndrome or different constructs? A critical review. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2009;49(2):246-9.

23. Miguel PM, Pereira LO, Silveira PP, Meaney MJ. Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2019;61(10):1127-33.

24. Zhu X, Hu J, Deng S, Tan Y, Qiu C, Zhang M, et al. Bibliometric and visual analysis of research on the links between the gut microbiota and depression from 1999 to 2019. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;11:587670.

25. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, et al.

Microbiota medicine: Towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):1-20.

26. Anand N, Gorantla VR, Chidambaram SB. The role of gut dysbiosis in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *Cells*. 2022;12(1):54.

27. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Microbial endocrinology: The microbiota-gut-brain axis in health and disease*. 2014:373-403.

28. Yip S, Dehcheshmeh MM, McLelland DJ, Boardman WS, Saputra S, Ebrahimie E, et al. *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., and *Bacteroides* spp. dominate microbiota in the course of macropod progressive periodontal disease. *Scientific reports*. 2021;11(1):17775.



Molecular study of the association between gut microbiome and major depressive disorder

Fatemeh Arbabi¹, **Reza Shapoury**², Fakhri Haghi³, Habib Zeighami⁴, Reza Pirzeh⁵

1- PhD Student in Microbiology, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences and Engineering, Zanzan Branch, Islamic Azad University, Zanzan, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences and Engineering, Zanzan Branch, Islamic Azad University, Zanzan, Iran. Corresponding Author: RezaShapouri@yahoo.com

3- Professor, Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran.

4- Professor, Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran.

5- Shahid Beheshti Hospital, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran.

Received:2024.04.25

Accepted: 2024.10.05

Abstract

Background & Aim: Depression is a multifaceted mental health disorder with a complex etiology and a heavy burden on the world. Recent studies have implicated the gut microbiota as a contributing factor in the pathophysiology of depression and have highlighted the possible role of specific bacterial species in influencing mood and cognitive function.

Materials & Methods: In this study, we investigated the presence, number of copies, and Ct values of selected bacterial species in stool samples from depressed patients (n=50) and healthy subjects (n=50). Our findings revealed significant differences in the abundance of *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, Firmicutes, and Actinobacteria between the two groups.

Results: Dysregulation of the gut microbiota, characterized by a decrease in the presence of beneficial bacteria such as *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and changes in the abundance of potentially pathogenic bacteria such as *Fusobacterium*, may contribute to the development or exacerbation of depression.

Conclusion: These findings support the emerging concept of the gut-brain axis and its role in mental health. However, further research is needed to better understand the underlying mechanisms and to explore the therapeutic potential of targeted microbiota interventions for depression. Understanding the complex interactions between the gut microbiota and depression could pave the way for novel therapeutic strategies and personalized approaches to mental health care.

Keywords: Microbiome, Major Depression, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Actinobacteria*