

بررسی فراوانی باکتری های لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم، اکتینوباکتریا، فوزوباکتریوم، فیرمیکوت ها و

باکترئیدها در نمونه های مدفوع بیماران مبتلا به اختلال افسردگی شدید

فاطمه اربابی^۱، رضا شاپوری^۲، فخری حقی^۲، 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

(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) استاد، گروه میکروبیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

چکیده:

ضمینه و هدف: افسردگی یک اختلال چندوجهی در حوزه سلامت روان با یک علت شناسی پیچیده و باری سنگین بر دوش جهان است. تحقیقات اخیر به میکروبیوتای روده به عنوان یکی از عوامل موثر در پاتوفیزیولوژی افسردگی اشاره کرده اند و نقش احتمالی گونه های خاص باکتریایی در تأثیرگذاری بر خلق و خو و عملکرد شناختی را برجسته ساخته اند.

روش: در این مطالعه، ما به بررسی حضور، تعداد نسخه ها و مقادیر Ct گونه های باکتریایی انتخابی در نمونه های مدفوع بیماران افسرده ($n=50$) و افراد سالم ($n=50$) پرداختیم. یافته های ما تفاوت های قابل توجهی در فراوانی گونه های فوزوباکتریوم، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم، شاخه باکترئیدها، شاخه فیرمیکوت ها و اکتینوباکتریا بین دو گروه نشان داد.

یافته ها: عدم تنظیم میکروبیوتای روده که با کاهش حضور باکتری های مفید مانند لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم تغییر در فراوانی باکتری های بالقوه بیماری زا مانند فوزوباکتریوم مشخص می شود، ممکن است در پیشرفت یا تشدید افسردگی نقش داشته باشد.

نتیجه گیری: این یافته ها از مفهوم در حال ظهور محور روده-مغز و نقش آن در سلامت روان حمایت می کنند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای درک بهتر مکانیسم های 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.

کلیدواژگان: 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 نورویولوژیکی 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 کاهش‌یافته 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). اکتینوباکتریا، فوسوباکتریوم، فرمیکوتس، و باکتروئیدها از دیگر گروه‌های باکتری مهم در میکروبیوتای روده هستند و نقش‌های احتمالی آن‌ها در افسردگی همچنان در حال بررسی است (۲۰).

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، باکتروئیدها 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 مسیره‌های دخیل در محور روده-مغز با این پدیده مرتبط است (۲۱).

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، فوسوباکتریوم، فرمیکوتس ها و باکتروئیدها 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 روش ها

مجموعه نمونه

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-۵) 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 قابل توجهی 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.

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 میلی گرم نمونه‌های مدفوع با استفاده از کیت استخراج DNA مدفوع Molecular Biological System Transfer (MBST)، مطابق با دستورالعمل‌های تولیدکننده انجام شد. غلظت و خلوص DNA استخراج شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر NanoDrop و پلمینگتون، در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰/۲۶۰ نانومتر به ترتیب ارزیابی شد. تمام DNA های استخراج شده تا زمان تجزیه و تحلیل بیشتر در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

آنالیز PCR و Real-time PCR

نمونه‌های مدفوع گرفته شده 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 اکتینوباکتیریا 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 حفاظت شده که در تمام باکتری‌ها مشترک است، به عنوان 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 استخراج شده 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 Ct^{۳۵} 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.

جدول ۱ | توالی پرایمرهای استفاده شده در مطالعه

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

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 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.

جدول ۲ | ویژگی‌های جمعیتی و پارامترهای شرکت‌کنندگان

متغیر	گروه بیماران (n=۵۰)	گروه سالم (کنترل) (n=۵۰)	مقدار
-------	------------------------	-----------------------------	-------

هدف عامل بیماری زا	ژن	توالی پرایمر (۳-۵)	اندازه (bp) امپلیکون	دمای اتصال (°C)
بیفیدوباکتریوم	16S rRNA	CGCGTCYGGTGTGAAAG CCCCACATCCAGCATCCA	۲۴۴	۶۰
لاکتوباسیلوس	16S rRNA	GAGGCAGCAGTAGGGAATCTTC GGCCAGTTACTACCTCTATCCTTCTTC	۱۲۶	۶۰
اکتینوباکتیریا	16S rRNA	TACGGCCGCAAGGCTA TCRTCCCCACCTTCCTCCG	۱۷۰	۶۰
فوزوباکتریوم	16S rRNA	CCCAAGCAAACGCGATAAGT GCGTTGCGTCGAATTAAACC	۱۱۷	۵۸
شاخه فیرمیکوت‌ها	16S rRNA	TGAAACTYAAAGGAATTGACG ACCATGCACCACCTGTC	۲۰۰	۶۰
شاخه باکترئوئیدها	16S rRNA	CRAACAGGATTAGATACCCT GGTAAGGTTCTCGCGTAT	۲۴۰	۶۰
یونیورسال	16S rRNA	AAACTCAAAGKAATTGACGG CTCACRRCACGAGCTGAC	۱۸۰	۶۰

جنس (%)	۲۱(۴۲)	۲۹(۵۸)	۰/۱۱۰
مرد			
زن	۲۹(۵۸)	۲۱(۴۲)	۰,۰۰۱
سن (سال)	۴۳/۱±۱۰,۴	۳۶/۵±۷,۸	
شاخص توده بدنی* (کیلوگرم/مترمربع)	۲۵/۱(۳/۳)	۲۳,۸(۲,۲)	۰,۳۵
بیماری های عفونی (%)	۰(۰)	۰(۰)	-
مصرف الکل تعداد(%)	۰(۰)	۰(۰)	-
مصرف آنتی بیوتیک ها(%)	۰(۰)	۰(۰)	-
مصرف پروبیوتیک تعداد(%)	۰(۰)	۰(۰)	-
مصرف داروی سرکوب کننده ایمنی تعداد(%)	۰(۰)	۰(۰)	-

حضور، تعداد نسخه و مقادیر Ct باکتری ها در گروه کنترل و بیماران

این تحقیق به ارزیابی حضور باکتری ها، تعداد نسخه ها و مقادیر Ct در بیماران افسرده (۵۰ نفر) و گروه کنترل (۵۰ نفر) متمرکز شد. نتایج نشان داد که سطح حضور در میان گونه های مختلف باکتری متفاوت است. به عنوان مثال، در گروه افسرده، شاخه باکترئوئیدها حضور کمی بالاتر نسبت به گروه کنترل نشان داد، هرچند این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($p=۰/۲۴۵$). در همین حال، شاخه فیرمیکوتها تفاوت آماری معناداری نشان داد ($p=۰/۰۰۴$)، با حضور کامل در گروه افسرده در مقایسه با گروه کنترل که در آن باکتری شناسایی نشد. همچنین، شاخه اکتینوباکتیریا نیز تفاوتی در حضور بین گروه ها نشان داد ($p=۰/۰۴۴$) که در گروه افسرده بیشتر بود.

مقادیر Ct گونه های مختلف باکتری تفاوت معناداری بین گروه ها نشان داد. قابل توجه است که شاخه های باکترئوئیدها و فیرمیکوتها تفاوت آماری معناداری در مقادیر Ct نشان دادند (به ترتیب $p=۰/۰۰۵$ و $p=۰/۰۰۳$). در گروه افسرده، مقادیر Ct برای این شاخه ها پایین تر از گروه کنترل بود، که نشان دهنده غلظت بالاتر DNA باکتریایی در گروه افسرده است.

علاوه بر این، 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 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

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)

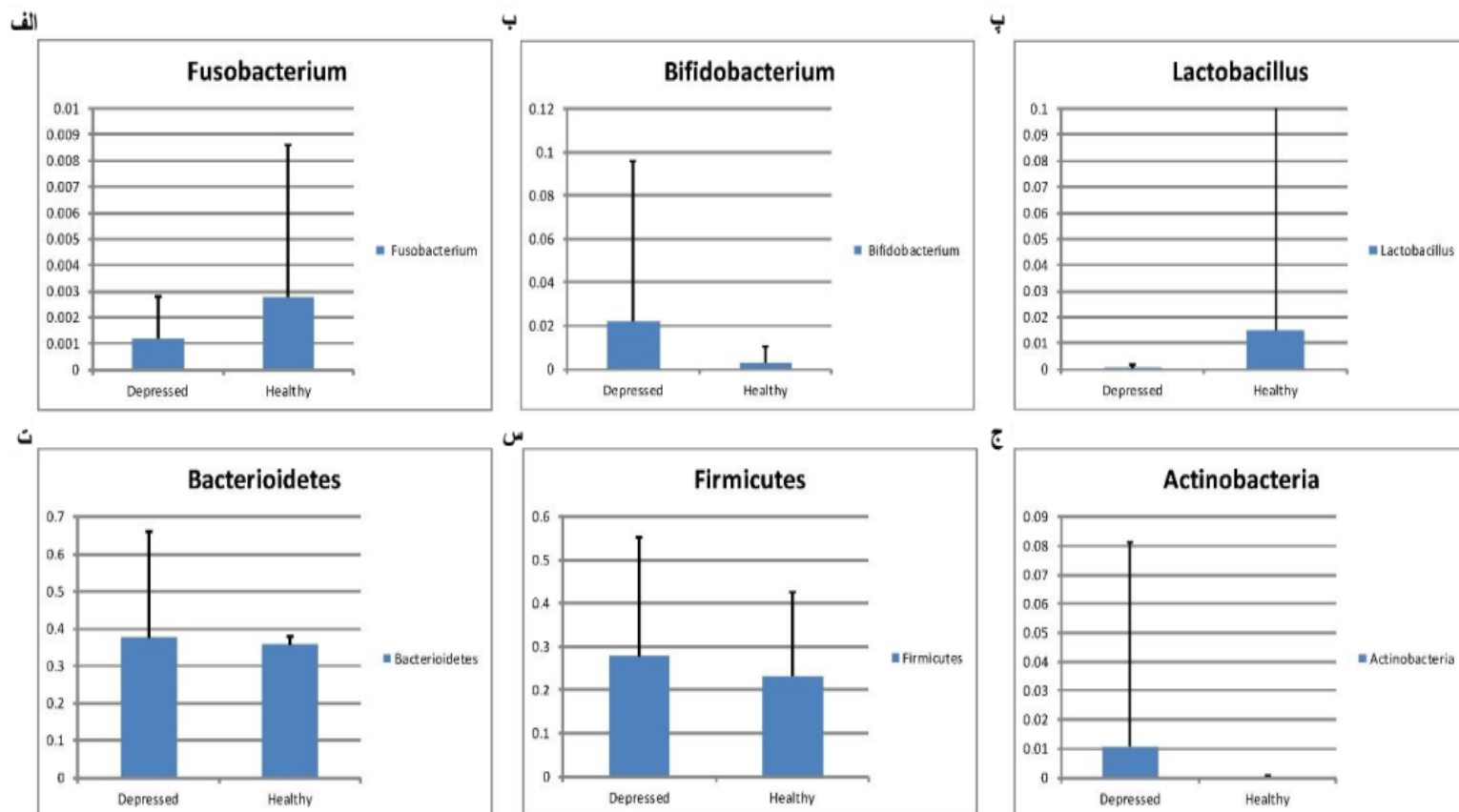
در گروه افسرده، اختلاف نسبی در گونه‌های فوزوباکتریوم برابر با $0/0011 \pm 0/00161$ بود که به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل ($0/00277 \pm 0/00585$; $p=0/007$) بود (شکل ۲-الف). به همین ترتیب، گونه‌های بیفیدوباکتریوم در گروه کنترل ($0/00292 \pm 0/00776$) نسبت به گروه افسرده ($0/002202 \pm 0/007377$; $p=0/001$) اختلاف نسبی به طور معنی‌داری بیشتری داشتند.

اختلاف نسبی در گونه‌های لاکتوباسیلوس در گروه افسرده ($0/00044 \pm 0/00144$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل ($0/01495 \pm 0/08786$; $p=0/025$) بود (شکل ۲-ب). در تحلیل سطح فیلوم، اختلاف نسبی در باکترئئیدها در گروه افسرده ($0/37620 \pm 0/28415$) نسبت به گروه کنترل ($0/21155 \pm 0/35726$) اندکی بیشتر بود.

از طرف دیگر، اختلاف نسبی در فیرمیکوت‌ها در گروه افسرده ($0/27746 \pm 0/27590$) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل ($0/23182 \pm 0/19448$; $p=0/002$) بود (شکل ۲-س). در نهایت، اختلاف نسبی در گونه‌های اکتینوباکتریال در گروه افسرده ($0/1075 \pm 0/07063$) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل ($0/00023 \pm 0/00049$; $p=0/047$) بود.

این یافته‌ها نشان‌دهنده تفاوت‌های معنی‌دار 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 می‌کند.

شکل ۱ | کمیت باکتری های 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 نوروکیمال، 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 *باکترئیدها*، 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). 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 فیرومیکوت‌ها را 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 فیرومیکوت‌ها ، با فراوانی بالاتر در بیماران افسرده، شامل جنس های مختلف باکتریایی است که در تنظیم انرژی و عملکرد سد روده نقش دارند. فراوانی شاخه فیرومیکوت‌ها تغییر یافته ممکن است با اختلالات متابولیکی که اغلب در افسردگی مشاهده می شود مرتبط باشد. علاوه بر این، گونه های 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 استراتژی های پیشگیری و درمان افسردگی می شود

منابع

۱. Simon NM, Saxe GN, Marmar CR. Mental health disorders related to COVID-19–related deaths. *Jama*. ۲۰۲۰;۳۲۴(۱۵):۱۴۹۳-۴.
۲. Lesch KP. Gene–environment interaction and the genetics of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. ۲۰۰۴;۲۹(۳):۱۷۴-۸۴.
۳. Meckel KR, Kiraly DD. A potential role for the gut microbiome in substance use disorders. *Psychopharmacology*. ۲۰۱۹;۲۳۶(۵):۱۵۱۳-۳۰.
۴. Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life sciences*. ۲۰۱۸;۱۹۴:۱۱۱.۹-
۵. Polymenakou PN. Atmosphere: a source of pathogenic or beneficial microbes? *Atmosphere*. ۲۰۱۲;۳(۱):۸۷-۱۰۲.
۶. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann A-C, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic review of gut microbiota and major depression. *Frontier in psychiatry*. ۲۰۱۹;۱۰:۳۴.
۷. 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*. ۲۰۱۶;۲۱(۶):۷۳۸-۴۸.
۸. 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*. ۲۰۱۶;۸۲:۱۰۹-۱۸.
۹. 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*. ۲۰۱۳;۱۵۵(۷):۱۴۵۱-۶۳.
۱۰. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. *Neurotherapeutics*. ۲۰۱۸;۱۵:۳۶-۵۹.
۱۱. 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*. ۲۰۲۰;۱۷(۵):۱۶۱۶.
۱۲. 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*. ۲۰۱۳;۱۳(۱):۱-۷.
۱۳. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research*. ۲۰۱۷;۱۷۹:۲۲۳-۴۴.
۱۴. 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*. ۲۰۲۰;۶۱:۱-۹.
۱۵. 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*. ۲۰۲۲;۱۳(۱):۷۱۲۸.

- 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*. ۲۰۲۲;۳۵(۱):e۰۰۳۳۸-۲۰.
- 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*. ۲۰۲۱;۱۲(۴):۱۲۳۹-۸۵.
- 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*. ۲۰۲۲;۴۴(۴):۱۴۳۴-۵۱.
- 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. ۲۰۲۲;۷(۱):۱۳۵.
- ۲۰ Limbana T, Khan F, Eskander N. Gut microbiome and depression: how microbes affect the way we think. *Cureus*. ۲۰۲۰;۱۱(۸)۲
- ۲۱ 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*. ۲۰۱۸;۶۹:۱-۸.
- ۲۲ Tagariello P, Girardi P, Amore M. Depression and apathy in dementia: same syndrome or different constructs? A critical review. *Archives of gerontology and geriatrics*. ۲۰۰۹;۴۹(۲):۲۴۶-۹.
- ۲۳ 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*. ۲۰۱۹;۶۱(۱۰):۱۱۲۷-۳۳.
- ۲۴ 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 ۱۹۹۹ to ۲۰۱۹. *Frontiers in Psychiatry*. ۲۰۲۱;۱۱:۵۸۷۶۷۰.
- ۲۵ Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, et al. Microbiota medicine: Towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine*. ۲۰۲۲;۲۰(۱):۱-۲۰.
- ۲۶ Anand N, Gorantla VR, Chidambaram SB. The role of gut dysbiosis in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *Cells*. ۲۰۲۲;۱۲(۱):۵۴.
- ۲۷ 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*. ۲۰۱۴:۳۷۳-۴۰۳.
- ۲۸ 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*. ۲۰۲۱;۱۱(۱):۱۷۷۷۵.