INFORMATICS IN BIOLOGY, HEALTH, AND FOOD

Interdisciplinary Explorations in Life Science

Volume 1 Number 1, Dec. 2024 DOI: 10.22034/ibhf.2024.485023.1014

Original Article

Studying the effect of probiotic *Bifidobacterium bifidum* on depression-related behaviors in orchectomized animal models: The role of the gut-brain axis in improving postmenopausal symptoms

Mahsa Nikjoo[1], Seyed Davar Siadat[2*], Akram Sadat Tabatabaee Bafroee[3]

[1] Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.

[2] Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.

[3] Department of Biology, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: 2024/10/22 **Accepted:** 2024/11/29 **Online Published:** 2024/11/29

Abstract

Menopause and oophorectomy, characterized by reduced estrogen levels, lead to various physical and psychological changes, including an increased risk of depression. The gut-brain axis plays a pivotal role in regulating mood and mental behaviors, with gut microbiota being a key factor in this process. This study aimed to evaluate the effect of *Bifidobacterium bifidum* probiotic on depression-related behaviors in oophorectomized animal models. In this experiment, 30 female Wistar rats were divided into three groups: surgical control, oophorectomized receiving phosphate-buffered saline (PBS), and oophorectomized receiving *Bifidobacterium bifidum*. After oophorectomy, the rats were administered either the probiotic or PBS for 5 weeks. Depression-related behaviors were assessed using the forced swim test. The results showed that the PBS group spent significantly more time in immobility, while the probiotic group demonstrated a marked reduction in immobility time, suggesting improvement in depressive behaviors. These findings indicate that *Bifidobacterium bifidum* may exert protective effects against estrogen-deficiency-induced depression through the gut-brain axis.

Keywords: Menopause, Depression, Oophorectomy, Probiotics, Gut-brain axis, *Bifidobacterium bifidum*

Cite this article: Nikjoo M, Siadat S. D, Tabatabaee Bafroee A. S. Studying the effect of probiotic *Bifidobacterium bifidum* on depression-related behaviors in orchectomized animal models: The role of the gut-brain axis in improving postmenopausal symptoms. *Informatics in Biology, Health, and Food*. 2024;1(1):52-60.

Copyright©: The Authors. Published by Shandiz Institute of Higher Education

Corresponding author: Seyed Davar Siadat **Email**: D.siadat@gmail.com

انفورماتیک در زیست‌شناسی، بهداشت و غذا
کاوش‌های بین رشته‌ای در علوم زیستی

دوره: ۱، شماره ۱، آذر ۱۴۰۳ DOI: 10.22034/ibhf.2024.485023.1014

مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر پروبیوتیک *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم* بر رفتارهای مرتبط با افسردگی در مدل‌های حیوانی اورکتومی‌شده: نقش محور روده–مغز در بهبود علائم پس از یائسگی

مهسا نیکجو[۱]، سید داور سیادت[۲*]، اکرم سادات طباطبایی بفرویی[۳]

[۱] بخش سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران.

[۲] بخش سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران.

[۳] گروه میکروبیولوژی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

[۴] دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق، تهران، ایران.

دریافت: ۱۴۰۳/۸/۱ **پذیرش:** ۱۴۰۳ /۹/۹ **انتشار آنلاین:** ۱۴۰۳/۹/۹

چکیده

یائسگی و اورکتومی با کاهش سطح استروژن، تغییرات روانی و جسمی متعددی از جمله افزایش خطر ابتلا به افسردگی ایجاد می‌کنند. محور روده-مغز نقشی کلیدی در تنظیم خلق‌وخو و رفتارهای روانی ایفا می‌کند و میکروبیوتای روده در این فرآیند نقش دارد. هدف این پژوهش، بررسی اثر پروبیوتیک *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم* بر رفتارهای مرتبط با افسردگی در مدل‌های حیوانی اورکتومی شده بود. در این مطالعه، ۳۰ موش ماده نژاد ویستار به سه گروه تقسیم شدند: گروه کنترل جراحی، گروه اورکتومی‌شده دریافت‌کننده بافر فسفات سالین، و گروه اورکتومی‌شده دریافت‌کننده *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم*. موش‌ها به مدت ۵ هفته پس از عمل جراحی، پروبیوتیک یا سالین دریافت کردند. رفتارهای مرتبط با افسردگی با استفاده از آزمون شنای اجباری ارزیابی شد. نتایج نشان داد که گروه دریافت‌کننده سالین زمان بیشتری را در حالت بی‌حرکتی گذراندند، در حالی که گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک، کاهش معنی‌داری در زمان بی‌حرکتی داشتند، که نشان‌دهنده بهبود رفتارهای مرتبط با افسردگی بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که بیفیدوباکتریوم بیفیدوم ممکن است از طریق محور روده-مغز اثرات محافظتی علیه افسردگی ناشی از کاهش استروژن داشته باشد.

کلمات کلیدی: یائسگی، افسردگی، اورکتومی، پروبیوتیک‌ها، محور روده-مغز، *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم*

Cite this article: Dostmohammadi F, Kouhi Noghondar M. Isolation and characterization of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from clinical isolates. *Informatics in Biology, Health, and Food*. 2024;1(1):52-60.
Copyright©: The Authors. Published by Shandiz Institute of Higher Education.
Corresponding author: Seyed Davar Siadat **Email**: D.siadat@gmail.com

مقدمه

یائسگی یک مرحله طبیعی از زندگی زنان است که معمولاً بین سنین ۴۵ تا ۵۵ سالگی اتفاق می‌افتد و با کاهش تدریجی هورمون‌های استروژن و پروژسترون همراه است. این تغییرات هورمونی اثرات گسترده‌ای بر سلامت جسمی و روانی زنان دارند. یکی از پیامدهای مهم این تغییرات، افزایش خطر ابتلا به افسردگی است. نوسانات هورمونی که در این دوره رخ می‌دهند، می‌توانند تغییرات قابل توجهی در خلق و خو و وضعیت روانی زنان ایجاد کنند. مطالعات نشان داده‌اند که زنان در دوران پیش‌یائسگی تا یائسگی حدود ۴۰ درصد بیشتر از دیگر زنان در معرض ابتلا به افسردگی هستند. این افزایش خطر به دلیل کاهش سطح استروژن و نوسانات هورمونی مرتبط با آن است که می‌تواند منجر به افسردگی، اضطراب و تغییرات خلقی شود (۱، ۲).

علاوه بر مشکلات روانی، کاهش سطح استروژن باعث بروز علائم جسمی مانند گرگرفتگی، تعریق شبانه و کاهش تراکم استخوان نیز می‌شود که وضعیت روانی و جسمی زنان یائسه را بیشتر تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳). افسردگی در زنان یائسه به صورت گسترده‌ای مشاهده شده و می‌تواند کیفیت زندگی آنها را به شدت کاهش دهد. این مشکل روانی ممکن است منجر به مشکلاتی مانند کاهش کیفیت خواب، افت انرژی، و بی‌علاقگی به فعالیت‌های روزمره شود، که تأثیرات عمیقی بر روابط اجتماعی و خانوادگی زنان دارد (۴).

اهمیت بررسی افسردگی در این دوره از زندگی به دلیل تأثیرات عمیق آن بر سلامت روان و جسم است. افزایش خطر ابتلا به افسردگی در زنان یائسه نه تنها از نظر روانی، بلکه از لحاظ خطرات جسمی مانند بیماری‌های قلبی-عروقی و پوکی استخوان نیز قابل توجه است (۵).

از سوی دیگر، اورکتومی به عنوان یک روش جراحی برای برداشتن تخمدان‌ها نیز تأثیرات مشابهی با یائسگی بر جای می‌گذارد. این جراحی می‌تواند منجر به کاهش ناگهانی سطح استروژن شود که اثرات روانی و جسمی مشابه یائسگی طبیعی را ایجاد می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که کاهش سطح استروژن پس از اورکتومی باعث تغییرات عمده‌ای در سیستم عصبی و میکروبیوتای روده می‌شود (۶). این تغییرات می‌توانند به اضطراب و افسردگی منجر شوند که از طریق محور مغز-روده ایجاد می‌شوند.

محور مغز-روده به عنوان یک سیستم ارتباطی دوسویه بین روده و سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کند و در تنظیم رفتارهای روانی و خلقی نقش مهمی دارد. تحقیقات نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده تحت تأثیر تغییرات هورمونی ناشی از یائسگی یا اورکتومی قرار می‌گیرد. کاهش تنوع میکروبیوتا و افزایش باکتری‌های مضر مانند *فیرمیکوتس* و *باکتروئیدس* از جمله تغییراتی هستند که پس از کاهش سطح استروژن مشاهده می‌شوند (۷). این تغییرات نه تنها بر سلامت روده تأثیرگذارند، بلکه از طریق مسیرهای عصبی، هورمونی و ایمنی سیگنال‌هایی به مغز ارسال می‌کنند که می‌توانند منجر به بروز افسردگی و اضطراب شوند (۸).

پروبیوتیک‌ها به عنوان یک راهکار درمانی نوین برای بهبود سلامت روان و کاهش علائم افسردگی، به ویژه در مدل‌های حیوانی و انسانی، مورد توجه قرار گرفته‌اند. این باکتری‌های مفید از طریق تنظیم تعادل میکروبیوتای روده و کاهش التهاب می‌توانند بر سلامت روانی تأثیر بگذارند. به‌ویژه، *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم* یکی از پروبیوتیک‌های مهمی است که در مطالعات مختلف نشان داده شده است که با کاهش التهاب، بهبود سلامت روده و افزایش تولید نوروترنسمیترهایی مانند سروتونین، می‌تواند علائم افسردگی را بهبود بخشد (۹). همچنین، تحقیقات در مدل‌های حیوانی اورکتومی‌شده نشان داده‌اند که تجویز این پروبیوتیک منجر به بهبود رفتارهای مرتبط با افسردگی و اضطراب می‌شود (۱۰).

مطالعات جدید نشان می‌دهند که *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم* با تولید متابولیت‌هایی مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیره (SCFAs)، که در تنظیم التهاب و ارتباط بین روده و مغز نقش دارند، می‌تواند به کاهش علائم افسردگی کمک کند. این متابولیت‌ها از طریق عصب واگوس به مغز سیگنال‌هایی ارسال می‌کنند که باعث بهبود وضعیت روانی می‌شوند. علاوه بر این، این پروبیوتیک‌ها تولید نوروترنسمیترهایی مانند سروتونین و دوپامین را که نقش کلیدی در تنظیم خلق و خو دارند، افزایش می‌دهند (۱۱).

این مطالعه به بررسی تأثیر *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم* بر رفتارهای مرتبط با افسردگی در مدل‌های حیوانی اورکتومی‌شده پرداخته و هدف اصلی آن بررسی نقش این پروبیوتیک در بهبود علائم افسردگی پس از کاهش سطح استروژن است. نتایج این پژوهش می‌تواند به توسعه روش‌های درمانی جدید برای افسردگی ناشی از یائسگی و اورکتومی کمک کند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، از موش‌های ماده نژاد ویستار (Wistar) در سنین ۹ تا ۱۳ هفته به عنوان مدل حیوانی استفاده شد. این حیوانات از موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی تهیه شدند و در شرایط محیطی استاندارد شامل چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (شروع روشنایی از ساعت ۷ صبح) نگهداری شدند. دمای محیط در محدوده ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود و دسترسی آزاد به غذا و آب برای حیوانات فراهم بود. برای حفظ بهداشت، قفس‌ها دو بار در هفته تعویض شدند. این مطالعه مطابق با اصول اخلاقی کار با حیوانات انجام شد و تحت نظارت کمیته اخلاقی مرکز ملی مطالعات اعتیاد قرار داشت. پس از گذشت یک هفته از سازگاری حیوانات با محیط آزمایشگاه، مراحل آزمایش‌ها آغاز شد.

در این تحقیق، ۳۰ موش ماده به‌صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: گروه Sham که به عنوان کنترل جراحی در نظر گرفته شد و هیچ اورکتومی انجام نشد، گروه OVX[1] + PBS[2] که اورکتومی شدند و سپس به مدت ۵ هفته محلول PBS دریافت کردند، و گروه OVX + *Bifidobacterium bifidum* که پس از اورکتومی به مدت ۵ هفته باکتری *Bifidobacterium bifidum*را به‌صورت گاواژ دریافت کردند. این تقسیم‌بندی مشابه با مطالعات قبلی در این زمینه انجام شده است (۱۲).

عمل جراحی اورکتومی با استفاده از کتامین (۸۰mg/kg) و زایلازین (۲۰ mg/kg) به عنوان بیهوش‌کننده، به‌صورت داخل صفاقی انجام شد (۱۳). پس از بیهوشی، ناحیه شکم با دقت شیو و ضدعفونی شد. برش کوچکی در ناحیه جانبی شکم ایجاد و تخمدان‌ها خارج شدند. در گروه Sham، برش مشابهی ایجاد شد اما تخمدان‌ها خارج نشدند. بخیه‌ها پس از جراحی برای بسته شدن زخم زده شدند و موش‌ها به مدت دو هفته تحت مراقبت ویژه قرار گرفتند. دردهای پس از جراحی با استفاده از ملوکسیکام (۰/۲ mg/kg) کنترل شد و سلامت عمومی آنها به‌طور منظم پایش گردید (۲).

برای ارزیابی رفتارهای مرتبط با افسردگی، از آزمون شنای اجباری (FST[3]) استفاده شد. این آزمون که به‌طور گسترده در تحقیقات علوم اعصاب استفاده می‌شود، رفتارهای ناامیدی و بی‌حرکتی حیوانات را ارزیابی می‌کند. موش‌ها به‌صورت انفرادی در مخزنی شفاف با ارتفاع ۴۰ تا ۵۰ سانتی‌متر و قطر ۲۰ تا ۳۰ سانتی‌متر که با آب ولرم (۲۴ تا ۲۶ درجه سانتی‌گراد) تا ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر پر شده بود، قرار گرفتند. هر موش به مدت ۶ دقیقه در آب قرار داده شد و رفتارهای آن شامل شنا کردن، تلاش برای فرار و بی‌حرکتی ثبت شد. داده‌ها از ۵ دقیقه پایانی جمع‌آوری شدند و مدت زمان بی‌حرکتی به عنوان شاخص اصلی افسردگی در نظر گرفته شد (۱۴).

سویه *Bifidobacterium bifidum (BIA-7)* به صورت لیوفیلیزه از شرکت تک ژن زیست تهیه شد. برای کشت باکتری، این سویه به محیط کشت مایع BHI[4] منتقل شد و سپس بر روی محیط کشت جامد BHI Agar تحت شرایط بی‌هوازی کشت داده شد. نمونه‌ها به مدت ۳ تا ۷ روز در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند (۱۵). پس از رشد کافی، از این باکتری برای گاواژ موش‌ها به منظور بررسی اثرات آن بر رفتارهای افسردگی استفاده شد.

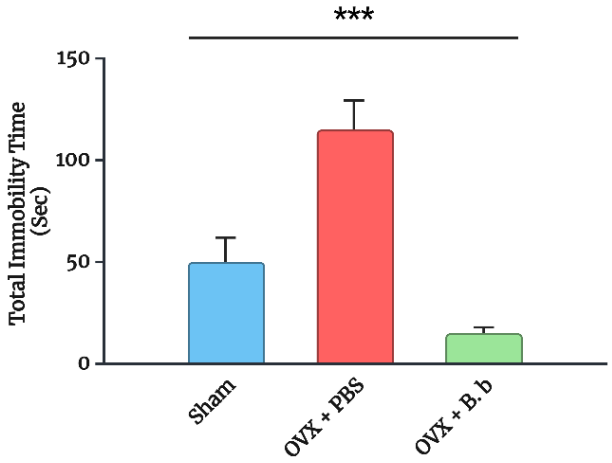
تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism انجام شد. برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) استفاده شد و در مواردی که تفاوت‌ها معنادار بودند، از آزمون‌های تعقیبی Tukey برای بررسی دقیق‌تر استفاده گردید. سطح معناداری آماری کمتر از ۰.۰۵ در نظر گرفته شد (۱۶).

نتایج

در این پژوهش، تأثیر پروبیوتیک *Bifidobacterium bifidum* بر رفتارهای مرتبط با افسردگی در مدل‌های موش‌های اورکتومی‌شده با استفاده از آزمون شنای اجباری (FST) بررسی شد. نتایج نشان داد که موش‌های گروه OVX + PBS (موش‌های اورکتومی که محلول PBS دریافت کردند) مدت زمان بیشتری را در حالت بی‌حرکتی سپری کردند که نزدیک به ۱۲۰ ثانیه بود. این افزایش، اثرات منفی اورکتومی بر رفتارهای مرتبط با افسردگی را نشان می‌دهد. کاهش سطح استروژن پس از اورکتومی باعث بروز رفتارهای مرتبط با افسردگی می‌شود که این مسئله با افزایش مدت زمان بی‌حرکتی مشاهده شد (شکل ۱).

[1] Ovariectomy
[2] Phosphate-Buffered Saline
[3] Forced Swim Test
[4] Brain Heart Infusion

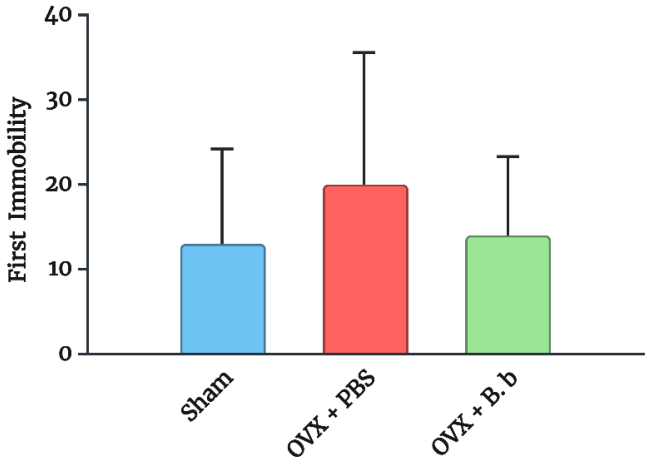
در مقابل، موش‌های گروه OVX + B.b که پروبیوتیک *Bifidobacterium bifidum* دریافت کرده بودند، به‌طور قابل توجهی مدت زمان بی‌حرکتی کمتری نشان دادند. در این گروه، مدت زمان بی‌حرکتی به کمتر از ۲۵ ثانیه کاهش یافت که کاهش معنادار رفتارهای افسردگی را نشان می‌دهد. این تفاوت با سطح معناداری (***p < 0.001) تأیید شد (شکل ۱).



شکل ۱: زمان کل بی‌حرکتی (ثانیه) در آزمون شنای اجباری برای سه گروه مختلف: گروه Sham (کنترل جراحی)، گروه OVX + PBS (موش‌های اورکتومی‌شده با گاواژPBS)، و گروه OVX + B.b (موش‌های اورکتومی‌شده با گاواژ *Bifidobacterium bifidum*). گروه OVX + PBS بیشترین زمان بی‌حرکتی را نشان داد که نشان‌دهنده افزایش رفتارهای مرتبط با افسردگی است. در مقابل، گروه OVX + B.b به‌طور معنی‌داری زمان بی‌حرکتی کمتری داشتند. نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SD) ارائه شده و تفاوت‌ها با سطح معناداری ($p < 0.001$) تأیید شدند که نشان‌دهنده اثرات مثبت پروبیوتیک در کاهش رفتارهای افسردگی است.

Figure 1: Total immobility time (seconds) in the forced swim test for three groups: Sham group (surgical control), OVX + PBS group (oophorectomized rats receiving PBS gavage), and OVX + B.b group (oophorectomized rats receiving Bifidobacterium bifidum gavage). The OVX + PBS group exhibited the longest immobility time, indicating increased depression-related behaviors. In contrast, the OVX + B.b group showed significantly reduced immobility time. Results are presented as mean ± standard deviation (Mean ± SD), and differences were confirmed to be statistically significant ($p < 0.001$), highlighting the positive effects of the probiotic in reducing depression-related behaviors.

تحلیل اولین زمان بی‌حرکتی نشان داد که تفاوت معناداری میان گروه‌ها مشاهده نشد. اگرچه گروه OVX + PBS در مقایسه با گروه Sham زمان بیشتری تا اولین بی‌حرکتی نشان داد، اما تفاوت آماری معناداری با گروه OVX + B.b نداشت. این نتایج بیانگر آن است که تأثیر پروبیوتیک در این پارامتر ممکن است نیاز به مدت زمان بیشتری برای بروز تغییرات معنادار داشته باشد (شکل ۲).



شکل ۲: زمان اولین بی‌حرکتی (ثانیه) در آزمون شنای اجباری برای سه گروه مختلف: گروه Sham (کنترل جراحی)، گروه OVX + PBS (موش‌های اورکتومی‌شده با گاواژ PBS)، و گروه OVX + B.b (موش‌های اورکتومی‌شده با گاواژ *Bifidobacterium bifidum*). نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SD) ارائه شده است. هیچ تفاوت معناداری در زمان اولین بی‌حرکتی بین گروه‌ها مشاهده نشد، و نتایج با سطح معناداری مناسب تأیید شد.

Figure 2: Time to first immobility (seconds) in the forced swim test for three groups: Sham group (surgical control), OVX + PBS group (oophorectomized rats receiving PBS gavage), and OVX + B.b group (oophorectomized rats receiving Bifidobacterium bifidum gavage). Results are presented as mean ± standard deviation (Mean ± SD). No significant differences in time to first immobility were observed between the groups, and findings were confirmed to be statistically nonsignificant.

نتایج مربوط به اولین زمان شیرجه نشان داد که موش‌های گروه OVX + PBSزمان کمتری تا اولین شیرجه نشان دادند، که این رفتار معمولاً با کاهش انگیزه برای تلاش مرتبط است. در مقابل، موش‌های گروه OVX + B.b زمان بیشتری تا اولین شیرجه داشتند که نشان‌دهنده افزایش انگیزه و بهبود رفتارهای مرتبط با افسردگی در این گروه بود. این نتایج نشان می‌دهد که مصرف پروبیوتیک Bifidobacterium bifidum تأثیر مثبتی بر افزایش تلاش و کاهش رفتارهای ناامیدی داشته است (شکل ۳).

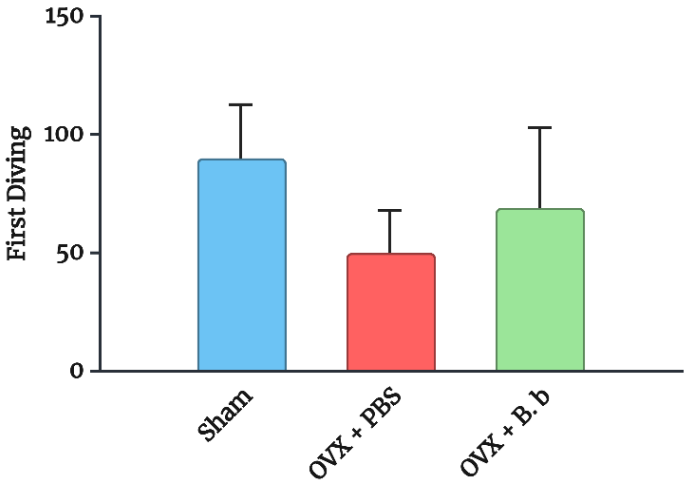
تحلیل کلی نتایج نشان داد که اورکتومی در موش‌ها منجر به افزایش رفتارهای مرتبط با افسردگی، از جمله افزایش مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری می‌شود. با این حال، مصرف پروبیوتیک *Bifidobacterium bifidum* توانست به‌طور معناداری این رفتارها را کاهش داده و موجب بهبود انگیزه و تلاش حیوانات برای فرار شود. یافته‌های این مطالعه نشان‌دهنده اثرات محافظتی *Bifidobacterium bifidum* در کاهش اثرات روانی منفی ناشی از اورکتومی و کاهش سطح استروژن است. این یافته‌ها همچنین از پروبیوتیک‌ها به‌عنوان یک مداخله بالقوه برای کاهش علائم افسردگی پس از یائسگی حمایت می‌کنند.

تحلیل اولین زمان بی‌حرکتی نشان داد که تفاوت معناداری میان گروه‌ها مشاهده نشد. گرچه گروه OVX + PBS در مقایسه با گروه Shamزمان بیشتری تا اولین بی‌حرکتی نشان دادند، اما تفاوت آماری معناداری با گروه OVX + B.b نداشت. این نتایج بیانگر آن است که تأثیر پروبیوتیک در این پارامتر ممکن است نیاز به مدت زمان بیشتری برای بروز تغییرات معنادار داشته باشد.

نتایج مربوط به اولین زمان شیرجه نشان داد که موش‌های گروه OVX + PBSزمان کمتری تا اولین شیرجه نشان دادند، که این رفتار معمولاً با کاهش انگیزه برای تلاش مرتبط است. در مقابل، موش‌های گروه OVX + B.b زمان بیشتری تا اولین شیرجه نشان دادند، که نشان‌دهنده افزایش انگیزه و بهبود رفتارهای مرتبط با افسردگی در این گروه بود. این نتایج نشان می‌دهد که مصرف پروبیوتیک *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم* تأثیر مثبتی بر افزایش تلاش و کاهش رفتارهای ناامیدی داشته است.

تحلیل کلی نتایج نشان داد که اورکتومی در موش‌ها منجر به افزایش رفتارهای مرتبط با افسردگی، از جمله افزایش مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری، می‌شود. با این حال، مصرف پروبیوتیک *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم* توانست به طور معناداری این رفتارها را کاهش داده و موجب بهبود انگیزه و تلاش حیوانات برای فرار شود. یافته‌های این مطالعه نشان‌دهنده اثرات محافظتی *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم* در کاهش اثرات روانی منفی ناشی از اورکتومی و کاهش سطح استروژن است.

این یافته‌ها همچنین از پروبیوتیک‌ها به عنوان یک مداخله بالقوه برای کاهش علائم افسردگی پس از یائسگی حمایت می‌کنند.



شکل ۳: زمان اولین شیرجه (ثانیه) در آزمون شنای اجباری برای سه گروه مختلف: گروه Sham (کنترل جراحی)، گروه OVX + PBS (موش‌های اورکتومی‌شده با گاواژ PBS)، و گروه OVX + B.b (موش‌های اورکتومی‌شده با گاواژ Bifidobacterium bifidum). نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SD) ارائه شده است. گروه OVX + PBS زمان کمتری تا اولین شیرجه نشان دادند، در حالی که گروه OVX + B.b و گروه Sham زمان بیشتری داشتند. این یافته‌ها نشان‌دهنده بهبود تلاش‌های فعال و کاهش رفتارهای مرتبط با ناامیدی در گروه OVX + B.b است.

Figure 3: Time to first dive (seconds) in the forced swim test for three groups: Sham group (surgical control), OVX + PBS group (oophorectomized rats receiving PBS gavage), and OVX + B.b group (oophorectomized rats receiving Bifidobacterium bifidum gavage). Results are presented as mean ± standard deviation (Mean ± SD). The OVX + PBS group showed a shorter time to first dive, while the OVX + B.b and Sham groups exhibited longer times. These findings indicate improved active efforts and reduced despair-related behaviors in the OVX + B.b group.

بحث

مطالعه حاضر به بررسی تأثیرات پروبیوتیک *Bifidobacterium bifidum*بر رفتارهای مرتبط با افسردگی در مدل‌های حیوانی اورکتومی‌شده پرداخت. نتایج نشان داد که تجویز این پروبیوتیک به‌طور معناداری باعث کاهش مدت‌زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری شد. این یافته‌ها به‌طور کلی با مطالعات پیشین که اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها بر بهبود سلامت روان از طریق تنظیم محور روده-مغز و کاهش التهاب‌های عصبی را نشان داده‌اند، همخوانی دارد (۱۲). مطالعات متعدد نیز نشان داده‌اند که محور روده-مغز به‌عنوان یک مسیر کلیدی در تنظیم رفتارهای روانی، نقش مهمی در بهبود علائم افسردگی دارد. بنابراین، یافته‌های ما بر این نکته تأکید دارند که پروبیوتیک‌ها از طریق تنظیم فعالیت‌های روده و تأثیرات مثبت بر سیستم عصبی مرکزی می‌توانند به کاهش علائم افسردگی کمک کنند.

یکی از مکانیسم‌های اثرگذاری پروبیوتیک‌ها، به‌ویژه *Bifidobacterium bifidum*، افزایش تولید سروتونین در روده است. حدود ۹۰ درصد از سروتونین بدن در روده تولید می‌شود و نقشی کلیدی در تنظیم خلق و خو و کاهش علائم افسردگی دارد. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز *Bifidobacterium bifidum*منجر به کاهش معنادار زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری شد که نشان‌دهنده کاهش رفتارهای ناامیدی است. این نتایج مشابه با مطالعاتی است که تأثیر پروبیوتیک‌ها بر تولید سروتونین و نوروترنسمیترها را بررسی کرده‌اند (۱۳). به‌علاوه، این نتایج از آن جهت مهم هستند که نشان می‌دهند محور روده-مغز نه تنها در سلامت روانی نقش دارد، بلکه از طریق مداخلات پروبیوتیکی می‌توان بر عملکرد آن تأثیر گذاشت.

از سوی دیگر، یکی دیگر از مکانیسم‌های کلیدی که ممکن است اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها بر سلامت روان را توضیح دهد، کاهش التهاب‌های عصبی است. التهاب‌های عصبی می‌توانند باعث بروز اختلالات روانی نظیر افسردگی شوند و پروبیوتیک‌ها از طریق کاهش سطح سیتوکین‌های التهابی مانند TNF-α و IL-6 می‌توانند به کاهش این التهاب‌ها کمک

کنند (۱۸). نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که موش‌های اورکتومی‌شده که پروبیوتیک دریافت کرده‌اند، رفتارهای مرتبط با افسردگی کمتری از خود نشان دادند. این یافته‌ها احتمالاً به دلیل تنظیم سیستم ایمنی و کاهش التهاب‌های عصبی پس از تجویز پروبیوتیک است.

نتایج آزمون زمان اولین شیرجه نیز نشان‌دهنده بهبود تلاش‌های شناختی و انگیزشی در موش‌های گروه OVX + B.b بود. افزایش زمان تا اولین شیرجه در این گروه نشان‌دهنده بهبود تلاش‌های فعال و کاهش رفتارهای ناامیدی است که می‌تواند به اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها بر سیستم عصبی و بهبود تعاملات اجتماعی و شناختی مرتبط باشد. این نتایج همچنین نشان می‌دهند که پروبیوتیک *Bifidobacterium bifidum* نه تنها در کاهش علائم افسردگی مؤثر است، بلکه می‌تواند به بهبود انگیزه و رفتارهای شناختی کمک کند (۱۳).

پیامدها: این مطالعه نشان می‌دهد که پروبیوتیک *Bifidobacterium bifidum* می‌تواند به‌عنوان یک درمان کمکی برای مدیریت علائم افسردگی و اضطراب به‌ویژه در زنانی که تحت تأثیر کاهش سطح استروژن پس از یائسگی یا اورکتومی قرار گرفته‌اند، مورد استفاده قرار گیرد. مکانیسم‌های متعدد پروبیوتیک‌ها شامل تنظیم تولید سروتونین، کاهش التهاب‌های عصبی و بهبود رفتارهای شناختی و اجتماعی به‌طور معناداری علائم افسردگی را کاهش داده‌اند. بنابراین، استفاده از پروبیوتیک‌ها می‌تواند به‌عنوان یک مداخله طبیعی و ایمن در بهبود سلامت روانی به‌ویژه در دوره‌های حیاتی همچون پس از یائسگی مؤثر باشد.

محدودیت‌ها: با وجود نتایج مثبت این مطالعه، برخی محدودیت‌ها وجود دارد که باید در تحقیقات آتی مورد توجه قرار گیرد. اولین محدودیت، استفاده از مدل‌های حیوانی است که نمی‌توان به‌طور کامل نتایج آن را به انسان‌ها تعمیم داد. بنابراین، برای تأیید اثرات مثبت پروبیوتیک *Bifidobacterium bifidum* بر افسردگی در انسان‌ها، انجام مطالعات بالینی ضروری است. دومین محدودیت مربوط به مدت‌زمان تجویز پروبیوتیک است؛ امکان دارد تأثیرات بلندمدت مصرف پروبیوتیک‌ها نیاز به بررسی‌های طولانی‌مدت‌تری داشته باشد. علاوه بر این، تنوع میکروبیوتای روده انسان با مدل‌های حیوانی تفاوت دارد و باید اثرات این تفاوت‌ها بر پاسخ به پروبیوتیک‌ها مورد مطالعه قرار گیرد.

با وجود این محدودیت‌ها، مطالعه حاضر قدم مهمی در جهت درک اثرات پروبیوتیک‌ها بر افسردگی و اضطراب برداشته است. به‌طور کلی، این مطالعه حمایت از استفاده از پروبیوتیک‌ها به‌عنوان درمان مکمل برای مدیریت علائم افسردگی را ارائه می‌دهد، اما برای کاربرد بالینی آنها، نیاز به مطالعات بیشتر و دقیق‌تر در جمعیت انسانی است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز پروبیوتیک *Bifidobacterium bifidum* به‌طور معناداری منجر به کاهش رفتارهای مرتبط با افسردگی در مدل‌های حیوانی اورکتومی‌شده شد. این تأثیرات مثبت از طریق مکانیسم‌هایی مانند تنظیم محور روده-مغز، افزایش تولید سروتونین و کاهش التهاب‌های عصبی ایجاد شده است. یافته‌ها نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها می‌توانند به‌عنوان یک مداخله کمکی مؤثر در مدیریت افسردگی، به‌ویژه پس از یائسگی، مورد استفاده قرار گیرند. با این حال، انجام مطالعات بالینی بیشتر برای بررسی اثرات این پروبیوتیک در انسان‌ها و ارزیابی طولانی‌مدت آن‌ها ضروری است.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از حمایت‌های معنوی مرکز ملی مطالعات اعتیاد و انستیتو پاستور ایران که در پیشبرد این مطالعه نقش مهمی ایفا کردند، تشکر و قدردانی می‌کنیم. همچنین از موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی به دلیل تأمین حیوانات مورد استفاده در این پژوهش، سپاسگزاریم. این پژوهش با تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه فردوسی مشهد و شناسه اخلاق IR.UM.REC.1403.181 انجام شده است.

References

1. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression?. Neurogastroenterology & Motility. 2013 Sep;25(9):713-9. doi:10.1111/nmo.12198

2. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. Biological psychiatry. 2013;15;74(10):720-6. doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.001

3. Larkin D, Martin CR. Probiotics and depression. InProbiotics in Mental Health 2018 May 30 (pp. 86-95). CRC Press. https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780429458873-9/probiotics-depression-derek-larkin-colin-martin.
4. Felger JC. Role of inflammation in depression and treatment implications. Antidepressants: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action. 2019:255-86. https://link.springer.com/chapter/10.1007/164_2018_166
5. Li J, Wang J, Wang M, Zheng L, Cen Q, Wang F, Zhu L, Pang R, Zhang A. Bifidobacterium: a probiotic for the prevention and treatment of depression. Frontiers in Microbiology. 2023 May 10;14:1174800. doi:10.3389/fmicb.2023.1174800
6. Moqbil S, Niedobylski S, Laszczak K, Warchoł K, Mikos E. The gut microbiota and mental health. Journal of Education, Health and Sport. 2021 Sep 18;11(9):304-9. doi:10.12775/JEHS.2021.11.09.037
7. Schlatter RR. The impact of aerobic exercise on locus of control and self-efficacy in middle-aged women: Implications for mental health counselors. University of Arkansas; 2007. https://www.proquest.com/openview/9c35335aa99ff09595a926808216303c/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750
8. Kandola A, Hendrikse J, Lucassen PJ, Yücel M. Aerobic exercise as a tool to improve hippocampal plasticity and function in humans: practical implications for mental health treatment. Frontiers in human neuroscience. 2016 Jul 29;10:373. doi:10.3389/fnhum.2016.00373
9. Thomas LV, Ockhuizen T, Suzuki K. Exploring the influence of the gut microbiota and probiotics on health: a symposium report. British Journal of Nutrition.2014;112(S1):S1-8. doi:10.1017/S0007114514001275
10. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review.Psychoneuroendocrinology.2022;1;137:105640. doi:10.1017/S0007114514001275
11. Liu X, Cao S, Zhang X. Modulation of gut microbiota–brain axis by probiotics, prebiotics, and diet. Journal of agricultural and food chemistry. 2015 Sep 16;63(36):7885-95. doi:10.1021/acs.jafc.5b02404
12. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression?. Neurogastroenterology & Motility. 2013;25(9):713-9. doi: 10.1111/nmo.12198.
13. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. Neurogastroenterology & Motility. 2011;23(3):187-92. doi:10.1111/j.13652982.2010.01664.x.
14. Thakur AK, Shakya A, Husain GM, Emerald M, Kumar V. Gut-microbiota and mental health: current and future perspectives. J Pharmacol Clin Toxicol. 2014;2(1):1016. doi: /10.47739/2333-7079/1016.
15. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature. 1977 Apr 21;266(5604):730-2. doi:10.1038/266730a0.
16. Carlessi AS, Borba LA, Zugno AI, Quevedo J, Réus GZ. Gut microbiota–brain axis in depression: The role of neuroinflammation. European Journal of Neuroscience.2021;53(1):222-35. doi:10.1111/ejn.14631
17. Stasi C, Sadalla S, Milani S. The relationship between the serotonin metabolism, gut-microbiota and the gut-brain axis. Current drug metabolism. 2019 Jul 1;20(8):646-55. doi:10.2174/1389200220666190725115503
18. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?. Acta neuropsychiatrica.2018;30(1):1-6. doi:10.1017/neu.2016.69
19. Sheng L, Wang Y, Jiang A, Zhou Y, Zhou H. Effect of Regular Physical Exercise on Gut Microbiota and Depressive Behaviors in Rats. Journal of Food Quality.2021;2021(1):1210089. doi:10.1155/2021/1210089