

## Gut microbiome and its association with psychiatric disorders, specially schizophrenia

**Faria Hasanzadeh Haghighi<sup>1</sup>, Bamdad Riahi-Zanjani<sup>2</sup>, Ehsan Aryan<sup>3</sup>**

1.Ph.D. Candidate, Department of Microbiology and Virology, Antimicrobial Resistance Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran., ORCID ID: 0000-0002-0283-2754

2.Associate Professor, Department of Clinical Toxicology and Poisonings, Medical Toxicology Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran., ORCID ID: 0000-0003-1780-8164

3.Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Antimicrobial Resistance Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran., (Corresponding Author), Tel: +98-51-38453079, [Email: aryane@mums.ac.ir](mailto:aryane@mums.ac.ir). ORCID ID: 0000-0002-1966-8065

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Microorganisms living in the human body play an important role in human health. Human microbiota is known as an essential agent and playing an important role in the biological processes of the human body. The role of the microbiota in the host metabolism, intestinal inflammatory responses and their treatment has been well recognized. In this study we investigated the relationship between intestinal microbiota and schizophrenia.

**Materials and Methods:** Using keywords of "Gut microbiota", "Schizophrenia", "Fecal transplantation", "Mental disorders", we searched data bases of SCOPUS, PubMed, Web of Science in order to find studies on the effects and relationship of the gut microbiota with occurrence of some diseases, the gut-brain relationship, and the role of fecal transplantation in the treatment of inflammatory bowel diseases and mental illnesses, particularly schizophrenia.

**Results:** Recent studies have emphasized the importance of the microbial gut-brain axis. The intestinal microbiota has certain impacts in the process of development of mental disorders such as anxiety, stress, depression, and behavioral disorders.

**Conclusion:** Use of gut microbiota maybe helpful for the patients with schizophrenia for improvement of the cognitive changes. In addition, due to the low prevalence and high rate of complications of this disease, more studies on the role of fecal microbiota transplantation in the patients with schizophrenia are recommended.

**Keywords:** Schizophrenia, Gut microbiota, Fecal transplantation, Mental disorders

**Received:** June 19, 2019

**Accepted:** July 9, 2019

**How to cite the article:** Faria Hasanzadeh Haghighi, Bamdad Riahi-Zanjani, Ehsan Aryan. Gut microbiome and its association with psychiatric disorders, specially schizophrenia. SJKU 2023;28(2):98-109.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

## میکروبیوتای روده و ارتباط آن با اختلالات روانی با تأکید بر اسکیزوفرنی

فریا حسن زاده حقیقی<sup>۱</sup>، بامداد ریاحی زنجانی<sup>۲</sup>، احسان آریان<sup>۳</sup>

۱. دانشجوی دکتری، دپارتمان میکروبیولوژی و ویروس‌شناسی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران،

کد ارکید: ۲۷۵۴-۲۸۳-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۲. دانشیار، دپارتمان سم‌شناسی بالینی و مسمومیت‌ها، مرکز تحقیقات سم‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران، کد ارکید: ۸۱۶۴-

۱۷۸۰-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۳. دانشیار، دپارتمان میکروبیولوژی و ویروس‌شناسی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران، پست الکترونیک:

aryane@mums.ac.ir، تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۵۳۰۱۹، کد ارکید: ۸۰۶۵-۱۹۶۶-۰۰۰۲-۰۰۰۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** میکروارگانیسم‌هایی که در بدن انسان وجود دارد نقش مهمی در سلامت انسان بازی می‌کنند. میکروبیوتای انسان در مجموع به عنوان یک عامل ضروری در بدن شناخته می‌شود و در فرایندهای بیولوژیکی بدن انسان، نقش مهمی را ایفا می‌کند. نقش میکروبیوتا در متابولیسم میزبان، پاسخ‌های التهابی روده و درمان آن‌ها به خوبی شناخته شده است. در این مطالعه به طور مشخص ارتباط میکروبیوتای روده با بیماری اسکیزوفرنی بررسی می‌شود.

**مواد و روش‌ها:** در مطالعه حاضر جهت ارتباط و تأثیرات بین میکروبیوتای روده و ایجاد برخی بیماری‌ها، رابطه روده و مغز و نقش پیوند مدفوع در درمان بیماری التهابی روده و بیماری‌های روانی به ویژه اسکیزوفرنی، پایگاه‌های اطلاعاتی SCOPUS، PubMed و Web of Science از نظر کلمات کلیدی "Gut Microbiota"، "Schizophrenia"، "Fecal transplantation" و "Mental disorders" مورد جستجو قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** مطالعات اخیر بر اهمیت محور میکروبی روده-مغز تأکید داشته است. میکروبیوتای روده تأثیرات ویژه‌ای در فرایند ایجاد اختلالات روحی مانند اضطراب، استرس، افسردگی و اختلالات رفتاری دارد.

**نتیجه‌گیری:** ممکن است استفاده از میکروبیوتای روده به بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی کمک کند تا تغییرات شناختی آن‌ها بهبود یابد. همچنین با توجه به شیوع اندک و عوارض زیاد این بیماری بهتر است که پژوهش‌های بیشتری در مورد نقش میکروبیوتا و نقش پیوند مدفوع در زمینه بیماری اسکیزوفرنی صورت گیرد.

**کلمات کلیدی:** اسکیزوفرنی، میکروبیوتای روده، پیوند مدفوع، اختلالات روانی

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۸/۲۴ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۱/۱۱/۱۰ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۱۹

**مقدمه:**

اسکیزوفرنی در لغت به معنای روان گسیخته است که از آن به عنوان اسکیزوفرنیا یا شیزوفرنی نیز یاد می‌شود. معمولاً «بیماران مبتلا ارتباط آشفته‌ای» با دنیای اطراف خود دارند. شیوع متوسط این بیماری حدود ۴ مورد به ازاء هر ۱۰۰۰ نفر است (۱) و از آنجایی که ماهیت آن به طور کامل مشخص نشده است، اصطلاح سندرم هم برای آن به کار می‌رود. اختلال اسکیزوفرنی غالباً در نوجوانی و یا کمی زودتر رخ می‌دهد و به طور کلی با ناهنجاری‌هایی مثل هذیان، توهم، گفتار و رفتار حرکتی ناهنجار مشخص می‌شود (۲). از دیگر ویژگی‌های بارز آن فقدان توانایی در اندیشیدن، انجام رفتارهای نامعقول، عاطفه ضعیف و ناتوانی در درک واقعیت است. بیماری معمولاً به شکل توهمات شنیداری، توهم‌های جنون‌آمیز یا عجیب و غریب، یا تکلم و تفکر آشفته آشکار می‌شود و با اختلال در عملکرد اجتماعی یا شغلی همراه است. مرگ و میر ناشی از این اختلال اغلب در اوایل بیماری به دنبال خودکشی و بعد از مدتی به دلیل اختلالات و مشکلات متابولیسمی در قلب رخ می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهند، عوامل ژنتیکی و زیست محیطی در بروز این اختلال دخیل می‌باشند. در روند این بیماری به دلایل اختلالات اجتماعی و شغلی فرد از همه جوانب زندگی عقب می‌افتد. این بیماری به عنوان یکی از ۲۵ علت عمده بیماری‌های ناتوان‌کننده در سراسر جهان مطرح شده است که بار بهداشتی، اجتماعی و اقتصادی آن نه تنها برای بیماران، بلکه برای خانواده‌ها، مراقبین و جامعه به شکل گسترده وجود دارد (۱-۳).

**مواد و روش‌ها**

در مطالعه حاضر جهت ارتباط و تأثیرات بین میکروبیوتای روده و ایجاد برخی بیماری‌ها، رابطه روده و مغز و نقش پیوند مدفوع در درمان بیماری التهابی روده و بیماری‌های روانی به ویژه اسکیزوفرنی، پایگاه‌های اطلاعاتی

PubMed، SCOPUS و Web of Science از نظر کلمات کلیدی "Gut Microbiota"، "Schizophrenia"، "Fecal transplantation" و "Mental disorders" مورد جستجو قرار گرفتند.

عوامل مؤثر در ایجاد اسکیزوفرنی:

اختلال شناختی به عنوان یکی از ویژگی‌های اصلی بیماری‌های روانی مانند اسکیزوفرنی، اختلالات خلقی عمده مثل افسردگی و اختلال دو قطبی مشخص شده است. در سال‌های اخیر، تلاش فراوانی برای روشن کردن علل نقص-های شناختی این اختلالات انجام شده است. چرا که مطالعه این عوامل رویکردی است که می‌تواند به کشف درمان‌های دارویی کمک کند. ژنتیک، اپی ژنتیک، عملکرد سیستم ایمنی و عوامل بیولوژیکی از عوامل مستعد کننده در بروز اسکیزوفرنی هستند که به توضیح مختصری از آنها پرداخته می‌شود (۱).

الف) ژنتیک و اپی ژنتیک:

شواهدی از جمله یافته‌های ژنتیکی نشان می‌دهد که رویدادهای اولیه رشد عصبی در پاتوژن اختلالات روانی نقش دارند و اسکیزوفرنی درجه بالایی از وراثت‌پذیری را نشان می‌دهد (تقریباً ۶۴٪ بر اساس مطالعات خانوادگی). بیشتر تحقیقات ژنتیکی مرتبط با اسکیزوفرنی بر روی کروموزوم‌ها و ژن‌ها متمرکز شده است. این تحقیقات شامل مطالعات سیتوژنتیک، ارتباط، بیان ژن و اسکن کل ژنوم می‌باشند. بسیاری از ژن‌های شناسایی شده مرتبط با انتقال عصبی گلوتاماترژیک، پلاستیسیته سیناپسی یا کانال‌های کلسیمی دارای ولتاژ و همچنین محصول ژن DRD<sub>2</sub> (گیرنده دوپامین D<sub>2</sub>)، می‌باشند که در واقع اهداف اصلی داروهای ضد روان پریشی هستند. علاوه بر این، رونوشت‌های این ژن‌ها الگوهای بیانی بالایی را در مغز جنین در مقایسه با مغز پس از تولد نشان می‌دهند. مطالعات افزایش بیان ژن‌های خطر اسکیزوفرنی را در مراحل اولیه رشد مغز گزارش کرده‌اند. این یافته‌ها با نقش توسعه

عصبی تعمیم یافته برای بسیاری از ژن های مرتبط با خطر اسکیزوفرنی سازگار است (۳).

گزارش های نسبتاً کمی تا به امروز منتشر شده است که به طور خاص به نقش مسیرهای اپی ژنتیک فردی در اسکیزوفرنی می پردازد. این را می توان تا حد زیادی به فناوری های بسیار تخصصی مورد نیاز برای مطالعه این اثرات و دشواری در به دست آوردن نمونه های بسیار ارزشمند نسبت داد. در عوض، تمرکز بر ارزیابی سطوح تعداد کمی تغییرات پس از ترجمه هیستون و تعادل بین استیلاسیون و داستیلاسیون هیستون بوده است. استفاده از سلول های تک هسته ای خون محیطی یکی از راه های به دست آوردن نمونه های مناسب است. در چندین مطالعه، از جمله مطالعاتی در قشر جلوی مغز، هیپوکامپ و لوب میانی گیجگاهی، افزایش فعالیت هیستون داستیلاز در بیماران اسکیزوفرنی مشاهده شده است. در حال حاضر تصور می شود که دخالت های نابجای بشر در محیط زیست، عامل اصلی تغییرات اپی ژنتیکی است؛ اما دیده شده شیوه زندگی در دوران بارداری، با تغییر در استیلاسیون هیستون و نیز افزایش متیلاسیون DNA همراه است. ارتباط بین خطر اسکیزوفرنی و اثرات اپی ژنتیکی منجر به این گمانه زنی شده است که داروهایی که در مسیرهای اپی ژنتیکی عمل می کنند ممکن است مفید باشند. با این حال، ارتباط دقیق با اسکیزوفرنی و مسائل مربوط به اینکه کدام مناطق مغز درگیر هستند و کدام ایزوفرم های بخصوص هیستون داستیلاز باید مورد هدف قرار گیرند، نتیجه گیری کلی را مشکل می سازد (۳).

ب- سیستم ایمنی:

ارتباط بین سیستم ایمنی و سلامت روان در مطالعات سال های اخیر پر رنگ تر شده است. جالب توجه است که فرآیندهای التهابی و ایمونولوژیک با ناهنجاری های نوروترانسمیتری (انتقال دهنده عصبی) مرتبط هستند. سلول های خاصی که در این فرآیند دخیل هستند، سلول های میکروگلیال هستند که سیتوکین هایی را آزاد می کنند که به

گیرنده های ویژه ای روی نورون ها متصل می شوند و منجر به تغییر در خلق و خو، شناخت و رفتار می گردند. این افزایش سیتوکین، با ایجاد تغییراتی در سلول های میکروگلیال می تواند به نوبه خود سبب تغییراتی در عملکرد طبیعی مغز شده و زمینه ساز بیماری روانی افراد باشد. چنین تغییراتی در سلول های میکروگلیال مبتلایان به اختلالات روانی نظیر اسکیزوفرنی دیده شده است. وجود اجزای ساختاری غیرطبیعی در گلبول های سفید خون مبتلایان به اسکیزوفرنی اولین بار حدود ۴۰ سال پیش گزارش شد. مدارکی دال بر افزایش T لنفوسیت های CD4 و CD56 در بیماران بستری مبتلا به فرم حاد عودکننده اسکیزوفرنی در مقایسه با افراد سالم به ثبت رسیده است. همچنین، افزایش تعداد نوتروفیل ها و لنفوسیت ها در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در مقایسه با افرادی که از نظر روان پزشکی سالم هستند، گزارش شده است؛ بنابراین، پاسخ ها و بی نظمی های سیستم ایمنی ممکن است به عنوان عواملی در ایجاد و شدت اسکیزوفرنی به شمار آیند. از طرف دیگر، نشان داده شده که بین تعداد بازوفیل و سطح هیستامین خون یک همبستگی مثبت قوی وجود دارد. دانش کنونی نشان می دهد که هیستامین همچنین نقشی محوری در CNS و نیز در رفتار ایفاء می کند. برخی از عملکردهای نورون های هیستامینریژیک شامل تنظیم چرخه خواب و بیداری، یادگیری، حافظه و رفتارهای احساسی است. عمل به عنوان یک انتقال دهنده عصبی و نیز به عنوان جزئی از فرآیند التهاب، نشان دهنده اعمال مختلف هیستامین است. برخی محققین پیشنهاد کرده اند که اختلال در هیستامین (و نه فقط دوپامین) ممکن است نقشی در ایجاد اسکیزوفرنی داشته باشد. به علاوه، نقش هیستامین در پاتوژنز و فیزیولوژی بیماری های عصبی کاملاً شناخته شده است. چندین اختلال مغزی (مانند بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون و اختلالات خواب) با تغییرات هیستامین مرتبط هستند. جالب توجه است که افزایش سطح هیستامین خون با اسکیزوفرنی نیز مرتبط دانسته شده است. مشاهده شده است

که بیماران اسکیزوفرنی تحمل بیشتری نسبت به هیستامین (عدم پاسخ دهی به آن) دارند که ممکن است به ناهنجاری در متابولیسم هیستامین مربوط شود؛ بنابراین، می توان حدس زد که سطح بالای هیستامین خون یکی از ویژگی های اسکیزوفرنی است که شایسته تحقیقات و مطالعه بیشتر است. در واقع، با توجه به نقش گیرنده های هیستامین در نورون ها، به نظر می رسد که بازوفیل و کنترل آزادسازی هیستامین ممکن است اجزای کلیدی در رابطه بین سیستم ایمنی و اسکیزوفرنی باشند (۴).

ج) عوامل بیولوژیکی:

مطالعه مروری اخیر بر اهمیت محور میکروبی روده-مغز تأکید دارد که به تفصیل به شرح آن ها پرداخته می شود. میکروبیوتای روده تأثیرات ویژه ای در پروسه ایجاد اختلالات روحی مانند اضطراب، استرس، افسردگی، اختلالات رفتاری و روانی دارد. شناخت فرایندهای دخیل در محور میکروبیوم-روده-مغز به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه شناخت در بیماری های روانی مهم مثل اسکیزوفرنی مورد توجه ویژه ای قرار گرفته اند (۱).

میکروبیوتای روده انسان:

«میکروبیوتای انسانی» واژه ای است که تمام میکروب های داخل بدن انسان (باکتری ها، ویروس ها، قارچ ها و انگل ها) را شامل می شود. به عنوان نمونه فلور نرمال روده یا واژن جزو میکروبیوتای انسانی محسوب می شوند. در سیستم گوارشی بدن ۱۸۰۰ نوع و ۴۰۰۰۰ گونه باکتریایی وجود دارند که از آن ها به میکروبیوتا یاد می شود. میکروبیوتا شامل میکروب هایی است که به شکل فلور نرمال و هم زیست با انسان زندگی می کنند. ژن های موجود در میکروبیوتای روده انسان که میکروبیوم نامیده می شوند قادر به تولید مواد نورواکتیو هستند که به تنظیم رفتار انسان کمک می کند (۵). اثر میکروبیوتای روده بر بدن:

میکروب های موجود در روده می توانند بر روند عملکرد طبیعی بدن از جمله تنظیم سیستم ایمنی، وزن، تأثیر بگذارند

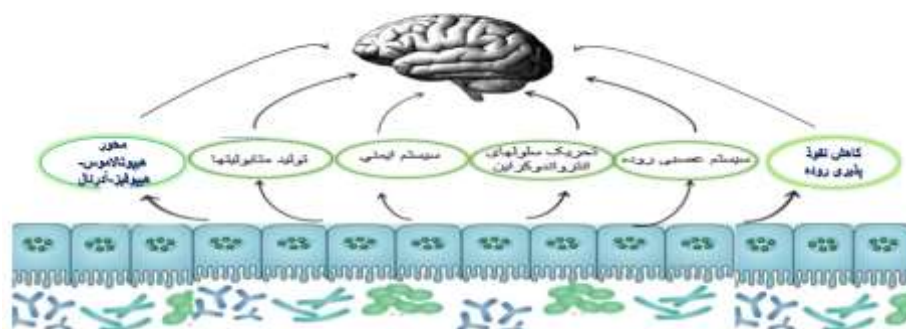
و همچنین در بروز اختلالات عصبی مانند تغییرات خلق و خوی، رفتار و کمک در وقوع سایر بیماری ها (به خصوص بیماری های روده ای) و سرطان در انسان نقش مؤثر داشته باشند. میکروبیوتای روده مجموعه ای از باکتری ها، آرکی باکترها و یوکاریوت ها می باشند که عمدتاً رابطه تعاملی و مفیدی با انسان برقرار می کنند. تخمین زده شده است که بیش از  $10^{14}$  میکروارگانیسم در دستگاه گوارش انسان ساکن هستند و همزیستی آن ها با انسان از همان اوایل زندگی انسان آغاز می شود. همچنین بیش از  $10^8$  باکتری در دستگاه گوارش انسان وجود دارد که ۱۰ تا ۱۰۰ برابر تعداد سلول های یوکاریوتی در بدن ما است (6, 7).

میکروبیوتای روده نقش مهمی را در متابولیسم بدن میزبان ایفا می کند به طوری که ناهماهنگی و عدم تنظیم میکروبیوتای روده می تواند منجر به پاسخ التهابی روده شود. از این رو، در فرد مبتلا به بیماری التهابی روده، فلور روده ای می تواند هدف مهمی برای درمان باشد (۸). پس از سال ها سکونت این میکروبیوتا در بدن انسان، باکتری های روده ای به حالت سیمبیوتیک (به محصولاتی که هم شامل پروبیوتیک ها، باکتری های سودمند و هم شامل پری بیوتیک ها، غذای پروبیوتیک ها، باشد، سین بیوتیک گفته می شود) با بدن انسان رسیده اند. باکتری های روده عمدتاً «شامل جنس های *Actinomyces* *Bacteroidetes* *Fusobacteria* دودمان *Firmicutes* و شاخه های *Verrucomicrobia* و *Proteobacteria* هستند. فلور غالب روده از جنس *Bacteroidetes* و دودمان *Firmicutes* می باشند. « این میکروارگانیسم ها در تنظیم حرکات روده نقش داشته و سیستم انتقال و توزیع چربی را تحت تأثیر قرار می دهند. اثر آن ها بر سیستم ایمنی بدن و توسعه بافت لنفوئیدی روده و برفرآیندهای متابولیسم و عملکرد میتوکندری ها نیز تأیید شده است (۷). نظر به مطالعات انجام شده، سن و رژیم غذایی و منطقه جغرافیایی هر فرد از جمله فاکتورهایی هستند که می توانند در تعیین

میکروبیوتای روده عاملی مؤثر بر تغییر رفتار و خلق و خوی است و حتی می‌تواند از پیشرفت بیماری‌های سیستم عصبی مانند مالتیپل اسکلروز، اوتیسم، آلزایمر، اسکیزوفرنی و پارکینسون جلوگیری نماید.

«محور روده - مغز» در حال حاضر به طور گسترده در انسان با شش مسیر توصیف شده است که شامل تحریک عصب واگ، التهاب و مدولاسیون سیتوکین؛ کاهش نفوذ پذیری روده، سنتز اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و انتقال دهنده عصبی، جذب مواد مغذی؛ محور تنش هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال است (۱۶) (شکل ۱). تغذیه نامناسب، استفاده نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها، بارداری، نوع زایمان، افسردگی، استرس و اضطراب تعادل میکروبیوتای روده را به هم می‌زند که در عوض به عاملی مهم در تشدید بیماری‌های سیستم عصبی بدل می‌شود (۶).

فلور نرمال روده دخیل باشند (۹-۱۱). در ابتدا باور عمومی بر این بود که قبل از تولد، روده جنین استریل است درحالی‌که در بررسی مکنونیم (اولین مدفوع نوزاد) نوزاد سالم تازه متولد شده (۱۲)، وجود برخی فلور نرمال تشخیص داده شده است که این مسئله نشان می‌دهد که از طریق مایع آمنیوتیک و یا خون بندناف مقداری از فلور نرمال بدن مادر به جنین منتقل می‌شود (۱۳) و بلافاصله در طی زایمان و پس از آن، نوزاد در معرض فلور میکروبی مادر و محیط قرار می‌گیرد و طیف وسیعی از باکتری‌های روده‌ای را کسب می‌کند (۱۴). همچنین تغذیه با شیر مادر در بلوغ میکروبیوم اهمیت دارد. در طول دو سال اول و زمان شیرخوارگی، مغز به شدت در حال رشد، تغییر و تحول است؛ بنابراین، میکروبیوتای روده می‌تواند به روند پردازش مدارهای عصبی کمک نماید (۱۵). همان‌طور که قبلاً ذکر گردید،



شکل ۱: مسیرهای اثر میکروبیوتای روده بر مغز

بودند که فرضیه‌ای را ارائه دادند مبنی بر اینکه فرایند انتقال عصبی در سیستم عصبی مرکزی ممکن است به دلیل عدم وجود میکروبیوتای طبیعی روده مختل شود. در مطالعه دیگری نشان داده شده است که کلونیزاسیون باکتری‌های روده می‌تواند مکمل سیستم انتقال عصبی باشد و همچنین نقش مهمی را در توسعه سیستم ایمنی و سیستم‌های غدد درون‌ریز ایفا کند (۱۷). اهمیت ارتباط مغز و روده:

تاریخچه کشف ارتباط مغز و روده:

الی مچینکوف اولین بار اهمیت میکروبیوم را در سلامت انسان مشخص کرد و به این سبب جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی سال ۱۹۰۸ را دریافت نمود. پس از آن فیلیپس در مقاله‌ای درمان افسردگی با استفاده از پروبیوتیک‌ها را بیان کرد. هشتاد سال بعد از چاپ مقاله فیلیپس نظریه‌ای داده شد که در آن گفته شده بود که تمام میکروارگانیسم‌ها حتماً مضر نیستند (۲). کلارک و همکارانش از اولین کسانی

محور مغز - روده منعکس کننده ارتباط دو طرفه سیستم عصبی مرکزی و دستگاه گوارش است (۱۹, ۱۸, ۵). اگرچه در ابتدا تصور می شد که هورمون های عصبی مختلف بر تعادل انرژی، اشتها و دریافت غذا اثر می گذارد؛ اما بعداً مشخص گردید که میکروبیوم هم روی محور میکروبیوم - روده - مغز مؤثر است (۱).

ژن های موجود در میکروبیوتای روده انسان، قادر به تولید مواد نورواکتیو هستند که به تنظیم رفتار انسان کمک می کنند (۵). رابطه بین میکروبیوتای روده و مغز در سال های اخیر مرکز توجه جهانیان بوده است؛ به طوری که افق های جدیدی در درک و درمان اختلالات روان پزشکی و ارتباط آن ها با فلور نرمال روده نیز به وجود آمده است (۲۰). در دهه گذشته تحقیقات بسیاری در زمینه روان پزشکی و محور مغز - روده انجام شده است که نشان می دهد تغییرات در این محور می تواند سرآغاز ظهور بیماری های روانی باشد. تغییرات در دستگاه گوارش، سیستم عصبی مرکزی، سیستم عصبی خود مختار و سیستم ایمنی توسط میکروبیوتا ممکن است منجر به تغییر در ذخیره چربی، اختلال در عملکرد سد معده و روده، ایجاد التهاب با درجه پایین و افزایش استرس شود. از آنجایی که میکروبیوم به هضم در میزبان انسانی کمک می کند، بر جذب کالری مؤثر است و می تواند خطری برای چاقی و دیابت باشد (۲۱).

اثرات میکروبیوتای روده بر سیستم عصبی مرکزی:

اثرات میکروبیوتای روده بر سیستم عصبی مرکزی همراه با نقش احتمالی آن در اختلالات روانی در سال های اخیر توجه بیشتری را به خود جلب کرده است. یک فرضیه این است که میکروبیوتای روده از طریق سیستم عصبی روده ای می تواند بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر بگذارد. با توجه به شباهت این دو سیستم با هم حتی سیستم عصبی روده ای را به عنوان مغز دوم در نظر می گیرند (۲۲). گفته می شود میکروبیوتای روده بر برخی از بیماری ها مانند اضطراب،

استرس، افسردگی، رفتار و بیماری های روحی - روانی و سندرم روده ی تحریک پذیر مؤثر است و البته عکس این مورد هم صادق است یعنی به عنوان مثال استرس و افسردگی هم می توانند در تغییر میکروبیوتای روده مهم باشند (۲۳). در سال های اخیر نقش مهم میکروبیوتا در پاتوژن بیماری های مختلف نورولوژیک مد نظر قرار گرفته است. از این دسته، می توان به ارتباط بین بیماری هایی مثل پارکینسون، آلزایمر و مولتیپل اسکلروزیس با میکروبیوتا اشاره کرد (۱). علاوه بر این، متابولیت های حاصل از باکتری می تواند بر بیان پروتئین هایی که در شناخت مهم هستند، تأثیر بگذارد و رفتار میزبان را تحت تأثیر قرار دهد (۶). از سوی دیگر اصلاح میکروبیوتای روده از طریق محور مغز - روده احتمالاً می تواند موجب بهبود اختلالات عصبی مانند اوتیسم، پارکینسون و آلزایمر شود (۲۴). در یک مطالعه مشخص شده است که میکروبیوم روده می تواند با تحریک سیگنال های اندوکرینی و پاراکرینی بر رفتار عاطفی نیز مؤثر باشد. همچنین نقش میکروبیوم در بروز اوتیسم، رفتارهای ضد اجتماعی و تنظیم درد نیز تأیید شده است (۲۵). به علاوه، میکروبیوتای روده می تواند سبب تولید هورمون هایی مانند ارسکین، آلانین، گرلین، گاسترین و لپتین در روده شود. از این

دسته گالانین از طریق محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال به تنظیم متعادل پاسخ به استرس کمک می کند و لپتین نیز اثرهای ضد افسردگی دارد (۲۶). میکروبیوتای روده قادر هستند اسید آمینه تریپتوفان تولید کنند و از این طریق می توانند از سد خونی - مغزی عبور نمایند و در ساخت میانجی های عصبی مثل سروتونین به کار بیایند. سروتونین برای تنظیم حرکت روده بزرگ ضروری است. میکروبیوتای روده با تولید تریپتوفان (با توجه به نقش آن در مسیرهای متابولیکی) می تواند در تنظیم فشار خون، ضربان قلب، اضطراب و استرس و افسردگی و اختلالات روحی و روانی نقش داشته باشد (۲۵). همچنین در یک مطالعه نقش

در همین راستا، افزایش شیوع اختلال گوارشی، حساسیت به آنتی ژن‌های غذایی، التهاب و سندرم‌های متابولیک در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی دیده می‌شود. به علاوه مشاهده شده است که آنتی بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها دارای پتانسیل درمانی برای کاهش اختلالات متابولیکی و اختلال ایمنی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی هستند (۲۸).

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌هایی زنده هستند که وقتی در مقادیر کافی مصرف شوند اثرات سودمند و مناسبی بر روی سلامت میزبان خواهند داشت و پست بیوتیک‌ها ترکیبات حاصل از متابولیسم میکروارگانیسم‌های پروبیوتیکی می‌باشند. پری بیوتیک‌ها موادی مانند فروکتان‌ها و لیگوساکاریدها هستند که باعث رشد یا فعالیت میکروارگانیسم‌های مفید مانند باکتری‌ها در هنگام تخمیر در روده می‌شوند. شواهدی مبنی بر اینکه پروبیوتیک‌ها می‌توانند عملکرد روان‌پزشکی را بهبود بخشند محدود است. ولی همین شواهد محدود نشان داده است که مکمل‌های پروبیوتیکی باعث کاهش شدت علائم، کاهش میزان بستری مجدد و موجب بهبود شناختی در اختلالات روانی می‌شود. بررسی‌ها نشان می‌دهد که مصرف سایکوبیوتیک‌ها می‌تواند به عنوان یک گزینه مناسب برای بازگرداندن سلامت روان در نظر گرفته شود. در سایکوبیوتیک‌های آزمایشی، باکتری‌هایی که بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند، باکتری‌های گرم مثبت مانند خانواده‌های بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس می‌باشند (۲۹، ۳۰).

باکتریوئیدها، لاکتوباسیل‌ها و کلسترییدیوم در افراد سالم و افراد مبتلا به اسکیزوفرنی مورد توجه قرار گرفته و در مطالعات متعدد با هم مقایسه شده‌اند. یافته‌ها نشان می‌دهد که میکروبیوم در بیماران اسکیزوفرنی و بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی در مقایسه با افراد سالم با هم تفاوت‌هایی دارد. شواهدی وجود دارد که پروبیوتیک‌ها می‌توانند عملکرد حوزه روان‌پزشکی را بهبود بخشند که البته هنوز این یافته‌ها بسیار محدود است (۳۰).

این عامل در فرایند یادگیری و حافظه مشخص شده است. به علاوه عصب واگ، عصب اصلی سیستم پاراسمپاتیک است که از طریق گره‌های گانگلیون اطلاعات روده را به مغز و برعکس انتقال می‌دهد. میکروبیوتای روده به وسیله‌ی تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و تحریک سلول‌های انترواندوکرینی برای تولید هورمون‌های پپتیدی سبب تغییر عملکرد مغز و رفتار از طریق عصب واگ می‌شوند (۲۷).

ارتباط اسکیزوفرنی با فلور نرمال روده:

چندین مطالعه میکروبیوتای مدفوع را در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی، اختلال دوقطبی یا افسردگی شدید با افراد سالم مقایسه کرده‌اند و در آن‌ها تغییرات ترکیب میکروبیوتای مدفوع در بیماران گزارش شده‌اند (۲۸-۳۰). اگرچه تاکنون مکانیسم دقیقی برای ایجاد اسکیزوفرنی ذکر نشده است؛ اما فاکتورهای اپی ژنتیک و ژنتیکی زیادی در ایجاد آن نقش دارند. در همین خصوص در یک مطالعه انجام شده فرضیه‌ای بیان شده است که فلور روده ممکن است یک نقطه همگرایی در نظر گرفته شود که در آن عوامل محیطی و اپی ژنتیک با هم ارتباط داشته و می‌توانند به پاتوژن اسکیزوفرنی کمک کنند. فلور روده از طریق تنظیم میزان مولکول‌های مسیره‌های متابولیکی، از جمله متیونین، فلورات، بیوتین و متابولیت‌های دهنده ریشه استیل ممکن است تغییرات اپی ژنتیکی را تحت تأثیر قرار دهد و به این ترتیب در پاتوژن اسکیزوفرنی مؤثر باشد. اختلالات گوارشی و اسکیزوفرنیا برای طولانی مدت نشان داده شده است که با هم در ارتباط هستند (۲۸). در مطالعه دیگری نتیجه گرفته شده است که عدم تعادل در فلور روده می‌تواند باعث کاهش محافظت و افزایش نوروتوکسین و واسطه‌های التهابی شود و باعث آسیب عصبی و سیناپسی شود که نهایتاً ممکن است در بروز بیماری اسکیزوفرنی نقش داشته باشد (۲۹).



مطالعات نشان می‌دهد که اختلال عملکرد روده ممکن است به روند پیشرفت بیماری اسکیزوفرنی کمک کند. عوامل خطر ساز اسکیزوفرنی همچون التهاب، عدم تحمل غذا، قرار گرفتن در معرض توکسوپلازما گوندی، نقص موانع سلولی بخشی از مسیرهای بیولوژیکی هستند که این عوامل در روده به هم می‌رسند. با شواهد جمع‌آوری شده از مسیرهای فیزیولوژیکی روده نشان داده شده است که درمان‌هایی که برای بهبود علائم مغزی اسکیزوفرنی در نظر گرفته می‌شود، باید با درمان‌هایی برای اختلال عملکرد دستگاه گوارش همراه باشد. از سوی دیگر عارضه افسردگی به عنوان یکی از علل عمده اسکیزوفرنی شناخته می‌شود و درمان افسردگی جهت بهبود اسکیزوفرنی مورد نیاز است. داروهای ضد افسردگی تا حدی مؤثر واقع می‌شوند؛ اما ۴۴٪ از افراد تحت درمان تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند. راه حل بن‌بست درمان اسکیزوفرنی مبتنی بر افسردگی ممکن است در میکروبیوتای روده باشد. در نهایت درمان‌های موجود به شکل درمان علامتی بر بعضی از علائم اسکیزوفرنی مثل علائم منفی و نقص‌های شناختی مؤثر هستند (۳۱، ۱۶).  
پیوند مدفوع و کاربردهای درمانی آن:

فرایند پیوند مدفوع، روند انتقال مدفوع از اهداکنندگان سالم به روده گیرنده (افراد تحت درمان) جهت بهبود کیفیت فلور روده است. پیوند میکروبیوتای مدفوع دارای تاریخچه ۱۷۰۰ ساله است که بعدها این روش درمان فراموش شده ولی در ۵۰ سال اخیر دوباره مورد استفاده قرار گرفته است. البته اطلاعات محدودی در مورد پیوند میکروبیوتای مدفوع وجود دارد (۳۲). با این وجود، نتایج اولیه امیدوارکننده بوده است. معمولاً این پیوند در درمان بیماری‌های التهابی دستگاه گوارش مانند عفونت ایجاد شده توسط کلستریدیوم دیفیسیل، بیماری کرون، کولیت اولسراتیو استفاده شده و همچنین در بهبود اختلالات متابولیکی و خود ایمنی نیز مورد استفاده قرار گرفته است. گزارش‌های موردی وجود دارد که در درمان اوتیسم، بیماری پارکینسون، مولتیپل

اسکلروز، سندرم خستگی مزمن و سندرم روده تحریک پذیر این پیوند مؤثر بوده است. از مزایای آن می‌توان به راحتی استفاده از آن و ارزان و قابل اعتماد بودن آن اشاره کرد. با این حال، خطرات دراز مدت در این نوع درمان هنوز ناشناخته است. علاوه بر این، پروتکل‌های استاندارد در مورد انجام آن هنوز مشخص نشده است (۳۳).

اثر بخشی پیوند میکروبیوتای مدفوع در اختلالات روان پزشکی در حال حاضر مورد بررسی قرار گرفته و از طریق دست‌کاری ترکیب باکتری‌های روده به شیوه‌ای آگاهانه، درمان اختلالات روان پزشکی ممکن است در آینده‌ای نزدیک ارزان‌تر، ساده‌تر و طبیعی‌تر انجام شود. در مطالعه‌ای مشخص شده است که پیوند میکروبیوتای مدفوع از بیمارانی با اسکیزوفرنی به موش‌های عاری از میکروبیوتا، منجر به ناهنجاری‌های رفتاری مانند اسکیزوفرنی در موش شده است. در نتیجه، این مطالعه نشان می‌دهد که ناهنجاری‌های ترکیب میکروبی روده به پاتوژن اسکیزوفرنی کمک می‌کند (۳۴). به هر حال اختلال و عدم تعادل در میکروبیوتای روده را می‌توان با پیوند میکروبیوتای مدفوع، تنظیم رژیم غذایی و پروبیوتیک‌ها ترمیم نمود.

بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در حال حاضر با داروهای ضد روان‌پریشی، ضد افسردگی و سایر داروهای روان‌گردانی که دارای عوارض جانبی زیادی هستند تحت درمان قرار می‌گیرند. از این رو، پیوند مدفوع به عنوان یک درمان بی‌خطر در مقایسه با درمان استاندارد موجود برای اسکیزوفرنی و افسردگی مطلوب به نظر می‌رسد (۱۶). در مطالعات انجام شده اثر بخشی پیوند مدفوع بر روی درمان بیماری‌هایی مانند سندرم روده تحریک‌پذیر، سندرم خستگی مزمن، مولتیپل اسکلروزیس و اوتیسم مثبت ارزیابی شده است و در نهایت این روش درمانی توصیه شده است (۳۳).

به هر حال هیچ‌گونه عارضه جانبی جدی مربوط به پیوند میکروبیوتای مدفوع گزارش نشده است. در یک بررسی

روانی از جمله اسکیزوفرنی، مشخص شده است که میکروب‌های موجود در روده اثرات مختلفی بر عملکرد سیستم ایمنی، وزن بدن، سوء تغذیه، اختلالات عصبی، خلق و خوی، رفتار، بیماری‌های روده‌ای و حتی سرطان در انسان دارند. از مواردی که گفته شد می‌توان نتیجه گرفت که اثر میکروبیوتا روده در بسیاری از عملکردهای بدن و حتی درمان بعضی بیماری‌ها قابل چشم‌پوشی نیست. از این لحاظ تئوری جدید مطرح شده است که در اختلالات رفتاری و عملکردی مثل اسکیزوفرنی که درمان مؤثری هم برای آن‌ها وجود ندارد، با تغییر فلور نرمال می‌توان در بهبودی فرد مؤثر واقع شد. به نظر می‌رسد جایگزینی فلور نرمال روده بزگسالان با باکتری‌های مفیدی چون لاکتوباسیل‌ها، بیفیدوباکتریوم‌ها و ... و نیز حذف باکتری‌های مضر نظیر کلاستریدیوم‌ها از این میکروبیوتا، راهگشای مشکلاتی باشد که در این مقاله به آن پرداخته شده است. این امر مستلزم شناسایی جنس و گونه‌های فلور روده در افراد مختلف است که امری دشوار به شمار می‌رود. شاید استفاده از روش‌های نوین مولکولی و نانو تکنولوژی مانند تکنیک LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) و نانوبیوسنسور‌ها که به‌طور گسترده در تشخیص و شناسایی جنس و گونه سایر باکتری‌ها استفاده شده و می‌شود (۳۶-۳۹)، راه حلی برای این مشکل در تحقیقات آینده باشد. البته در بسیاری از بیماری‌های روانی استفاده از پیوند مدفوع انجام شده که در بهبود خلق و خوی مؤثر بوده است ولی در این بیماری خاص هنوز کارآزمایی بالینی صورت نگرفته است. ممکن است استفاده از میکروبیوتا روده به بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی کمک کند تا تغییرات شناختی مرتبط با این اختلال را بهبود بخشد. در پایان با توجه به شیوع اندک و عوارض زیاد این بیماری بهتر است که پژوهش‌های بیشتری در مورد نقش میکروبیوتا و

اخیر، رایج‌ترین عارضه جانبی ناشی از این پیوند ناراحتی شکمی گزارش شده است (۳۵). از این رو، امکان انتقال عفونت از طریق مدفوع اهداکننده آلوده وجود دارد. بنابراین مدفوع اهداکننده باید تحت آزمایش میکروسکوپی جهت بررسی وجود انگل و کشت میکروبی از جهت بررسی عوامل بیماری‌زای باکتریایی بالقوه و همچنین مطالعات ویروسی قرار گیرد. به عنوان نمونه آزمایش‌های خونی متنوعی در خصوص حذف افراد مبتلا به ویروس‌های HIV، هپاتیت B و C و همچنین بیماری‌های مقاربتی مانند سیفلیس باید انجام شود. ایمنی این نوع پیوند، اخیراً با تجویز کپسول آماده شده از مدفوع فرد دهنده، بهبود یافته است (۱۶). البته مطالعات آینده نیز در بخش بالینی باید اثربخشی این نوع پیوند را تأیید کرده، چگونگی و مقدار استفاده از آن باید به شکل پروتکل درمانی ارزیابی و تأیید شود.

### بحث و نتیجه‌گیری

اسکیزوفرنی یکی از شایع‌ترین اختلالات وخیم روانی است که ماهیت آن به‌طور کامل مشخص نشده است و تشخیص آن با ناتوانی قابل ملاحظه‌ای در فرد مشخص می‌شود؛ و تاکنون درمان مناسبی هم برای آن گزارش نشده است به طوری که اغلب درمان‌های انجام شده در مان علامتی - حمایتی برای کاهش علائم بوده است. متخصصین به‌طور پیوسته اختلال شناختی را یکی از ویژگی‌های اصلی اسکیزوفرنی و اختلالات خلقی در نظر گرفته‌اند. در سال‌های اخیر تلاش زیادی برای مشخص کردن علل بیولوژیکی نقص‌های شناختی از جمله اسکیزوفرنی انجام شده است و جستجو برای یافتن نشانگرهای زیستی مرتبط با این اختلالات کانون توجه بوده است. رابطه بین میکروبیوتای روده و مغز نیز در سال‌های اخیر مرکز توجه جهان بوده است. علی‌رغم فقدان تحقیقات متمرکز برای درک اثر میکروبیوتا بر اختلالات شناختی و بیماری‌های

**تشکر و قدردانی**

نویسندگان اعلام کردند که هیچ منبع مالی نداشتند و هیچ تضاد منافی وجود ندارد.

نقش پیوند مدفوع در زمینه بیماری اسکیزوفرنی صورت گیرد. در این خصوص، آزمایش‌های بالینی آینده می‌تواند با استفاده از پروبیوتیک‌ها، پری بیوتیک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها یا پیوند میکروبیوتای مدفوعی انجام شود.

**منابع**

1. Belbasis L, Köhler C, Stefanis N, Stubbs B, Van Os J, Vieta E, et al. Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand*. 2018; 137(2): 88-97.
2. Association AP Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013
3. Föcking M, Doyle B, Munawar N, Dillon ET, Cotter D, Cagney G. Epigenetic factors in schizophrenia: mechanisms and experimental approaches. *Mol Neuropsychiatry*. 2019; 5(1): 6-12.
4. Ding HA. Emerging concepts of specific components of the immune system in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2018; 13(10): 2-4.
5. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res*. 2015; 63: 1-9.
6. Babakhani S, Hosseini F. Gut Microbiota: An Effective Factor in the Human Brain and Behavior. *Shefaye Khatam*. 2019; 7(1): 106-118.
7. Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi WJO. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*. 2017; 8(32): 53829-38.
8. Lv F, Chen S, Wang L, Jiang R, Tian H, Li J, et al. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget*. 2017; 8(59): 100899.
9. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486(7402): 222-27.
10. David LA, Materna AC, Friedman J, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol*. 2014; 15(7): R89.
11. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011; 334(6052): 105-108.
12. Evrensel A, Ceylan ME. Microbiome: the missing link in neuropsychiatric disorders. *EMJ Innov*. 2017; 1(1) 83-8.
13. Al-Asmakh M, Anuar F, Zadjali F, Rafter J, Pettersson SJGM. Gut microbial communities modulating brain development and function. *Gut Microbes*. 2012; 3(4): 366-73.
14. Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JKJCM. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab*. 2012; 16(5): 559-64.
15. Tognini PJFicn. Gut microbiota: a potential regulator of neurodevelopment. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11: 25.
16. Fond GB, Lagier J-C, Honore S, Lancon C, Korchia T, Verville P-LSD, et al. Microbiota-Orientated Treatments for Major Depression and Schizophrenia. *Nutrients*. 2020; 12(4): 1024.
17. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney R, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(6): 666-73.
18. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CS, Sandhu KV, Bastiaanssen TF, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019; 99(4): 1877-2013.
19. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Rev Neurosci*. 2012; 13(10): 701-12.

20. Evrensel A, Ceylan EM. The Gut-Brain Axis: The missing link in depression. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015; 13(3): 239-48.
21. Cusotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The neuroendocrinology of the microbiota-gut-brain axis: a behavioural perspective. *Front Neuroendocrinol*. 2018; 51: 80-101.
22. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 373-403.
23. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017; 7: 124-36.
24. 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): 203-209.
25. 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.
26. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress*. 2016; 4: 23-33.
27. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Trans Res*. 2017; 179: 223-44.
28. Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res*. 2016; 176(1): 23-35.
29. Yuan X, Kang Y, Zhuo C, Huang X-F, Song X. The gut microbiota promotes the pathogenesis of schizophrenia via multiple pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 512(2): 373-80.
30. Genedi M, Haarman B, Sommer IEC. Dysregulation of the gut-brain axis in schizophrenia and bipolar disorder: probiotic supplementation as a supportive treatment in psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2019; 32(3): 185-95.
31. R Caso J, Balanza-Martinez V, Palomo T, Garcia-Bueno B. The microbiota and gut-brain axis: contributions to the immunopathogenesis of schizophrenia. *Curr Pharmaceut Design*. 2016; 22(40): 6122-33.
32. Xu M-Q, Cao H-L, Wang W-Q, Wang S, Cao X-C, Yan F, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(1): 102-111.
33. Evrensel A, Ceylan EM. Neuroscience. Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016; 14(3): 231-37.
34. Zhu F, Guo R, Wang W, Ju Y, Wang Q, Ma Q, et al. Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice. *Mol Psychiatry*. 2020; 25: 2905-18.
35. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation. *PloS one*. 2016 ;11(^): e0161174.
36. Aryan E, Makvandi M, Farajzadeh A, Huygen K, Alvandi AH, Gouya MM, Sadrizadeh A, Romano M. Clinical value of IS6110-based loop-mediated isothermal amplification for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens. *J Infect*. 2013; 66(6): 487-93.
37. Aryan E, Makvandi M, Farajzadeh A, Huygen K, Bifani P, Mousavi SL, Fateh A, Jelodar A, Gouya MM, Romano M. A novel and more sensitive loop-mediated isothermal amplification assay targeting IS6110 for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Microbiol Res*. 2010; 165(3): 211-20.
38. Salimiyan Rizi K, Aryan E, Meshkat Z, Ranjbar G, Sankian M, Ghazvini K, Farsiani H, Pourianfar HR, Rezayi M. The overview and perspectives of biosensors and *Mycobacterium tuberculosis*: A systematic review. *J Cell Physiol*. 2021; 236(3): 1730-1750.
39. Rizi KS, Hatamluyi B, Rezayi M, Meshkat Z, Sankian M, Ghazvini K, Farsiani H, Aryan E. Response surface methodology optimized electrochemical DNA biosensor based on HAPNPTs/PPY/MWCNTs nanocomposite for detecting *Mycobacterium tuberculosis*. *Talanta*. 2021; 226: 122099.