

## Gut Microbiome and Alzheimer's, A Narrative Review

Tadayon Tabrizi A<sup>1</sup>, Arefnezhad M<sup>2</sup>, Arefnezhad M<sup>3</sup>

- 1- PhD candidate in Microbiology, Faculty of Science, Islamic Azad University of Mashhad, Mashhad, Iran
- 2- Assistant Professor of Molecular Microbiology, Department of Medical Laboratory Sciences, Kashmir Faculty of Medical Sciences, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
- 3- MSc candidate in Pathogenic Microbe, Faculty of Science, Islamic Azad University of Mashhad, Mashhad, Iran

### Abstract

Received: 2025.11.21 Accepted: 2026.02.03

**Purpose:** Alzheimer's disease (AD) is one of the most prevalent and complex forms of dementia, characterized by progressive decline in memory, cognitive abilities, and social functioning. With the global population aging, AD has become a major public health challenge. According to the World Health Organization (WHO, 2021), approximately 55 million individuals worldwide are affected by AD and other dementias, a figure projected to rise to 78 million by 2030 and 139 million by 2050. Recent research highlights the pivotal role of the gut microbiome in the prevention and management of AD. In this context, probiotics have emerged as a promising therapeutic approach, capable of modulating the gut microbiome to enhance brain health and mitigate disease outcomes. The present study aimed to evaluate the efficacy of probiotics and their potential mechanisms in alleviating Alzheimer's-related complications.

**Methods:** A systematic search was conducted in PubMed, Google Scholar, and Science Direct databases covering the period from 2003 to 2025. Inclusion criteria comprised clinical trials, animal studies, and narrative/systematic reviews directly addressing probiotics and AD. Exclusion criteria included studies lacking quantitative outcomes or unrelated to gut microbiome. The broad time frame was selected to capture two decades of evolving evidence in microbiome research.

**Results:** Evidence from randomized controlled trials and meta-analyses indicates that probiotic supplementation can lead to measurable improvements in cognitive performance (average 8–15% increase in memory and attention scores), reduction in depressive symptoms (10–20% decrease in standardized scales such as GDS), and enhancement of overall quality of life indices in patients with AD. These effects are primarily mediated through the gut–brain axis, involving attenuation of immune-inflammatory responses, increased production of neurotransmitters such as serotonin and dopamine, and improved intestinal barrier integrity. Moreover, alterations in gut microbiota composition, particularly the enrichment of beneficial genera such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, play a crucial role in cognitive improvement.

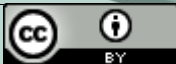
**Conclusion:** Probiotics exert beneficial effects in reducing anxiety and depressive symptoms and contribute to measurable improvements in cognitive function. However, current evidence is limited by small sample sizes, heterogeneity in probiotic strains and dosages, and short follow-up durations. Larger, long-term clinical trials and standardized protocols are required to validate these findings. Investigating the complex interactions between the gut microbiome and the central nervous system remains essential for designing complementary therapeutic strategies for neurodegenerative disorders, including AD. While promising, probiotic-based interventions should be considered adjunctive rather than standalone therapies.

**Keywords:** Alzheimer Disease, Probiotics, Gastrointestinal Microbiome, Neurotransmitter Agents, Cognitive Dysfunction, Brain Health

Corresponding Author: Mohsen Arefnezhad

Email: [arefnezhadm@mums.ac.ir](mailto:arefnezhadm@mums.ac.ir)

ORCID: 0000-0002-3650-3107



Copyright © 2026 Mashhad University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

► Please cite this article as: Arefnezhad M, Tadayon Tabrizi A, Arefnezhad M. Gut Microbiome and Alzheimer's, A Narrative Review. *JPSR* 2026; 14(4): 97-111. DOI: 10.22038/JPSR.2026.92952.2757.

## میکروبیوم روده و آلزایمر- یک مقاله مروری

آیدا تدین تبریزی<sup>۱</sup>، محسن عارف نژاد<sup>۲</sup>، میرا عارف نژاد<sup>۳</sup>

**هدف:** بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین و پیچیده‌ترین انواع زوال عقل است که با کاهش تدریجی حافظه، توانایی‌های شناختی و مهارت‌های اجتماعی بروز می‌کند. با توجه به روند رو به افزایش سالمندی جمعیت جهانی، این بیماری به یکی از چالش‌های اساسی نظام‌های سلامت عمومی تبدیل شده است. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت (۲۰۲۱)، شمار مبتلایان به آلزایمر و سایر اشکال زوال عقل حدود ۵۵ میلیون نفر برآورد شده و پیش‌بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۳۰ به ۷۸ میلیون نفر و تا سال ۲۰۵۰ به ۱۳۹ میلیون نفر افزایش یابد. یافته‌های پژوهشی اخیر نشان می‌دهند که میکروبیوم روده می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری و مدیریت بیماری آلزایمر ایفا کند. در این راستا، پروبیوتیک‌ها به‌عنوان رویکردی درمانی نویدبخش مطرح شده‌اند که از طریق تعدیل میکروبیوم روده قادر به بهبود سلامت مغز و کاهش پیامدهای این بیماری هستند. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی پروبیوتیک‌ها و مکانیسم‌های احتمالی آن‌ها در کاهش عوارض آلزایمر انجام گرفته است.

**روش بررسی:** جست‌وجوی نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed، Google Scholar و ScienceDirect در بازه زمانی ۲۰۰۳ تا ۲۰۲۵ انجام شد. معیار ورود شامل مقالات بالینی، حیوانی و مروری مرتبط با آلزایمر و میکروبیوم روده بود. مقالاتی که فاقد داده‌های تجربی یا ارتباط مستقیم با موضوع بودند حذف شدند. انتخاب بازه زمانی به‌منظور پوشش مطالعات دو دهه اخیر و روندهای نوین در حوزه میکروبیوم صورت گرفت.

**یافته‌ها:** مطالعات بالینی و حیوانی نشان داده‌اند که مصرف پروبیوتیک‌ها می‌تواند عملکرد شناختی بیماران آلزایمر را بهبود بخشد (به‌طور متوسط ۱۰-۱۵٪ در آزمون‌های حافظه و توجه)، علائم افسردگی را کاهش دهد و کیفیت زندگی آنان را ارتقا دهد. این اثرات عمدتاً از طریق محور روده-مغز (ارتباط دوسویه میان دستگاه گوارش و مغز) تحقق می‌یابند؛ شامل کاهش پاسخ‌های التهابی سیستم ایمنی، افزایش تولید نوروترنسمیترهایی همچون سروتونین و دوپامین، و بهبود نفوذپذیری دیواره روده. همچنین تغییر در ترکیب میکروبیوم روده و افزایش فراوانی باکتری‌های مفید نظیر *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* نقش مهمی در این فرآیند دارد.

**نتیجه‌گیری:** پروبیوتیک‌ها نه تنها در کاهش علائم افسردگی و اضطراب بیماران نقش مؤثری دارند، بلکه می‌توانند کیفیت زندگی آنان را ارتقا دهند. با این حال، محدودیت‌هایی همچون کمبود داده‌های بالینی گسترده، ناهمگونی در طراحی مطالعات و فقدان متاآنالیزهای جامع وجود دارد. بنابراین، نتایج فعلی باید با احتیاط تفسیر شوند و نیاز به کارآزمایی‌های بالینی بزرگ‌تر و طولانی‌مدت وجود دارد. بررسی تعاملات میان میکروبیوم روده و مغز می‌تواند به طراحی راهبردهای درمانی مکمل برای اختلالات نورودژنراتیو، از جمله آلزایمر، کمک کند و بخشی از یک رویکرد چندوجهی درمانی باشد.

**کلمات کلیدی:** آلزایمر، پروبیوتیک‌ها، میکروبیوم روده، نوروترنسمیترها، سلامت مغز، درمان‌های نوین

**نویسنده مسئول:** محسن عارف نژاد، arefnezhadm@mums.ac.ir ORCID: 0000-0002-3650-3107

آدرس: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده علوم پزشکی کاشمر

۱- دانشجوی دکترای میکروب شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار میکروب شناسی مولکولی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی کاشمر، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- کارشناسی ارشد میکروب‌های بیماری‌زا، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران

**مقدمه**

عمدتاً جمعیت سالمند را درگیر می‌سازد (۱). با توجه به

روند رو به رشد سالمندی در جوامع مختلف، شیوع AD به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است. آمارها نشان می‌دهد که در سال ۲۰۲۰ بیش از ۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا بوده‌اند و پیش‌بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۵۰

بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease; AD) یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده است که با تخریب سیناپسی، تجمع پروتئین‌های پاتولوژیک مانند  $\beta$ -آمیلوئید و tau، و افت تدریجی عملکردهای شناختی مشخص می‌شود و

ایمنی نیز مشارکت دارند؛ ویژگی‌هایی که آن‌ها را به کاندیداهای بالقوه برای مداخلات تغذیه‌ای و درمانی مرتبط با AD تبدیل کرده است (۱۰).

شواهد نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها در مدیریت بیماری‌های التهابی روده (IBD) نیز مؤثرند و این یافته‌ها ارتباط مستقیم بین تعدیل میکروبیوتا و کاهش التهاب سیستمیک را نشان می‌دهد (۱۱). در کنار آن، مفهوم پری‌بیوتیک‌ها به‌عنوان رویکردی نوین در تعدیل میکروبیوتا معرفی شده است. این ترکیبات از طریق تولید متابولیت‌هایی مانند SCFAs و نوروترنسمیترهایی نظیر سروتونین، بر سلامت مغز و عملکرد شناختی اثرگذارند (۱۲).

علاوه بر اثرات مستقیم بر عملکرد شناختی، تغییرات در ترکیب میکروبیوتا با بروز اختلالات روانی مانند افسردگی و اختلال دوقطبی نیز مرتبط دانسته شده است (۱۳). همچنین نقش پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از عفونت‌های تنفسی گزارش شده است که بیانگر اثرات چندوجهی این میکروارگانیسم‌ها بر سیستم ایمنی و سلامت عمومی است (۱۴).

از منظر نوروبیولوژیک، التهاب عصبی (Neuroinflammation) یکی از مکانیسم‌های کلیدی در پاتوفیزیولوژی آلزایمر محسوب می‌شود. فعال‌سازی بیش‌ازحد microglia در پاسخ به تجمع  $\beta$  آمیلوئید و tau protein منجر به آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی، افزایش استرس اکسیداتیو و در نهایت مرگ نورونی می‌گردد (۱۵). در این زمینه، اجماع علمی ISAPP چارچوبی استاندارد برای تعریف و کاربرد پروبیوتیک‌ها ارائه کرده است که بر نقش آن‌ها در بازگرداندن تعادل میکروبی، کاهش التهاب و ارتقای عملکرد شناختی تأکید دارد (۱۶). مرورهای اخیر نیز نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها قادرند محور روده-مغز را تنظیم کرده و از طریق تعدیل پاسخ‌های ایمنی، در بهبود عملکرد شناختی بیماران آلزایمر مؤثر باشند (۱۷). این یافته‌ها نشان می‌دهد که ترکیب مداخلات تغذیه‌ای مبتنی بر پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها با رویکردهای نوروبیولوژیک می‌تواند چشم‌انداز جدیدی در مدیریت آلزایمر فراهم سازد (۱۸). در سال‌های اخیر، نقش میکروبیوم روده در تنظیم عملکردهای روانی و شناختی توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده است. شواهد نشان می‌دهند که تغییر در ترکیب میکروبیوتا با بروز علائم روانی از جمله اضطراب، افسردگی و اختلالات خلقی در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده مرتبط است. این ارتباط

به حدود ۱۵۲ میلیون نفر برسد (۲). این روند اپیدمیولوژیک ضرورت شناخت دقیق مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک و توسعه راهکارهای پیشگیرانه و درمانی مؤثر را برجسته می‌سازد.

از منظر بالینی، AD معمولاً با اختلال در حافظه اپیزودیک، عملکرد اجرایی و توجه آغاز می‌شود و به تدریج با نقص در پردازش معنایی و تنظیم رفتاری پیشرفت می‌کند (۳). این علائم بیانگر درگیری ساختارهای کلیدی مغز از جمله هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی هستند و نهایتاً به ناتوانی کامل شناختی و وابستگی عملکردی منجر می‌شوند (۴).

در سال‌های اخیر، میکروبیوم روده به‌عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های کلیدی هموستاز سیستم عصبی مرکزی از طریق محور روده-مغز شناخته شده است (۵). این محور ارتباطی دوطرفه، مسیرهای عصبی، ایمنی و اندوکرینی را دربر می‌گیرد و امکان اثرگذاری مستقیم میکروبیوتا بر عملکرد مغز و رفتار را فراهم می‌سازد. اختلال در ترکیب میکروبی (Dysbiosis) می‌تواند با افزایش نفوذپذیری سد خونی-مغزی، فعال‌سازی سلول‌های ایمنی و تحریک مسیرهای التهاب عصبی، در پاتوفیزیولوژی آلزایمر نقش داشته باشد (۶).

شواهد نشان می‌دهند که متابولیت‌های میکروبی مانند اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFAs)، مشتقات تریپتوفان و اسیدهای صفراوی قادرند بر فعالیت ایمنی، تولید سایتوکاین‌ها و سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی اثر بگذارند؛ فرآیندهایی که در تنظیم انعطاف‌پذیری سیناپسی و تعدیل پاسخ‌های رفتاری اهمیت دارند (۷). از دیدگاه مولکولی، آلزایمر با تغییرات نورودژنراتیو مشخص می‌شود که شامل تجمع خارج‌سلولی  $\beta$ -آمیلوئید و تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی، و همچنین تجمع درون‌سلولی tau های بیش‌فسفریله و ایجاد کلافه‌های نوروفیبریلاری است (۸).

مطالعات بالینی اخیر نشان داده‌اند که مصرف پروبیوتیک‌ها در بیماران مبتلا به اختلالات گوارشی مانند IBS نه تنها ایمن است، بلکه می‌تواند به کاهش علائم نیز کمک کند (۹). این یافته اهمیت تعدیل میکروبیوتا را در ارتقای سلامت عمومی و حتی در بیماری‌های نورودژنراتیو برجسته می‌سازد. در این میان، باکتری‌های اسیدلاکتیک به‌عنوان اجزای کلیدی میکروبیوتای روده، علاوه بر نقش در تخمیر مواد غذایی، در تنظیم متابولیسم و تعدیل پاسخ‌های

جدول ۱: کاربرد انواع گونه های پروبیوتیکها در حوزه تغذیه و بالین

منابع	منابع غذایی/مکملها	نمونه مطالعه بالینی	کاربردهای بالینی اصلی	گونه پروبیوتیک
(۱۹، ۲۰)	ماست، کفیر، ترشی، پنیر	کارآزمایی بالینی روی بیماران IBS نشان داد کاهش درد شکمی و نفخ با مصرف <i>L. plantarum</i>	بهبود فرآیندهای گوارشی، کاهش علائم IBS، تقویت سیستم ایمنی	<b>Lactobacillus spp.</b>
(۲۱، ۲۲)	ماست، مکملهای غذایی	مطالعه بالینی روی کودکان با اسهال حاد نشان داد مصرف <i>B. lactis</i> مدت اسهال را کاهش داد	ارتقای سلامت روده، کاهش التهاب، مدیریت اسهال	<b>Bifidobacterium spp.</b>
(۲۰)	ماست، پنیر	کارآزمایی بالینی با <i>S. salivarius K12</i> نشان داد کاهش عفونت‌های گلو و دهان	بهبود عملکرد روده، نقش در سلامت دهان و گوارش	<b>Streptococcus spp.</b>
(۱۹، ۲۲)	مکملهای غذایی، داروها	مطالعه بالینی روی بیماران دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک نشان داد مصرف <i>S. boulardii</i> خطر اسهال را کاهش داد	درمان اسهال ناشی از آنتی‌بیوتیک، پیشگیری از عفونت <i>C. difficile</i> ، بهبود سلامت روده	<b>Saccharomyces boulardii</b>
(۲۱)	ماست، پنیر، غذاهای تخمیری	کارآزمایی بالینی با <i>L. lactis</i> نشان داد افزایش پاسخ ایمنی مخاطی در داوطلبان سالم	تقویت سیستم ایمنی، بهبود فرآیند هضم	<b>Lactococcus spp.</b>
(۲۰)	ماست، مکملها	مطالعه بالینی روی بیماران آلرژیک نشان داد مصرف <i>L. acidophilus</i> شدت علائم را کاهش داد	کاهش علائم آلرژی، بهبود عفونت‌های گوارشی	<b>Lactobacillus acidophilus</b>
(۲۱)	در حال تحقیق (پروبیوتیک‌های نسل آینده)	مطالعات اولیه روی حیوانات نشان داده‌اند که <i>B. thetaiotaomicron</i> می‌تواند متابولیسم گلوکز را بهبود دهد	بهبود تعادل میکروبیوم، کاهش خطر چاقی و دیابت (کاربرد بالقوه، هنوز محدود در بالین)	<b>Bacteroides spp.</b>
(۲۰، ۲۲)، (۱۹)	مکملهای پروبیوتیک	کارآزمایی بالینی با ترکیب <i>Bifidobacterium</i> و <i>Lactobacillus</i> نشان داد کاهش علائم IBS	درمان اختلالات گوارشی، تقویت ایمنی و ارتقای سلامت عمومی	پروبیوتیک‌های ترکیبی

بیماری یا استرس مزمن، می‌تواند منجر به اختلال در تنظیم ایمنی، افزایش نفوذپذیری مخاطی و بروز التهاب سیستمیک شود. این تغییرات زمینه‌ساز طیف وسیعی از بیماری‌های متابولیکی، روانی و نورودژنراتیو هستند و نقش میکروبیوم را به‌عنوان یک تنظیم‌کننده سیستمیک برجسته می‌سازند (۲۵). فرآیندهای تخمیری در کولون توسط باکتری‌های بی‌هوازی منجر به تولید متابولیت‌هایی نظیر اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFAs) می‌شوند که در تنظیم pH روده، تغذیه سلول‌های اپیتلیال و تقویت سد مخاطی نقش دارند. این ترکیبات همچنین قادرند از سد خونی-مغزی عبور کرده و در تنظیم التهاب عصبی و عملکرد شناختی مشارکت کنند (۲۶). پروبیوتیک‌ها از طریق تعامل با سلول‌های ایمنی مخاطی، به ویژه سلول‌های

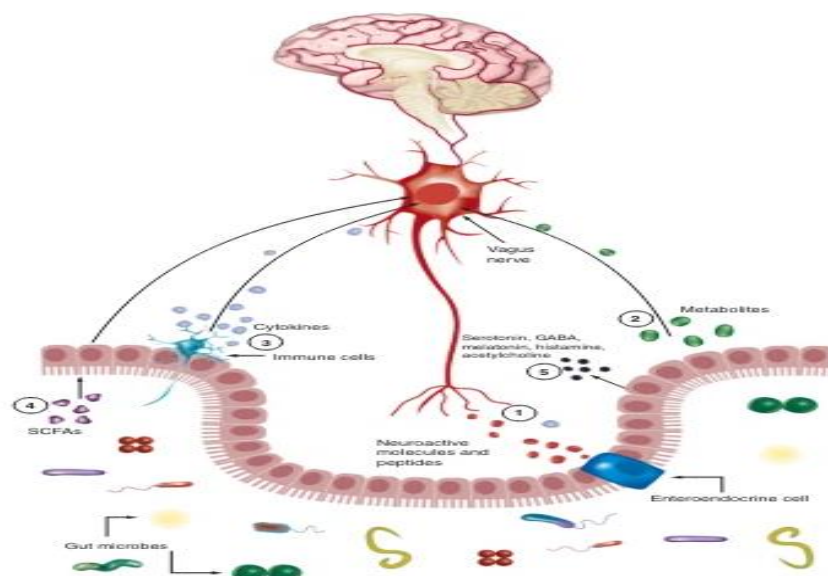
از طریق مسیرهای ایمنی و عصبی محور روده-مغز برقرار می‌شود و پتانسیل درمانی پروبیوتیک‌ها در کاهش علائم روانی را برجسته می‌سازد (۲۳). پیشرفت‌های اخیر در حوزه میکروبیوم انسانی نشان داده‌اند که استفاده هدفمند از پروبیوتیک‌ها می‌تواند به‌عنوان رویکردی نوین در تعدیل ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده مطرح شود. این ترکیبات نه تنها در بازسازی فلور میکروبی پس از اختلالات ناشی از عوامل محیطی یا درمان‌های دارویی مؤثرند، بلکه از طریق مسیرهای متابولیکی، ایمنی و عصبی بر سلامت سیستم‌های دور دست بدن، از جمله مغز، اثرگذار هستند (۲۴). تنوع، پایداری و انعطاف‌پذیری اکولوژیک میکروبیوتا به‌عنوان شاخص‌های کلیدی در حفظ هموستاز فیزیولوژیک شناخته می‌شوند. کاهش تنوع میکروبی، به ویژه در شرایط

عصبی، ۴- سنتز اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFAs) و تقویت سد خونی-مغزی، ۵- تعدیل فعالیت نورونی در سیستم عصبی روده و بهبود ارتباطات سیناپسی (۴۶)

مداخلات درمانی نوین، از جمله مصرف پروبیوتیک‌ها و پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT)، به‌عنوان رویکردهایی مؤثر برای اصلاح ترکیب میکروبیوتای روده مطرح شده‌اند. با وجود شواهد اولیه امیدوارکننده، اثربخشی بالینی این مداخلات همچنان نیازمند ارزیابی‌های گسترده‌تر و مطالعات کنترل‌شده است (۳۲). از منظر مکانیسم‌های میانجی‌گر، مسیرهای متابولیکی و نوروترنسمیترها نقش محوری در ارتباط بین میکروبیوتا و مغز ایفا می‌کنند. گونه‌هایی نظیر *Clostridium histolyticum* از طریق متابولیسم تریپتوفان و تولید سروتونین، و همچنین تعدیل گیرنده‌های GABA، قادرند بر عملکرد شناختی، خلق‌وخو و حافظه اثرگذار باشند. شواهد نشان می‌دهد که حدود ۹۰٪ سروتونین بدن در دستگاه گوارش تولید می‌شود و این انتقال‌دهنده عصبی در تنظیم روان، یادگیری و استقامت مغزی نقش دارد (۳۳). افزون بر این، سروتونین با گشادسازی عروق موجب بهبود جریان خون و اکسیژن‌رسانی به مغز می‌شود، که در حفظ سلامت عصبی و عملکرد شناختی مؤثر است (۳۴). در کنار مسیرهای سروتونرژیک، اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFAs) شامل بوتیرات، استات و پروپیونات که حاصل تخمیر فیبرهای غذایی توسط میکروبیوتا هستند، به‌عنوان مولکول‌های سیگنال‌دهنده متابولیک شناخته می‌شوند. این ترکیبات قادرند از سد خونی-مغزی عبور کرده و بر فعال‌سازی میکروگلیا، تقویت پلاستیسیته سیناپسی و تنظیم التهاب عصبی اثر بگذارند. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که مکمل‌های SCFAs می‌توانند التهاب عصبی را کاهش داده و رفتارهای افسردگی‌مانند را بهبود بخشند (۳۵). افزون بر این، این متابولیت‌ها در تنظیم مسیر تریپتوفان و افزایش تولید سروتونین نقش دارند، که برای عملکرد شناختی و تعادل روانی حیاتی است (۳۶). در بیماران مبتلا به آلزایمر، کاهش سطح SCFAs به‌ویژه بوتیرات و پروپیونات گزارش شده است، که احتمالاً ناشی از افت فعالیت تخمیری باکتری‌های مفید مانند *Bifidobacterium* و *Lactobacillus* می‌باشد (۳۷). با وجود شواهد فزاینده مبنی بر نقش تنظیمی میکروبیوم روده در محور ایمنی-عصبی و تأثیر آن بر

دندریتیک و لنفوسیت‌های T، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطابقی را تعدیل می‌کنند. این تنظیم ایمنی نه‌تنها در پیشگیری از بیماری‌های التهابی، بلکه در کاهش التهاب عصبی و محافظت از عملکرد شناختی نیز اهمیت دارد (۲۷). مرورهای سیستماتیک نشان داده‌اند که مصرف پروبیوتیک‌ها می‌تواند در پیشگیری از اسهال ناشی از آنتی‌بیوتیک و درمان عفونت‌های مرتبط با *Clostridium Difficile* مؤثر باشد. این مطالعات توان بالقوه پروبیوتیک‌ها را در بازگرداندن تعادل میکروبی و کاهش التهاب مخاطی نشان می‌دهند، که به‌طور غیرمستقیم بر محور روده-مغز نیز اثرگذار است (۲۸). یافته‌های انسانی و حیوانی اخیر نشان داده‌اند که تغییر در ترکیب میکروبیوتای روده می‌تواند با پیشرفت پاتولوژی نورودژنراتیو در بیماری آلزایمر مرتبط باشد. این ارتباط از طریق مسیرهای ایمنی، عصبی و متابولیکی برقرار می‌شود و شامل تولید SCFAs، تنظیم سروتونین و تعدیل فعالیت میکروگلیا است. مطالعات اخیر نیز بر نقش بالقوه پروبیوتیک‌ها در تعدیل این مسیرها تأکید دارند (۲۹). اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر نظیر بوتیرات، استات و پروپیونات که حاصل تخمیر فیبرهای غذایی هستند، به‌عنوان پیام‌رسان‌های متابولیک عمل می‌کنند. این ترکیبات بر فعال‌سازی سلول‌های ایمنی، تنظیم التهاب عصبی و تقویت پلاستیسیته سیناپسی اثر می‌گذارند. مطالعات حیوانی نیز نشان داده‌اند که مکمل SCFAs موجب کاهش رفتارهای افسردگی‌مانند و بهبود عملکرد شناختی می‌شود (۳۰). از منظر پاتوفیزیولوژیک، بیماری آلزایمر با تجمع پروتئین‌های پاتولوژیک مانند  $\beta$ -آمیلوئید و  $\tau$  همراه است که منجر به فعال‌سازی مزمن میکروگلیا و تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌شود. این فرآیندهای التهابی در تخریب نورونی و پیشرفت اختلالات شناختی نقش کلیدی دارند و هدف مداخلات ضدالتهابی قرار گرفته‌اند (۳۱). تعاملات میکروبی-ایمنی-عصبی در محور روده-مغز، که طی آن میکروبیوم روده از طریق مسیرهای ایمنی و عصبی در مهار اثرات نوروتوکسیک پروتئین‌های التهابی و حفظ عملکرد مغز مشارکت دارد، در شکل ۱ نشان داده شده است.

تحریک سلول‌های انتراندوکرین (EEC) و فعال‌سازی عصب واگ، ۲- تولید متابولیت‌ها و نوروترنسمیترها (GABA)، سروتونین، ملاتونین، هیستامین، استیل‌کولین، ۳- تنظیم بیان سیتوکین‌های ضدالتهابی و کاهش التهاب



شکل ۱: نقش میکروبیوم روده در مهار اثرات نوروتوکسیک پروتئین‌های التهابی از طریق محور روده-مغز.

این تعاملات شامل (۱) تحریک سلول‌های انتراندوکرین (EEC) و فعال‌سازی عصب واگ، (۲) تولید متابولیت‌ها و انتقال‌دهنده‌های عصبی نظیر GABA، سروتونین، ملاتونین، هیستامین و استیل‌کولین، (۳) تنظیم بیان سیتوکین‌های ضدالتهابی، (۴) سنتز اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFAs) مؤثر بر سد خونی-مغزی، و (۵) تعدیل فعالیت نورونی در سیستم عصبی روده است. پروبیوتیک‌ها با تقویت این مسیرها، در کاهش التهاب سیستمیک، حفظ یکپارچگی سد خونی-مغزی، و پیشگیری از آسیب‌های نورودژنراتیو نقش بالقوه‌ای ایفا می‌کنند (۳۰).

توسعه درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم تدوین شده است.

#### روش بررسی

این مطالعه با هدف بررسی جامع نقش میکروبیوم روده و پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و مدیریت بیماری آلزایمر، به‌صورت مرور نظام‌مند طراحی شد. جستجوی منابع علمی در پایگاه‌های معتبر شامل PubMed، Scopus و Google Scholar طی بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ انجام گرفت. کلیدواژه‌های مورد استفاده شامل «Probiotics»، «Gut Microbiome»، «Alzheimer's Disease» و «Brain Health» بودند.

معیارهای ورود: مطالعاتی وارد تحلیل شدند که در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ منتشر شده و به زبان انگلیسی بودند، شامل کارآزمایی‌های بالینی، مطالعات حیوانی و مرورهای نظام‌مند مرتبط با بیماری آلزایمر، میکروبیوم روده و پروبیوتیک‌ها. جمعیت هدف در این مطالعات عمدتاً سالمندان یا مدل‌های حیوانی مرتبط با آلزایمر بودند. در مقابل، مقالاتی که حجم نمونه ناکافی داشتند، فاقد گروه کنترل بودند، اطلاعات کافی درباره نوع یا دوز پروبیوتیک ارائه نمی‌کردند، یا

کاهش آسیب‌های نورودژنراتیو، از جمله در بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون، درک جامعی از مکانیسم‌های میانجی‌گر و گونه‌های پروبیوتیکی مؤثر در این فرآیند همچنان محدود باقی مانده است (۳۸). افزون بر این، برخی مطالعات به حضور احتمالی میکروارگانیزم‌ها در مغز و مایع مغزی-نخاعی اشاره کرده‌اند. اگرچه این یافته‌ها از نظر نظری اهمیت بالایی دارند، اما اعتبار آن‌ها هنوز قطعی نیست و نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر با روش‌های مولکولی و تصویربرداری پیشرفته هستند (۳۹). در پاسخ به این چالش‌ها، پژوهش‌های اخیر بر طراحی رژیم‌های تغذیه‌ای مبتنی بر پروبیوتیک‌ها تمرکز یافته‌اند. مطالعات دقیق نشان داده‌اند که ادغام این ترکیبات در عمل بالینی می‌تواند به‌عنوان ابزاری مکمل در مدیریت بیماری‌های متابولیک، التهابی و نورولوژیک مورد استفاده قرار گیرد (۴۰). با این حال، توسعه مداخلات هدفمند، نیازمند چارچوبی منسجم برای تحلیل مسیرهای عملکردی، شناسایی گونه‌های کلیدی و ارزیابی شواهد بالینی موجود است. بر این اساس، این مقاله مروری با هدف تلفیق داده‌های اخیر، تبیین مکانیسم‌های میانجی‌گر و ارائه چشم‌انداز پژوهشی برای

موجب افزایش نفوذپذیری سد خونی-مغزی شده و التهاب مزمن در بافت مغز را تسهیل می‌کند (۴۵، ۴۱). از سوی دیگر، اختلالات عصب-روده‌ای مانند سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) و سایر بیماری‌های گوارشی نیز به‌طور قابل توجهی با اختلالات عاطفی و شناختی ارتباط دارند. شواهد نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به IBS اغلب علائم اضطراب و افسردگی را تجربه می‌کنند (۴۲، ۸). این ارتباط احتمالاً ناشی از تعاملات دوطرفه میان روده و مغز و نقش میکروبیوم در تولید نوروترنسمیترها و تنظیم پاسخ‌های ایمنی است (۴۲، ۲۸). بر این اساس، حفظ تعادل میکروبیوم روده (جدول ۲) به‌عنوان یک استراتژی پیشگیرانه در برابر اختلالات مغزی و روانی اهمیت ویژه‌ای دارد (۴۷، ۳۷). افزون بر این، میکروبیوم روده می‌تواند با تولید متابولیت‌هایی همچون اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، التهاب را تعدیل کرده و به تنظیم فعالیت‌های عصبی کمک کند (۴۸، ۴۱).

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که مصرف پروبیوتیک‌ها می‌تواند به بهبود وضعیت روان‌شناختی بیماران مبتلا به اختلالات روانی کمک کند. به‌طور خاص، شواهد حاکی از آن است که مداخله با پروبیوتیک‌ها منجر به کاهش علائم اضطراب و افسردگی در این بیماران می‌شود (۴۹، ۳۹). افزون بر این، پژوهش‌های دیگری که به بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها بر سلامت روان پرداخته‌اند، بهبود قابل توجهی در شاخص‌های روانی در گروه‌های مختلف سنی گزارش کرده‌اند (۵۵، ۳۷). این شواهد نشان می‌دهند که مداخلات مبتنی بر پروبیوتیک‌ها می‌توانند به‌عنوان یک رویکرد مکمل در مدیریت اختلالات عاطفی مورد توجه قرار گیرند. در همین راستا، حفظ تعادل میکروبیوم روده نه تنها در بهبود وضعیت روانی، بلکه به‌عنوان یک راهبرد پیشگیرانه در برابر اختلالات شناختی و نورودژنراتیو، از جمله آلزایمر، اهمیت ویژه‌ای دارد (۶۵، ۴۱). یافته‌ها همچنین نشان می‌دهند که افراد دارای میکروبیوم متنوع و متعادل معمولاً عملکرد شناختی بهتری دارند (۳۴، ۱۳). این تنوع میکروبی با بهبود تعاملات میان باکتری‌ها و سیستم‌های عصبی و ایمنی همراه است و می‌تواند اثرات مثبتی بر عملکرد مغز و خلق‌وخو داشته باشد. در مقابل، کاهش تنوع میکروبی و تغییر در ترکیب میکروبیوم با افزایش خطر ابتلا به اختلالات شناختی و زوال عقل، از جمله آلزایمر، مرتبط است؛ ارتباطی که عمدتاً از طریق مسیرهای التهابی و تغییرات متابولیک میکروبیوم بر مغز اعمال می‌شود (۶۶، ۳۷). پروبیوتیک‌ها

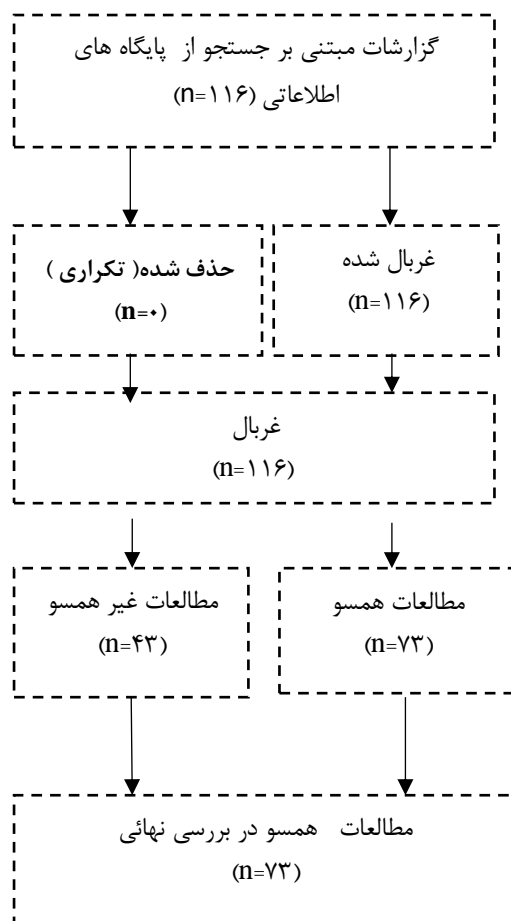
طراحی پژوهشی ضعیف و نتایج نامشخص داشتند، از تحلیل نهایی کنار گذاشته شدند.

### غربالگری و انتخاب مطالعات

در مجموع ۱۱۶ مقاله مرتبط شناسایی شد و پس از غربالگری اولیه، ۴۳ مقاله به دلیل عدم انطباق با معیارهای ورود حذف گردید. دلایل حذف شامل حجم نمونه ناکافی، فقدان گروه کنترل، نبود اطلاعات کافی درباره نوع یا دوز پروبیوتیک و همچنین طراحی ضعیف مطالعه یا نتایج نامشخص بود. فرآیند غربالگری توسط دو داور مستقل انجام شد و اختلاف‌نظرها با اجماع یا داور سوم حل‌وفصل گردید. برای مدیریت منابع از نرم‌افزار EndNote استفاده شد. انتخاب مطالعات مطابق با دستورالعمل PRISMA در نمودار ۱ ارائه شده است. داده‌های استخراج‌شده به‌صورت کیفی سنتز شدند و در مواردی که داده‌های کمی قابل مقایسه وجود داشت، تحلیل متاآنالیز انجام نشد، اما روندهای مشترک و اثرات گزارش‌شده بررسی و طبقه‌بندی گردیدند.

### یافته‌ها

شواهد نوظهور نشان می‌دهند که میان میکروبیوم روده و سلامت مغز ارتباطی قابل توجه وجود دارد؛ ارتباطی که می‌تواند درک ما از پاتوفیزیولوژی اختلالات عصبی و روانی را گسترش داده و مسیرهای نوینی برای پیشگیری و درمان فراهم سازد (۶۰، ۴۱). این پیوند به‌ویژه در زمینه بیماری آلزایمر اهمیت ویژه‌ای یافته است. مطالعات مقایسه‌ای نشان داده‌اند که ترکیب میکروبیوم روده در بیماران مبتلا به آلزایمر به‌طور معناداری با افراد سالم تفاوت دارد. کاهش تنوع میکروبی و تغییر در فراوانی گونه‌های مفید نظیر *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* گزارش شده است؛ تغییراتی که با اختلالات متابولیک، افزایش التهاب سیستمیک و زوال شناختی ارتباط مستقیم دارند (۶۰، ۵۹). افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی از جمله TNF- $\alpha$  و IL-6 نیز در کنار اختلالات میکروبیوم روده مشاهده شده است؛ عواملی که می‌توانند به آسیب نورونی و اختلال عملکرد شناختی منجر شوند (۱۵). این سیتوکین‌ها با ایجاد التهاب عصبی و کاهش پلاستیسیته سیناپسی، روند تخریب نورونی را تسریع می‌کنند. علاوه بر این، تغییرات در میکروبیوم روده قادر است بر پاسخ‌های ایمنی مرکزی و یکپارچگی سد خونی-مغزی اثرگذار باشد. اختلال در هموستاز میکروبی

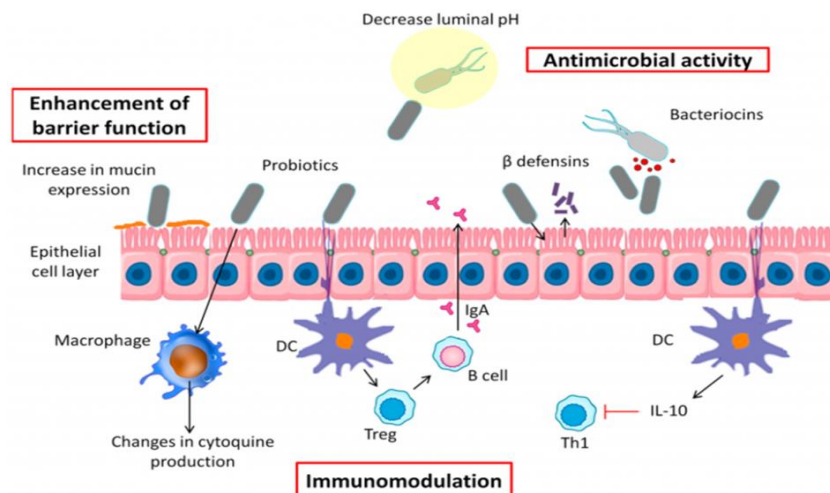


نمودار ۱: نمودار جریان انتخاب مطالعات بر اساس دستورالعمل PRISMA ۲۰۲۰ .

از مجموع ۱۱۶ مقاله شناسایی شده در پایگاه های اطلاعاتی، ۴۳ مقاله به دلیل عدم انطباق با معیارهای ورود (از جمله حجم نمونه ناکافی، فقدان گروه کنترل، نبود اطلاعات کافی درباره نوع یا دوز پروبیوتیک، یا طراحی ضعیف مطالعه و نتایج نامشخص) حذف شدند. در نهایت، ۷۳ مقاله واجد شرایط وارد سنتز کیفی شدند و مبنای تحلیل نهایی قرار گرفتند.

جدول ۲: تأثیر تغییرات میکروبیوم روده و نقش پروبیوتیک ها بر عملکرد مغز در پیشگیری از الزایمر

منبع	تأثیر بر مغز	مکانیسم اصلی	نوع باکتری
(۳۷)	بهبود حافظه و عملکرد شناختی	افزایش تولید سروتونین، کاهش التهاب عصبی	<b>Lactobacillus</b>
(۴۲)	کاهش علائم اضطراب و افسردگی	بهبود کیفیت خواب، تعدیل پاسخ استرس	<b>Bifidobacterium</b>
(۸)	ارتقای یادگیری و انعطاف پذیری سیناپسی	تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)	<b>Firmicutes</b>
(۳۷)	اثر منفی در شرایط دیس بیوز	افزایش التهاب سیستمیک، کاهش عملکرد حافظه	<b>Bacteroidetes</b>
(۶۰)	پیشگیری از زوال شناختی و تعدیل رفتار	بازگرداندن تعادل میکروبیوم، تقویت سد خونی-مغزی، کاهش التهاب	پروبیوتیک ها (عمومی)



شکل ۲: تاثیر پروبیوتیک ها در افزایش ایمنی بدن و ارتقای سلامت (۴۱)

این تغییرات با بهبود عملکرد شناختی، حافظه و یادگیری در بیماران مبتلا به آلزایمر همراه بوده است (۴۱، ۱۵).  
 ب) تنظیم پاسخ‌های ایمنی و کاهش التهاب: التهاب مزمن یکی از ویژگی‌های کلیدی آلزایمر است. پروبیوتیک‌ها با کاهش سیتوکین‌های التهابی ( $TNF-\alpha$ ,  $IL-6$ ) و افزایش سیتوکین‌های ضدالتهابی ( $IL-10$ ) می‌توانند التهاب عصبی را مهار کرده و از آسیب نورونی جلوگیری نمایند (۶۹، ۴۵، ۳۹).

ج) تعدیل نوروترنسمیترها و مسیرهای عصبی: پروبیوتیک‌ها تولید سروتونین، دوپامین،  $GABA$  و نورآدرنالین را تحت تأثیر قرار می‌دهند و از طریق عصب واگ پیام‌های تنظیمی به مغز منتقل می‌کنند (۲۶، ۱۵). حدود ۹۰٪ سروتونین در روده تولید می‌شود (شکل ۳) و تنها ۱۰٪ آن به مغز منتقل می‌گردد. پروبیوتیک‌ها با تخمیر فیبرها و تولید  $SCFA$  ها (مانند بوتیرات) این فرآیند را تقویت می‌کنند (۵۴، ۳۷). همچنین پری‌بیوتیک‌ها با حمایت از رشد باکتری‌های مفید، تولید سروتونین را افزایش می‌دهند. این تغییرات به بهبود خلق‌وخو، کاهش اضطراب، ارتقای عملکرد شناختی و تعدیل محور  $HPA$  (کاهش ترشح کورتیزول) منجر می‌شوند (۵۹، ۳۹).

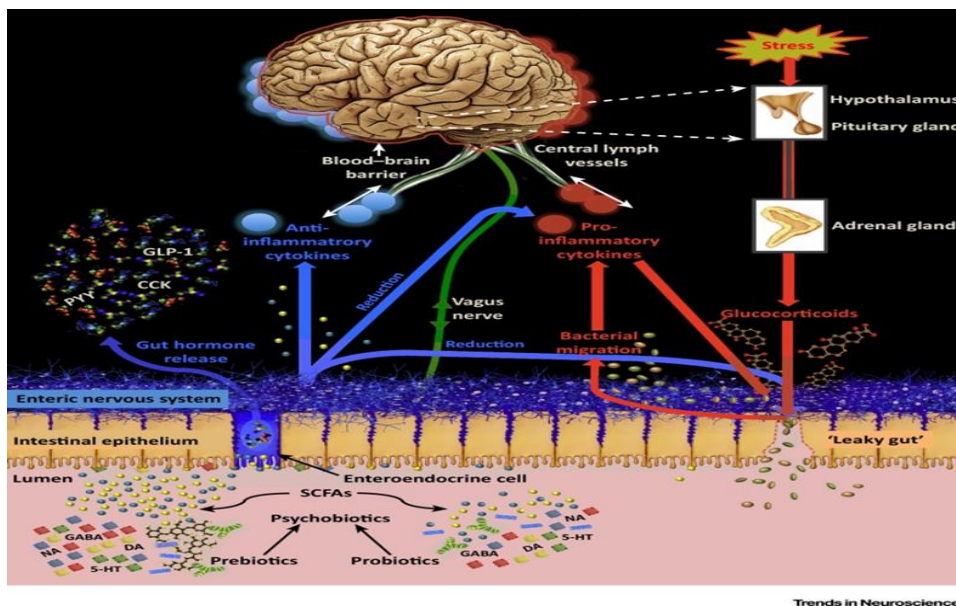
ه) تقویت سد خونی-مغزی ( $BBB$ ): اختلال در سد خونی-مغزی یکی از عوامل تشدیدکننده آلزایمر است. پروبیوتیک‌ها با بهبود عملکرد سد روده، کاهش التهاب سیستمیک و افزایش سیتوکین‌های ضدالتهابی، به حفظ یکپارچگی  $BBB$  کمک می‌کنند (۷۰).

قادرند ترکیب میکروبیوم روده را تغییر دهند و به افزایش تنوع میکروبی کمک کنند. این تغییرات نه تنها عملکرد روده را بهبود می‌بخشند، بلکه با تقویت سیستم ایمنی (شکل ۲) و تعدیل پاسخ‌های التهابی، می‌توانند علائم مرتبط با آلزایمر را کاهش دهند (۶۷).

### مسیرهای اثر پروبیوتیک‌ها در آلزایمر

بیماری آلزایمر به‌عنوان یکی از چالش‌های فزاینده بهداشت عمومی در قرن بیست‌ویکم، نیازمند رویکردهای نوین درمانی و پیشگیرانه است. در این راستا، نقش میکروبیوم روده و تأثیر پروبیوتیک‌ها در تنظیم عملکرد محور روده-مغز و ارتقای سلامت شناختی مورد توجه گسترده قرار گرفته است. شواهد نشان می‌دهند که اختلال در ترکیب میکروبیوتا می‌تواند در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو از جمله آلزایمر نقش داشته باشد (۳۷). همچنین مداخلات مبتنی بر پروبیوتیک‌ها ممکن است با بهبود تعادل میکروبی، عملکرد شناختی بیماران را ارتقاء دهند (۵۳). یافته‌های علمی نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها از طریق چندین مسیر کلیدی از جمله تعدیل میکروبیوم روده، تنظیم پاسخ‌های ایمنی، تعدیل نوروترنسمیترها، کاهش استرس اکسیداتیو و تقویت سد خونی-مغزی بر سلامت مغز و روند بیماری آلزایمر اثرگذارند (۴۱، ۵۹، ۶۸).

الف) تعدیل میکروبیوم روده و محور روده-مغز: پروبیوتیک‌ها با تغییر ترکیب میکروبیوم روده، افزایش تنوع میکروبی و تولید متابولیت‌های مفید مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه ( $SCFAs$ )، بر محور روده-مغز اثر می‌گذارند.



شکل ۳: تاثیر پروبیوتیک در افزایش هورمون سروتونین (۵۷)

ضعیف، خطر ورود باکتری‌های پروبیوتیک به جریان خون و ایجاد عفونت وجود دارد (۵۲، ۴۰).

- **تداخل با داروها:** پروبیوتیک‌ها می‌توانند با برخی داروها، به‌ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها، تداخل داشته باشند (۵۹).
- **واکنش‌های آلرژیک و سیستمیک:** در برخی افراد، حساسیت به ترکیبات موجود در مکمل‌های پروبیوتیکی گزارش شده است (۵۶، ۱۴).

با وجود این چالش‌ها، شواهد نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها هنوز می‌توانند به‌عنوان یک رویکرد مکمل در کنار سایر درمان‌ها و مداخلات سبک زندگی، به بهبود علائم آلزایمر کمک کنند. هرچند نباید آن‌ها را به‌عنوان درمان اصلی در نظر گرفت، اما تنوع سویه‌ها، دوز مصرفی و مدت زمان مداخله همچنان نیازمند پژوهش‌های بیشتر برای تدوین پروتکل‌های درمانی استاندارد است (۷۱، ۴۷).

### بحث و نتیجه‌گیری

پروبیوتیک‌ها به دلیل اثرات مثبت بر سلامت روده، تنظیم سیستم ایمنی و محور روده-مغز، در سال‌های اخیر به‌عنوان رویکردی نویدبخش در پیشگیری و مدیریت بیماری آلزایمر مورد توجه قرار گرفته‌اند (۵۴، ۱۳). شواهد بالینی و تجربی نشان می‌دهد که مصرف منظم پروبیوتیک‌ها می‌تواند با بهبود تعادل میکروبیوم روده، کاهش التهاب عصبی و ارتقای عملکرد شناختی همراه باشد (۵۷، ۴۴). با این حال، ناهمگونی در ترکیب سویه‌ها، دوز مصرفی، مدت زمان

اثر بخشی پروبیوتیک‌ها به‌طور چشمگیری متأثر از ویژگی‌های فردی و عوامل رفتاری می‌باشد. ترکیب میکروبیوم هر فرد منحصر به فرد بوده و تحت تأثیر رژیم غذایی، ژنتیک، سن و محیط قرار دارد. رژیم‌های غنی از فیبر و غذاهای تخمیری، خواب کافی، مدیریت استرس و فعالیت بدنی منظم می‌توانند اثرات پروبیوتیک‌ها را تقویت کنند؛ در مقابل، مصرف مکرر آنتی‌بیوتیک‌ها، بی‌خوابی و استرس مزمن پاسخ به پروبیوتیک‌ها را تضعیف (۵۹، ۵۲، ۲۸، ۲۷). علاوه بر ترکیب میکروبیوم، تفاوت‌های ژنتیکی در سیستم ایمنی نیز می‌توانند منجر به واکنش‌های متفاوت نسبت به پروبیوتیک‌ها شوند؛ این تفاوت‌ها نه تنها بر اثر بخشی پروبیوتیک‌ها اثر می‌گذارند، بلکه در بروز عوارض جانبی نیز نقش دارند (۳۷). سن و وضعیت سلامت نیز عوامل تعیین‌کننده‌اند؛ کودکان و سالمندان واکنش‌های متفاوتی نشان می‌دهند و در سالمندان کاهش طبیعی تنوع میکروبیوم روده می‌تواند اثرات پروبیوتیک‌ها را محدود کند. همچنین افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن یا اختلالات ایمنی ممکن است حساسیت بیشتری نسبت به مصرف پروبیوتیک‌ها داشته باشند و نیازمند نظارت دقیق‌تر باشند (۵۴). با وجود مزایای گزارش‌شده، مصرف پروبیوتیک‌ها می‌تواند با عوارض جانبی همراه باشد:

- **عوارض گوارشی:** نفخ، گاز یا ناراحتی معده که معمولاً موقتی‌اند (۴۰، ۲۸).
- **عفونت‌های سیستمیک:** در افراد با سیستم ایمنی

فردی در پاسخ و ضرورت پایش ایمنی همچنان چالش‌های جدی در مسیر کاربرد بالینی این مداخلات محسوب می‌شوند (۵۴، ۳۷، ۲۴). آینده پژوهش‌ها باید بر تلفیق داده‌های بالینی و مولکولی، طراحی پروتکل‌های استاندارد و توسعه مداخلات شخصی‌سازی شده متمرکز شود تا جایگاه پروبیوتیک‌ها از سطح یک مکمل ساده فراتر رفته و به ابزاری راهبردی در پزشکی فردمحور تبدیل گردد. بدین ترتیب، این رویکرد نه تنها می‌تواند به بهبود کیفیت زندگی بیماران آلزایمری کمک کند، بلکه افق‌های تازه‌ای را در درک ارتباط میان میکروبیوم روده و سلامت مغز بگشاید و مسیر تحقیقات آینده را به سوی درمان‌های مبتنی بر شواهد و فردمحور هدایت نماید.

### سپاسگزاری

نویسندگان بدین وسیله از تمامی همکاران و پژوهشگرانی که در مراحل مختلف این مطالعه یاری‌رسان بوده‌اند، قدردانی می‌نمایند.

### نقش نویسندگان

ایدا تدین تبریزی: ایده‌پردازی اولیه، جمع‌آوری و مرور جامع ادبیات، استخراج و سازماندهی داده‌ها، نگارش بخش‌های اصلی پیش‌نویس (به‌ویژه یافته‌ها و بحث)، تهیه جداول و شکل‌ها، تحلیل اولیه داده‌ها، و ویرایش پیش‌نویس.

محسن عارف‌نژاد: مفهوم سازی و طراحی کلی مطالعه، نظارت بر روش‌شناسی، تحلیل و تفسیر نهایی داده‌ها، ویرایش انتقادی و نهایی پیش‌نویس، مسئولیت کلی محتوای علمی و اخلاقی مقاله، و مدیریت مکاتبات با مجله.

میرا عارف‌نژاد: کمک به جمع‌آوری منابع، اعتبارسنجی داده‌ها، مشارکت در نگارش بخش نتیجه‌گیری و پیشنهادهای تحقیقاتی آینده، ویرایش زبانی و فرمتینگ مقاله، و کمک به پاسخگویی به نظرات داوران. تمام نویسندگان پیش‌نویس نهایی را بررسی و تأیید کرده و با انتشار مقاله موافق هستند.

### منابع مالی

این پژوهش با توجه به نوع مطالعه، از هیچ منبع مالی خاصی حمایت نشده است.

### تعارض منافع

نویسندگان اظهار می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافع در ارتباط با این مقاله وجود ندارد.

مداخله و تفاوت‌های فردی در پاسخ بیماران، همچنان چالش‌های مهمی در تفسیر نتایج ایجاد می‌کند (۵۴، ۳۷، ۲۴). افزون بر این، احتمال بروز عوارضی مانند اختلالات گوارشی، خطر عفونت‌های سیستمیک یا تداخل دارویی ضرورت انتخاب دقیق‌تر و نظارت بالینی را برجسته می‌سازد (۴۰، ۲۸). اگرچه پروبیوتیک‌ها نباید به‌عنوان درمان اصلی آلزایمر تلقی شوند اما می‌توانند به‌عنوان یک مداخله مکمل در کنار سایر درمان‌ها و اصلاحات سبک زندگی مورد استفاده قرار گیرند. در مجموع، انجام پژوهش‌های بیشتر برای شناسایی ترکیبات بهینه پروبیوتیکی، تدوین پروتکل‌های درمانی استاندارد و بررسی مکانیسم‌های مولکولی اثر آن‌ها بر محور روده-مغز ضروری است تا نقش این مداخلات در بهبود کیفیت زندگی بیماران آلزایمر روشن‌تر گردد (۷۲، ۵۹، ۵۷). با توجه به این چالش‌ها و فرصت‌ها، آینده پژوهش‌ها باید با رویکردی چندبعدی و مبتنی بر شواهد دنبال شود. پرسش‌های کلیدی همچنان باقی است و پاسخ به آن‌ها می‌تواند جایگاه پروبیوتیک‌ها را از سطح یک مکمل ساده فراتر برده و به ابزاری راهبردی در پزشکی فردمحور تبدیل کند. در این راستا، چشم‌انداز تحقیقات آینده باید بر محورهای زیر متمرکز شود:

- شخصی‌سازی مداخلات پروبیوتیکی: طراحی پروتکل‌هایی متناسب با ویژگی‌های فردی بیماران، از جمله ترکیب میکروبیوم، وضعیت ایمنی و شرایط بالینی (۳۷، ۲۴).
- شناسایی ترکیبات بهینه: تعیین سویه‌ها و دوزهای مؤثرتر که بتوانند به‌طور پایدار بر محور روده-مغز اثر بگذارند و عملکرد شناختی را بهبود دهند (۵۹، ۵۷).
- ایمنی و نظارت بالینی: ارزیابی دقیق عوارض جانبی و تدوین دستورالعمل‌های استاندارد برای مصرف ایمن در گروه‌های آسیب‌پذیر مانند سالمندان یا بیماران با نقص ایمنی (۴۰، ۲۸).
- کاربردهای بالینی گسترده‌تر: بررسی نقش پروبیوتیک‌ها نه تنها در آلزایمر بلکه در سایر بیماری‌های نورودژنراتیو و اختلالات روان‌پزشکی مرتبط با محور روده-مغز (۷۳، ۴۴، ۱۳).

در خاتمه، مباحث نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها، به‌عنوان بخشی از رویکردهای نوین در علوم زیستی و پزشکی، ظرفیت قابل توجهی برای ارتقای سلامت مغز و مدیریت بیماری‌های نورودژنراتیو دارند. هرچند شواهد موجود نویدبخش‌اند، اما ناهمگونی در نتایج، تفاوت‌های

## منابع

1. Alzheimer's Association. (2021). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, 17(3): 327-406.
2. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, et al. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia – An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
3. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: a critical review. *Brain*. 1999; 122(3): 383-404.
4. Khatoun S, Kalam N, Rashid S, Bano G. Effects of gut microbiota on neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci*. 2023; 15: 1145241.
5. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13(10): 701-712.
6. Eastwood J, Walton G, Van Hemert S, Williams C, Lamport D. The effect of probiotics on cognitive function across the human lifespan: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021; 128:311-327.
7. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23(3): 187-192.
8. Dinan TG, Cryan JF. Gut microbiota: a key regulator of the brain-gut axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(9): 569-581.
9. Konstantis G, Efstathiou S, Pourzitaki C, Kitsikidou E, et al. Efficacy and safety of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials using ROME IV criteria. *Clin Nutr*. 2023; 42(5): 800-809.
10. Gänzle MG. Lactic metabolism revisited: metabolism of lactic acid bacteria in food fermentations and food spoilage. *Curr Opin Food Sci*. 2015; 2: 106-117.
11. Penner RM, Fedorak RN. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease. *MedGenMed*. 2005; 7(3):19. PMID: 16369245.
12. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125(6): 1401-1412.
13. Knuesel T, Mohajeri MH. The role of the gut microbiota in the development and progression of major depressive and bipolar disorder. *Nutrients*. 2021; 14(1): 37.
14. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(2): CD006895.
15. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015; 14(4): 388-405.
16. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506-514.
17. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017; 7:124-136.
18. Iqbal K, Alonso AC, Chen S, Chohan MO, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1739(2-3): 198-210.
19. Li Y, Yao Y, Zhang Z, Gan Y. Research status and development trends of probiotics in clinical applications. *Front Nutr*. 2025; 12: 1650883.
20. Cho M-Y, Eom J-H, Choi E-M, Yang S-J, et al. Recent advances in therapeutic probiotics: insights from human trials. *Clin Microbiol Rev*. 2025; 38(2): e00240-24.
21. Prajapati K, Bisani K, Prajapati H, Agrawal D, et al. Advances in probiotics research: mechanisms of action, health benefits, and limitations in

- applications. *Syst Microbiol Biomanuf.* 2024; 4: 386-406.
22. Venkatesh GP, Kuruvalli G, Syed K, Reddy VD. An updated review on probiotic production and applications. *Gastroenterol Insights.* 2024; 15(1): 16.
  23. Blaser MJ. Probiotics and prebiotics: where are we going? *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(5): 610.
  24. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012; 489(7415): 220-30.
  25. Atanasova K, Knödler LL, Reindl W, Ebert MP, Thomann AK. Role of the gut microbiome in psychological symptoms associated with inflammatory bowel diseases. *Semin Immunopathol.* 2025; 47:12.
  26. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int.* 2012; 95(1): 50-60.
  27. Maldonado Galdeano C, Cazorla SI, Lemme Dumit JM, Vélez E, Perdígón G. Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. *Ann Nutr Metab.* 2019; 74(2): 115-124.
  28. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(4): 1031-1041.
  29. Mörkl S, Butler MI, Holl A, Moeller K, et al. The role of the gut microbiome in Alzheimer's disease: a systematic review. *Alzheimers Res Ther.* 2021; 13(1): 1-12.
  30. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their implications for human health. *Microb Ecol Health Dis.* 2016; 27(1): 1-12.
  31. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348(14): 1356-1364.
  32. O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and their role as the 'good' bacteria. *Front Microbiol.* 2016; 7: 925.
  33. O'Mahony L, Marchesi JR, Scully P, et al. Disruption of the gut-brain axis in a model of stress-induced depression. *Psychol Med.* 2005; 35(5): 733-42.
  34. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013; 36(5): 305-312.
  35. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, et al. Gut microbiota, obesity and the metabolic disorders: a role for the gut-brain axis. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12(11): 701-712.
  36. Rios-Covian D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, et al. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol.* 2016; 7:185.
  37. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *Nutrition.* 2007; 23(5): 487-495.
  38. Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11(7): 408-414.
  39. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr.* 1998; 80(Suppl 1): S147-S171.
  40. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16(10): 605-16.
  41. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. (2019). The microbiome-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877-2013.
  42. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The microbiota regulates the neuroendocrine response to stress. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20(4): 474-481.
  43. Feng Y, Huang Y, Wang Y, Wang P, Song H. Probiotics and their role in the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review. *Front Aging Neurosci.* 2020; 12: 1-10.
  44. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, et al. Efficacy of probiotics in the treatment of irritable

- bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(10): 1547-1561.
45. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014; 6(263): 263ra158.
  46. Faruqi NA, Prium DH, Mowna SA, Rahman MS, et al. Gut microorganisms and neurological disease perspectives. *Future Neurol.* 2021; 16(1).
  47. Dinan TG, Cryan JF. Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis—mood, metabolism and behaviour. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(2): 69-70.
  48. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16(8): 461-478.
  49. Wallace CJ, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry.* 2017; 16:14.
  50. Akhgarjand C, Vahabi Z, Shab-Bidar S, et al. The effects of probiotic supplements on oxidative stress and inflammation in subjects with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Inflammopharmacology.* 2024; 32: 1413-1420.
  51. Medeiros D, McMurry K, Pfeiffer M, Newsome K, et al. Slowing Alzheimer's disease progression through probiotic supplementation. *Front Neurosci.* 2024; 18:1309075.
  52. Xiao B, Fu L, Yang Z, Yu G. Effect of probiotics on cognitive function and cardiovascular risk factors in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an umbrella meta-analysis. *J Health Popul Nutr.* 2025; 44(1): 109.
  53. Vitetta, L, Coulson, S, Montalto, M. Probiotics: A new tool for treating obesity. *Journal of Nutritional Biochemistry,* 2015; 26(6): 589-596.
  54. Wang, H., et al. Quality of probiotics and their effects on gut health. *World Journal of Gastroenterology.* 2018; 24(24): 2701-2710.
  55. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2016; 8(8): 483.
  56. Yu J, Zhang H, Li M, Wang Y, Chen L. Effect of probiotics on cognitive function and cardiovascular risk factors in patients with Alzheimer's disease: an umbrella meta-analysis. *J Health Popul Nutr.* 2025; 44(1): 8.
  57. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell,* 2015; 161(2): 264-276.
  58. Zhang, X., et al. The role of short-chain fatty acids in regulating gut microbiota and brain function. *Nature Reviews Neuroscience,* 2019; 20(5): 289-304.
  59. Zhang, Y., et al. The role of gut microbiota in the development of Alzheimer's disease: A review. *Frontiers in Aging Neuroscience,* 2018; 10: 300.
  60. Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, Fu X, et al. Gut microbiota and its association with Alzheimer's disease: A review. *Frontiers in Aging Neuroscience,* 2017; 9: 1-12.
  61. Tabaza R, Hartman RE. Impact of gut-brain axis and probiotics on Alzheimer's disease. *Neurology International.* 2025; 17(10): 153..
  62. Medeiros D, McMurry K, Pfeiffer M, Newsome K, et al. Slowing Alzheimer's disease progression through probiotic supplementation. *Front Neurosci.* 2024; 18: 1309075.
  63. Ansari F, Neshat M, Pourjafar H, Jafari SM, et al. The role of probiotics and prebiotics in modulating of the gut-brain axis. *Front Nutr.* 2023; 10: 1173660.
  64. Colletti A, Cicero AFG, Fogacci F, Borghi C. The effects of probiotic supplements on oxidative stress and inflammatory parameters in subjects with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology.* 2023; 31(5): 1637-1646.
  65. Dinan TG, Cryan JF. Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis-mood, metabolism and behaviour. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(2): 69-70.

66. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provasi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging*. 2017; 49: 60-68.
67. Leblhuber F, Steiner K, Schuetz B, Fuchs D, Gostner JM. Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia—an explorative intervention study. *Curr Alzheimer Res*. 2018; 15(7): 710-719.
68. Bonfili L, Cecarini V, Berardi S, Scarpona S, et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep*. 2017; 7: 2426.
69. Westfall S, Lomis N, Prakash S. A novel polyphenolic prebiotic and probiotic formulation reduces Alzheimer's disease pathology and improves cognitive performance in a mouse model. *Nutr Neurosci* 2019; 22(4): 274-287.
70. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014; 6(263): 263ra158.
71. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind clinical trial. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8: 256.
72. Tamtaji OR, Heidari-Soureshjani S, Mirhosseini N, Kouchaki E, et al. Probiotic and selenium co-supplementation in patients with Alzheimer's disease: effects on cognitive function and metabolic status. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11: 91.
73. Mohajeri MH, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev*. 2018; 76(7): 481-496.