

## LỢI KHUẨN - CYTOKINES VÀ TRẦM CẢM

Nguyễn Thị Tuyết Nhung<sup>1\*</sup>,Đoàn Thị Thanh Hương<sup>2</sup>, Lưu Đàm Ngọc Anh<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

Theo WHO, rối loạn trầm cảm là nguyên nhân hàng đầu gây ra tình trạng khuyết tật trên toàn thế giới, với những thiệt hại rất lớn về người và của. Hiện nay có khoảng trên 300 triệu người bị trầm cảm với ước tính chi phí hàng năm lên đến 210,5 tỷ đô la. Nguy hiểm hơn đó là trầm cảm có thể làm người bệnh có ý muốn tự tử. Có khoảng 703000 người tự tử mỗi năm do trầm cảm. Tùy thuộc vào tình trạng bệnh, người bị trầm cảm có thể cần dùng đến thuốc, hoặc kết hợp với phương pháp trị liệu. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị bằng thuốc thường không đạt quá 50%. Hơn nữa, khoảng 30% bệnh nhân không đáp ứng với bất kì loại thuốc chống trầm cảm nào, và đối với bệnh nhân bị trầm cảm nặng, con số này còn có thể lên tới 50%. Điều đáng lưu ý hơn cả là, thuốc chống trầm cảm gây ra rất nhiều tác dụng phụ, thậm chí một số thuốc còn làm tăng nguy cơ tự tử ở người bệnh. Với những lý do nêu trên, những liệu pháp mới với hiệu quả hỗ trợ điều trị cao, giúp cải thiện sức khỏe tâm thần và không gây tác dụng phụ luôn được tìm kiếm. Gần đây, probiotics cho thấy tiềm năng ứng dụng điều trị rối loạn trầm cảm và lo âu.

Trong cơ thể, lợi khuẩn đường ruột ngoài tác dụng hữu ích đối với tiêu hóa, chúng còn tương tác với hệ thần kinh trung ương thông qua các con đường nội tiết, thần kinh và miễn dịch và mối liên kết này được gọi là trục não-ruột, có ảnh hưởng đến cơ chế bệnh sinh của trầm cảm. Một số nghiên cứu cũng đã điều tra giả thuyết về trầm cảm do cytokine gây ra. Trong bài báo này, tác dụng của lợi khuẩn lên các cytokines, cũng như tiềm năng ứng dụng của lợi khuẩn có khả năng làm giảm cytokines trong hỗ trợ điều trị rối loạn trầm cảm được nghiên cứu.

1. Phòng Nghiên cứu và Phát triển, Công ty Kenubio, Dương Nội

2. Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

3. Bảo tàng thiên nhiên Việt Nam, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

\*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Tuyết Nhung

Email: ntt Nhung@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/03/2023

Ngày phản biện: 10/03/2023

Ngày duyệt bài: 13/03/2023

## ABSTRACT

## PROBIOTIC - CYTOKINES AND DEPRESSION

According to WHO, depressive disorders are the leading cause of disability worldwide, with huge losses of lives and property. At its worst, about 703,000 people die due to suicide every year, in addition to the economic loss of up to 210,5 billion dollars per year. Depending on the severity and pattern of depressive episodes over time, patients may need antidepressant medication, or in combination with therapy. However, the therapeutic effect is usually not more than 50%. In particular, about 30% of patients do not respond to any antidepressant medication, and for patients with major depression, this number can be as high as 50%. Antidepressants also cause many side effects. For the reasons mentioned above, new and more effective therapies for depression patients and improved mental health are always being proposed. Recently, several studies have investigated the effects of gut bacteria in the treatment of depression and anxiety disorders.

In addition to their beneficial effects on digestion, probiotics also interact with the central nervous system through endocrine, neurological and immune pathways, and this connection is known as the gut-brain axis. Several studies have also investigated the hypothesis of cytokine-induced depression. In this paper, the effects of probiotics on cytokines, as well as the potential application of probiotics capable of reducing cytokines in the treatment of depressive disorders are investigated.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ruột là nơi sinh sống của hàng trăm ngàn tỷ tế bào vi sinh vật. Tập hợp này được gọi là hệ vi sinh vật đường ruột. Chúng có vai trò đối với sức khỏe con người bằng cách giúp (i) ức chế mầm bệnh và phục hồi sự cân bằng vi khuẩn qua các tương tác vi khuẩn - vi khuẩn, (ii) tăng cường chức năng hàng rào biểu mô, và (iii) điều chỉnh các đáp ứng miễn dịch [1].

Tuy nhiên, trong thập kỷ qua, nghiên cứu về thần kinh tiêu hóa đã cho thấy có một mối liên hệ chặt chẽ giữa ruột và não, kết nối này được gọi là trục

ruột-não (GBA). Mạng lưới giao tiếp này là hai chiều và xảy ra thông qua hệ thống thần kinh tự chủ, hệ thống thần kinh ruột, hệ thống thần kinh nội tiết và hệ thống miễn dịch [2]. Những phát hiện này đã liên kết các rối loạn tâm thần của hệ thần kinh trung ương như trầm cảm nặng với những thay đổi trong hệ vi sinh vật đường tiêu hóa, khiến nó trở thành mục tiêu tiềm năng cho các phương pháp điều trị chống trầm cảm mới.

Bên cạnh vai trò của trục ruột-não đối với cơ chế bệnh sinh của trầm cảm, một số nghiên cứu đã điều tra giả thuyết về trầm cảm do cytokine gây ra, do có sự phát hiện về mức độ gia tăng của các cytokine gây viêm ở bệnh nhân trầm cảm và khả năng cải thiện các triệu chứng trầm cảm sau khi điều trị bằng thuốc chống viêm. Hơn nữa, các kích thích tiền viêm có thể gây ra các triệu chứng trầm cảm và lo lắng. Ở các đối tượng trầm cảm, glucocorticoids bị giảm khả năng ức chế sản xuất cytokine gây viêm khi tiếp xúc với tác nhân gây căng thẳng [3]hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA).

Điều đáng chú ý đó là probiotics có thể làm giảm nồng độ cytokine tiền viêm như IL-6, IL-1 $\alpha$  và TNF $\alpha$ , tăng nồng độ cytokine chống viêm và đóng vai trò điều hòa miễn dịch.

Cytokine là một nhóm các protein, peptide hoặc glycoprotein được tiết ra bởi các tế bào miễn dịch, giúp truyền tín hiệu để hệ thống miễn dịch kiểm soát tình trạng viêm nhiễm, tăng cường phòng thủ khi cơ thể bị các nhân tố gây hại xâm nhiễm. Trong cơ thể, cytokine rất quan trọng đối với chức năng và sự phát triển của não bộ. Cytokines tác động đến mạch thần kinh, hệ thống dẫn truyền thần kinh để tạo ra những thay đổi về hành vi của con người [4].

Việc sử dụng cytokine gây viêm hoặc kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh sẽ tạo ra các phản ứng hành vi thích ứng nhằm thúc đẩy bảo tồn năng lượng để chống lại nhiễm trùng hoặc phục hồi sau chấn thương. Tuy nhiên, việc tiếp xúc lâu dài với các cytokine gây viêm tăng cao và những thay đổi dai dẳng trong hệ thống dẫn truyền thần kinh sẽ kích hoạt các con đường truyền tín hiệu gây viêm trong não dẫn đến thay đổi hệ thống monoamine, glutamate và neuropeptide, có thể dẫn đến rối loạn tâm thần kinh và gây trầm cảm. Hơn nữa, các cytokine gây viêm có thể đóng vai trò trung gian cho cả yếu tố môi trường (ví dụ như chấn thương thời thơ ấu, béo phì, căng thẳng và ít ngủ) và yếu tố di truyền (đa hình gen chức năng) góp phần vào sự phát triển của trầm cảm [5].

Nhiều nghiên cứu cho thấy, ở bệnh nhân bị trầm cảm nặng vô căn có sự gia tăng các cytokine tiền viêm, interleukin (IL)-1, IL-6, yếu tố hoại tử khối u (TNF)-alpha... Khi đo nồng độ cytokine trong dịch não tủy (CSF) của bệnh nhân trầm cảm, lượng cytokine IL-1beta cao hơn, IL-6 thấp hơn và TNF-alpha không thay đổi so với nhóm chứng. Kết quả trong một nghiên cứu khác cho thấy, nồng độ IL-6 trong CSF tăng lên tương quan với điểm trầm cảm ở những đối tượng trầm cảm từng có ý định tự tử. Ngoài việc biểu hiện các cytokines gia tăng khi nghỉ ngơi, bệnh nhân trầm cảm có phản ứng viêm gia tăng khi đối mặt với căng thẳng, cụ thể là việc gia tăng sản xuất IL-6 và tăng liên kết DNA của yếu tố hạt nhân (NF)-kB trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi so với đối với nhóm chứng không trầm cảm [6]we describe novel immunosuppressive properties of IL-6 in dendritic cells (DC).

Ở thanh thiếu niên có tiền sử nghịch cảnh thời thơ ấu, việc sản xuất IL-6 tăng lên 6 tháng trước khi phát hiện bị trầm cảm. Như vậy có thể thấy mối quan hệ giữa căng thẳng mãn tính, viêm nhiễm và trầm cảm. Rối loạn giấc ngủ có thể là một biến số khác có liên quan đến chứng viêm và do đó làm tăng nguy cơ trầm cảm. Thiếu ngủ dẫn đến tăng nồng độ IL-6, TNF- $\alpha$  khi so sánh với thời gian ngủ không bị quấy rầy [7].

## I. PROBIOTICS VÀ CYTOKINES

Probiotics có tác dụng điều hòa và tăng cường đáp ứng miễn dịch bẩm sinh cũng như miễn dịch thích ứng. Probiotic có tác dụng chống viêm tổng thể thông qua việc kích thích các cytokine chống viêm, giảm các cytokine tiền viêm, điều chỉnh hoạt động của tế bào NK, ức chế các thụ thể Toll-Like (TLR) và con đường NF- $\kappa$ B -là phân tử sao mã thiết yếu kiểm soát quá trình biểu hiện gene mã hóa của các cytokin. Kích hoạt các protein NF- $\kappa$ B gây ra sự phiên mã của nhiều cytokine gây viêm dẫn đến sự khởi phát của các bệnh viêm nhiễm. Probiotics có thể điều chỉnh tình trạng viêm quá mức bằng cách ức chế các con đường truyền tín hiệu khác nhau như con đường NF- $\kappa$ B [8].

*Lactobacillus reuteri* là probiotic có các hoạt động chống viêm. Bổ sung *L. reuteri* giúp cải thiện những hành vi giống như trầm cảm ở chuột bị căng thẳng mãn tính [9]và chuột bị căng thẳng do bất động. Tác dụng của *L. reuteri* liên quan đến việc điều chỉnh biểu hiện enzyme Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), một loại enzyme của các tế bào miễn dịch giúp chuyển hóa Tryptophan thành

KYN (Kynurenine). Vì các cytokine tiền viêm có thể kích thích chuyển đổi TRP thành KYN ở ngoại vi, nên *L. reuteri* cũng có thể ngăn kích hoạt IDO bởi các cytokine tiền viêm [9].

### 2.1. Interleukin - 6 (IL 6)

IL-6 là một cytokine tiền viêm chính của phản ứng viêm cấp tính. IL-6 làm trung gian cho sự tương tác giữa hệ thống miễn dịch và hệ thống thần kinh trung ương. Nhiều nghiên cứu cho thấy, tăng giải phóng IL-6 được xem là một yếu tố liên quan đến tiên lượng rối loạn trầm cảm nặng. Những phân tích tổng hợp đã chỉ ra rằng IL-6 là cytokine tăng cao nhất trong máu của bệnh nhân trầm cảm.

Trong một nghiên cứu của Hà Lan về Trầm cảm và Lo âu cho thấy mối liên hệ giữa trầm cảm và nồng độ IL-6 trong huyết tương. Trầm cảm lúc ban đầu có mức IL-6 cao, và mức IL-6 cao hơn sau hai năm và sáu năm theo dõi. Ở những người không đáp ứng với thuốc chống trầm cảm, nồng độ IL-6 ngoại vi tương quan thuận với mức độ nghiêm trọng của triệu chứng. IL-6 tăng cao sau đó có thể gây rối loạn chức năng trục trục hạ đồi-tuyến thượng thận (HPA), thay đổi quá trình dẫn truyền thần kinh qua khớp thần kinh và giảm các yếu tố dinh dưỡng thần kinh. Nồng độ cao của IL-6 trong dịch não tủy được tìm thấy ở những phụ nữ lớn tuổi bị trầm cảm, ở những bệnh nhân bị trầm cảm hoặc tâm thần phân liệt, những người có ý định tự sát và phụ nữ bị trầm cảm sau sinh [10].

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, bổ sung lợi khuẩn cho 40 bệnh nhân trầm cảm trong vòng 2 tháng, kết quả thu được cho thấy điểm trầm cảm ở người bệnh có sự cải thiện đáng kể. Bên cạnh đó, những chỉ số như giá trị insulin, CRP, các thông số về stress oxy hóa ở nhóm điều trị tích cực được cải thiện tốt hơn so với nhóm giả dược. Ở một nghiên cứu khác với đối chứng là giả dược, lợi khuẩn được bổ sung cho 61 bệnh nhân nội trú mắc trầm cảm nặng trong vòng 4 tuần. Kết quả phân tích máu cho thấy, lợi khuẩn có ảnh hưởng lên sự biểu hiện gen của cytokines *TNF $\alpha$* , tiểu đơn vị 1 của *NF $\kappa$ B1* và *IL-6*. Nhóm can thiệp cho thấy mức độ biểu hiện gen *IL-6* giảm trong khi nhóm giả dược cho thấy mức độ biểu hiện gen *IL-6* tăng lên. Điều trị *B. infantis* giúp tăng cường hàng rào ruột nhờ tăng cường sự hình thành các protein có liên kết chặt chẽ và các hoạt động chống viêm của các tế bào miễn dịch. Đặc biệt, bổ sung *B. infantis* làm giảm nồng độ IL-6 trong huyết tương ở những bệnh nhân mắc bệnh viêm nhiễm [11].

Ở động vật bị trầm cảm, mức độ giải phóng IL-6 cũng tương quan thuận với mức độ nghiêm trọng của chứng trầm cảm. Lợi khuẩn *Faecalibacterium prausnitzii* làm giảm các hành vi giống như trầm cảm, lo lắng, đặc biệt là khả năng làm giảm tình trạng viêm ruột trên chuột bị trầm cảm. *F. prausnitzii* làm giảm nồng độ IL-6 và corticosterone và làm tăng nồng độ acid béo chuỗi ngắn (mang tràng) và IL-10 trong huyết tương. *F. prausnitzii* còn giúp ngăn chặn tín hiệu con đường tiền viêm (NF)- $\kappa$ B, giúp điều chỉnh các phản ứng viêm trong các tế bào biểu mô ruột (IEC).

*B. infantis* phát huy tác dụng chống trầm cảm trên chuột nhờ khả năng làm giảm IL-6 huyết tương và hệ thống Norepinephrine (NE) trung tâm ở chuột. Việc sử dụng IL-6 gây ra trầm cảm ở chuột, và các tế bào thần kinh NE trong thân não được hỗ trợ bằng dược phẩm, trầm cảm đã được ngăn chặn. *B. infantis* tiết các polysaccharid giúp tăng cường sức đề kháng qua biểu mô của các IEC. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu cho thấy DNA của vi khuẩn là chất cảm ứng TLR mạnh, tạo điều kiện thuận lợi cho việc giải phóng các cytokine tiền viêm, như IL-6. Khi bổ sung bằng *B. infantis*, sự dịch chuyển DNA của vi khuẩn từ trong ruột vào hệ tuần hoàn đã giảm ở động vật thực nghiệm [12].

Lợi khuẩn *Lactobacillus kefirifaciens* giúp cải thiện hành vi ở những con chuột bị trầm cảm, căng thẳng mãn tính. Kết quả xét nghiệm máu cho thấy, mức độ IL-6 và IFN- $\gamma$  đã giảm trong khi mức TRP, IL-10 tăng lên [13].

Khi bổ sung lợi khuẩn *L. reuteri* cho chuột bị căng thẳng, nồng độ IL-6, corticosterone và Lipopolysaccharide (LPS) trong máu giảm [9]. Những biểu hiện trầm cảm, lo lắng, viêm đại tràng cũng giảm. Tương tự như vậy, lợi khuẩn *Lactobacillus plantarum* CLP-0611, có thể điều chỉnh biểu hiện quá mức của IL-6 và IL-1 $\beta$  [14].

Ngoài ra, lợi khuẩn còn có tác dụng đối với một số bệnh lý khác. Bổ sung probiotic trong 12 tuần cho bệnh nhân mắc bệnh Parkinson đã cải thiện đáng kể biểu hiện gen của IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  và PPAR- $\gamma$ . Ở những bệnh nhân mắc bệnh đa xơ cứng, một thử nghiệm kéo dài 12 tuần với probiotics đã giúp cải thiện đáng kể biểu hiện gen của IL-8 và TNF- $\alpha$  [15]. Một phân tích tổng hợp gần đây ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường cho thấy việc bổ sung probiotic và synbiotic làm giảm đáng kể TNF- $\alpha$  và protein C. Ngay cả việc sử dụng chế phẩm sinh học ở những người khỏe

mạnh cũng đã giúp giảm các triệu chứng trầm cảm và lo lắng [16].

### 2.2. Interleukin-1 (IL-1)

IL1 $\beta$  là chất trung gian chính của phản ứng viêm và cũng liên quan đến sự tăng sinh, và biệt hóa của tế bào. Ở ngoại vi, IL1 $\beta$  chủ yếu được sản xuất bởi các tế bào thuộc dòng thực bào đơn nhân. Trong não, IL1 $\beta$  được biểu hiện ở vùng dưới đồi, hồi hải mã, vỏ não và đồi thị; nó được tiết ra bởi tế bào hình sao, tế bào ít nhánh, tế bào thần kinh và microglia (đại thực bào não) để đáp ứng với các kích thích viêm. Trong sinh lý bệnh trầm cảm, IL1 $\beta$  là một trong những cytokine tiền viêm có liên quan đến bệnh lý trầm cảm. Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh rằng căng thẳng làm tăng IL-1 $\beta$  trong hệ thần kinh trung ương ở vùng dưới đồi và hồi hải mã gây ra các hành vi chán ăn, sụt cân, mệt mỏi, suy giảm tương tác xã hội và rối loạn chức năng trí nhớ. Ngược lại, việc ức chế truyền tín hiệu IL-1 $\beta$  ngăn chặn các hành vi liên quan đến trầm cảm. Mức độ IL-1 $\beta$  cả trong tuần hoàn máu ngoại vi và trong dịch não tủy tăng cao ở những bệnh nhân bị căng thẳng, bệnh nhân bị trầm cảm. Đáng chú ý, sự gia tăng IL-1 $\beta$  trong huyết tương ở bệnh nhân trầm cảm có tương quan với mức độ nghiêm trọng, thời gian và tuổi khởi phát các triệu chứng trầm cảm.

### 2.3. TNF $\alpha$ và trầm cảm

TNF- $\alpha$  là một cytokine gây viêm, là chất điều chỉnh chính của các con đường NF- $\kappa$ B và MAPK. Cytokine này có khả năng thúc đẩy sự tăng sinh của một số tế bào và báo hiệu quá trình chết theo chương trình, đóng vai trò trong khả năng miễn dịch [17]. Bên cạnh đó, TNF- $\alpha$  có tác động một phần đối với chuyển hóa serotonin và trục HPA, làm thay đổi trong cấu trúc và chức năng của não, dẫn đến sự phát triển của trầm cảm thông qua tác dụng (1) sửa đổi trục HPA; (2) kích hoạt chất vận chuyển chất dẫn truyền thần kinh; (3) kích thíchIDO, dẫn đến cạn kiệt tryptophan và bắt đầu con đường KYN [18]. TNF- $\alpha$  làm tăng nồng độ hormone vỏ thượng thận, hormone giải phóng Corticotropin và glucocorticoid (GC), có ảnh hưởng trực tiếp đến tuyến yên và các tế bào vùng dưới đồi, đồng thời điều chỉnh tăng trục HPA. TNF- $\alpha$  không chỉ tăng cường hoạt động của serotonin mà còn cả dopamin trong não, dẫn đến các triệu chứng trầm cảm. TNF- $\alpha$  ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến quá trình chuyển hóa tryptophan.

Histamine của vi khuẩn ức chế các hoạt động của cytokine tiền viêm trong IEC thông qua con đường truyền tín hiệu của thụ thể histamine-2 ở chuột. *L. reuteri* sở hữu histidine decarboxylase giúp chuyển đổi L-histidine trong chế độ ăn uống thành histamine, ức chế sản xuất TNF- $\alpha$  in vitro. Hiệu ứng này biến mất khi gen histidine decarboxylase của *L. reuteri* bị bất hoạt bởi quá trình gây đột biến. Đặc biệt, histamin vi khuẩn cũng kích hoạt các thụ thể histamin-1 để kích hoạt các con đường tiền viêm, kích thích sản xuất các chất trung gian gây viêm ở chuột. Tuy nhiên, cơ chất cho con đường này, diacylglycerol, được chuyển hóa thành axit phosphatidic bởi diacylglycerol kinase do *L. reuteri* sản xuất. Do đó, *L. reuteri* tiết ra cả histamine và diacylglycerol kinase tác động lên các thụ thể histamine để tạo ra tác dụng chống viêm. *L. reuteri* dùng đường uống làm giảm nồng độ LPS, interleukin-6 (IL-6) và corticosterone trong máu, giảm bớt viêm đại tràng và biểu hiện lo lắng và trầm cảm ở chuột bị căng thẳng. Việc giảm viêm ngoại vi này đã làm tăng biểu hiện BDNF ở vùng hồi hải mã, giống như cách hoạt động của thuốc chống trầm cảm SSRI và ketamine. *L. reuteri* có thể ngăn chặn sự kích hoạtIDO bởi các cytokine tiền viêm, có tác dụng chống viêm [19] including serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs).

Probiotic được cho là có tác dụng tích cực đối với hệ vi sinh đường ruột. Bổ sung probiotic ở bệnh nhân mắc trầm cảm cho thấy họ Prevotellaceae, chi Coprococcus và Faecalibacterium giảm đi. Vì vậy, bổ sung probiotic có thể giúp cải thiện các triệu chứng trầm cảm và lo lắng, dẫn đến cải thiện chung chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [16].

### 2.4. GABA và trầm cảm

Các tế bào thần kinh GABAergic có vai trò quan trọng trong việc chấm dứt phản ứng căng thẳng. Ở bệnh nhân trầm cảm, mức GABA được xác định bị giảm đi trong dịch não tủy của bệnh nhân trầm cảm.

Thử nghiệm trên động vật cho thấy, mức GABA, Glx và NAA trong PFC và hồi hải mã của chuột bị trầm cảm tăng lên đồng thời các hành vi giống như trầm cảm và lo lắng ở chuột giảm đi khi được cho dùng *L. rhamnosus*. Đặc biệt có sự thay đổi việc biểu hiện mRNA trung tâm của các thụ thể GABA $_A$  và GAsBA $_B$ . GABA của *L. rhamnosus* có thể tương tác với các thụ thể và chất vận chuyển GABA biểu hiện trên các tế bào thần kinh ruột và các sợi hướng tâm phế vị. Những phát hiện này cho thấy *L. rhamnosus* truyền tín hiệu đến não

thông qua con đường thần kinh, và ảnh hưởng đến hệ thống GABAergic trung tâm cũng như trục HPA qua đó phát huy tác dụng chống trầm cảm. *L. rhamnosus* còn làm giảm nồng độ corticosterone trong huyết tương do căng thẳng gây ra ở chuột giúp ngăn ngừa trầm cảm. Sử dụng *L. rhamnosus* bằng đường uống, phụ nữ sau sinh và những người béo phì có tần suất suy nghĩ trầm cảm thấp hơn so với nhóm đối chứng.

Tương tự như *L. rhamnosus*, bằng chứng cho thấy rằng *L. casei* cũng có thể điều chỉnh trục HPA thông qua con đường thần kinh. *L. casei* sản xuất GABA in vitro, do vậy lợi khuẩn này có thể chia sẻ cơ chế chống trầm cảm giống *L. rhamnosus*. Những người bị căng thẳng khi được cho dùng *L. casei* có sự cải thiện về sức khỏe tâm thần và đặc biệt thành phần hệ vi sinh vật đường ruột có sự cải thiện. Ở những người bị căng thẳng, khi được dùng *L. casei*, nồng độ cortisol trong nước bọt đã giảm đi cũng như những căng thẳng và tần suất các triệu chứng liên quan đến bụng và cúm. Những nghiên cứu chỉ ra rằng *L. casei* làm giảm cảm giác và bệnh tật liên quan đến căng thẳng có thể thông qua dây thần kinh phế vị để ngăn hoạt động quá mức của trục HPA [20] we established that probiotic Lactobacillus strains (Lactobacillus helveticus 100ash, L. helveticus NK-1, L. casei K311124, and L. delbrueckii subsp. bulgaricus).

Tương tự như *L. rhamnosus* và *L. casei*, *L. brevis* sản xuất GABA thông qua glutamate decarboxylase với hàm lượng tăng đáng kể. Mặc dù *L. brevis* đã được chứng minh là không ảnh hưởng đến hệ thống GABAergic trung tâm cũng như trục HPA, nhưng *L. brevis* dường như cải thiện giấc ngủ vì GABA là chất dẫn truyền thần kinh có liên quan đến giấc ngủ và các thụ thể của chúng là cơ quan đích của các loại dược phẩm, chẳng hạn như benzodiazepine, để điều trị chứng mất ngủ [21]. Do đó, *L. brevis* có tác dụng hỗ trợ điều trị chứng mất ngủ, một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm.

### III. KẾT LUẬN

Viêm thần kinh có liên quan chặt chẽ đối với sinh bệnh học trầm cảm, trong đó có sự tham gia của các cytokine tiền viêm như IL-6, IL-1 $\alpha$  và TNF $\alpha$ . Điều chỉnh hoạt động của cytokines này bằng probiotics hoặc các can thiệp phi dược lý có thể mang lại nhiều hứa hẹn cho bệnh nhân trầm cảm có viêm nhiễm.

Probiotics có tác dụng chống viêm, thông qua việc ức chế các cytokine này có thể mang đến một liệu pháp hỗ trợ điều trị bổ sung hữu ích trong trầm cảm mà không gây tác dụng phụ giống như thuốc chống trầm cảm điển hình. Tuy nhiên, những nghiên cứu sâu hơn cần được thực hiện để xác định hiệu quả của men vi sinh trong việc làm giảm các triệu chứng trầm cảm, cũng như thời gian điều trị, liều lượng và chủng men vi sinh lý tưởng để đạt được hiệu quả về mặt sức khỏe tâm thần.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **T. Takiishi, C. I. M. Fenero, and N. O. S. Câmara**, "Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life," *Tissue Barriers*, vol. 5, no. 4, 2017.
2. **M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli, and C. Severi**, "The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems," *Ann. Gastroenterol.*, vol. 28, no. 2, pp. 203–209, 2015.
3. **P. A. Zunszain, C. Anacker, A. Cattaneo, L. A. Carvalho, and C. M. Pariante**, "Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 35, no. 3, pp. 722–729, 2011.
4. **A. H. Miller, E. Haroon, C. L. Raison, and J. C. Felger**, "Cytokine targets in the brain: Impact on neurotransmitters and neurocircuits," *Depress. Anxiety*, vol. 30, no. 4, pp. 297–306, 2013.
5. **C. L. Raison and A. H. Miller**, "Is depression an inflammatory disorder?," *Curr. Psychiatry Rep.*, vol. 13, no. 6, pp. 467–475, 2011.
6. **S. Hegde, J. Pahne, and S. Smola-Hess**, "Novel immunosuppressive properties of interleukin-6 in dendritic cells: inhibition of NF- $\kappa$ B binding activity and CCR7 expression," *FASEB J.*, vol. 18, no. 12, pp. 1439–1441, 2004.
7. **M. R. Irwin, R. Olmstead, and J. E. Carroll**, "Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation," *Biol. Psychiatry*, vol. 80, no. 1, pp. 40–52, 2016.
8. **J. Sun and S. S. Yoon**, "Probiotics, nuclear receptor signaling, and anti-inflammatory pathways," *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2011.
9. **I. A. Marin et al.**, "Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior," *Sci. Rep.*, vol. 7, 2017.

- 10. F. Boufidou et al.**, “CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances,” *J. Affect. Disord.*, vol. 115, no. 1–2, pp. 287–292, 2009.
- 11. D. Groeger et al.**, “Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut,” *Gut Microbes*, vol. 4, no. 4, pp. 325–339, 2013.
- 12. N. Osman, D. Adawi, G. Molin, S. Ahrne, A. Berggren, and B. Jeppsson**, “Bifidobacterium infantis strains with and without a combination of Oligofructose and Inulin (OFI) attenuate inflammation in DSS-induced colitis in rats,” *BMC Gastroenterol.*, vol. 6, 2006.
- 13. Y. Sun, W. Geng, Y. Pan, J. Wang, P. Xiao, and Y. Wang**, “Supplementation with *Lactobacillus kefiranofaciens* ZW3 from Tibetan Kefir improves depression-like behavior in stressed mice by modulating the gut microbiota,” *Food Funct.*, vol. 10, no. 2, pp. 925–937, 2019.
- 14. H. S. Lee et al.**, “Lactic acid bacteria inhibit proinflammatory cytokine expression and bacterial glycosaminoglycan degradation activity in dextran sulfate sodium-induced colitic mice,” *Int. Immunopharmacol.*, vol. 8, no. 4, pp. 574–580, 2008.
- 15. O. R. Tamtaji et al.**, “The Effects of Probiotic Supplementation on Gene Expression Related to Inflammation, Insulin, and Lipids in Patients With Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial,” *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 36, no. 8, pp. 660–665, 2017.
- 16. L. Chao et al.**, “Effects of probiotics on depressive or anxiety variables in healthy participants under stress conditions or with a depressive or anxiety diagnosis: A meta-analysis of randomized controlled trials,” *Front. Neurol.*, vol. 11, 2020.
- 17. D. I. Jang et al.**, “The role of tumor necrosis factor alpha (Tnf- $\alpha$ ) in autoimmune disease and current tnf- $\alpha$  inhibitors in therapeutics,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 5, pp. 1–16, 2021.
- 18. K. Ma, H. Zhang, and Z. Baloch**, “Pathogenetic and therapeutic applications of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in major depressive disorder: A systematic review,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, no. 5, 2016.
- 19. G. Z. Réus, K. Jansen, S. Titus, A. F. Carvalho, V. Gabbay, and J. Quevedo**, “Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies,” *J. Psychiatr. Res.*, vol. 68, pp. 316–328, 2015.
- 20. A. V. Oleskin, O. G. Zhilenkova, B. A. Shenderov, A. M. Amerhanova, V. S. Kudrin, and P. M. Klodt**, “Lactic-acid bacteria supplement fermented dairy products with human behavior-modifying neuroactive compounds,” *J. Pharm. Nutr. Sci.*, vol. 4, no. 3, pp. 199–206, 2014.
- 21. A. P. Associaton**, “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,” 2013.