



Fonksiyonel Gıda Bileşenlerinin Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Moleküler Etki Mekanizmaları

Molecular Effect Mechanisms of Functional Food Components on Cognitive Functions

 Zeynep Banu Güzel-Seydim¹,  Sinem Keleş¹,   Gülçin Şatır²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Isparta, Türkiye

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Isparta, Türkiye

ORCID ID: Zeynep Banu Güzel-Seydim: <https://orcid.org/0000-0002-1536-6545>, Sinem Keleş: <https://orcid.org/0000-0003-1861-7116>

Gülçin Şatır: <https://orcid.org/0000-0003-1862-6434>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülçin Şatır, e-posta / e-mail: gulcinsatir@sdu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 03-01-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 09-03-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2024

Güzel-Seydim Z.B., Keleş S., Şatır G. Fonksiyonel gıda bileşenlerinin bilişsel fonksiyonlar üzerine moleküler etki mekanizmaları. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 8(1):1-15

Öz

Beynin %60'ı yağdan oluşur ve hücre düzeyinde oksidatif stres sonucunda oluşan serbest radikallerin vereceği hasara açık bir yapıdır. Nöronlarda üretilen başlıca serbest radikaller, süperoksit ve nitrik oksittir. Serbest radikallerin birikimi DNA oksidasyonuna ve DNA onarım mekanizmalarının bozulmasına neden olabilir; bu gibi hücresel değişiklikler nöronal işlev bozukluğuna, işlevsel ve yapısal nöroplastisiteye zarar verebilmektedir. Erken beyin gelişimini etkileyen faktörlerin başında beslenme gelmekte ve beslenme şekli hayat boyu hücre yenileme ve onarımını etkilemeyi sürdürmektedir. Bu derlemede oksidatif stresin moleküler düzeyde hücreye etkilerinin açıklanması ve gıdalardaki bazı besin bileşenleriyle, biyoaktif maddelerin beyin hücrelerine ve dolayısıyla bilişsel fonksiyonlara etkilerinin açıklanması hedeflenmiştir. Omega 3 yağ asitlerinin, vitaminlerin ve minerallerin, kolin, polifenoller gibi biyoaktif bileşenlerle psikobiyotiklerin, oksidatif hasara karşı hücre onarımına destek vererek, bilişsel fonksiyonu olumlu etkilediği çeşitli araştırmalarda belirlenmiştir. Bu derlemede öne çıkan besin bileşenleriyle, biyoaktif maddeler ve etki mekanizmaları mümkün olduğunca açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Beyin sağlığı, biyoaktif gıda bileşeni, oksidatif stres, omega-3 yağ asitleri, psikobiyotikler, vitamin

Abstract

60% of the brain consists of fat and is a structure vulnerable to damage from free radicals formed as a result of oxidative stress at cellular level. Accumulation of free radicals can cause oxidation, disruption of DNA repair mechanisms; such cellular changes can cause neuronal dysfunction and damages in functional neuroplasticity. Nutrition is one of the primary factors affecting brain development, and continues to affect cell renewal throughout life. In this review, it is aimed to explain the effects of oxidative stress at molecular level and some nutritional components, bioactive substances in foods on brain cells and therefore cognitive functions. It has been determined in various studies that omega 3 fatty acids, vitamins, minerals, bioactive components such as choline, polyphenols and probiotics positively affect cognitive function by supporting cell repair against oxidative damage. In this review, prominent nutritional components, bioactive substances and their mechanisms are explained as much as possible.

Keywords: Brain health, oxidative stress, omega-3 fatty acids, vitamins, bioactive food components, probiotics

GİRİŞ

Beyin, düşünceyi, hafızayı, duyguyu, dokunmayı, motor becerileri, görmeyi, nefes almayı, sıcaklığı, açlığı ve vücudumuzu düzenleyen her süreci kontrol eden mükemmel bir sistemin bulunduğu bir organdır. Ortalama bir yetişkinde yaklaşık üç kilogram ağırlığında olan beynin yaklaşık %60'ı yağdır. Geriye kalan kısmı su, protein, karbonhidrat ve minerallerin birleşimidir. Beyin bir kas değildir; nöronlar ve glial hücreler de dahil olmak üzere kan damarlarını ve sinirleri içerir. Glial hücreler, nöronlara fiziksel ve kimyasal destek ile devamlılığını sağlayan bir hücre türüdür. Merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde yer alan glial hücreler sinir sisteminin "yapıştırıcısı" olarak da belirtilmektedir.¹ Erken beyin gelişimini etkileyen faktörlerin başında beslenme gelmekte ve beslenme şekli hayat boyu hücre yenileme ve onarımını etkilemeyi sürdürmektedir. Bu derlemede, oksidatif stresin moleküler düzeyde hücreye etkilerinin açıklanması ve gıdalardaki bazı besin bileşenleriyle, biyoaktif maddelerin beyin hücrelerine ve dolayısıyla bilişsel fonksiyonlara etkilerinin açıklanması hedeflenmiştir.

Beyin İşlevi, Nöronlar, Mitokondri

Beynin başlıca kısımları cerebrum (beyin), beyin sapı (brain stem) ve beyinciktir (cerebellum). Nöronların farklı bileşiminden dolayı gri ve beyaz bölgeler bulunmaktadır. Gri madde öncelikle bilginin işlenmesinden ve yorumlanmasından sorumludur; beyaz madde ise bu bilgiyi sinir sisteminin diğer bölümlerine iletir. Beyin, vücudun her yerine kimyasal ve elektriksel sinyaller gönderip alır. Farklı sinyaller farklı süreçleri kontrol eder ve beyin her birini yorumlar. Bazı mesajlar beyinde saklanırken, diğerlerini omurga yoluyla ve vücudun geniş sinir ağı üzerinden uzak kısımlara iletmek için merkezi sinir sistemi milyarlarca nöronun destek alır.²

Nöronlar, elektrokimyasal aktiviteler, oksidatif stres ve hücresel Ca^{2+} düzensizliği gibi çeşitli hücresel stres faktörlerine maruz kalırlar. Hücresel strese maruz kalma yaşlandıkça artarken, strese verilen yanıtın aktivitesi ve etkinliği

azalmaktadır. Bu durum, merkezi sinir sisteminin nörodegeneratif süreçlere karşı savunmasız hale gelmesine neden olabilir.²

Yaşam sürecinde hücrelerde çeşitli sebeplerle moleküler düzeyde gerçekleşen olaylar çeşitli beyin hücrelerinde yıpranmaya ve çeşitli rahatsızlıklara sebep olabilmektedir. Bu aşamada aerobik hücrenin önemli organeli olan mitokondri, besinlerin oksidatif fosforilasyonu ile ATP üretilmesini sağladığı için hücre metabolizmasının merkezinde yer alır. Mitokondri, hayati metabolik görevinin yanı sıra, kalsiyum homeostazı, apoptoz ve hücre içi sinyalleşme gibi hücrenin diğer birçok önemli sürecini de destekler. Diğer bölümlerde de açıklanacağı gibi çeşitli iç ve dış faktörler nedeniyle bu organelin işlevini kaybetmesiyle moleküler düzeyde başlayan hücre hasarı, çeşitli dokuları etkileyerek farklı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Son yıllarda mitokondrinin işlevini kaybetmesinin diyabet, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve kanser gibi çok faktörlü yaşa bağlı hastalıklarda rol oynadığı açıklanmıştır.

Nörodegeneratif Hastalıklara Genel Bakış

Moleküler yaklaşım: Mitokondri fonksiyonu, mitokondri işlev bozukluğu, hastalıklar

Mitokondri, ATP sağlayarak enerji üretiminde, lipid ve protein sentezine aracılık ederek ve hücre içi kalsiyumu tamponlayarak sinaptik nörotransmitter sinyallemede önemli rol oynar.³ Yaşlanma sürecinde oksidatif stresin artması mitokondri işlevsizliğine neden olan başlıca faktörlerden birisidir. Nöronlarda üretilen başlıca serbest radikaller, süperoksit (O_2^-) ve nitrik oksittir (NO). Peroksinitrit bunların birleşmesinden oluşur ve beyin hücre zarlarının hasar görmesine neden olabilir.⁴ Serbest radikallerin birikimi genel olarak DNA oksidasyonuna ve DNA onarım mekanizmalarının bozulmasına neden olabilir.⁵ Hücrelerde normal koşullarda, okside olmuş DNA bazları, DNA onarım yollarına katılan enzimler tarafından sağlıklı olanlarla yenilenebilir.⁶ Ancak mitokondriyal değişikliklerin ve artmış oksidatif stresin yanı sıra, yaşlanan beyinde

hücrel Ca^{2+} homeostazı da bozulma eğilimindedir. Kandaki glukoz konsantrasyonları, yaşlanma ile bozulmuş insülin yanıtı sonucunda artma eğilimindedir. Yaşlı bireylerin nöronlarında insülin direnci ve bozulmuş glukoz taşınması, özellikle temporal, pariyetal ve frontal loblarında gösterilmiştir.⁷⁻⁹ Bu gibi hücrel değişiklikler nöronal işlev bozukluğuna, işlevsel ve yapısal nöroplastisiteye zarar verebilmektedir.¹⁰ Oksitlenmiş proteinler, proteazomal yıkıma uğrarken, oksitlenmiş/hasarlı mitokondriler ve diğer hücre içi organeller otofaji süreci yoluyla lizozomlar tarafından yıkıma hedeflenir. Ancak, aşırı reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS/RNS) üretimi ve buna bağlı olarak oksidatif stres artışı hem proteazomal hem de lizozomal yıkım sistemlerini etkisiz hale getirerek hücre hasarı ve ölümüne neden olabilir ve işlevsiz mitokondri birikimine neden olur.¹¹⁻¹²

Mitokondri, dendritler ve sinapslardaki nörotransmitter sinyalleşmesinin temel düzenleyicileridir. ATP üretimi, sinaptik protein ekspresyonu, lipid sentezi, hücre içi kalsiyum tamponlaması, esneklik ve apoptoz dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminde önemli ve çeşitli hücrel fonksiyonlara aracılık eder.¹³⁻¹⁴

Hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonu, beyindeki karmaşık sinyal rollerini yerine getirir. Kalsiyum katyonları (Ca^{2+}), öğrenmenin, hafızanın ve nöronların sürekliliğini sağlayan plastisiteyi düzenler. Ca^{2+} homeostazı, sinir bütünlüğünü koruyan beyin fizyolojisini destekler. Plazma zarı boyunca ve hücre içi organeller ile bölmeler arasındaki Ca^{2+} akışları, çeşitli hücrel fonksiyonları bütünlendirir. Kalsiyum homeostazı bağırsakta, böbreklerde ve kemikte kalsiyum taşınmasını düzenleyen hormonların faaliyetleriyle sağlanır ve bunlardan birisi 1,25-dihidroksi vitamin D-3'dür. Nörodejeneratif bozukluklarda hücrel Ca^{2+} düzenleyici sistemler tehlikeye girer. Oksidatif stres, bozulmuş enerji metabolizması ve hastalıkla ilişkili proteinlerdeki değişiklikler, Ca^{2+} e bağlı sinaptik fonksiyon bozukluğu, bozulmuş plastisite ve nöron ölümü ile sonuçlanır.¹⁴ Oksidatif stres, hücre düzeyinde oksijen reaktif türlerin

üretimi ve birikimi ile biyolojik sistemin bu reaktif ürünleri detoksifiye etme yeteneği arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. ROS hücre sinyalleşmesinde çeşitli fizyolojik roller oynayabilir ve yukarıda belirtildiği gibi oksidatif fosforilasyonun yan ürünleri olarak mitokondride üretilirler. Örneğin bağışıklık sisteminin üyesi makrofajlar vücuda yabancı maddeyi farketğinde bunu serbest radikaller ile inhibe eder. Hücrelerdeki doğal üretimin yanı sıra serbest radikaller, dış faktörler aracılığıyla da üretilir; çevresel faktörler (örn. UV, iyonlaştırıcı radyasyonlar, kirleticiler ve ağır metaller) ve ksenobiyotikler (örn. antibiyotik ilaçlar) ROS üretimini büyük ölçüde artırarak hücre ve doku hasarına yol açan dengesizliğe neden olur.¹⁶ Beslenme şekli, gıda içerikleri ve kullanılan koruyucu maddelerin de oksidatif stresi etkileyebileceği belirtilmektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada sodyum benzoatın farklı konsantrasyonlarının (0.56, 1.125 ve 2.25 mg/mL) 4 hafta boyunca oral yoldan uygulanmasının, öğrenme ve hafıza performans testleri ile malondialdehid, indirgenmiş glutatyon düzeyleri üzerine etkileri araştırılmıştır.¹⁷ Sodyum benzoatın hafızayı ve motor koordinasyonunu önemli ölçüde bozduğu, antioksidan olan glutatyonu azalttığı ve beyindeki malondialdehid (MDA) düzeyini önemli ölçüde artırdığı açıklanmıştır. Sodyum benzoatın farelerde hafıza performansını bozabileceği ve beyin oksidatif stresini artırabileceği belirtilmiştir.

Makrolidler, β -laktam, glisiklin, geniş antimikrobiyal spektrumları ve etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılan antibiyotik türleridir. Birçok antibiyotığın mitokondriyal elektron taşıma zincirini bozarak oksidatif stresin nedeni reaktif oksijen türlerini indüklediğini ve bu durumun hücre ölüm yolunda oksidatif hasara yol açtığını göstermektedir.^{18,19} Özellikle ensefalopati hafıza kaybı, kişilik değişiklikleri, demans veya nöbetler antibiyotiğe bağlı olarak gözlemlenmiştir. Nöronal hayatta kalma, büyük ölçüde mitokondrinin bütünlüğüne ve işlevselliğine bağlıdır. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, bir dizi nörodejeneratif bozuklukta nöron kaybına neden olur. Yapısal ve işlevsel olarak hasar görmüş mitokondri, ROS üretme eğiliminde-

dir; ATP daha azdır; bunun da enerji krizine, oksidatif strese ve hasara ve nöron hücresi ölümüne neden olabildiğini belirten Xiao ve ark. (2019), antibiyotiklerin neden olduğu bu zararlı etkilerin antioksidanlar tarafından uzaklaştırılabileceğini belirlemek için FDA onaylı bir antioksidan olan N-Asetil Sistein (NAC) kullanmıştır. NAC kullanımının, antibiyotiklerin hücre içi ROS ve mitokondriyal süperoksiti artırmadaki etkilerini ortadan kaldırdığı belirlenmiştir.²⁰ Kalghatgi ve ark. (2013), bakterisidal antibiyotiklerin mitokondriyal elektron taşıma zincirini bozarak ROS birikimine neden olabileceğini belirtmiştir.¹⁸ Otto Warburg, kanser hücrelerinin yüksek miktarda oksijen varlığında bile fazla miktarda laktat ürettiğini gözlemlemiştir; bu durumu “aerobik glikoliz” olarak isimlendirmiştir.²¹

Uzun süreli bozulan uyku döngülerinin duygudurum bozukluklarının tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir; düzenli uykunun biyolojik işlevlerinden birinin oksidatif strese karşı olumlu etki sağlayabileceği belirtilmiştir.²² Oksidatif stresle, mitokondriyal fonksiyon için bir nörotoksin olan homosistein artar. Yüksek ROS seviyeleri mitokondriyal fonksiyona zarar verir.^{23,24} Kortizol vücuttaki hemen her organı etkileyen bir steroid hormondur ve doğru kortizol dengesine sahip olmak sağlık için çok önemlidir. Stres halinde kan dolaşımına salınan kortizol artar. Vücutta uygun kortizol seviyeleri için hipotalamus, hipofiz bezi ve adrenal bezlerinin çalışması gerekir. Uyku apnesi, uykusuzluk veya gece vardiyasında çalışmak gibi kronik uyku sorunları, daha yüksek kortizol seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir. Uyku yoksunluğu sonrası dokularda antioksidan kapasitenin azaldığı ortaya koymuştur.²⁵ Nöronlar, elektrokimyasal aktiviteleri, oksidatif stres ve hücrel Ca²⁺ düzensizliği gibi çeşitli hücrel stres faktörlere maruz kalırlar.²⁶ Hücrel strese maruz kalma yaşlanma sürecinde artarken, koruyucu yanıtın etkinliği azalmaktadır. Bu durum, merkezi sinir sisteminin zaman içinde hasar görmesine ve nörodejeneratif süreçlere karşı savunmasız hale gelmesine neden olabilmektedir.²⁷ Kronik stresin ve kortizolün beyindeki mitokondriyal fonksiyon ve membran lipitlerinde oksidatif hasara neden olduğu gösterilmiştir.

İnsan beyninin yağ asidi bileşimi, hücrel membran yapılarının yapısal ve işlevsel bütünlüğünü korumanın anahtarıdır. Son çalışmalar, kolesterol ve DHA'nın en önemli işlevlerinden birinin, kolesterol, DHA ve sfingolipidler açısından zengin olan plazma zarı üzerinde lipit salları oluşturmak olduğunu göstermiştir.²⁸ Lipid salları, sinyal iletiminde yer alan reseptörleri ve proteinleri kümeleme işlevi görür, protein iskelesine yardımcı olur. Kronik stres, hücre içi glutamat seviyelerini de artırır, bu da nöronlarda kalsiyum sinyalinin ve oksidatif stresin değişmesine neden olabilir. Lipitler, oksidatif hasara karşı yapısal karakteristikleri nedeniyle özellikle hassastır.¹⁵

İleri glikasyon ürünlerinin etkileri

İleri glikasyon son ürünleri (Advanced Glycation Endproducts, AGE'ler), insan vücudunda endojen olarak oluşan veya beslenmeyle tüketilen glikasyona uğramış proteinler veya lipitlerdir. Hem sanayileşmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde son otuz yılda ortaya çıkan metabolik hastalıklardaki hızlı artış, ilave şeker içerikli gıda ve tatlandırıcı içecek tüketimindeki artışla ilişkilendirilmektedir.²⁹ Şekerlerin hemoglobin ile enzimatik olmayan reaktivitelerinin araştırılmasında fruktozun glikozdan 7.5 kat daha yüksek bir reaksiyon hızına sahip olduğu belirlenmiştir.³⁰ Yüksek fruktoz alımı modellerinde, AGE detoksifikasyonundan sorumlu başlıca enzim olan gliksalaz-1 dahil olmak üzere birçok antioksidan enzimin düzenlenmesinde merkezi önemi olan olan nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2'nin (Nrf2) transkripsiyonel aktivitesinin bozulduğu son bulgularda vurgulanmıştır.³¹ İndirgeyici şekerlerin, proteinlerin lizin veya arginin yan zincir amino grupları ile enzimatik olmayan reaksiyonu ve ardından oksidatif stres koşulları altında başka glikoksidasyon reaksiyonları yoluyla oluşan ileri glikasyon son ürünleri, Alzheimer hastalığı yanı sıra travmatik beyin hasarının ikincil aşamalarında, amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıkların ilerlemesinde rol oynadığı bildirilmiştir.³² AGE'lerin oluşumu artan oksidatif stres ile desteklenir. Başlangıçta oluşan glikozillenmiş proteinler, hidroksil radikali ve peroksinitrit anyonu (ONOO-) gibi reaktif nitrojen türlerini

içeren kapsamlı glikoksidasyon reaksiyonlarına maruz kalır. Hiperglisemik ortamın nörodejeneratif hastalık riskini etkileyebileceği belirtilmiştir.^{33,34} Beyinde Amiloid- β (A β) proteini birikiminin Alzheimer hastalığının en önemli nedenlerinden biri olduğu, A β proteininin önce nöronal işlev bozukluğuna, sonrasında hücre ölümüne ve plak birikimine neden olduğu araştırmalarda belirlenmiştir.^{35,36} Diyabetik sıçanlarda, hipokampus ve prefrontal lobda A β birikimi oluşmuştur.³⁷ Normal sıçanlarla karşılaştırıldığında A β 1-42 ve RAGE ekspresyonları diyabetik sıçanların hipokampusunda ve prefrontal lobunda önemli ölçüde artmış, diyabetik sıçanların bilişsel işlevini etkilemiştir.³⁸

Besin Bileşenleri ve Biyoaktif Maddelerin Bilişsel Fonksiyonlara Etkileri

Yaşam sürecinde beyin hücrelerini etkileyen modifiye edilebilir önemli faktörlerin başında beslenme gelmektedir. Hipokrat'ın söylediği gibi gıdalarımızın ilacımız, ilacımızın gıdalarımız olması gerekliliktir. Benzer olarak 1908 yılında Nobel ödülü kazanan Metchnikoff faydalı laktik asit bakterilerinin kalın bağırsak sağlığını olumlu etkileyerek yaşamı uzattığına dikkat çekmiştir. Zihinsel sağlık ve performansla ilgili beyin 5 temel alanında, (1) beyin gelişimi, nöronların ve glial hücrelerin aşırı büyümesi; (2) beyindeki sinyal ağları ve nörotransmitterler; (3) biliş ve hafıza, sinaptik esneklik; (4) protein oluşumu, katlanması ve bozulması arasındaki denge ve (5) kronik inflamatuvar süreçlerin olumsuz etkilerine karşı beslenmenin önemli rolü olabileceği belirtilmektedir.³⁹ Bireyin vücudunu korumak için gerekli tüm makro ve mikro besin bileşenlerini, sağlıklı gıda kaynaklarından ve yeterli miktarlarda tükettiği, çeşitlendirilmiş bir beslenme fonksiyonel beslenme kapsamındadır.⁴⁰ Bu tür beslenme, çeşitli meyve ve sebzeleri, baklagilleri, sert kabuklu yemişleri, fermente süt ürünleri, yumurta, balık, et ve tam tahılların günlük yeterli tüketimini önerir. Bu tür bir beslenmenin sağlık açısından fayda sağladığına ve diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom vb. gibi çeşitli kronik durumların riskini azalttığı bilinmektedir. Doymuş yağ, şeker, un ve tuzun beslenmede sınırlandırılması gerekliliktir. Çünkü mevcut orta yaş obe-

zitesi eğilimine bağlı olarak demansın gelecekte normalden daha fazla artacağını,⁴¹ Tip 2 Diyabet (T2D)'nin bir risk faktörü olan obezitenin başlı başına duygudurum ve bilişsel bozukluklara neden olacağı⁴² ve diyabetli bireyde Alzheimer hastalığı riskinin daha yüksek olacağı⁴³ açıklanmıştır. Son meta-analizler beslenme kalitesi ile bilişsel işlev, depresyon vb. zihinsel sağlık arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır.^{39,44} Bilişsel gerilemede etkilenen ana bölge, öğrenme ve hafızada tamamlayıcı rol oynayan bölgelerden biri olan hipokampüstür. Yaşlanmayla birlikte belirli beyin bölgelerinde uzun vadede sinaptik yoğunluklarda azalma, kalsiyum homeostazı ve nörotrofinlerde değişiklikler meydana gelir. Hipokampusa özgü olarak, dendritik bütünlüğün yaşlanmayla birlikte önemli ölçüde değiştiği gösterilmiş ayrıca beslenme şeklinin de önemli bir faktör olduğu belirlenmiştir.⁴⁵ Nöronal sinyalleşmeye, aksonlar ve dendritler arasındaki sinapslarda nörotransmitterlerin salınması aracılık eder; beyinde, amino asitler (glutamat, γ -aminobütirik asit, GABA), glisin, katekolaminler (dopamin, norepinefrin), monoaminler (serotonin, asetilkolin), biyojenik aminler (örn., histamin, triptamin, tiramin), bir dizi peptid, adenosin gibi pürinler ve nitrik oksit gibi birçok nörotransmitter türü bulunur ve aralarında varolan denge bazen bozulabilir.³⁹

Du ve ark. (2016), yaptıkları çalışmada bilişsel ve duyuşsal davranışlarla ilişkili nöronal devrelerdeki mitokondri ve lipidlerdeki oksidatif hasara karşı gıdaların koruyucu etkilerini araştırmıştır. Omega-3 yağ asitleri (eikosapentenoik asit, EPA ve dokosapentenoik asit, DPA), C vitamini ve çinko gibi antioksidanlar, B12 Vitamini, folik asit ve magnezyumun nörobilişsel işlevi geliştirebildiğini, duyuşsal durum bozukluklarına, depresyona karşı olumlu faydalara sahip olabileceği gösterilmiştir.⁴⁶ DHA vücuttaki toplam yağ asitlerinin %14'ünü oluşturur ve nöronal membranlarda ve sinapslarda yoğunlaşır. Lipid peroksidasyonu, C vitamini ve E vitamini gibi antioksidanlar tarafından inhibe edilebilir.⁴⁷ Özellikle, ROS tarafından çoklu doymamış lipid parçalanmasının bir yan ürünü olan malondialdehit seviyelerinin depresyonlu hastalarda önemli ölçüde arttığı

bulunmuştur. Oksidatif stresi azaltabilecek, sinir sistemine ve beyin hücrelerine hasarı önleyerek sağlıklı devamlılıklarını sağlayabilecek öne çıkan bazı fonksiyonel gıda bileşenleri ve etki mekanizmaları aşağıda açıklanmıştır.

Omega-3 yağ asitleri

Gıdalardan alınan esansiyel yağ asitlerinin temel beyin yapısı ve işlevi için yapı taşları sağladığı iyi bilinmektedir.⁴⁵ Beynin omega-3 çoklu doymamış yağ asidi içeriği yüksektir; beyinde en çok bulunan omega yağ asitleri sırasıyla dokosaheksaenoik asit, araşidonik asit ve oleik asittir.⁴⁸ Bu yağların eksikliğinin beyin fizyokimyası, biyokimyası, fizyolojisi ve işlevinde, dolayısıyla beyin gelişiminde, bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda ve yaşlanmanın getirdiği bilişsel gerilemede rol oynadığını gösterir.⁴⁹ Yağ asitleri, sinir sistemindekiler de dahil olmak üzere çoğu lipitin yapısına doğrudan katılarak kimyasal ve biyolojik özelliklerini sağlar. Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek miktarda doymuş ve trans yağ asitleri içeren beslenmenin, bilişsel fonksiyon bozukluğu⁵⁰ ile ilişkili olduğunu, doymamış yağ asitleri tüketiminin ise bilişsel fonksiyonlar için koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır.⁵¹

Doymamış yağ çeşitlerinin dahi vücut üzerindeki etkilerinin farklı olduğunun bilinmesi önemlidir. Çeşitli nörodejeneratif ve nörolojik durumlarda omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri artan alımının faydalı etkileri kanıtlanmıştır.^{52,53} Araştırma sonuçları, α -linolenik asidin (ALA) bebek mamalarında kullanımını sağlamıştır. Bebek mamalarındaki omega-3 yağ asitleri bebeğin görsel, nörolojik ve entelektüel durumunu etkilediği anlaşılmıştır.⁵⁴ Eikozapentaenoik asidin (EPA) kullanıldığı klinik araştırmalarda duyu durum bozukluklarında faydalı etkileri belirlenmiştir; oysa Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda dokosaheksaenoik asit (DHA) daha ön planda olmuştur. DHA, niceliksel olarak beyindeki en önemli omega-3'tür. Balık, beyin fonksiyonu için kritik olduğu düşünülen omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin başlıca kaynağıdır. Omega-3 yağ asitlerinin hücre zarı bütünlüğüne ve akışkanlığına, periferik bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesine, mikroglial aktivasyona ve beyin glikoz metabolizmasına katkıda bulunduğu ve amiloid beta protein (A β) yükünü azalttığı belirtilmektedir.^{55,56} Balık protein, mineral ve özellikle ALA ve DHA gibi omega-3 yağ asitleri bakımından zengindir. Düzenli balık tüketiminin beyin fonksiyonlarını olumlu etkilemesi bakımından önemli olduğu belirtilmektedir. Bir meta-analiz, düşük miktarda balık tüketenlerle karşılaştırıldığında yüksek miktarda balık tüketen bireylerde Alzheimer gelişme riskinde %36 oranında önemli bir azalma bulmuştur.⁵⁷ Çocukluk ve ergenlik döneminde düzenli balık tüketiminin bazı bilişsel faydalarla ilişkili olabileceği belirtilerek, sonrasında yetişkinlikte nöropsikolojik performansı etkileyebileceği açıklanmıştır.⁵⁸

Beyin sağlığının korunmasında öne çıkan vitaminler
Birçok mikro besin, enerji vermemelerine karşın hücrel enerji üretimi, hücre bakımı ve onarımı, nörotransmitter sentezi, oksidasyon-indirgeme homeostazı gibi beyin işlevleri için önemli rol oynamaktadır.^{54,59}

D vitamini, bağırsakta immün yanıtı ve bağırsak mikrobiyotasını modüle eder. Dentritik hücrelerde çeşitli antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu indükler ve uygun sıkı bağlantı oluşumuna katkıda bulunur.^{60,61} Bağırsaklardan kalsiyum emiliminde ve sinaptik iletimde etkin rolü vardır.^{62,63} Bir klinik çalışmada, 210 Alzheimer hastası 12 ay boyunca günde 800 IU D vitamini uygulanan ve uygulanmayan iki gruba ayrılmış; D vitamini uygulama grubunun 6 ve 12 ay sonunda yapılan bilişsel değerlendirmede daha iyi puan aldığı belirtilmiştir.⁶⁴ D vitamini beyinde amiloid beta birikimini azaltması etkili olmuştur.

B vitaminleri, hücre metabolizmasındaki biyokimyasal reaksiyonlarda görev yapan bazı enzimlerin yapılarında bulunurlar.⁶⁵ Homosistein ve S-adenozilmetiyonin seviyelerini düzenleyebilirler. Anti-enflamatuvar⁶⁶ ve antioksidan⁶⁷ özelliklere sahiptirler. Tiamin (B1 vitamini) eksikliği bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir.⁶⁸ B6 vitamini alımı, daha iyi bilişsel fonksiyonla ilişkilendirilmiştir.⁶⁹ B12 vita-

min eksikliğinin hafızayı olumsuz etkilediği ve serum düzeyleri 300 pmol/L'nin altında olanların geri dönüşümsüz hipokampus değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir.⁷⁰ Folik asit (B9 vitamini) takviyesinin bilişsel fonksiyonu önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir.⁷¹

Bilişsel gerilemenin artması, düşük A vitamini düzeyleri ve yetersizliği ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷² A vitamini yetersizliği hafif bilişsel bozukluk için bir belirteç olabilir.⁷³ Vücutta A vitaminine dönüştürülebilir toplam karotenoid alımının yüksek olması, orta veya zayıf bilişsel işlevin giderilmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁴ A vitamini yetersizliğinin embriyonik dönemde başlamasının Alzheimer ile ilişkili genleri etkilediği düşünülmektedir.⁷² A vitamini, beyinde retinoik aside dönüşerek, öğrenme ve bellekle ilgili beyin bölgelerinde, örneğin hipokampusta, sinaptik plastisiteyi destekler.⁷⁵ Yüksek C vitamini konsantrasyonuna sahip bireylerde bilişsel bozuklukta azalma belirlenmiştir.⁷⁶ Yüksek E vitamini seviyelerinin daha yüksek sözel bellek, anlık hatırlama ve daha iyi dil/sözel akıcılık performansı ile ilişkili olduğu açıklanmıştır.⁷⁷ K vitamini, serebral homeostaza katkıda bulunan iki K vitamini bağımlı proteinin karboksilasyonunda rol oynar. K vitamini, hücre zarlarının temel bileşenleri olan sfingolipidlerin sentezinde bir kofaktör olarak görev yapar ve yaşlı yetişkinlerde daha iyi bilişsel işlev ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁸

Beyin sağlığının korunmasında öne çıkan mineraller

Kalsiyum, çinko, demir ve selenyum gibi mineraller, çok sayıda biyolojik protein için kritik bileşenlerdir ve beyin sağlığı ve anksiyete ile ilgili önerilen bu mekanizmalarda rol oynayabileceği belirtilmektedir.^{79,80} Araştırmalar çinko, demir ve selenyum eksikliklerinin kaygı ile ilişkili olduğunu, aşırı bakır yükünün ise kaygıyı bakır eksikliğinden daha fazla etkileyebileceğini göstermektedir.⁸¹ Anksiyete bozukluklarının hafifletilmesi ve zihinsel sağlığın korunması için eser mineral homeostazının optimize edilmesi araştırılmıştır. Anksiyetesi olan katılımcılarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük serum hepatosit

büyüme faktörü (HGF) ve çinko seviyeleri tespit edilmiş; sekiz haftalık çinko/antioksidan uygulamasından sonra, takviye edilen grupta hem serum HGF hem de çinkonun önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir.⁸² HGF'nin beyin dahil olmak üzere birçok doku tipi ve organ üzerinde koruyucu bir anti-inflamatuar ve rejeneratif etkisi vardır.⁸³ Yeterli miktarda çinko hipokampustaki nöronların işlevini ve olgunlaşmasını teşvik ederek, HGF ve anksiyete arasındaki bağlantıyı olumlu etkileyebilmektedir.⁸⁴ Bakır, çinko ve demirin, serbest radikalleri söndürerek antioksidan görevi yapan süperoksit dismutazın yapısında bulunmaları önemlidir.⁸⁵ Selenyum antioksidan özelliklere sahip bir mineraldir. Selenoproteinler asetilkolin gibi bazı nörotransmitterleri düzenler. Alzheimer hastalarında dolaşımdaki ve beyindeki selenyum konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere göre önemli düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.^{86,87}

Beyin sağlığının korunmasında öne çıkan biyoaktif bileşenler

Kolin

Kolin, hücre zarlarının temel bileşenleri olan fosfolipidlerin yapımı için gerekli olup, beyindeki nörotransmitter asetilkolinin biyosentezinin öncüsü ve aynı zamanda metil gruplarının önemli bir kaynağıdır.⁸⁸ Asetik asit ile kolin'in esteri olan asetilkolin, 1936'da Nobel Ödülü kazanan Henry Hallett Dale ve Otto Loewi tarafından tanımlanmış ve bir nörotransmitter olduğu açıklanmıştır. Asetilkolinin, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında önemli bir yere sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Araştırmalar, gelişmekte olan fetal beyne benzer şekilde plasentanın da hamilelik boyunca koline duyarlı olduğunu göstermiştir, kolinin doğum öncesi beslenmede önemi belirtilmektedir.⁸⁹ Beyinde kolinin, asetilkolin konsantrasyonlarını nörolojik süreçleri ve bilişsel işlevleri etkilediği tespit edilmiştir. Vücutta sentezi yetersiz olan kolinin ciğer, et, yumurta gibi gıdalardan günlük olarak sağlanması beyin sağlığının korunmasını destekleyebilir.

Polifenoller

Gıdalardaki polifenollerin, oksidatif strese ve inflamatuvar hasara karşı nöronal korumada yararlı etkilere sahip olabileceği ve bilişsel işlevleri destekleyebileceği belirtilmektedir.⁹⁰ Polifenollerin doğrudan ve dolaylı etkilerle beyin korumasını gerçekleştirdiği daha önce yürütülen çalışmalarla açıklanmıştır (Tablo 1); ek olarak bazı polifenol metabolitleri nöronal reseptörleri modüle edebilir.⁹¹ Gıdalardaki polifenollerden kaynaklanan metabolitlerin, kan-beyin

barrierini geçerek beyine ulaştıktan sonra koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir.⁹² Polifenolik antioksidanlar, serbest radikal temizleme etkisi ve geçiş metali iyonu (örn. Cu⁺ ve Fe²⁺)-şelatlama etkileriyle AGE'lerin oluşumunu engeller. Temel olarak polifenolik bileşenler hücrede biriken ROS'u etkin olarak söndürür.

Beyin sağlığının korunmasında psikobiyotikler
Bağırsak mikrobiyotası, insanın sağlığını ve hastalığını et-

Tablo 1. Nörodejeneratif hastalıklarda polifenollerin etkilerini gösteren araştırmalar

Bileşen	Gıda	Etki mekanizması	Kaynak
Resveratrol	Üzüm, çilek, böğürtlen, kızılcık	Oksidatif stres ürünleri ↓, mitokondriyal fonksiyonda iyileşme ↑, Metilgluksal (MGO) oluşumunun sağlanması ↑, anti-glikasyon ↓, Hipokampus ve kortekste histopatolojik değişim ↓, bilişsel işlev bozukluğu ve hafıza kaybı ↓, Beyin inflamasyonu ↓	111, 112, 113, 114
Kurkumin	Zerdeçal	Dikarbonil türlerinin tutulumu ↑, Multipl skleroz (MS) ↓, AGE oluşumu, ROS, TGF-β1 düzeylerinde ↓, istenmeyen motor davranışı ↓, çözünür Aβ1-42, inflamasyon, oksidatif stres ↓	115, 116, 117, 118, 119
Apigenin	Kereviz, maydanoz, papatya, çay	ERK1/2, NF-κB aktivasyonu ↓, inflamasyon, oksidatif stres ↓, Öğrenme ve hafızada bozulma ↓ Aβ yükü ↓, nitrikoksit, apoptotik hücreler, ölü hücreler ve kaspaz 3/7 aktivitesi ↓	120, 121, 122
Kateşin	Çay	AGE oluşumu, NF-κB aktivasyonu ↓, Aβ üretimi, ROS ve malondialdehid düzeyi ↓, mangan superoksit dismutaz (Mn-SOD) düzeyi ↑	123, 124, 125
Epigallokateşin	Yeşil Çay	Lipofuskin birikimi ↓, ROS üretimi ↓ kronik serebral hipoperfüzyonun neden olduğu hafıza bozukluğu ↓	126, 127, 128
Antosiyaninler	Çilek ve kiraz	Dikarbonil türlerinin tutulumu ↑, AGE, Aβ ve ROS üretimi ↓, sinir inflamasyonu ve aktive edilmiş astrositler ↓ AGE reseptörleri (RAGE) ↓	129, 130, 131
Hesperetin	Turunçgiller	Apoptozis ↓, SOD düzeyinde ↑	132
Naringenin/Nobiletin	Turunçgiller, domates	Serotonin düzeyi ↑, glutatyon peroksidaz aktivitesi ↑ Aβ plak oluşumu ↓, dopamine dejenerasyonu inflamasyon, oksidatif stres ↓, α-Syn protein, TNF-α ve IL-1β mRNA ekspresyonu ↓, çözünür Aβ1-40 ve ROS düzeyi, bilişsel yıkım ↓, SOD düzeyinde ↑	133, 134, 135, 136
Kuarsetin	Soğan, karabuğday, alıç	AGE oluşumu, PI3K/AKT, protein kinaz aktivasyonu ↓, oksidatif hasar, Aβ lif oluşumu ↓, Bilişsel seviye, nöron canlılığı ↑	137, 138
Klorojenik asit	Erik (mirabelle)	Kayı ↓ Antihiperalejik ve anksiyolitik etki	139, 140
Fisetin	Elma, üzüm, çilek, salatalık ve soğan	Dikarbonil türlerinin tutulumu ↑, AGE oluşumu, ROS yıkımı ↓, antioksidant faktörlerin ekspresyonu (örneğin katalaz, glutatyon peroksidaz) ↑	141
7,8-dihidroksiflavonoid		Aβ birikimi, dopamin sinir kaybı ↓, hafıza ↓	142, 143

kileyen, çeşitli ve dinamik bir mikroorganizma popülasyonunu temsil eder. Çeşitli iç ve dış faktörlerin mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini etkilediği gösterilmiştir. Bunlar arasında genetik ve epigenetik faktörler, ayrıca egzersiz, antibiyotik ve çeşitli ilaçların kullanımı ve probiyotik tüketimi gibi çeşitli faktörler bulunmaktadır.⁹³ Ayrıca, yaşam boyu beslenme alışkanlıkları bağırsak mikrobiyotasını düzenleyen en önemli değiştirilebilir faktörlerden biri olarak gösterilmiştir.⁹⁴ Gastrointestinal sistemdeki mikrobiyota ile merkezi sinir sistemi arasındaki bağlantı, beyin fonksiyonunun optimal düzeyde sürdürülmesinde önemli bir rol oynar.^{95,96} Bağırsak mikrobiyotası, γ -aminobütirik asit ile serotonin ve öncüllerine etki ederek nörotransmitterleri sentezini düzenler.⁹⁷ Bağırsak-beyin eksenini, yalnızca gastrointestinal bozukluklarda değil aynı zamanda merkezi sinir sistemi hastalıklarındaki potansiyel etkisi de belirtilmektedir.^{98,99} Yaşlanma sürecinde, bağırsak mikrobiyal popülasyonu belirtilen faktörlere bağlı olarak mikrobiyomun yapısında dengesizliklere (disbiyozis) yönelebilmektedir; bu, yalnızca gastrointestinal rahatsızlıklara yol açmakla kalmamakla aynı zamanda demans gibi merkezi sinir sis-

temi bozukluklarına da neden olabildiği belirtilmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalarla, bağırsak mikrobiyotasının insan bilişindeki rolünü ve yaşlanmayla ilişkili disbiyozun, gastrointestinal geçirgenliği ve kan-beyin bariyerini bozan amiloid ve lipopolisakkaritlerin salgılanmasına yol açarak nörodejenerasyona neden olduğu açıklanmıştır.¹⁰⁰ Sandhu ve ark. (2017), tarafından tanımlanmış psikobiyotikler, doğru miktarda uygulandığında ruhsal veya nörolojik hastalığı olan hastalarda faydalı etki gösteren canlı organizmalardır.⁹⁴ Psikobiyotikler yalnızca nöroimmün eksenleri modüle etmekle kalmaz, aynı zamanda hafıza, öğrenme ve genel davranış gibi bilişsel süreçleri de etkiler (Tablo 2). Psikobiyotiklerin etki mekanizmalarını açıklarken belirtilmesi gereken önemli bir husus sinir sisteminin yapısıdır. Bağırsak mikrobiyotasının ruh sağlığı üzerindeki etkisinde beyinde önemli olan mikrogial hücrelerin olgunlaşmasını ve işlevini etkilemektedir.

Yapılan araştırmalar, mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin nörogelişimsel bozukluklar (örneğin, otizm spektrum bozukluğu), psikiyatrik bozukluklar (örneğin, majör

Mikroorganizma	Model	Etki Mekanizması	Kaynak
<i>L. acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus fermentum</i>	İnsan	Parkinson hastalığı tanı kriterleri (UPDRS) ↓	144
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>B. bifidum</i> <i>L. fermentum</i>	İnsan	Bilişsel fonksiyon ↑	145
<i>L. rhamnosus</i> <i>L. delbrueckii</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>B. longum</i> <i>L. acidophilus</i> <i>B. breve</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	İnsan	Enerji ve duygu durumu ↑	146
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	İnsan	Duygu durumu ↑	147
<i>Lactobacillus gasseri</i>	İnsan	Yorgunluk ↓, duygu durumu ↑	147
<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305	İnsan	Uyku kalitesi ↑, fekal bakteri ↓	148
<i>Lactobacillus helveticus</i> <i>B. longum</i>	İnsan	Stres hormon düzeyi ↓	149

<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	İnsan	Anksiyete ↓	150
<i>Bacteroides fragilis</i>	Fare	Anksiyete ve depresyon ↓, iletişim ↑	151
<i>Bifidobacterium breve</i> 1205	Balb/c	Anksiyete ve depresyon ↓	152
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Sıçan	Depresyon ↓	153
<i>Bifidobacterium longum</i> 1714	Balb/c	Anksiyete ve depresyon ↓	152
<i>Bifidobacterium longum</i> 1714 <i>Bifidobacterium breve</i> 1205	Balb/c	Anksiyete ↓	152
<i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001	Fare	Anksiyete ↓	154
<i>Bifidobacterium longum</i> 1714	İnsan	Stres ↓, hafıza ↑	155
<i>Lactobacillus helveticus</i> NS8	Sprague-Dawley sıçan	Anksiyete ↓, bilişsel fonksiyon ↑	156
<i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Bifidobacterium longum</i>	Sıçan	Anksiyete ve depresyon ↓	149
<i>Lactobacillus johnsonii</i> BS15	Fare	Hafıza ↑, kortikosteron düzeyi ↑, nörotransmitter düzeyi ↑, Oksidatif stres ve apoptozis ↓, Antiinflatuar sitokinlerin düzeyi ↑	157
<i>L. plantarum</i> PS128	Fare	Lokomotor aktivite ↑, Anksiyete ve depresyon ↓ Kortikosteron düzeyi ↑	158
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Fare	Anksiyete ve depresyon ↓	159
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> JB-1	Balb/c	Depresyon ve stresle ilişkili psikiyatrik bozukluklarda ↓	160
<i>Lactobacillus paracasei</i> PS23	Fare	Bilişsel fonksiyon ↑, anksiyete ↓, hipokampus antioksidan düzeyi ↑	161, 162

depresif bozukluk, anksiyete ve şizofreni) ile Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi nörodejeneratif bozukluklar üzerindeki rolünü desteklemektedir.¹⁰¹⁻¹⁰³ Doymuş yağ, trans yağ, şeker ve beyaz un içeren gıdaların yüksek tüketimi, meyve ve sebzelerin düşük tüketimi ile karakterize batı tipi beslenme, bağırsak mikrobiyotasını ve gastrointestinal sistemin işlevini bozmuş, kısa zincirli yağ asitleri oluşumunu değiştirmiş ve iltihaplanmayı artırmıştır.^{42,94} Bağırsak ve beyin arasındaki iletişimde önemli bir sinir olan vagus, “iç ortamı” algılayan ve gastrointestinal sağlık durumunu korumak için sinir ve endokrin tepkilerini artıran homeostazın önemli bir unsurudur.¹⁰⁴ Mikrobiyota, vagus siniri aracılığıyla enterik sinir sistemi ile merkezi sinir sistemi arasındaki etkileşimi ürettiği nöro-mikrobiyal metabolitlerle, immün sistem aktivasyonu üzerindeki etkileriyle beyin ve davranışı düzenleyebilir.³⁹ Vagus siniri, Latince gezgin anlamına gelmektedir. Asıl olarak beyin

ve kalp arasındaki iletişimi sağlayan bu sinirin bağırsak, böbrek, safra kesesi, akciğer, karaciğer, pankreas, boyun, dil ve kulaklarla da bağlantısı bulunmaktadır. Vagus siniri gastrointestinal sistemde üretilen bazı hormon ve nörotransmitterler için reseptörlere sahiptir; örneğin serotonin, kolesistokinin (CKK), Peptid YY (PYY) ve ghrelin. Böylece, bu reseptörlerin aktivasyonu bağırsak ile ilgili durumları beyne sinyal verebilir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri de vagus sinirini olumlu olarak aktive eden önemli metabolitlerdir.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Meyve, sebze, tam tahıl, lif, kuruyemiş, baklagiller ve zeytinyağı tüketiminin yüksek olduğu Akdeniz tipi beslenme alışkanlıklarının bağırsak mikrobiyotasını iyileştirdiği, iltihaplanmayı azalttığı ve hormonlar, nörotransmitterler ve bakteri kaynaklı metabolitlerin yeterli üretimini sağladığı gösterilmiştir.^{42,94} Gıdalarla alınan proteinlerin hidrolizi ayrıca sinyal fonksiyonlarına sahip olabilen veya diğer sin-

yal iletim yollarına müdahale edebilen dipeptidil-peptidaz 4 inhibitörleri, glukagon benzeri peptid-1 ve gastrik inhibitör polipeptidin gibi biyoaktif peptitler üretebilir.³⁹

Biyoaktif Bileşenlerin Birbiriyle Etkileşimi

Ounnas ve ark. (2017), yüksek miktarlarda polifenol alımının, EPA ve DHA üretiminin önemli bir yeri olan karaciğerde sentezlerinin uyarılması yoluyla EPA ve DHA seviyelerinin artmasıyla ilişkili olduğunu belirterek, polifenollerin EPA ve DHA seviyelerini artırabileceğini önermiştir.¹⁰⁷ Ayrıca polifenoller ve DHA'nın prebiyotik benzeri etkiye sahip olması nedeniyle bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu olumlu etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Sindirim sisteminden emilimi sağlanamayan bazı polifenollerin, kalın bağırsakta mikrobiyota tarafından metabolize edilmesiyle biyotransformasyonu gerçekleştirilmekte, beyinde aktif olan metabolitler üretilebilmektedir. Polifenol metabolitleri doğrudan kan-beyin bariyerini geçen nörotransmitterler olarak veya dolaylı olarak serebrovasküler sistemi modüle ederek etki gösterebilir. *Polifenollerin, Bifidobacterium* ve *Lactobacillus, Clostridium perfringens* ve *C. histolyticum* gibi patojenik suşlarına karşı en aktif bileşenler olduğu gözlemlenmiştir.¹⁰⁸ DHA ile n-3 PUFA'ların eklenmesi, *Bifidobacterium* ve bütirat üreten *Lachnospiraceae* familyası bakterileri ve *Faecalibacterium* da azalma gözlemlenmiştir.¹⁰⁹

Nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere AGE kaynaklı hastalıkların tedavisinde AGE inhibitörü ve AGE kırıcı bileşiklerin geliştirilmesine yönelik ilgi artmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasından kaynaklanan enzimlerin aynı zamanda AGE kırıcı biyokatalizör işlevi önemlidir.³² Polifenolik bileşikler gibi AGE inhibitörleri nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önemlidirler. Çoklu hidroksil gruplarına sahip polifenoller, ROS'u temizlemede etkindirler ve AGE oluşumunu inhibe ederler. Nörodejeneratif hastalıklar, AGE üretiminin ve RAGE'lerle etkileşimin engellenmesiyle veya mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin düzenlenmesiyle etkili bir şekilde önlenir. B6 vitamini de bir AGE inhibitörü ve lipid peroksidasyon inhibitörü

olarak AGE seviyelerini azalabildiği belirtilmektedir.¹¹⁰

SONUÇ

Yaşlanma prosesiyle beraber vücutta oksidatif stres kaynaklı moleküler düzeyde gerçekleşen hücre hasarının fonksiyonel gıdalarda bulunan besin bileşenleriyle ve biyoaktif maddelerle azaltılması ve böylece çeşitli nörodejeneratif hastalıkların gelişiminin yavaşlatılması veya engellenmesi önemlidir. Beyin hücrelerini serbest radikallerden temizleyen gıda içerikleriyle ilgili araştırmalar artmış olmakla birlikte, ileri düzeyde gerçekleştirilecek bilimsel çalışmalar bu önemli konuyu daha da aydınlatacaktır.

Yazar Katkıları

Konsept: Z.G.B.S., Dizayn: Z.G.B.S., G.Ş., Literatür Tarama: Z.G.B.S., S.K., G.Ş., Makale Yazımı: G.B.S., S.K., G.Ş.

Çıkar Çatışması

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Beyan edilecek mali destek yoktur.

References

- Jäkel S, Dimou L. Glial cells and their function in the adult brain: a journey through the history of their ablation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017; 11: 24. doi: 10.3389/fncel.2017.00024.
- Melzer TM, Manosso LM, Yau SY, Gil-Mohapel J, Brocardo PS. In Pursuit of Healthy Aging: Effects of Nutrition on Brain Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(9): 5026. doi: 10.3390/ijms22095026.
- Raefsky SM, Mattson MP. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017; 102:203-216. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.045.
- Mattson MP. Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders. *Experimental Gerontology*. 2009; 44: 625-633. doi: 10.1016/j.exger.2009.07.003.
- Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal*. 2003; 17:1195-1214. doi: 10.1096/fj.02-0752rev.
- Leandro GS, Sykora P, Bohr VA. The impact of base excision DNA repair in age-related neurodegenerative diseases. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2015; 776: 31-39. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.12.011.
- Thambisetty M, Beason-Held LL, An Y, Kraut M, Metter J, Egan J, Ferrucci L, O'Brien R, Resnick SM. Impaired glucose tolerance in midlife and longitudinal changes in brain function during aging. *Neurobiology of Aging*. 2013; 34(10): 2271-2277. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.025.
- Neth BJ, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease: bioenergetic linkages. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017; 9: 345. doi: 10.3389/fnagi.2017.00345.
- Goyal MS, Vlassenko AG, Blazey TM, Su Y, Couture LE, Durbin TJ, Bateman RJ, Benzinger TLS, Morris JC, Raichle ME. Loss of brain aerobic glycolysis in normal human aging. *Cell Metabolism*. 2017; 26:353-360. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.010.
- Cuestas Torres DM, Cardenas FP. Synaptic plasticity in alzheimer's disease and healthy aging. *Reviews in the Neurosciences*. 2020; 31:245-268. doi: 10.1515/rev-neuro-2019-0058.
- Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, Bravo-San Pedro JM, Cecconi F, Choi AM, Chu CT, Codogno P, Colombo MI. Molecular definitions of autophagy and related processes. *The EMBO Journal*. 2017; 36:1811-1836. doi: 10.15252/embj.201796697.
- VerPlank JJ, Goldberg AL. Regulating protein breakdown through proteasome phosphorylation. *Biochemical Journal*. 2017; 474(19): 3355-3371. doi: 10.1042/BCJ20160809.
- Navarro Quiroz E, Navarro Quiroz R, Ahmad M, Gomez Escorcía L, Villarreal JL, Fernandez Ponce C, Aroca Martine G. Cell signaling in neuronal stem cells. *Cells*. 2018; 7(7): 75. doi: 10.3390/cells7070075.
- Zündorf G, Reiser G. Calcium dysregulation and homeostasis of neural calcium in the molecular mechanisms of neurodegenerative diseases provide multiple targets for neuroprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;14(7): 1275-1288. doi: 10.1089/ars.2010.3359.
- Arts MJ, Grun C, de Jong RL, Voss HP, Bast A, Mueller MJ, Haenen GR. (Oxidative degradation of lipids during mashing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007; 55(17): 7010-7014. doi: 10.1021/jf070505.
- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Bitto A. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 8416763. 13p. doi: 10.1155/2017/8416763.
- Khoshnoud MJ, Siavashpour A, Bakhshizadeh M, Rashedinia M. Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2018; 32(2): e2202. doi: 10.1002/jbt.22022.
- Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, Liesa M, Morones-Ramirez JR, Slomovic S, Collins J J. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells. *Science Translational Medicine*. 2013;5(192): 192ra85. doi:10.1126/scitranslmed.3006055.
- Chatzisprou IA, Held NM, Mouchiroud L, Auwerx J, Houtkooper RH. Tetracycline antibiotics impair mitochondrial function and its experimental use confounds research. *Cancer Research*. 2015;75(21): 4446-4449. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1626.
- Xiao Y, Xiong T, Meng X, Yu D, Xiao Z, Song L. Different influences on mitochondrial function, oxidative stress and cytotoxicity of antibiotics on primary human neuron and cell lines. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2019;33(4) e22277. doi: 10.1002/jbt.22277.
- Bononi G, Masoni S, Di Bussolo V, Tuccinardi T, Granchi C, Minutolo F. Historical perspective of tumor glycolysis: a century with Otto Warburg. In *Seminars in cancer biology*. 2022. Academic Press.
- Wolf MB, Baynes JW. Cadmium and mercury cause an oxidative stress-induced endothelial dysfunction. *Biometals*. 2007; 20: 73-81. doi:10.1007/s10534-006-9016-0.
- Jou SH, Chiu NY, Liu CS. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Chang Gung Med J*. 2009;32(4): 370-379.
- Sorte S, Krause KH. NOX enzymes in the central nervous system: from signaling to disease. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2009;11(10): 2481-2504. doi: 10.1089/ars.2009.2578.
- Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu. Rev. Public Health*. 2005;26: 469-500. doi: 10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144542.
- Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metabolism*. 2018;27(6): 1176-1199. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.011.
- Stranahan AM, Mattson MP. Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(3): 209-216. doi: 10.1038/nrn3151.
- Pani B, Singh BB. Lipid rafts/caveolae as microdomains of calcium signaling. *Cell Calcium*. 2009;45(6): 625-633. doi: 10.1016/j.ceca.2009.02.009.
- Aragno M, Mastrocola R. Dietary sugars and endogenous formation of advanced glycation endproducts: emerging mechanisms of disease. *Nutrients*. 2017;9(4) 385. doi: 10.3390/nu9040385.
- Bunn HF, Higgins PJ. Reaction of monosaccharides with proteins: possible evolutionary significance. *Science*. 1981;213(4504): 222-224. doi: 10.1126/science.12192669.
- Nigro D, Menotti F, Cento AS, Serpe L, Chiazza F, Dal Bello F, Mastrocola R. Chronic administration of saturated fats and fructose differently affect SREBP activity resulting in different modulation of Nrf2 and Nlrp3 inflammasome pathways in mice liver. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2017;42: 160-171. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.01.010.
- Reddy VP, Aryal P, Darkwah EK. Advanced glycation end products in health and disease. *Microorganisms*. 2022;10(9): 1848. doi:10.3390/microorganisms10091848.
- Lee HJ, Seo HI, Cha HY, Yang YJ, Kwon S H, Yang SJ. Diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms and nutritional aspects. *Clinical Nutrition Research*. 2018;7(4): 229-240. doi: 10.7762/cnr.2018.7.4.229.
- Sridhar. GR, Lakshmi G, Nagamani G. Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(5): 744-751. doi: 10.4239/wjcd.v6.i5.744.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580): 353-356. doi: 10.1126/science.1072994.
- Khandelwal PJ, Herman AM, Hoe HS, Rebeck GW, Moussa CE. H. Parkin mediates beclin-dependent autophagic clearance of defective mitochondria and ubiquitinated Aβ in AD models. *Human Molecular Genetics*. 2011;20(11): 2091-2102. doi: 10.1093/hmg/ddr091.
- Kook SY, Seok Hong H, Moon M, Mook-Jung I. Disruption of blood-brain barrier in Alzheimer disease pathogenesis. *Tissue Barriers*. 2013;1(2): 8845-54. doi:10.4161/tisb.23993.
- Ma S, Zhong D, Ma P, Li G, Hua W, Sun Y, Zhang W. Exogenous hydrogen sulfide ameliorates diabetes-associated cognitive decline by regulating the mitochondria-mediated apoptotic pathway and IL-23/IL-17 expression in db/db mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;41(5): 1838-1850. doi: 10.1159/000471932.
- Ekstrand B, Scheers N, Rasmussen MK, Young JF, Ross AB, Landberg R. Brain foods—the role of diet in brain performance and health. *Nutrition Reviews*. 2021;79(6): 693-708. doi: 10.1093/nutrit/nuaa091.
- Güzel-Seydim Z. Fonksiyonel Beslenme (2. Baskı), Sıdaş Yaynevi, 2000.
- Nepal B, Brown LJ, Anstey KJ. Rising midlife obesity will worsen future prevalence of dementia. *PLoS One*. 2014;9(9): e99305. doi: 10.1371/journal.pone.0099305
- Agusti A, García-Pardo MP, López-Almela I, Campillo I, Maes M, Romani-Pérez M, Sanz Y. Interplay between the gut-brain axis, obesity and cognitive function. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12: 155. doi:10.3389/fnins.2018.00155.
- Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Internal Medicine Journal*. 2012;42(5): 484-491. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x.
- Jacka FN. Nutritional psychiatry: where to next? *EBioMedicine*. 2017;17: 24-29. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.02.020.
- Freeman LR, Haley-Zitlin V, Stevens C, Granholm AC. Diet-induced effects on neuronal and glial elements in the middle-aged rat hippocampus. *Nutritional*

- Neuroscience. 2011;14(1): 32-44. doi: 10.1179/174313211X12966635733358.
46. Du J, Zhu M, Bao H, Li B, Dong Y, Xiao C, Vitiello B. The role of nutrients in protecting mitochondrial function and neurotransmitter signaling: implications for the treatment of depression, PTSD, and suicidal behaviors. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016;56(15): 2560-2578. doi: 10.1080/10408398.2013.876960.
47. Frank B, Gupta S. A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2005;17(4): 269-286. doi: 10.3109/10401230500296428.
48. Biesalski HK, Nohr D. New aspects in vitamin A metabolism: the role of retinyl esters as systemic and local sources for retinol in mucous epithelia. *The Journal of Nutrition*. 2004; 134(12): 3453S-3457S. doi: 10.1093/jn/134.12.3453S.
49. Bourre JM. Diet, brain lipids, and brain functions: Polyunsaturated fatty acids, mainly omega-3 fatty acids. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. 2009;409-441. doi:10.1007/978-0-387-30378-9.
50. Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *American Journal of Epidemiology*. 1997;145(1): 33-41. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009029.
51. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology*. 2004; 62(9): 1573-1579. doi: 10.1212/01.WNL.0000123250.82849.B6.
52. Denis I, Potier B, Heberden C, Vancassel S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and brain aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2015;18(2): 139-146. doi: 10.1097/MCO.000000000000141.
53. Dyall SC, Michael-Titus AT. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Medicine*. 2008;10: 219-235. doi: 10.1007/s12017-008-8036-z.
54. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *Journal of Nutrition Health and Aging*. 2006;10(5): 377-385.
55. Czyż K, Bodkowski R, Herbingier G, Librowski T. Omega-3 fatty acids and their role in central nervous system-a review. *Current Medicinal Chemistry*. 2016; 23(8): 816-831. doi: 10.2174/092986732366616012114439.
56. Laye S, Nadjar A, Joffre C, Bazinet RP. Anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in the brain: physiological mechanisms and relevance to pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 2018;70(1): 12-38. doi: 10.1124/pr.117.014092.
57. Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Hou J, Mao P. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015; 48: 1-9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.008.
58. Butler LJ, Janulewicz PA, Carwile JL, White RF, Winter MR, Aschengrau A. Childhood and adolescent fish consumption and adult neuropsychological performance: An analysis from the Cape Cod Health Study. *Neurotoxicology and Teratology*. 2017;61: 47-57. doi: 10.1016/j.ntt.2017.03.001.
59. da Silva SL, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, Stijnen T. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2014;10(4): 485-502. doi:10.1016/j.jalz.2013.05.1771.
60. Tabatabaeizadeh SA, Tafazoli N, Ferns GA, Avan A, Ghayour-Mobarhan M. Vitamin D, the gut microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2018; 23. doi: 10.4103/jrms.JRMS_606_17.
61. Yamamoto EA, Jørgensen TN. Relationships between vitamin D, gut microbiome, and systemic autoimmunity. *Frontiers in Immunology*. 2020;10: 3141. doi: 10.3389/fimmu.2019.03141.
62. Bading H. Nuclear calcium signalling in the regulation of brain function. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(9): 593-608. doi:10.1038/nrn3531.
63. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2011;347(1-2):25-29. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.038.
64. Jia J, Hu J, Huo X, Miao, R, Zhang Y, Ma F. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood Aβ-related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019; 90(12): 1347-1352. doi:10.1136/jnnp-2018-320199.
65. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy-a review. *Nutrients*. 2016;8(2): 68. doi: 10.3390/nu8020068.
66. Chen H, Liu S, Ji L, Wu T, Ji Y, Zhou Y, Huang G. Folic acid supplementation mitigates Alzheimer's disease by reducing inflammation: a randomized controlled trial. *Mediators of Inflammation*. 2016;Article ID 5912146. doi: 10.1155/2016/5912146.
67. Ford TC, Downey LA, Simpson T, McPhee G, Oliver C, Stough C. The effect of a high-dose vitamin B multivitamin supplement on the relationship between brain metabolism and blood biomarkers of oxidative stress: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2018; 10(12): 1860. doi: 10.3390/nu10121860.
68. Gibson GE, Hirsch JA, Fonzetti P, Jordan BD, Cirio RT, Elder J. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1367(1): 21-30. doi: 10.1111/nyas.13031.
69. Fortune NC, Harville EW, Guralnik JM, Gustat J, Chen W, Qi L, Bazzano LA. Dietary intake and cognitive function: evidence from the Bogalusa Heart Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;109(6): 1656-1663.
70. Smith AD. Hippocampus as a mediator of the role of vitamin B-12 in memory. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(4): 959-960.
71. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *The Lancet*. 2007;369(9557): 208-216. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60109-3.
72. Zeng J, Chen L, Wang Z, Chen Q, Fan Z, Jiang H, Song W. Marginal vitamin A deficiency facilitates Alzheimer's pathogenesis. *Acta Neuropathologica*. 2017;133:967-982. doi: 10.1007/s00401-017-1669-y.
73. Shahar S, Lee LK, Rajab N, Lim CL, Harun NA, Noh MFNM, Jamal R. Association between vitamin A, vitamin E and apolipoprotein E status with mild cognitive impairment among elderly people in low-cost residential areas. *Nutritional Neuroscience*. 2013;16(1): 6-12. doi:10.1179/1476830512Y.0000000013.
74. Yuan C, Fondell E, Ascherio A, Okereke OI, Grodstein F, Hofman A, Willett WC. Long-term intake of dietary carotenoids is positively associated with late-life subjective cognitive function in a prospective study in US women. *The Journal of Nutrition*. 2020;150(7):1871-1879. doi: 10.1093/jn/nxaa087.
75. Wołoszynowska-Fraser MU, Kouchmeshky A, McCaffery P. Vitamin A and retinoic acid in cognition and cognitive disease. *Annual Review of Nutrition*. 2024;40: 247-272. doi: 10.1146/annurev-nutr-122319-034227.
76. Pearson JF, Pullar JM, Wilson R, Spittlehouse JK, Vissers MC, Skidmore PM, Carr AC. Vitamin C status correlates with markers of metabolic and cognitive health in 50-year-olds: findings of the CHALICE cohort study. *Nutrients*. 2017;9(8): 831. doi: 10.3390/nu9080831.
77. Beydoun MA, Fanelli-Kuczmarski MT, Kitner-Triolo MH, Beydoun HA, Kaufman JS, Mason MA, Zonderman AB. Dietary antioxidant intake and its association with cognitive function in an ethnically diverse sample of US adults. *Psychosomatic Medicine*. 2015; 77(1): 68-82. doi: 10.1097/PSY.0000000000000129.
78. Alisi L, Cao R, De Angelis C, Cafolla A, Caramia F, Cartocci G, Fiorelli M. The relationships between vitamin K and cognition: a review of current evidence. *Frontiers in Neurology*. 2019;10: 239. doi: 10.3389/fneur.2019.00239.
79. Payne ME, Anderson JJB, Steffens DC. Calcium and vitamin D intakes may be positively associated with brain lesions in depressed and nondepressed elders. *Nutrition Research*. 2008;28(5): 285-292. doi:10.1016/j.nutres.2008.02.013.
80. Totten MS, Davenport TS, Edwards LE, Howell JM. Trace Minerals and Anxiety: A Review of Zinc, Copper, Iron, and Selenium. *Dietetics*. 2023;2(1):83-103. doi: 10.3390/dietetics2010008.
81. Młyniec K, Gawel M, Doboszewska U, Starowicz G, Nowak G. The role of elements in anxiety. *Vitamins and Hormones*. 2017;103: 295-326. doi: 10.1016/bs.vh.2016.09.002.
82. Russo AJ. Decreased serum Hepatocyte Growth Factor (HGF) in individuals with anxiety increases after zinc therapy. *Nutrition and Metabolic Insights*. 2013; NMI-S5495. doi: 10.4137/NMI.S5495.
83. Nakamura T, Mizuno S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. *Proceedings of the Japan Academy*. 2010;Series B 86(6): 588-610. doi: 10.2183/pjab.86.588.
84. Barkus C, McHugh SB, Sprengel R, Seeburg PH, Rawlins JNP, Bannerman DM. Hippocampal NMDA receptors and anxiety: at the interface between cognition and emotion. *European Journal of Pharmacology*. 2010;626(1):49-56. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.10.014.
85. Bodine AB. *Fundamentals of Nutrition*. Class notes. Clemson University. 2001.
86. Reddy VS, Bukke S, Dutt N, Rana P, Pandey AK. A systematic review and meta-analysis of the circulatory, erythrocytic and CSF selenium levels in Alzheimer's disease: A meta-analysis (AMMA study-I). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017;42: 68-75. doi:10.1016/j.jtemb.2017.04.005.
87. Varikasuvu SR, Prasad VS, Kothapalli J, Manne M. Brain selenium in Alzheimer's disease (BRAIN SEAD Study): a systematic review and meta-analysis. *Biological Trace Element Research*. 2019;189(2): 361-369. doi: 10.1007/s12011-018-1492-x.
88. Zeisel SH. Choline: an important nutrient in brain development, liver function and carcinogenesis. *Journal of the American College of Nutrition*. 1992;11(54):473-481. doi:

- 10.1080/07315724.1992.10718251.
89. Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, Klatt KC, Zeisel SH. Choline: the neurocognitive essential nutrient of interest to obstetricians and gynecologists. *Journal of Dietary Supplements*. 2020;17(6): 733-752. doi: 10.1080/19390211.2019.1639875.
90. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2009;2:270-278. doi: 10.4161/oxim.2.5.9498.
91. Youdim KA, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Flavonoids and the brain: interactions at the blood-brain barrier and their physiological effects on the central nervous system. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004;37(11): 683-1693. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.08.002.
92. Figueira I, Garcia G, Pimpão RC, Terrasso AP, Costa I, Almeida AF, Santos CN. Polyphenols journey through blood-brain barrier towards neuronal protection. *Scientific Reports*. 2017;7(1):11456. doi: 10.1038/s41598-017-11512-6.
93. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CS, Sandhu KV, Bastiaansen TF, Boehme M, Dinan TG. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*. 2019;99:1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018.
94. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research*. 2017;179: 223-244. doi:10.1016/j.trsl.2016.10.002.
95. Filosa S, Di Meo F, Crispi S. Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuro-modulation. *Neural Regeneration Research*. 2018;13(12):2055. doi:10.4103/1673-5374.241429.
96. Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(4): 241-255. doi: 10.1038/s41579-020-00460-0.
97. Moloney RD, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Stress-induced visceral pain: toward animal models of irritable-bowel syndrome and associated comorbidities. *Frontiers in Psychiatry*. 2015;6:15. doi: 10.3389/fpsy.2015.00015.
98. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, De Vos W. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010;5(5): e10667. doi: 10.1371/journal.pone.0010667.
99. Turroni F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ, Ventura M. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS One*. 2001;2(7(5)): e36957. doi: 10.1371/journal.pone.0036957.
100. Kesika P, Suganthi N, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sciences*. 2021;264: 118627. doi:10.1016/j.lfs.2020.118627.
101. Foster JA, Neufeld KAM. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*. 2013;36(5): 305-312. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
102. Srikantha P, Mohajeri MH. The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9): 2115. doi: 10.3390/ijms20092115.
103. Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, Barceló-Soler A, Ikuse D, Hirata A, Kishimoto T. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2020;266: 1-13. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.102.
104. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation at the interface of brain-gut interactions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2019;9(8): article 034199. doi: 10.1101/cshperspect.a034199.
105. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(38): 16050-16055. doi:10.1073/pnas.1102999108.
106. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Frontiers in Psychiatry*. 2018; 44. doi: 10.3389/fpsy.2018.00044.
107. Ounnas F, de Lorgeril M, Salen P, Laporte F, Calani L, Mena P, Demeilliers C. Rye polyphenols and the metabolism of n-3 fatty acids in rats: a dose dependent fatty fish-like effect. *Scientific Reports*. 2017;7(1): 40162. doi: 10.1038/srep40162.
108. Dueñas M, Muñoz-González I, Cueva C, Jiménez-Girón A, Sánchez-Patán F, Santos-Buelga C, Bartolomé B. A survey of modulation of gut microbiota by dietary polyphenols. *BioMed Research International*. 2015; Article ID 850902. doi:10.1155/2015/850902
109. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12): 2645. doi: 10.3390/ijms18122645.
110. Sourris KC, Watson A, Jandeleit-Dahm K. Inhibitors of advanced glycation end product (AGE) formation and accumulation. *Reactive Oxygen Species: Network Pharmacology and Therapeutic Applications*. 2021;395-423.
111. Bhandari R, Kuhad A. Resveratrol suppresses neuroinflammation in the experimental paradigm of autism spectrum disorders. *Neurochemistry International*. 2017;103: 8-23. doi: 10.1016/j.neuint.2016.12.012.
112. Corpas R, Griñán-Ferré C, Rodríguez-Farré E, Pallàs M, Sanfeliu C. Resveratrol induces brain resilience against Alzheimer neurodegeneration through proteostasis enhancement. *Molecular Neurobiology*. 2019;56: 1502-1516. doi: 10.1007/s12035-018-1157-y.
113. Li J, Liu Y, Wang L, Gu Z, Huan Z, Fu H, Liu Q. Hesperetin protects SH-SY5Y cells against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity via activation of NRF2/ARE signaling pathways. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;19(6):1197-1201. doi: 10.4314/tjpr.v19i6.12.
114. Qi Y, Shang L, Liao Z, Su H, Jing H, Wu B, Jia Y. Intracerebroventricular injection of resveratrol ameliorated A β -induced learning and cognitive decline in mice. *Metabolic Brain Disease*. 2019;34: 257-266. doi: 10.1007/s11011-018-0348-6.
115. Dolati S, Babaloo Z, Ayromlou H, Ahmadi M, Rikhtegar R, Rostamzadeh D, Yousefi M. Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2019; 327: 15-21. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.007.
116. El Nebrisi E, Javed H, Ojha SK, Oz M, Shehab S. Neuroprotective effect of curcumin on the nigrostriatal pathway in a 6-hydroxydopamine-induced rat model of Parkinson's disease is mediated by α 7-nicotinic receptors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19): 7329. doi: 10.3390/ijms21197329.
117. Lin L, Li C, Zhang D, Yuan M, Chen CH, Li M. Synergic effects of berberine and curcumin on improving cognitive function in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurochemical Research*. 2020;45:1130-1141. doi: 10.1007/s11064-020-02992-6.
118. Sun YP, Gu JF, Tan XB, Wang CF, Jia XB, Feng L, Liu JP. Curcumin inhibits advanced glycation end product induced oxidative stress and inflammatory responses in endothelial cell damage via trapping methylglyoxal. *Molecular Medicine Reports*. 2016;13(2): 1475-1486. doi: 10.3892/mmr.2015.4725.
119. Wang P, Gong Q, Hu J, Li X, Zhang X. Reactive oxygen species (ROS)-responsive prodrugs, probes, and theranostic prodrugs: applications in the ROS-related diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;64(1):298-325. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01704.
120. Balez R, Steiner N, Engel M, Muñoz SS, Lum JS, Wu Y, Ooi L. Neuroprotective effects of apigenin against inflammation, neuronal excitability and apoptosis in an induced pluripotent stem cell model of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2016;6(1): 31450. doi: 10.1038/srep31450.
121. Zhao L, Wang JL, Liu R, Li XX, Li JF, Zhang L. Neuroprotective, anti-amyloidogenic and neurotrophic effects of apigenin in an Alzheimer's disease mouse model. *Molecules*. 2013;18(8): 9949-9965. doi: 10.3390/molecules18089949.
122. Zhou Q, Cheng KW, Gong J, Li, ET, Wang M. Apigenin and its methylglyoxal-adduct inhibit advanced glycation end products-induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Biochemical Pharmacology*. 2019;166:231-241. doi:10.1016/j.bcp.2019.05.027.
123. Bitu Pinto N, da Silva Alexandre B, Neves KRT, Silva AH, Leal LKA, Viana GS. Neuroprotective properties of the standardized extract from *Camellia sinensis* (green tea) and its main bioactive components, epicatechin and epigallocatechin gallate, in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015; article ID 161092. doi:10.1155/2015/161092.
124. Chen SQ, Wang ZS, Ma YX, Zhang W, Lu JL, Liang YR, Zheng XQ. Neuroprotective effects and mechanisms of tea bioactive components in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2018;23(3):512. doi: 10.3390/molecules23030512.
125. Zhang ZX, Li YB, Zhao RP. Epigallocatechin gallate attenuates β -amyloid generation and oxidative stress involvement of PPAR γ in N2a/APP695 cells. *Neurochemical Research*. 2017; 42: 468-480. doi:10.1007/s11064-016-2093-8.
126. Assunção M, Santos-Marques MJ, Carvalho F, Andrade JP. Green tea averts age-dependent decline of hippocampal signaling systems related to antioxidant defenses and survival. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(6):831-838. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.003.
127. Xu Y, Zhang JJ, Xiong L, Zhang L, Sun D, Liu H. Green tea polyphenols inhibit cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion via modulating oxidative stress. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2010; 21(8): 741-748. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.05.002.
128. Yin ST, Tang ML, Su L, Chen L, Hu P, Wang HL, Ruan DY. Effects of Epigallocatechin-3-gallate on lead-induced oxidative damage. *Toxicology*. 2008;249(1): 45-54.

- doi: 10.1016/j.tox.2008.04.006.
129. Ali T, Kim T, Rehman SU, Khan MS, Amin FU, Khan M, Kim MO. Natural dietary supplementation of anthocyanins via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 pathways mitigate oxidative stress, neurodegeneration, and memory impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*. 2018; 55: 6076-6093. doi: 10.1007/s12035-017-0798-6.
130. Li P, Feng D, Yang D, Li X, Sun J, Wang G, Bai W. Protective effects of anthocyanins on neurodegenerative diseases. *Trends in Food Science & Technology*. 2021;117: 205-217. doi: 10.1016/j.tifs.2021.05.005.
131. Suttisansanee U, Charoenkiatkul S, Jongruaysub B, Tabtimsri S, Siriwan D, Temviriyannukul P. Mulberry fruit cultivar 'Chiang Mai' prevents beta-amyloid toxicity in PC12 neuronal cells and in a Drosophila model of Alzheimer's disease. *Molecules*. 2020;25(8): 1837. doi: 10.3390/molecules25081837.
132. Li Y, Peng Y, Shen Y, Zhang Y, Liu L, Yang X. Dietary polyphenols: Regulate the advanced glycation end products-RAGE axis and the microbiota-gut-brain axis to prevent neurodegenerative diseases *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2023;63(29):9816-9842. doi: 10.1080/10408398.2022.2076064.
133. Haider S, Liaquat L, Ahmad S, Batool Z, Siddiqui RA, Tabassum S, Naz N. Naringenin protects Aβ1-42-induced neurotoxicity in rat model of AD via attenuation of acetylcholinesterase levels and inhibition of oxidative stress. *Plos One*. 2020;15(1): e0227631. doi: 10.1371/journal.pone.0227631.
134. Mani S, Sekar S, Barathidasan R, Manivasagam T, Thenmozhi AJ, Sevanan M, Sakhar MK. Naringenin decreases α-synuclein expression and neuroinflammation in MPTP-induced Parkinson's disease model in mice. *Neurotoxicity Research*. 2018;33:656-670. doi:10.1007/s12640-018-9869-3.
135. Nakajima A, Aoyama Y, Shin EJ, Nam Y, Kim HC, Nagai T, Yamada K. Nobiletin, a citrus flavonoid, improves cognitive impairment and reduces soluble Aβ levels in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease (3XTg-AD). *Behavioural Brain Research*. 2015;289 69-77. doi: 10.1016/j.bbr.2015.04.028.
136. Shamsi A, Shahwan M, Khan MS, Husain F, Alhumaydhi FA, Aljohani AS, Islam A. Elucidating the interaction of human ferritin with quercetin and naringenin: Implication of natural products in neurodegenerative diseases: Molecular docking and dynamics simulation insight. *ACS Omega*. 2021;6(11): 7922-7930. doi: 10.1021/acso-mega.1c00527.
137. Paula PC, Angelica Maria SG, Luis CH, Gloria Patricia CG. Preventive effect of quercetin in a triple transgenic Alzheimer's disease mice model. *Molecules*. 2019;24(12): 2287. doi: 10.3390/molecules24122287
138. Nazif NN, Khosravi M, Ahmadi R, Bananej M, Ahmad M. Neuroprotection Effect of Quercetin on TNF-α Levels and Gene Expression of Caspase 3 in MPTP-Induced Male NMRI Mice, Iranian Red Crescent Medical Journal. 2019;21(12): e94883, doi: 10.5812/ircmj.94883.
139. Bouayed J, Rammal H, Dicko A, Younos C, Soulimani R. Chlorogenic acid, a polyphenol from *Prunus domestica* (Mirabelle), with coupled anxiolytic and antioxidant effects. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;262(1-2):77-84. doi: 10.1016/j.jns.2007.06.028.
140. Heitman E, Ingram DK. Cognitive and neuroprotective effects of chlorogenic acid *Nutritional Neuroscience*. 2017;20(1): 32-39. doi: 10.1179/1476830514Y.00000000146.
141. Zhu H, Poojary MM, Andersen ML, Lund MN. The effect of molecular structure of polyphenols on the kinetics of the trapping reactions with methylglyoxal. *Food Chemistry*. 2020;319: 126500. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126500.
142. Zhao Z, Xue F, Gu Y, Han J, Jia Y, Ye K, Zhang Y. Crosstalk between the muscular estrogen receptor α and BDNF/TrkB signaling alleviates metabolic syndrome via 7, 8-dihydroxyflavone in female mice. *Molecular Metabolism*. 2021;45:101149. doi:10.1016/j.molmet.2020.101149.
143. Nie S, Ma K, Sun M, Lee M, Tan Y, Chen G, Cao X. 7, 8-Dihydroxyflavone protects nigrostriatal dopaminergic neurons from rotenone-induced neurotoxicity in rodents. *Parkinson's Disease*. 2019;Article ID 9193534. doi: 10.1155/2019/9193534.
144. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Kakhaki RD, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, Asemi Z. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2019;38(3):1031-1035. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.018.
145. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, Salami M. (. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016;8: 256. doi: 10.3389/fnagi.2016.00256.
146. Rucklidge JJ. Could yeast infections impair recovery from mental illness? A case study using micronutrients and olive leaf extract for the treatment of ADHD and depression. *Adv Mind Body Med*. 2013;27(3): 14-18.
147. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007;61(3):355-361. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602546.
148. Nishida K, Sawada D, Kawai T, Kuwano Y, Fujiwara S, Rokutan K. Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *Journal of Applied Microbiology*. 2017;123(6): 1561-1570. doi: 10.1111/jam.13594.
149. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdı A, Cazaubiel JM. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2011;105(5): 755-764. doi: 10.1017/S0007114510004319.
150. Rao AV, Bested A C, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogens*. 2009;1(1):1-6. doi:10.1186/1757-4749-1-6.
151. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451-1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
152. Savignac HM, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(11): 1615-1627. doi: 10.1111/nmo.12427.
153. Desbonnet L, Garrett L, Clark G, Kiely B, Cryan JF, Dinan T. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170(4): 1179-1188. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005.
154. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2): 599-609. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
155. Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G, Clarke G. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational Psychiatry*. 2016;6(11): e939-e939. doi:10.1038/tp.2016.191.
156. Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, Li W, Jin F. Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Science China Life Sciences*. 2014;57: 327-335. doi: 10.1007/s11427-014-4615-4.
157. Wang H, Sun Y, Xin J, Zhang T, Sun N, Ni X, Bai Y. (*Lactobacillus johnsonii* BS15 prevents psychological stress-induced memory dysfunction in mice by modulating the Gut-Brain Axis. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11: 1941. doi: 10.3389/fmicb.2020.01941.
158. Liu YW, Liu WH, Wu CC, Juan YC, Wu YS, Tsai HP, Tsai YC. Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain Research*. 2016;1631: 1-12. doi: 10.1016/j.brainres.2015.11.018.
159. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends in Neurosciences*. 2016;39(11): 763-781. doi: 10.1016/j.tins.2016.09.002.
160. McVey Neufeld KA, Kay S, Bienenstock J. Mouse strain affects behavioral and neuroendocrine stress responses following administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 or traditional antidepressant fluoxetine. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12: 294. doi: 10.3389/fnins.2018.00294.
161. Cheng LH, Chou PY, Hou AT, Huang CL, Shiu WL, Wang S. (. *Lactobacillus paracasei* PS23 improves cognitive deficits via modulating the hippocampal gene expression and the gut microbiota in D-galactose-induced aging mice. *Food & Function*. 2022;13(9): 5240-5251. doi: 10.1039/D2FO00165A.
162. Deepika Shukla, AK, Kumari A, Kumar A. Gut brain regulation using psychobiotics for improved neuropsychological illness. *Developmental Psychobiology*. 2023; 65(5): e22404 doi: 10.1002/dev.22404.