Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 35, No. 2, Summer 2025 ORIGINAL ARTICLE

The effect of *Faecalibacterium* on the gastrointestinal microbiota pattern and inflammatory responses in a fentanyl-dependent rat model

Kianoosh Ferdosnejad[1], Parvaneh Maghami[1], Mohammad-Reza Zarrindast[2], Seyed Davar Siadat[3,4]
[1] *Department of Biology, SR.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran*
[2] *Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[3] *Microbiology Research Center (MRC), Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran*
[4] *Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran*

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-04-30]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.1.9]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.119]

Abstract

Background: The current public health crisis resulting from opioid use disorder has been exacerbated by the increasing prevalence of synthetic opioids, particularly fentanyl, leading to a rise in overdose cases. To mitigate the harmful effects of fentanyl abuse, the identification of new biological markers and therapeutic strategies is essential.
Materials and methods: The present study investigated the effect of fecal bacteria on controlling the consequences of fentanyl abuse in the composition of the gastrointestinal microbiota and related inflammatory responses in a rat model using absolute and relative Real-time PCR techniques.
Results: In the fentanyl-treated group, the frequency of *Clostridium* (*P*=0.69) and *Bacteroides* (*P*=0.04) increased, while the frequency of *Faecalibacterium* (*P*=0.149) and *Lactobacillus* (*P*=0.44) decreased. *Faecalibacterium* gavage significantly increased the frequency of *Faecalibacterium* (*P*=0.0074) and *Lactobacillus* (*P*=0.165), while reducing the frequency of *Clostridium* (*P*=0.166) and *Bacteroides* (*P*=0.013). Elevated levels of gastrointestinal inflammatory cytokines, such as *IL-1β* (*P*=0.01), *TNF-α* (*P*=0.083), and *IL-6* (*P*=0.17) in the fentanyl-dependent group, confirm the presence of gastrointestinal inflammation in response to opioid exposure. Control of gastrointestinal inflammation was observed as a result of *Faecalibacterium* gavage (*P*=0.0004).
Conclusion: This study demonstrated the relationship between fentanyl abuse, gut bacteria, and inflammation. Changes in specific bacterial species may lead to increased gastrointestinal inflammation, and modifying the gut microbiota population may offer operative strategies to more effectively control the fentanyl abuse, as well as other opioids.
Keywords: *Faecalibacterium, Synthetic opioid, Fentanyl, Microbiota, Inflammation.*

Cited as: Ferdosnejad K, Maghami P, Zarrindast MR, Siadat SD. The effect of Faecalibacterium on the gastrointestinal microbiota pattern and inflammatory responses in a fentanyl-dependent rat model. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(2): **119-128.**

Correspondence to: Seyed Davar Siadat
Tel: *+982164112823*
E-mail: d.siadat@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6892-5603
Received: 30 Dec 2024; Accepted: 10 Mar 2025

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۵، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۴، صفحات ۱۱۹ تا ۱۲۸

Original Article

تاثیر فکالی‌باکتریوم بر الگوی میکروبیوتای دستگاه گوارش و پاسخ‌های التهابی در مدل موش بزرگ آزمایشگاهی وابسته به فنتانیل

کیانوش فردوس نژاد[۱]، پروانه مقامی[۱]، محمدرضا زرین دست[۲]، سید داور سیادت[۳،۴]

[۱] گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] دپارتمان فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
[۳] مرکز تحقیقات میکروبیولوژی (MRC)، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
[۴] بخش مایکوباکتریولوژی و تحقیقات ریوی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *بحران فعلی سلامت عمومی ناشی از اختلال مصرف اپیوئید با افزایش شیوع مصرف اپیوئیدهای سنتتیک، به ویژه فنتانیل، تشدید شده است، که منجر به افزایش موارد اوردوز می‌شود. برای کاهش تأثیرات مضر سوءمصرف فنتانیل، شناسایی نشانگرهای بیولوژیک جدید و راهبردهای درمانی ضروری است.*

روش بررسی: *مطالعه حاضر به بررسی اثر فکالی‌باکتریوم بر کنترل عواقب ناشی از سوءمصرف فنتانیل در ترکیب جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش و پاسخ‌های التهابی مرتبط در یک مدل موش صحرایی با استفاده از تکنیک‌های Real-time PCR مطلق و نسبی پرداخت.*

یافته‌ها: *در گروه تیمار شده با فنتانیل، فراوانی کلستریدیوم (P=۰/۶۹) و باکتروئیدس (P=۰/۰۴) افزایش و فراوانی فکالی‌باکتریوم (P=۰/۱۴۹) و لاکتوباسیلوس (P=۰/۴۴) کاهش یافت. گاواژ فکالی‌باکتریوم باعث افزایش معنی‌دار فراوانی فکالی‌باکتریوم (P=۰/۰۰۷۴) و لاکتوباسیلوس (P=۰/۱۶۵) و کاهش فراوانی کلستریدیوم (P=۰/۱۶۶) و باکتروئیدس (P=۰/۰۱۳) شد. سطوح بالای سیتوکین‌های التهابی دستگاه گوارش، مانند IL-1β (P=۰/۰۱)، TNF-α (P=۰/۰۸۳) و IL-6 (P=۰/۱۷) در گروه وابسته به فنتانیل، وجود التهاب دستگاه گوارش را در پاسخ به قرارگیری در معرض اپیوئید تأیید کرد. کنترل التهاب دستگاه گوارش درنتیجه گاواژ فکالی‌باکتریوم مشاهده شد (P=۰/۰۰۰۴).*

نتیجه‌گیری: *این مطالعه رابطه بین سوءمصرف فنتانیل، باکتری‌های دستگاه گوارش و التهاب را نشان داد. تغییرات در گونه‌های خاص باکتری ممکن است به افزایش التهاب دستگاه گوارش منجر شود و با اصلاح جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌توان استراتژی‌های کارآمدی را برای کنترل موثرتر اثرات ناشی از سوءمصرف فنتانیل و همچنین سایر اوپیوئیدها را پیشنهاد کرد.*

واژگان کلیدی: *فکالی‌باکتریوم، اپیوئید سنتتیک، فنتانیل، میکروبیوتا، التهاب.*

مقدمه

اعتیاد به مواد مخدر یکی از عوامل مهم مرگ و میر قابل اجتناب در سطح جهانی است. امروزه، یکی از بحران‌های قابل توجه مرتبط با سوءمصرف مواد مخدر در سراسر جهان به وسیله فنتانیل به عنوان یک اپیوئید کاملاً سنتتیک مطرح است (۱). اثرات مخرب فنتانیل از ۵۰ تا ۱۰۰ برابر انواع اپیوئیدهای تجویزی مانند مرفین متغیر است (۲). با وجود اینکه چندین اپیوئید سنتتیک دیگر نیز وجود دارد، از سال ۲۰۱۶، اکثر موارد اوردوز مرتبط با اپیوئیدهای سنتتیک شامل فنتانیل بوده است (۱). با وجود نقش این اپیوئید سنتتیک در اپیدمی، فنتانیل هنوز یکی از پرکاربردترین مسکن‌ها در عرصه پزشکی است و معمولاً برای مدیریت دردهای شدید تجویز

آدرس نویسنده مسئول: تهران، خیابان جمهوری، خیابان دوازدهم فروردین، انستیتو پاستور ایران، سید داور سیادت (email: d.siadat@gmail.com)
ORCID ID: 0000-0002-6892-5603
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۰/۱۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۲/۲۰

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-04-30]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.1.9]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.119]

می‌شود، به ویژه زمانی که سایر مسکن‌ها ناکام بوده‌اند (۳). توجه و تأکید بر روند رو به رشد مرگ و میرهای مرتبط با سوءمصرف انواع اپیوئیدها حائز اهمیت بسیاری است، چراکه افزایش اخیر عمدتاً ناشی از مصرف فنتانیل گزارش شده است (۴). در این راستا، بررسی مکانیسم‌های مرتبط با اثرات ناشی از سوءمصرف و اعتیاد به فنتانیل، از اهمیت بالایی برخوردار است (۵). یافته‌های تحقیقات نشان داده‌اند که فنتانیل یک ماده به شدت اعتیادآور است که وابستگی جسمی و روانی را سریع القا می‌کند (۶). این اثرات، آسیب‌پذیری نسبت به سوءمصرف آن را افزایش می‌دهد. سندرم وابستگی شامل نشانه‌های شناختی، رفتاری و فیزیولوژیکی ناشی از مصرف مکرر مواد است که معمولاً با تمایل شدید به مصرف دارو، دشواری در تنظیم مصرف آن و استفاده مداوم با وجود عواقب منفی و مخرب مشخص می‌شود (۷). تعریف رویکردهای درمان اعتیاد، با وجود نیاز فوری به مداخلات جدید و مؤثرتر برای مبارزه با اعتیاد به فنتانیل، با چالش‌های قابل توجهی مواجه است (۸).

بدن انسان از طریق تعامل با گیرنده‌های مختلف اپیوئیدی، که به ویژه در سیستم عصبی دستگاه گوارش شایع هستند، تحت تأثیر اپیوئیدها قرار می‌گیرد (۹). این گیرنده‌ها شامل گیرنده اپیوئید دلتا (DOP)، گیرنده نوکسی‌سپتین/اورفانین (NOP)، گیرنده اپیوئید کاپا (KOP) و گیرنده اپیوئید مو (MOP) هستند (۱۰). گیرنده‌های مختلف اپیوئیدی می‌توانند توسط فنتانیل به عنوان یک لیگاند اپیوئید خارجی تحریک شوند (۳). این گیرنده‌ها در انواع مختلف سلول‌ها، از جمله سلول‌های سیستم عصبی دستگاه گوارش (ENS) و سلول‌های سیستم ایمنی بیان می‌شوند (۱۱). بنابراین، سیستم‌های گوارشی و ایمنی تحت تاثیر سوءمصرف فنتانیل تا حدود زیادی دچار اختلال در عملکرد می‌شوند. علاوه بر این، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد میکروبیوتای دستگاه گوارش، به طور فعال در فرآیندهای میزبانی در دستگاه گوارش و سیستم ایمنی نقش دارد. در حال حاضر، به طور گسترده‌ای پذیرفته شده است که میکروبیوتای دستگاه گوارش نقشی حیاتی در حفظ سلامتی و پیشگیری از بیماری‌ها دارد، به طوری که اختلال در ترکیب نرمال جمعیت میکروبیوتا یا دیسبیوز ناشی از تغییرات در ترکیب آن، ممکن است به اختلالات و پیشرفت بیماری‌های مختلف منجر شود (۱۲). میکروبیوتای دستگاه گوارش با تنظیم یکپارچگی سد گوارشی، متابولیسم مواد غذایی، جلوگیری از کلونیزاسیون پاتوژن‌ها، تنظیم متابولیسم و هماهنگی پاسخ‌های سیستم ایمنی نقش‌های مفیدی ایفا می‌کنند (۱۳, ۱۴). جالب اینجاست که مطالعات نشان داده‌اند که بین میکروبیوتای گوارشی و سوءمصرف اپیوئیدها یک تعامل متقابل وجود دارد که توسط عوامل سیستم ایمنی میانجی‌گری می‌شود (۱۲).

فنتانیل که به عنوان یک اپیوئید در نظر گرفته می‌شود، مسیرهای سیستم ایمنی و متابولیکی مختلفی را تحریک می‌کند و ممکن است بر ضخامت غشای مخاطی، حرکات روده‌ای و یکپارچگی سلول‌های اپیتلیال تأثیر بگذارد (۱۵). ارتباط بین سوءمصرف اپیوئید و برخی اختلالات گوارشی توسط چندین مطالعه تحقیقاتی تأیید شده است (۱۶, ۱۷). بنابراین، ممکن است مصرف فنتانیل منجر به تغییرات در جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارشی شود. با این حال، ماهیت دقیق و اهمیت تغییرات در میکروبیوتای دستگاه گوارش در زمینه اختلالات گوارشی مرتبط با سوءمصرف فنتانیل هنوز روشن نیست. از این رو، هدف اصلی این تحقیق، ارزیابی تأثیر فکالی‌باکتریوم بر اصلاح جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش و کنترل اثرات ناشی از سوءمصرف فنتانیل و مسیرهای التهابی در دستگاه گوارش است، تا درک جامع‌تری از پدیده‌های مذکور ارائه شود.

مواد و روشها

آماده‌سازی باکتری

سویه فکالی‌باکتریوم پرسنیتزی (A2-165) از بخش سل و تحقیقات ریوی انستیتو پاستور ایران تهیه شد. باکتری در شرایط استاندارد کشت داده شد تا برای مطالعه فاز حیوانی آماده شود. کشت فکالی‌باکتریوم در محیط BHI agar به مدت ۷-۴ روز با انکوباسیون در ۳۷ درجه سانتی‌گراد و شرایط بی‌هوازی (۸۰درصد N2، ۱۰ درصد H2 و ۱۰درصد CO2) صورت گرفت، تا کلنی‌های مربوطه در سطح محیط ظاهر گردند. در ضمن به صورت متوالی کشت‌های بی‌هوازی با عدم رشد در شرایط هوازی هم مورد تایید قرار گرفتند. تایید خلوص کشت با رنگ‌آمیزی گرم و تست PCR انجام گرفت. در ادامه، باکتری مذکور به صورت متوالی کشت داده شد تا در فاز لگاریتمی رشد (OD600 برابر ~ ۱) برای آماده‌سازی غلظت مورد نیاز باکتری (CFU۱۰۹) بر اساس روش مک فارلند برای گاواژ در فاز حیوانی مطالعه تهیه گردد.

حیوانات آزمایشگاهی

چهل سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن بین ۲۲۰ تا ۲۵۰ گرم از موسسه پاستور ایران تهیه و در

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-04-30]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.1.9]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.119]

قفس‌های پلکسی‌گلاس قرار داده شدند. حداکثر ظرفیت هر قفس چهار سر موش بود. موش‌ها به آب و غذا دسترسی نامحدود داشتند و قفس‌ها در شرایطی با چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵ ± ۵۵ درصد تنظیم شده بود (۱۸). روش‌های انجام آزمایش توسط کمیته تحقیق و اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران (IR TUMS.AEC.1402.115) تأیید شد و مطابق با دستورالعمل‌های موجود در راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مؤسسات ملی بهداشت انجام شد.

ایجاد مدل موش بزرگ آزمایشگاهی وابسته به فنتانیل

آزمایش‌ها با فنتانیل تهیه شده از شرکت تحقیقاتی و مهندسی توفیق دارو در تهران، ایران انجام شد. پس از یک دوره سازگاری یک هفته‌ای، موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه شامل یک گروه تحت درمان با فنتانیل با گاواژ فکالی‌باکتریوم، یک گروه تحت درمان با فنتانیل بدون گاواژ فکالی‌باکتریوم، یک گروه کنترل با گاواژ فکالی‌باکتریوم و گروه دیگر به‌عنوان کنترل بدون گاواژ فکالی‌باکتریوم، تقسیم شدند. هر گروه متشکل از ۱۰ سر موش بود. طراحی آزمایش به منظور ارزیابی تأثیر فکالی‌باکتریوم و تجویز فنتانیل بر ترکیب جمعیت میکروبیوتا و پاسخ‌های التهابی در موش‌ها انجام گرفت. فنتانیل در محلول سالین استریل حل شده و از طریق تزریق داخل صفاقی به گروه‌های وابسته به فنتانیل برای یک دوره متوالی ۱۰ روزه ارائه گردید. برنامه دوزبندی شامل افزایش تدریجی ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۲۵ میکروگرم در روز به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر موش بود. گروه‌های کنترل هم مقادیر معادل سالین را از طریق تزریق داخل صفاقی به صورت روزانه در همان مدت، دریافت کردند (۱۹).

جمع‌آوری نمونه‌های مدفوع و استخراج DNA

نمونه‌های مدفوع از گروه‌های وابسته به فنتانیل و کنترل در میکروتیوپ‌هایی برای استخراج DNA جمع آوری شدند. این نمونه‌ها بلافاصله روی یخ منجمد شده و سپس در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد ذخیره شدند تا پردازش‌های بعدی انجام شود. استخراج DNA از مدفوع با استفاده از کیت کیاژن (QIAamp DNA Mini Kit; Qiagen, Valencia, CA, USA) انجام شد. طبق دستورالعمل شرکت تولیدکننده، ۰,۲ گرم از نمونه‌های مدفوع برای استخراج DNA استفاده شد. الکتروفورز ژل به همراه خوانش غلظت با نانودراپ (ND-1000; Nanodrop Technologies) برای ارزیابی کیفیت و غلظت DNA استخراج‌شده به کار رفت. تمام نمونه‌های DNA به‌دست آمده در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد ذخیره شدند (۲۰).

انجام Real-time PCR مطلق برای شناسایی فراوانی میکروبیوتا

Real-time PCR مطلق برای کمی‌سازی فراوانی گونه‌های باکتریایی مختلف در نمونه‌های مدفوع استفاده شد. انتخاب باکتری‌ها مثل لاکتوباسیلوس، فکالی‌باکتریوم، باکتروئیدس و کلستریدیوم بر اساس اطلاعات موجود در پایگاه‌های داده میکروبیوتا مانند Microbiomology (http://db.microbiomology.org/browse) و Disbiome (https://disbiome.ugent.be/) و همچنین مطالعات قبلی انجام شد. خصوصیات پرایمرهای هر ارگانیسم برای ژن 16 SrRNA در جدول ۱ مشخص شده است. **تکنیک Real-time PCR مطلق با استفاده از دستگاه** Roche 96 LightCycler® (Roche, Switzerland) انجام شد. هر واکنش شامل حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر متشکل از ۸ میکرولیتر آب مقطر، ۱۰ میکرولیتر مستر میکس سایبر گرین (تاکارا، ژاپن)، ۰,۵ میکرولیتر پرایمرهای فوروارد و ریورس و ۱ میکرولیتر DNA الگو بود. فرآیند تکثیر شامل ۴۰ چرخه دناتوراسیون، آنیلینگ و اکستنش بود. مرحله دناتوراسیون در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، به‌دنبال آن آنیلینگ در ۵۸ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه و اکستنش در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه انجام شد. فراوانی باکتریایی از طریق تهیه رقت‌های ۱۰ برابری از استخراج‌های DNA از سویه‌های استاندارد Escherichia coli و محاسبه غلظت‌های DNA برای هر باکتری از نمونه‌های مدفوع با استفاده از منحنی استاندارد تعیین شد (۲۱).

جدول ۱. خصوصیات پرایمرهای 16S rRNA اختصاصی استفاده شده برای شناسایی جمعیت میکروبیوتا با استفاده از تکنیک Real-time PCR مطلق

باکتری	توالی پرایمر	اندازه آمپلیکون (bp)
فکالی‌باکتریوم	F- GGAGGAAGAAGGTCTTCGG R- AATTCCGCCTACCTCTGCACT	۲۴۸
لاکتوباسیلوس	F- AGCAGTAGGGAATCTTCCA R- CACCGCTACACATGGAG	۳۴۱
باکتروئیدس	F- AGAGTTTGATCCTGGCTCAG R- GTCATCGTGCACACAGAATTGCTG	۱۱۷
کلستریدیوم	F- TTGAGCGATTTACTTCGGTAAAGA R- CCATCCTGTACTGGCTCACCT	۱۵۷

شناسایی سیتوکین‌های التهابی با تجزیه و تحلیل Real-time PCR نسبی

برای شناسایی سطح بیان سیتوکین‌های التهابی (TNF-α، IL-1β و IL-6) در دستگاه گوارش، موش‌های بیهوش شده سر

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-04-30]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.1.9]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.119]

بریده شده و با افزودن سالین نرمال بافت روده هموژن شد. استخراج RNA از ۲۰ تا ۵۰ میلی‌گرم از نمونه‌های هموژن‌شده دستگاه گوارش با استفاده ترایزول (Thermo Fisher Scientific, Inc.) انجام شد. سپس برای تولید DNA مکمل (cDNA)با استفاده از نمونه‌های RNA استخراج شده، یک واکنش ترانسکریپشن معکوس(RT) انجام شد. تجزیه و تحلیل Real-time PCRنسبی برای ارزیابی سطح بیانIL-1β ، TNF-α و IL-6 در دستگاه گوارش موش‌ها با استفاده از cDNA به‌دست‌آمده، انجام شد (۲۲). پرایمرهای PCR با استفاده از نرم‌افزار آنالیز پرایمر اولیگو نسخه ۷٫۶۰ (Molecular Biology Insights, Inc., Colorado Springs, CO) طراحی شده و در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. خصوصیات پرایمرهای ژن‌های TNF-α ، IL-1β و IL-6 برای شناسایی فاکتورهای التهابی با استفاده از تکنیک Real-time PCR نسبی

ژن	توالی پرایمر	اندازه آمپلیکون (bp)
TNF-α	F- AAATGGGCTCCCTCTCATCAGTTC R- TCTGCTTGGTGGTTTGCTACGAC	۲۷۱
IL-1β	F- CACCTCTCAAGCAGAGCACAG R- GGGTTCCATGGTGAAGTCAAC	۲۷۶
IL-6	F- TCCTACCCCAACTTCCAATGCTC R- TTGGATGGTCTTGGTCCTTAGCC	۱۶۸
gapdh	F- TGGTATCGTGGAAGGACTCATGAC R- ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTCAGC	۴۵۳

بررسی آماری

برای کمی‌سازی فراوانی جمعیت میکروبیوتا در نمونه‌های مدفوع، یک سری رقیق‌سازی استاندارد از یک نمونه استاندارد برای هر بار واکنش Real-time PCR مطلق ضروری بود. چرخه‌ای که در آن فلورسانس نمونه از یک آستانه از پیش تعیین‌شده عبور کرد به‌عنوان Cq علامت‌گذاری شد و به‌عنوان منحنی استاندارد مشخص شد. نمونه‌ها با تکرار دوتایی در چاهک‌ها ریخته شدند و میانگین آن‌ها برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. برای تصویرسازی نتایج داده‌ها، تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism v.6 و SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. نتایج به‌صورت Median ± Interquartile Rang بیان شد و معنی‌داری آماری با *P*-value کمتر از ۰/۰۵ تعیین شد.

یافته‌ها

تاثیر فکالی‌باکتریوم بر ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش در سوءمصرف فنتانیل

برای تعیین ارتباط بین تغییرات الگوی میکروبیوتای دستگاه گوارش در سطح جنس (لاکتوباسیلوس، فکالی‌باکتریوم، باکتروئیدس و کلستریدیوم) با سوءمصرف فنتانیل، از تکنیک Real-time PCR مطلق استفاده شد. فراوانی باکتری‌های مقایسه شده در گروه‌های وابسته به فنتانیل و کنترل (همراه و بدون گاواژ فکالی‌باکتریوم) در جدول ۳ و شکل ۱ ارائه شده است. نتایج نشان دادند که فراوانی کلستریدیوم (P=۰/۶۹) و باکتروئیدس (P=۰/۰۴) در گروه کنترل وابسته به فنتانیل افزایش یافته است. در مقابل، کاهش فراوانی فکالی‌باکتریوم (P=۰/۱۴۹) و لاکتوباسیلوس (P=۰/۴۴) در گروه کنترل وابسته به فنتانیل مشاهده شد. با گاواژ فکالی‌باکتریوم در مدل موش وابسته به فنتانیل، فراوانی جنس‌های فکالی‌باکتریوم (P=۰/۰۰۷۴) و لاکتوباسیلوس (P=۰/۱۶۵) افزایش یافته و کاهش فراوانی کلستریدیوم (P=۰/۱۶۶) و باکتروئیدس (P=۰/۰۱۳) مشاهده شد.

تاثیر سوءمصرف فنتانیل بر واکنش‌های التهابی دستگاه گوارش

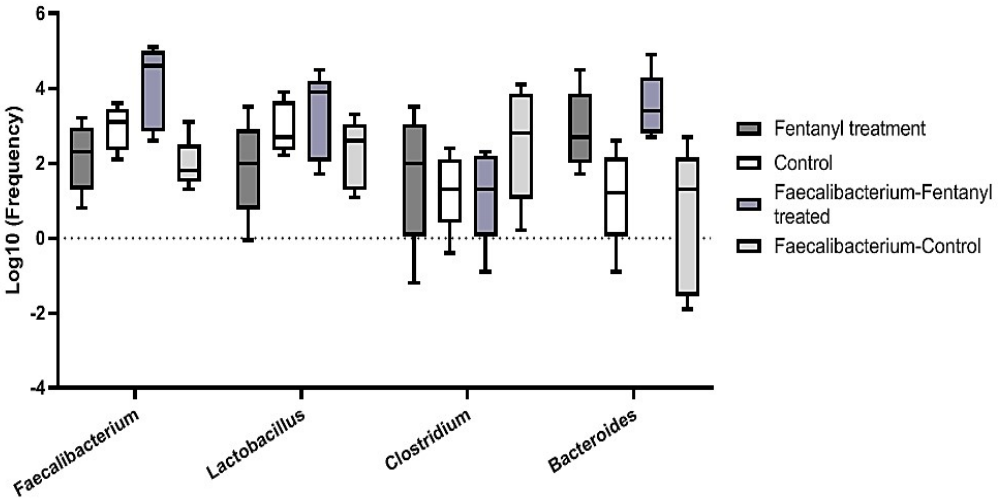
دستگاه گوارش موش‌ها برای بررسی سطح بیان ژن‌های IL-1β، TNF-α و IL-6 با استفاده از تکنیک Real-time PCR نسبی مورد بررسی قرار گرفت. تفاوت بیان ژن‌های TNF-α، IL-1β و IL-6 در گروه وابسته به فنتانیل در مقایسه با گروه کنترل سالم و گروه وابسته به فنتانیل با گاواژ فکالی‌باکتریوم در مقایسه با گروه وابسته به فنتانیل بدون گاواژ فکالی‌باکتریوم در شکل ۲ به نمایش گذاشته شده است. در مقایسه با گروه کنترل سالین، موش‌های وابسته به فنتانیل سطوح بالاتری از بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1β (P=۰/۰۱)، TNF-α (P=۰/۰۸۳) و IL-6 (P=۰/۱۷) را نشان دادند. گاواژ فکالی‌باکتریوم در موش‌های وابسته به فنتانیل در مقایسه با گاواژ این باکتری در گروه کنترل سالین باعث کاهش معنی‌داری در بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1β (P=۰/۰۱)، TNF-α (P=۰/۰۴۷) و IL-6 (P=۰/۰۲) شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-04-30]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.1.9]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.119]

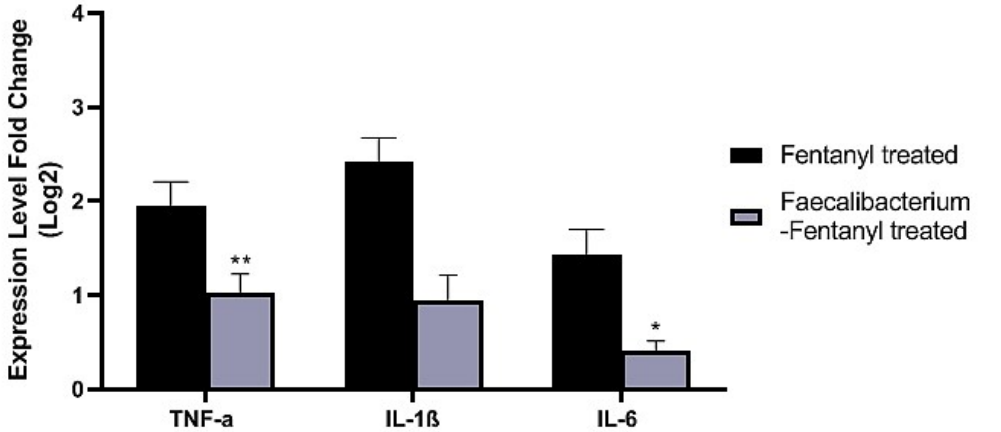
جدول ۳. مقادیر (Median±Interquartile Rang) باکتری‌های مقایسه شده در گروه‌های وابسته به فنتانیل و کنترل (همراه و بدون گاواژ فکالی‌باکتریوم)

باکتری	گروه وابسته به فنتانیل با گاواژ فکالی‌باکتریوم	گروه کنترل با گاواژ فکالی‌باکتریوم	گروه وابسته به فنتانیل بدون گاواژ فکالی‌باکتریوم	گروه کنترل بدون گاواژ فکالی‌باکتریوم	*P-value*
فکالی‌باکتریوم CFU** ($\times 10^5$)	۱۲۵۴۹۴/۴±۳۹۸۱/۷۲	۱۲۳۸/۹۷۲±۶۳/۰۹۵۷۳	۱۵۷۸/۵۸۳±۱۹۹/۵۲۶۲	۳۸۵۵/۱۸±۱۲۵۸/۹۲۵	۰/۱۸۷۴۴۳
لاکتوباسیلوس CFU** ($\times 10^3$)	۳۱۵۷۲/۶۶±۷۹۴۳/۲۸۲	۱۹۸۲/۹۵۹±۳۹۸/۱۰۷۲	۳۱۶۱/۴۰۷± ۱۰۰	۷۷۸۴/۷۹۳±۵۰۱/۱۸۷۲	۰/۳۵۰۸۷۸
کلستریدیوم CFU** ($\times 10^5$)	۱۹۹/۴۰۰۳± ۱۹/۹۵۲۶۲	۱۲۵۸۷/۶۷± ۶۳۰/۹۵۷۳	۳۱۶۲/۲۱۵± ۱۰۰	۲۵۰/۷۹۰۵± ۱۹/۹۵۳۶۵	۰/۳۰۸۵۶۲
باکتروئیدس CFU** ($\times 10^5$)	۷۸۹۳۱/۶۳± ۲۵۱/۸۸۶	۵۰۱/۱۷۴۶± ۲۹/۹۵۲۶۲	۳۱۵۷۲/۶۶± ۵۰۱/۱۸۷۲	۳۹۷/۹۸۱۳± ۱۵/۸۴۸۹۳	۰/۳۱۲۵۸۹

** Colony-forming unit



شکل ۱. فراوانی باکتری‌های مورد بررسی (فکالی‌باکتریوم، لاکتوباسیلوس، کلستریدیوم و باکتروئیدس) در گروه‌های وابسته به فنتانیل بدون گاواژ فکالی‌باکتریوم، وابسته به فنتانیل با گاواژ فکالی‌باکتریوم، کنترل بدون گاواژ فکالی‌باکتریوم و کنترل با گاواژ فکالی‌باکتریوم



شکل ۲. تفاوت بیان ژن‌های *TNF-α*، *IL-1β* و *IL-6* در گروه وابسته به فنتانیل در مقایسه با گروه کنترل سالم و گروه وابسته بـه فنتانیـل با گاواژ فکالی‌باکتریوم در مقایسه با گروه وابسته به فنتانیل بدون گاواژ فکالی‌باکتریوم؛ $P< ۰/۰۱$ =**.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-04-30]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.1.9]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.119]

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر تغییراتی در ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش و واکنش‌های التهابی در روده‌ها پس از سوءمصرف فنتانیل در مدل موش بزرگ آزمایشگاهی وابسته به فنتانیل در مقایسه با گروه کنترل را نشان داد. فراوانی بالاتر کلستریدیوم (P=۰/۶۹) و باکتروئیدس (P=۰/۰۴) و فراوانی کمتر فکالی‌باکتریوم (P=۰/۱۴۹) و لاکتوباسیلوس (P=۰/۴۴) در گروه وابسته به فنتانیل مشاهده شد. علاوه بر این، گاواژ فکالی‌باکتریوم در ارتباط با افزایش فراوانی فکالی‌باکتریوم (P=۰/۰۰۷۴) و لاکتوباسیلوس (P=۰/۱۶۵) در گروه وابسته به فنتانیل است. از طرفی، افزایش بیان سیتوکاین‌های التهابی به ویژه IL-1β (P=۰/۰۱)، TNF-α (P=۰/۰۸۳) و IL-6 (P=۰/۱۷) در گروه وابسته به فنتانیل، شواهد بیشتری از التهاب دستگاه گوارش در پاسخ به مواجهه با اپیوئیدها را فراهم می‌آورد. گاواژ فکالی‌باکتریوم به طور معنی داری بیان این سیتوکاین‌های التهابی (IL-1β (P=۰/۰۱)، TNF-α (P=۰/۰۴۷) و IL-6 (P=۰/۰۲)) را در گروه وابسته به فنتانیل کاهش داده است. این نتایج با مطالعات قبلی حیوانی و انسانی که تغییرات مشابهی در ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش و واکنش‌های التهابی پس از مصرف اپیوئیدها را نشان داده‌اند، هم‌راستا است (۲۳-۲۵). تغییرات مشاهده شده در ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش، به‌ویژه افزایش کلستریدیوم و باکتروئیدس و کاهش فکالی‌باکتریوم و لاکتوباسیلوس، می‌تواند به اختلال در پاسخ‌های سیستم ایمنی و فرآیندهای التهابی در دستگاه گوارش کمک کند (۲۶). در مقابل به نظر می‌رسد اصلاح ترکیب جمعیت میکروبیوتا در مدل موش وابسته به فنتانیل بسته به تجویز فکالی‌باکتریوم از طریق گاواژ تغییر می‌کند. در حالی که نتایج مشخصی از مطالعات در مورد این موضوع به تفصیل ذکر نشده است، ولی دیده شده است که فراوانی فکالی‌باکتریوم اثرات مفیدی بر سلامت دستگاه گوارش دارد و ممکن است با تعدیل میکروبیوتای دستگاه گوارش بر شدت وابستگی به مواد اوپیوئیدی تأثیر بگذارد (۲۷). بنابراین، در مدل موشی وابسته به فنتانیل، قابل قبول است که گاواژ فکالی‌باکتریوم می‌تواند منجر به افزایش فراوانی این ارگانیسم شود که به طور بالقوه برخی از اثرات منفی مرتبط با وابستگی به مواد اوپیوئیدی را کاهش می‌دهد.

گونه‌های فکالی‌باکتریوم و لاکتوباسیلوس، به‌عنوان تقویت‌کننده‌های سطح سلول‌های T کمکی و کاهش‌دهنده‌های التهاب شناخته شده‌اند (۲۸, ۲۹). لاکتوباسیلوس رامنوسوس به عنوان یک باکتری تولیدکننده بوتیرات، نقش مهمی در القای التهاب دارد (۳۰). بوتیرات، یک اسید چرب زنجیره کوتاه است که اثرات حفاظتی در برابر واکنش‌های التهابی دارد و برای سلامت دستگاه گوارش ضروری است (۳۱). افراد مبتلا به سوءمصرف اپیوئیدها سطوح پایین‌تری از فکالی‌باکتریوم را در ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش خود دارند که با افزایش التهاب در بدن مرتبط است (۳۲). این عدم تعادل در باکتری‌های دستگاه گوارش ممکن است به التهاب مزمن مشاهده شده در سوءمصرف فنتانیل کمک کند و منجر به عوارض مختلف سلامتی گردد. مطالعاتی نیز کاهش گونه‌های لاکتوباسیلوس را در سوءمصرف اپیوئیدها نشان داده‌اند (۹). لاکتوباسیلوس‌ها به خاطر خواص ضد التهابی و توانایی تنظیم پاسخ‌های سیستم ایمنی شناخته شده است (۳۳). بنابراین، کاهش فراوانی لاکتوباسیلوس در موارد سوءمصرف فنتانیل ممکن است، منجر به افزایش پاسخ‌های التهابی از طریق تنظیم تولید سیتوکین‌ها و حفظ یکپارچگی سد دستگاه گوارش شود. این دیسبیوز ممکن است عوارض منفی ناشی از سوءمصرف فنتانیل بر بدن را تشدید کند و اهمیت حفظ یک جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش سالم را در افراد با سابقه سوءمصرف مواد تأکید کند. گاواژ با فکالی‌باکتریوم مستقیماً این باکتری‌های مفید را وارد دستگاه گوارش می‌کند که منجر به افزایش جمعیت آن‌ها می‌شود (۳۴). به طور مشابه، فراوانی لاکتوباسیلوس در مدل موش وابسته به فنتانیل به دنبال گاواژ فکالی‌باکتریوم افزایش یافته است. این تغییرات به دلیل اثرات مثبت بالقوه پروبیوتیک‌هایی مانند فکالی‌باکتریوم بر میکروبیوتای دستگاه گوارش است که می‌تواند به طور غیرمستقیم از رشد سویه‌های مفید لاکتوباسیلوس حمایت کرده و سلامت دستگاه گوارش را در طول وابستگی به مواد افیونی بهبود بخشد.

در مقابل، فراوانی بیشتر کلستریدیوم در سوءمصرف‌کنندگان مواد اپیوئیدی به واکنش‌های التهابی افزایش‌یافته ناشی از تولید توکسین مرتبط شده است (۳۵). علاوه بر این، کلستریدیوم توانایی افزایش تکثیر سایر باکتری‌های مضر را نیز دارد که در نتیجه پاسخ‌های التهابی را تشدید می‌کند (۳۶). بنابراین، این روند می‌تواند به یک سیستم ایمنی نامتعادل و التهاب پایدار منجر شود که ممکن است، عوارض منفی ناشی از سوءمصرف فنتانیل بر بدن را تشدید کند. از طرفی، تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که فراوانی باکتروئیدس در افراد درگیر با سوءمصرف اپیوئید افزایش یافته است (۳۷). این باکتری خاص قادر به تولید توکسین‌هایی است که می‌تواند با

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-04-30]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.1.9]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.119]

فعال‌سازی مسیر NF-κB واکنش‌های التهابی را آغاز کند (۳۸). مسیر NF-κB نقش مهمی در تنظیم واکنش‌های سیستم ایمنی و التهابی دارد. بنابراین، ارتباط بین فراوانی باکتروئیدس و واکنش‌های التهابی در سوءمصرف فنتانیل می‌تواند به طور قابل توجهی به بروز عوارض مضر برای سلامتی منجر شود. از طرفی، می‌توان انتظار داشت که اثر گاواژ فکالی‌باکتریوم بر فراوانی کلستریدیوم و باکتروئیدس در مدل موش وابسته به فنتانیل منجر به کاهش جمعیت این ارگانیسم‌ها به دلیل مدولاسیون مثبت میکروبیوتای دستگاه گوارش شود. با این حال، پاسخ‌های فردی ممکن است بر اساس شرایط آزمایشی و ترکیب کلی میکروبیوتا متفاوت باشد (۳۹). تحقیقات بیشتری برای درک جامع‌تر و بهتر مکانیسم‌هایی که زیرساخت این ارتباطات را می‌سازند و ارزیابی مداخلات درمانی بالقوه برای تنظیم التهاب در موارد سوءمصرف فنتانیل ضروری است. به طور کلی، ارتباط بین ترکیب جمعیت میکروبیوتا و واکنش‌های التهابی، بر اهمیت حفظ تعادل سالم جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش برای سلامت کلی و عملکرد سیستم ایمنی در دستگاه گوارش تأکید می‌کند.

درک مکانیسم‌های دقیق از طریق تغییر در ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش که منجر به التهاب دستگاه گوارش پس از مصرف مواد اپیوئیدی می‌شود، می‌تواند بینش‌های جدیدی در پاتوژنز اختلالات گوارشی مرتبط با اپیوئیدها را ارائه دهد و راهکاری احتمالی برای استراتژی‌های درمانی نوآورانه برای مدیریت اعتیاد به اپیوئید باشد (۴۰). تحقیقات دیگری برای مطالعه مکانیسم‌های بنیادی که ترکیب جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش بر واکنش‌های التهابی در زمینه مصرف اپیوئیدها تأثیر می‌گذارد، با هدف اصلی طراحی اقدامات هدفمند برای کاهش مشکلات گوارشی ناشی از اپیوئیدها ضروری است. انجام مطالعاتی با ترکیبی از روش‌های مولکولی و ایمونولوژیکی و بررسی ترکیب بیشتری از جمعیت‌های میکروبیوتا در گروه‌های بزرگ‌تر حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند در جهت تایید نتایج کارآمدتر باشد. به طور کلی، مطالعه حاضر به دانش کنونی افزوده و تعامل پیچیده بین مصرف پروبیوتیک، سوءمصرف فنتانیل، تغییرات در ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش و التهاب دستگاه گوارش را برجسته می‌کند. این یافته‌ها به ضرورت توجه به تأثیر مصرف اپیوئیدها بر سلامت دستگاه گوارش و واکنش‌های ایمنی تأکید می‌کند، زیرا اختلالات در این حوزه‌ها ممکن است به آغاز التهاب سیستمیک در افراد وابسته به اپیوئید کمک کند. لازم است تحقیقات آتی به بررسی تأثیرات مستقیم فنتانیل بر جمعیت‌های خاص باکتریایی دستگاه گوارش و مسیرهای التهابی تمرکز کنند و همچنین استراتژی‌های بالقوه برای تنظیم میکروبیوتای دستگاه گوارش و پاسخ‌های سیستم ایمنی در زمینه اعتیاد به اپیوئیدها را بررسی کنند. با روشن کردن مکانیسم‌های زیرساختی که تغییرات در سلامت دستگاه گوارش ناشی از اپیوئیدها را پیش می‌برد، می‌توان رویکردهای متناسبی برای پیشگیری یا کاهش التهاب و در نتیجه عوارض گوارشی مرتبط با مصرف طولانی‌مدت اپیوئیدها را طراحی کرد. این استراتژی جامع، پتانسیل بهبود سلامت کلی و نتایج درمانی افراد در حال مبارزه با اعتیاد به اپیوئیدها را می‌تواند داشته باشد.

مطالعه حاضر بینش‌هایی درباره تعامل پیچیده بین مصرف پروبیوتیک فکالی‌باکتریوم، سوءمصرف فنتانیل، ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش و التهاب را ارائه می‌دهد. تغییرات مشاهده شده در میکروبیوتای دستگاه گوارش، به‌ویژه در سطح جنس‌های خاص باکتریایی مانند کلستریدیوم و باکتروئیدس، نشان‌دهنده یک ارتباط ممکن با واکنش‌های التهابی افزایش‌یافته در دستگاه گوارش متعاقب سوءمصرف مواد اوپیوئیدی است. استفاده از پروبیوتیک‌هایی مانند فکالی‌باکتریوم با ایجاد تعادل در جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌تواند به طور کارآمدی التهابات دستگاه گوارش و درنتیجه عوارض ناشی از سوءمصرف مواد اوپیوئیدی را کاهش دهد. تحقیقات بیشتری برای درک جامع مکانیسم‌های این ارتباطات و بررسی استراتژی‌های درمانی بالقوه با هدف بازگرداندن تعادل میکروبیوتای دستگاه گوارش در افراد وابسته به اپیوئیدها ضروری است. با مشخص کردن نقش میکروبیوتای دستگاه گوارش در التهاب ناشی از اپیوئیدها، امکان شناسایی اهداف جدید برای درمان و بهبود نتایج برای افرادی که درگیر اختلال مصرف اپیوئید هستند، وجود دارد. به طور کلی، نتایج این مطالعه به شواهد در حال گسترش از اهمیت سلامت دستگاه گوارش در زمینه اعتیاد به اپیوئیدها، افزوده شده و ضرورت ایجاد یک رویکرد جامع برای رسیدگی به مشکلات دستگاه گوارش در این گروه را تأکید می‌کند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-04-30]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.1.9]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.119]

REFERENCES

1. Stanley TH. The fentanyl story. J Pain 2014;15:1215-26.
2. Comer SD, Cahill CM. Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. Neurosci Biobehav Rev 2019;106:49-57.
3. Karunarathna I. Fentanyl: clinical applications and pharmacological considerations. Uva Clinical Lab. Retrieved from Fentanyl: clinical applications and pharmacological considerations, 2024. Available from: https://www.researchgate.net/profle/Indunil-Karunarathna/publication/380270478_Fentanyl_ Clinical_Applications_and_Pharmacological_Considerations/links/6633808d7091b94e93ea9108/Fentanyl-Clinical-Applications-and-Pharmacolo gical-Considerations.pdf.
4. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Key substance use and mental health indicators in the United States :results from the 2019 National Survey on Drug Use and Health. 2020. Available from: https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt29393/2019NSDUHFFRPDFWHTML/2019NSDUHFFR1PDFW090120.pdf
5. Han Y, Cao L, Yuan K, Shi J, Yan W, Lu L. Unique pharmacology, brain dysfunction, and therapeutic advancements for fentanyl misuse and abuse. Neurosci Bull 2022;38:1365-8.
6. Gold MS, Melker RJ, Dennis DM, Morey TE, Bajpai LK, Pomm R, et al. Fentanyl abuse and dependence: further evidence for second hand exposure hypothesis. J Addict Dis 2006;25:15-21
7. Towers EB, Setaro B, Lynch WJ. Sex-and dose-dependent differences in the development of an addiction-like phenotype following extended-access fentanyl self-administration. Front Pharmacol 2022;13:841873.
8. Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak Ł, Zawilska JB. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. Forensic Sci Int 2018;289:207-14.
9. Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Cardona D, Hone AJ, Molina-Torres G, Sánchez-Labraca N, et al. Opioid system influences gut-brain axis: dysbiosis and related alterations. Pharmacol Res 2020;159:104928.
10. Che T, Roth BL. Molecular basis of opioid receptor signaling. Cell 2023;186:5203-19.
11. García-Domínguez M. Enkephalins and pain modulation: mechanisms of action and therapeutic perspectives. Biomolecules 2024;14:926.
12. Jalodia R, Abu YF, Oppenheimer MR, Herlihy B, Meng J, Chupikova I, et al. Opioid use, gut dysbiosis, inflammation, and the nervous system. J Neuroimmune Pharmacol 2022:1-18.
13. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. World journal of gastroenterology: World J Gastroenterol 2015;21:8787-803.
14. McCallum G, Tropini C. The gut microbiota and its biogeography. Nat Rev Microbiol 2024;22:105-18.
15. Muchhala KH, Kallurkar PS, Kang M, Koseli E, Poklis JL, Xu Q, et al. The role of morphine-and fentanyl-induced impairment of intestinal epithelial antibacterial activity in dysbiosis and its impact on the microbiota-gut-brain axis. FASEB J 2024;38:e23603.
16. Wang F, Meng J, Zhang L, Johnson T, Chen C, Roy S. Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model. Sci Rep 2018;8:3596.
17. Szigethy E, Knisely M, Drossman D. Opioid misuse in gastroenterology and non-opioid management of abdominal pain. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15:168-80.
18. Tavares ALdF, Reginato A, Neves M, Pradal LdA, Leal TSdS, Ribeiro LdFC, et al. Analysis of wistar rats submitted to a gout model, treated with double cryotherapy protocol. Ther Hypothermia Temp Manag 2022;12:30-7.
19. Rêgo DdSB, Silva CS, Mello LEA, Leslie ATFS. Early life nociceptive stimulus and fentanyl exposure increase hippocampal neurogenesis and anxiety but do not affect spatial learning and memory. Front Neurosci 2022;16:988096.
20. Jones J, Reinke SN, Ali A, Palmer DJ, Christophersen CT. Fecal sample collection methods and time of day impact microbiome composition and short chain fatty acid concentrations. Sci Rep 2021;11:13964.
21. Karakaş EU, Pektaş AN, Şeyda B. Selection and Validation of Potential Reference Genes for Quantitative Real-Time PCR Analysis in Blaptica Dubia (Serville, 1838)(Blattidae, Blaberidae). Cumhuriyet Science Journal 2022; 43: 176-82.
22. Sayed IM, Inouye K, Das S, Alexander LC. Isolation of RNA from the Murine Colonic Tissue and qRT-PCR for Inflammatory Cytokines. Bio Protoc 2023;13:e4634.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-04-30]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.1.9]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.119]

23. Xie B, Wang Y, Lu Y, Wang M, Hui R, Yu H, et al. A novel intervention of molecular hydrogen on the unbalance of the gut microbiome in opioid addiction: Experimental and human studies. Biomed Pharmacother 2024;178:117273.

24. He Q, Zhang Y, Ma Y, Deng X, Zhang H, Zhang Y, et al. Lactobacillus Rhamnosus Reshapes Gut Microbes and Modulates L-kynurenine Metabolism to Decrease Susceptibility to Heroin Addiction in Mice. Research Square [Preprint] 2024.

25. Wang H, Luo J, Chen X, Hu H, Li S, Zhang Y, et al. Clinical observation of the effects of oral opioid on inflammatory cytokines and gut microbiota in patients with moderate to severe cancer pain: a Retrospective Cohort Study. Pain Ther 2022;11:667-81.

26. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: an overview. Int J Environ Res Public Health 2020;17:7618.

27. Thomas KR, Watt J, Wu CMJ, Akinrinoye A, Amjad S, Colvin L, et al. Pain and opioid-induced gut microbial dysbiosis. Biomedicines 2022;10:1815.

28. Mohebali N, Weigel M, Hain T, Sütel M, Bull J, Kreikemeyer B, et al. Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides faecis and Roseburia intestinalis attenuate clinical symptoms of experimental colitis by regulating Treg/Th17 cell balance and intestinal barrier integrity. Biomed Pharmacother 2023;167:115568.

29. Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, Di Luccia B, Ahern PP, Merriman J, et al. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4+ CD8αα+ T cells. Science 2017;357:806-10.

30. Jhun J, Cho K-H, Lee D-H, Kwon JY, Woo JS, Kim J ,et al. Oral administration of Lactobacillus rhamnosus ameliorates the progression of osteoarthritis by inhibiting joint pain and inflammation. Cells 2021;10:1057.

31. Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, et al. Butyrate: a double-edged sword for health? Adv Nutr 2018;9:21-9.

32. Leylabadlo HE, Ghotaslou R, Feizabadi MM, Farajnia S, Moaddab SY, Ganbarov K, et al. The critical role of Faecalibacterium prausnitzii in human health: An overview. Microb Pathog 2020;149:104344.

33. Oh NS, Joung JY, Lee JY, Kim Y. Probiotic and anti-inflammatory potential of Lactobacillus rhamnosus 4B15 and Lactobacillus gasseri 4M13 isolated from infant feces. PloS One 2018;13:e0192021.

34. Hu W, Gao W, Liu Z, Fang Z, Wang H, Zhao J ,et al. Specific strains of faecalibacterium prausnitzii ameliorate nonalcoholic fatty liver disease in mice in association with gut microbiota regulation. Nutrients 2022;14:2945.

35. Ma Y, Sannino D, Linden JR, Haigh S, Zhao B, Grigg JB, et al. Epsilon toxin–producing Clostridium perfringens colonize the multiple sclerosis gut microbiome overcoming CNS immune privilege. J Clin Invest 2023;133: e163239.

36. Cao W, Zheng C, Xu X, Jin R, Huang F, Shi M, et al. Clostridium butyricum potentially improves inflammation and immunity through alteration of the microbiota and metabolism of gastric cancer patients after gastrectomy. Front Immunol 2022;13:1076245.

37. Zádori ZS, Király K, Al-Khrasani M, Gyires K. Interactions between NSAIDs, opioids and the gut microbiota-future perspectives in the management of inflammation and pain. Pharmacol Ther 2023;241:108327.

38. Lee C-G, Hwang S, Gwon S-Y, Park C, Jo M, Hong J-E, et al. Bacteroides fragilis toxin induces intestinal epithelial cell secretion of interleukin-8 by the e-Cadherin/β-Catenin/NF-κB dependent pathway. Biomedicines 2022;10:827.

39. Boyko N, Costigliola V, Golubnitschaja O. Microbiome in the Framework of Predictive, Preventive and Personalised Medicine. In: Boyko N, Golubnitschaja O, eds. Microbiome in 3P Medicine Strategies. Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine. Berline: Springer; 2023. p.1-8.

40. Ren M, Lotfipour S. The role of the gut microbiome in opioid use. Behav Pharmacol 2020;31:113-21.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-04-30]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.1.9]

[DOI: 10.61186/iau.35.2.119]