



## اثر آنتی اکسیدانی مصرف پروبیوتیک در دوره بارداری و شیردهی توسط مادر و سپس فرزندان، در مدل استرس حاد موش‌های ماده بالغ نژاد Balb/c

عبدالعزیز کاظم الوالی: دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه زیست شناسی، واحد اراک، دانشگاه آزاد اسلامی، اراک، ایران، حمیدرضا مهاجرانی: استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فناوری های کوانتومی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران، و مرکز تحقیقات علوم اعصاب کاربردی، واحد اراک، دانشگاه آزاد اسلامی، اراک، ایران (\*نویسنده مسئول) mohajeranihr@gmail.com کیومرث امینی: دانشیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد ساوه، دانشگاه آزاد اسلامی ساوه، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

پروبیوتیک،  
آنتی اکسیدان،  
استرس حاد،  
موش نژاد BALB/C

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۰۶

تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۰۱/۱۴

**زمینه و هدف:** با در نظر داشتن اینکه استرس روانی و استرس اکسیداتیو اثرات تشدیدکننده متقابل بر یکدیگر دارند، هدف این تحقیق، تعیین اثر مصرف پروبیوتیک در دوران بارداری و شیردهی توسط مادر و سپس فرزندان ماده، بر استرس اکسیداتیو ناشی از استرس روانی بود.

**روش کار:** مطالعه‌ای تجربی و مداخله‌ای طراحی شد؛ به طوری که شش گروه از موش‌های فرزند ماده از نظر آنتی اکسیدان تام سرم با هم مقایسه شدند. گروه Intact هیچ گونه استرس و درمان با پروبیوتیک دریافت نکردند، باقی گروه‌ها در روز اول هفته نهم پس از تولد، به مدت یک ساعت استرس شوک الکتریکی به پا دریافت کردند، با این تفاوت که در گروه کنترل، پروبیوتیکی دریافت نکردند. گروه تیمار ۱: هم مادران در دوران بارداری و شیردهی و هم فرزندان آن‌ها پس از گرفته شدن از شیر مادر به مدت ۳ هفته پروبیوتیک دریافت کردند. در گروه تیمار ۲: فقط مادران، پروبیوتیک دریافت کردند. برای گروه‌های Sham ۱ و Sham ۲: مشابه گروه‌های تیمار ۱ و ۲ عمل شد، ولی به جای پروبیوتیک، حلال آن را دریافت کردند. دو ساعت پس از پایان شوک، موش‌ها بیهوش و قربانی شده و از قلبشان خون‌گیری و سرم تهیه شد. برای سنجش میزان آنتی اکسیدان سرم خون از تکنیک FRAP (Fluorescence recovery after photobleaching) استفاده شد. برای مقایسه بین گروه‌ها، از آزمون One way ANOVA استفاده شد.

**یافته‌ها:** کاهش آنتی اکسیدان تام سرم برائسترس، با مصرف پروبیوتیک توسط مادران و فرزندان، جبران شد و این اثر جبرانی در گروهی که تنها مادران در دوران بارداری و شیردهی پروبیوتیک مصرف کرده بودند، بارزتر بود.

**نتیجه‌گیری:** مصرف پروبیوتیک در دوران بارداری و شیردهی توسط مادر، و نیز پس از شیرخوارگی توسط فرزند، باعث افزایش میزان آنتی اکسیدان تام سرم در فرزندان تحت استرس، شده است.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Kazem Alvali A, Mohajerani H, Amini K. Antioxidant Effect of Probiotic Use During Pregnancy and Lactation by Mother and then Offspring in the Model of Acute Stress in Adult Female Balb/c mice. Razi J Med Sci. 2024(2 Apr);31.1.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

## Antioxidant Effect of Probiotic Use During Pregnancy and Lactation by Mother and then Offspring in the Model of Acute Stress in Adult Female Balb/c mice

**Abdolaziz Kazem Alvali:** PhD Student, Department of Biology, Arak Branch, Islamic Azad University, Arak, Iran

**Hamidreza MOhajerani:** Assistant Professor, Research, Design and Manufacture of Quantum Systems, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran, & Applied Neuroscience Center, Arak Branch, Islamic Azad University, Arak, Iran (\* Corresponding Author) mohajeranihr@gmail.com

**Kiomars Amini:** Associate Professor, Department of Microbiology, Faculty of Science, Saveh Branch, Islamic Azad University, Saveh, Iran

### Abstract

**Background & Aims:** A number of clinical studies have shown that probiotics affect mental health and brain function by acting through the intestinal and brain axes. Therefore, intestinal microbiota can be an important target for the effect of probiotics on anxiety behavior that has been considered in this study. Evidence gathered in recent years has shown that gastrointestinal disorders are associated with mental illnesses such as depression and anxiety. Some influential traits such as intestinal microbiota composition, hormones, and epigenetic traits are influenced by host age, environment, genetic traits, and sex. Both males and females have similar patterns in terms of nutritional demand and intestinal microbiome content. This means that there is instability and changes in the gut microbiota over the course of a lifetime that may be related to a specific age and disease of a sex. In addition, a comparison of the number of intestinal microbiota at different stages of development (meaning from birth to old age) has been shown. Brain development during pregnancy is affected by the mother's experience and exposure to stress. Maternal prenatal stress alters brain development and increases the risk of neuropsychiatric disorders. Multiple levels of pregnancy stress mechanisms (brain, placenta, and maternal physiology) and their association with cellular stress mechanisms can have dangerous consequences for the child during puberty. The factors of heat shock and oxidative stress are closely related and converge with inflammation, hormones and cell growth, which are considered as the basis of pregnancy stress risk. Growing evidence suggests that cellular stress mechanisms are involved in neuropsychiatric disorders related to gestational stress, including emotional disorders, schizophrenia, and psychiatric disorders as the child matures. Heat shock and oxidative stress factors are also associated with mechanisms involved in other types of pregnancy stress, including exposure to external factors such as environmental toxins and internal disorders such as preeclampsia. An integrated understanding of growth neurobiology with these cellular and physiological mechanisms is essential to reduce risks and promote healthy brain growth (1). Sterile microorganism-free mice differed from normal mice in their response to central nerve chemistry stress and the reduction in anxiety response (2).

Such information suggests that the specific regulation of gastric microbiota may be a useful strategy for stress-related disorders and for modulating the co-morbidities of intestinal disorders such as irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease (3).

Stress-related disorders can also alter the intestinal barrier and cause intestinal leakage, which can lead to a microbiota-induced pro-inflammatory reaction by transferring some bacterial products from the intestine (4). For example, lipopolysaccharide (LPS) produced by intestinal bacteria can increase immune responses in depressed people (5). Epidemiological studies have shown that some groups of antibiotics, such as fluoroquinolones, are associated with depression and anxiety (6).

Probiotics are specific microorganisms, which are used in certain numbers and improve a person's health. Studies have shown that these products can increase the existing immunity and reduce the risk of various diseases. These products reduce blood cholesterol and have

### Keywords

Probiotics,  
Antioxidant,  
Acute stress,  
BALB / C mice

Received: 28/10/2023

Published: 02/04/2024

anti-tumor activity (7).

In this study, the effect of probiotic use by female mice during pregnancy and lactation on anxiety behavior in the acute stress model of next-generation adult female BALB / C mice was examined to determine whether probiotic use could reduce oxidative stress from acute stress or not.

**Methods:** The present study was performed experimentally, interventional, and as a case-control study. For this purpose, 20 adult mice were prepared. The prepared mice consisted of 5 males and 15 females that were kept in 5 cages by placing 1: F, 3: M in each cage and numbering on each cage. The rats were compromised for two weeks, during which time the animals were given free food. The animals mated to get the next generation. The next stage of pregnancy is the mouse, which lasted for three weeks. In both treatment groups, the mother was given probiotics from the beginning of pregnancy to the end of lactation. In the Pro-dam treatment group, offspring whose mothers were treated with probiotics were exposed to foot shock, but in the Pro-Dam-off treatment group, in addition to mothers, their offspring were treated with probiotics after weaning and in were exposed to foot shock stress. From female offspring, 36 female mice were randomly selected. (6 mice in each group) Therefore, the offspring were randomly divided into 6 groups: Intact, Control, Sham-Dam-off, Sham dam Pro-Dam-off, and Pro-Dam for the next experiments. Electric foot shocks of 0.6 mA were applied for 1 second with an interval of 30 seconds for 1 hour. Two hours after the end of the above protocol, the mice were anesthetized and sacrificed and blood and serum were prepared from their hearts. Is the use of the spectroscopy technique. For this purpose, a ready-made kit purchased from Navand salamat Company (46 pieces) was used. Statistical analysis was performed using Graph Pad software. One way ANOVA test was used for comparison between groups, in case of normal distribution of data

Consumption of probiotics during pregnancy and lactation may alter the microbial flora of the mother's gut and increase the population of beneficial bacteria such as Lactobacillus and Bifidobacteria, which also affects the antioxidant system of children and increases their total serum antioxidant levels.

**Results:** Comparison of total serum antioxidant levels in control and Intact groups. Stress due to electric shock to the foot has reduced this capacity in the control group compared to the Intact group. Comparing the level of total serum antioxidants between the group of mothers who took probiotics and the control group shows a significant increase. Also compared to the sham-dam group, probiotic consumption was able to raise this total serum antioxidant to a higher level. The pro-dam-off group also significantly increased this parameter compared to the control group and not with its solvent.

**Conclusion:** Because probiotics during pregnancy and lactation alter the microbial flora of the mother's gut and increase the population of beneficial bacteria such as Lactobacillus and Bifidobacteria, this effect may also affect the baby's antioxidant system and increase total antioxidant levels and has also increased the level of total serum antioxidants in offspring.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Kazem Alvali A, Mohajerani H, Amini K. Antioxidant Effect of Probiotic Use During Pregnancy and Lactation by Mother and then Offspring in the Model of Acute Stress in Adult Female Balb/c mice. Razi J Med Sci. 2024(2 Apr);31.1.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

## مقدمه

رشد مغز در دوران بارداری تحت تأثیر تجربه و قرار گرفتن مادر در معرض استرس قرار می‌گیرد. استرس روانی مادر قبل از تولد رشد مغز را تغییر می‌دهد و منجر به افزایش خطر ابتلا به اختلالات عصبی-روانی می‌شود. سطوح متعدد مکانیسم‌های استرس دوران بارداری (مغز، جفت، و فیزیولوژی مادر) و تلاقی آن‌ها با مکانیسم‌های استرس سلولی می‌تواند پیامدهای خطرناکی را در دوران بلوغ برای فرزند ایجاد کند (۱).

مشخص گردیده است که عدم حضور و یا تغییر میکروفلور روده در موش‌ها نیز می‌تواند پاسخ محور هیپوتالاموس، هیپوفیز - آدرنال (Hypothalamic-pituitary-adrenal-HPA) و متعاقب آن، پاسخ اضطرابی به استرس و نیز در سطح سلولی میزان استرس اکسیداتیو را افزایش دهد (۲).

چنین اطلاعاتی این موضوع جالب را ارائه می‌دهند که تنظیم خاص میکروبیوتا ممکن است استراتژی مفیدی برای درمان اختلالات مبتنی بر تنش و برای تعدیل جنبه‌های هم‌ابتلایی اختلالات روده ای نظیر سندروم روده‌ای تحریک پذیر و بیماری ورم روده باشد (۳).

اختلالات مربوط به استرس همچنین می‌تواند سد روده ای را تغییر داده و باعث نشت روده شود که می‌تواند از طریق انتقال برخی محصولات باکتریایی از روده به یک واکنش پیش التهابی ناشی از میکروبیوتا منجر شود (۴). به عنوان مثال، لیپوپلی ساکارید (Lipopolysaccharide-LPS) تولید شده توسط باکتری‌های روده می‌تواند پاسخ‌های ایمنی را در افراد افسرده افزایش دهد (۵). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که برخی از گروه‌های آنتی - بیوتیک مانند فلوروکینولون‌ها با ایجاد افسردگی و اضطراب مرتبط هستند (۶).

پروبیوتیک‌ها، میکروارگانیسم‌هایی مشخصی هستند که به تعداد معین مورد استفاده قرار گرفته و سبب بهبود سلامت فرد می‌شوند (۷و۸). مطالعات بر روی حیوانات نشان داده که باکتری‌های پروبیوتیک می‌توانند در تعدیل سیستم ایمنی، واکنش نوراندوکرینی و نوروشیمیایی در طی استرس نقش داشته باشند (۹و۱۰). در حالی که مکانیسم‌ها مشخص نیست، برخی

پروبیوتیک‌ها دارای پتانسیل پایین آوردن سطح افزایش یافته سیتوکین‌ها و کاهش تنش اکسایشی (استرس اکسیداتیو) و بهبود سطح تغذیه می‌باشند (۱۱). ضرورت تحقیق حاضر، تعیین نقش استرس روانی در تنش اکسایشی دوران بلوغ از یک طرف، و مصرف پروبیوتیک توسط مادر و فرزندان در کاهش این تنش از طرف دیگر می‌باشد. سوال اصلی تحقیق حاضر این است که تأثیر آنتی اکسیدانی مصرف پروبیوتیک در دوره بارداری و شیردهی توسط مادر و سپس فرزندان ماده متعاقب استرس حاد روانی چیست؟

## روش کار

مطالعه حاضر به صورت تجربی، مداخله ای و به صورت مورد، شاهدهی انجام شد. برای این کار ۲۰ سر موش بالغ با وزن بین ۲۵ تا ۳۰ گرم تهیه شدند. موش‌های تهیه شده شامل ۵ نر و ۱۵ ماده بودند که در ۵ قفس نگهداری شدند؛ بدین صورت که در هر قفس ۱ M:۳،F قرار داده شدند. موش‌ها به مدت دو هفته سازش داده شدند و در این مدت غذا به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داده شد. حیوانات جفت گیری کردند، تا نسل بعد به دست آید. مرحله‌ی بعد بارداری موش بود که به مدت سه هفته به طول انجامید. در دو گروه تیمار، از ابتدای بارداری تا پایان دوران شیردهی همچنان به مادر پروبیوتیک داده شد. پروبیوتیک‌ها قبلاً توسط شرکت تولید کننده به غلظت مورد نظر یعنی  $10^{11}$  CFU تهیه شدند و شکل مورد استفاده آن‌ها پودر لیوفیلیزه بود به طوری که پری بیوتیک همراه با آن‌ها شامل مالت و دکستروز در اختیار تحقیق حاضر قرار گرفت. برای گاوژ کردن پروبیوتیک ابتدا به میزان یک گرم از آن با ترازو اندازه گیری شد و سپس در ۳ میلی لیتر محلول PBS به عنوان حلال حل شد. سپس طبق زمان بندی، یعنی قبل از ساعت ۱۸ هر روز گاوژ در گروه درمان انجام شد. میزانی از PBS که در گروه‌های Sham داده شد دقیقاً همان حجمی بود که در گروه‌های درمان مورد استفاده قرار گرفت (۹).

در گروه تیمار Pro-dam فرزندان در معرض شوک پا قرار گرفتند که مادرانشان توسط پروبیوتیک‌ها درمان شده بودند ولی در گروه تیمار Pro-Dam-off، علاوه بر مادران، فرزندان آن‌ها پس از گرفته شدن از شیرمادر

**جدول ۱- گروه‌های مورد استفاده در مطالعه و شرایط انجام آزمایش در هر یک از گروه‌ها**

شماره	گروه‌ها	استرس شوک به پا	PBS	پروبیوتیک
۱	Intact	—	—	—
۲	Control	روز اول هفته نهم پس از تولد	—	—
۳	Sham-Dam	روز اول هفته نهم پس از تولد	مادر در دوران بارداری (۳ هفته) و شیردهی (۳ هفته)	—
۴	Sham-Dam-off	روز اول هفته نهم پس از تولد	مادر در دوران بارداری (۳ هفته) و شیردهی (۳ هفته) فرزندان پس از از شیر گرفتن تا بلوغ (۳ هفته)	—
۵	Pro-Dam	روز اول هفته نهم پس از تولد	—	مادر در دوران بارداری (۳ هفته) و شیردهی (۳ هفته)
۶	Pro-Dam-off	روز اول هفته نهم پس از تولد	—	مادر در دوران بارداری (۳ هفته) و شیردهی (۳ هفته) فرزندان پس از از شیر گرفتن تا بلوغ (۳ هفته)

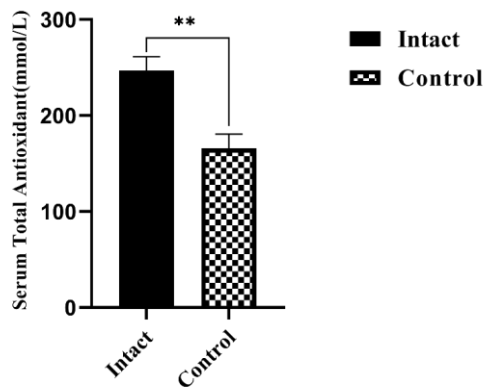
گروه فرزندان Intact: بدون هیچ گونه درمانی کنترل فرزندان دریافت کننده استرس شوک پا؛ Sham-Dam: فرزندان که در معرض شوک پا بودند و مادرانشان توسط PBS (حلال پروبیوتیک) درمان شدند؛ Pro-dam: فرزندان که در معرض شوک پا قرار گرفتند و مادرانشان توسط پروبیوتیک‌ها درمان شدند؛ Sham-Dam-off: گروهی که مادران در دوران بارداری و شیردهی و فرزندان آن‌ها پس از گرفته شدن از شیرمادر، توسط PBS تحت درمان قرار گرفته و در معرض استرس شوک پا قرار گرفتند؛ Pro-Dam-off: مادران در دوران بارداری و شیردهی و فرزندان آن‌ها پس از گرفته شدن از شیرمادر تحت درمان با پروبیوتیک قرار گرفته و در معرض استرس شوک پا قرار گرفتند.

میزان آنتی اکسیدان سرم خون از تکنیک FRAP (Fluorescence recovery after photobleaching) استفاده شد که مبنای آن احیای اجزای آنتی اکسیدانی و تغییر رنگ آن‌ها و سپس سنجش غلظت آنتی اکسیدان‌های سرم با استفاده از تکنیک طیف سنجی می‌باشد. برای این تکنیک از کیت آماده‌ی خریداری شده از شرکت نوندسلامت (۴۶ تایی) استفاده شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار Graph Pad صورت گرفت. سپس برای مقایسه بین گروه‌ها، در صورت توزیع نرمال داده‌ها از آزمون One way ANOVA استفاده شده و حداقل سطح معنی داری اختلاف‌ها، به همراه خطای استاندارد میانگین (Mean±SEM) از نظر آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

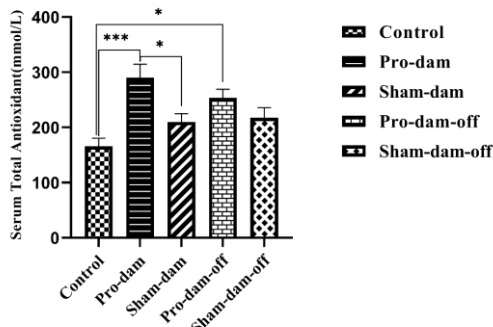
### یافته‌ها

مقایسه میزان آنتی اکسیدان تام سرم در گروه‌های مختلف آزمایشی نشان داد که استرس ناشی از شوک الکتریکی به پا، موجب کاهش این پارامتر در گروه کنترل در مقایسه با گروه Intact ( $p < 0/01$ ) شده است (نمودار ۱).  
میزان آنتی اکسیدان تام سرم در گروهی که فقط

تحت درمان با پروبیوتیک قرار گرفته و در معرض استرس شوک پا قرار گرفتند. از میان فرزندان متولد شده به صورت تصادفی ۳۶ سرموش ماده انتخاب گردیدند (در هر گروه ۶ سر). بنابراین فرزندان برای آزمایش‌های بعدی به طور تصادفی در ۶ گروه Intact، Control، Sham-Dam-off، Sham dam، Pro-Dam-off تقسیم بندی شدند (جدول ۱). به هر گروه مطابق داده‌هایی که در جدول آورده شده استرس یا شوک، و باکتری‌های پروبیوتیک داده شد. از بین پروبیوتیک‌ها، سویه‌های باکتریایی انتخاب شدند که براساس مطالعات قبلی بیشترین اثر را بر افزایش سویه‌های مفید میکروفلور روده و کاهش سویه‌های مضر داشته‌اند. در نتیجه سویه‌هایی از پروبیوتیک که عمدتاً از جنس بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس بودند، انتخاب و برای انجام آزمایش مخلوطی از این سویه‌ها به عنوان پروبیوتیک به موش‌ها گاوژاژ شد (۹).  
استرس شوک‌های الکتریکی پا با شدت ۰/۶ میلی آمپر با مدت زمان ۱ ثانیه با فاصله بین شوک ۳۰ ثانیه به مدت ۱ ساعت اعمال شد (۱۲). دو ساعت پس از پایان پروتکل فوق، موش‌ها بیهوش و قربانی شده و از قلبشان خونگیری و سرم تهیه شد. برای سنجش



**نمودار ۱-** مقایسه میزان آنتی اکسیدان تام سرم در گروه کنترل و Intact. استرس ناشی از شوک الکتریکی به پا، موجب کاهش آنتی اکسیدان تام سرم در گروه کنترل، در مقایسه با گروه Intact ( $p < 0.01$ ) شده است.



**نمودار ۲-** مقایسه میزان آنتی اکسیدان تام سرم بین گروه مادرنی که پروبیوتیک مصرف کرده اند و گروه کنترل نشان دهنده افزایش معنی دار آن است ( $p < 0.001$ ). همچنین در مقایسه با گروه Sham-dam، مصرف پروبیوتیک توانسته این آنتی اکسیدان تام سرم را به سطح بالاتری برساند ( $p < 0.05$ ). گروه Pro-dam-off نیز باعث افزایش معنی دار این پارامتر در مقایسه با گروه کنترل و نه با حلال خود، شده است.

اسیدوفیلوس و کازئی باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، گلوکوتایون پراکسیداز، کاتالاز و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی و کاهش میزان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی یعنی مالون دی آلدئید در موش‌های دیابتیک، در مقایسه با موش‌های گروه کنترل شد (۱۴). در رابطه با تغییرات پراکسیداسیون لیپیدی و فعالیت آنزیم آنتی اکسیدانی در گلبول‌های قرمز بیماران دیابتی گزارش‌های متناقضی مطرح می‌باشد (۱۵ و ۱۶).

برخی از این متابولیت‌های محلول (پست بیوتیک‌ها) که توسط باکتری‌های زنده ترشح می‌شوند، حاوی

مادران پروبیوتیک مصرف کرده بودند (هم در دوران بارداری و هم شیردهی) به قدری افزایش پیدا کرد که نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری نشان داد ( $p < 0.01$ ). در حالی که حلال پروبیوتیک (گروه های sham) در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معناداری در میزان آنتی اکسیدان تام سرم ایجاد نکرد ( $p > 0.05$ ). از طرفی مقایسه میزان آنتی اکسیدان تام سرم بین گروه مادرنی که پروبیوتیک مصرف کرده اند و گروه sham-dam، نشان دهنده آن است که مصرف پروبیوتیک توانسته میزان این آنتی اکسیدان تام سرم را به سطح بالاتری در مقایسه با گروه sham-dam برساند (نمودار ۲).

بر اساس یافته‌های نشان داده شده در این نمودار، میزان آنتی اکسیدان تام سرم در گروهی که علاوه بر مادران، فرزندان هم پروبیوتیک مصرف کرده بودند در مقایسه با گروه control اختلاف معنادار داشت ( $p < 0.05$ ) ولی تفاوتی از این نظر با گروه sham-dam-off نداشت ( $p > 0.05$ ).

## بحث

در مطالعه حاضر القای شوک الکتریکی حاد به پادر گروه کنترل، میزان آنتی اکسیدان تام سرم را در مقایسه با گروه Intact دچار کاهش معناداری کرد که البته این میزان با مصرف پروبیوتیک توسط مادران و فرزندان دچار افزایش قابل توجهی شده و این اثر در گروهی که تنها مادران در دوران بارداری و شیردهی پروبیوتیک مصرف کرده بودند، بارزتر بود.

نتایج برخی مطالعات، موید یافته‌های تحقیق حاضر است. از جمله در تحقیق اجتاهد و همکاران تجویز لاکتوباسیلوس‌های اسیدوفیلوس و کازئی باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، گلوکوتایون پراکسیداز، کاتالاز و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی و کاهش میزان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی یعنی مالون دی آلدئید در موش‌های دیابتیک در مقایسه با موش‌های گروه کنترل شد (۱۳).

مدل تحقیق حاضر، احتمالاً از نظر فعال شدن مسیر HPA و افزایش بیش از حد گلوکز خون بر اثر ترشح کورتیزول ناشی از استرس، شبیه بیماری دیابت می‌باشد. در بررسی‌های مشابهی تجویز لاکتوباسیلوس‌های

داده اند. باکتری‌های پروبیوتیک موجود در محصولات تخمیری می‌تواند اثرات سلامت بخش ویژه‌ای از جمله خاصیت آنتی اکسیدانی و کاهندگی کلسترول داشته باشد (۱۷). پیشنهاد شده است که باکتری‌های پروبیوتیک قادر به تولید آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در محل مناسب در روده، بیماری‌های ناشی از استرس اکسیداتیو را کاهش دهند (۱۹). افزایش تولید پروبیوتیک مورد استفاده در این پژوهش نیز احتمالاً از طریق مسیرهای یاد شده با کاهش سطح آنزیم‌های اکسیدانی باعث کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از آن شده است. کاهش سطح آنزیم‌های اکسیدانی خون باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدی شده، سطح مالون دی‌آلدئید پلازما را پایین می‌آورد و از این طریق باعث افزایش ظرفیت تام آنتی اکسیدانی می‌گردد (۲۰). با توجه به نتایج مطالعه حاضر می‌توان احتمال داد که مصرف پروبیوتیک باعث بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو، از طریق مسیرهای احتمالی آنزیمی و غیر آنزیمی شده است که در مجموع نشان دهنده مکانیسم‌های ایمنی و عصبی مرتبط با کاهش استرس اکسیداتیو توسط پروبیوتیک‌ها می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر، می‌تواند در طراحی و به کار بردن داروها و مکمل‌های غذایی فراسودمند برای مادر و کودک جهت حل مشکلات و پیامدهای اکسیدانی ناشی از استرس روانی به ویژه در دوران بلوغ فرزندان، به کار بسته شود.

در این تحقیق برای انجام آزمایش‌ها از موش‌های نژاد BALB/C استفاده شد. در این راستا تهیه‌ی موش‌های والد با مشکلات، صرف وقت و هزینه‌ی بالا همراه بود. همچنین در مطالعات تجربی، تامین محیط آزمایشگاهی مناسب، از مهم‌ترین اولویت‌هاست. در این راستا، برای تجهیز محیط مناسب جهت اجرای تحقیق، از جمله تنظیم نور، درجه حرارت و تهیه‌ی غذا محدودیت‌هایی باید برطرف می‌شد که مستلزم طولانی شدن زمان تحقیق و صرف هزینه‌های بیشتر شد.

از آنجا که مصرف پروبیوتیک در دوران بارداری و شیردهی موجب تغییر فلور میکروبی روده‌ی مادر شده

مولکول‌های مختلف دخیل در سیگنالینگ هستند و دارای فعالیت‌های زیستی مانند ضدالتهابی، تعدیل سیستم ایمنی، پیشگیری از چاقی، تعدیل فشارخون، کاهندگی کلسترول سرم، متوقف ساختن تکثیر سلولی، آنتی اکسیدانی و ضدسرطانی بوده و نقش اساسی و بالینی پروبیوتیک‌ها را ایفا می‌کنند (۱۷).

پروبیوتیک‌ها از طریق تولید متابولیت‌های آنتی‌اکسیدانی، توانایی تنظیم فعالیت آنتی اکسیدان‌های میزبان را دارند که مکانیسم آن می‌تواند افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در میزبان و تنظیم برخی مسیرهای سیگنالینگ از طریق کاهش فعالیت آنزیم‌های تولیدکننده رادیکال‌های آزاد باشد (۱۸).

کالینز و همکاران نشان دادند که با استفاده از پیوند جمعیت میکروبی مدفوع می‌توان خصوصیات رفتاری را در بین نژادهای موش منتقل کرد. به گونه‌ای که انتقال جمعیت میکروبی مدفوع از یک موش مضطرب به یک موش عاری از میکروب (Mice free-germ) باعث می‌شود موش عاری از میکروب نیز دارای فنوتیپی مضطرب شود. این در حالی است که اگر پیوند جمعیت میکروبی مدفوع از یک موش غیرمضطرب و آرام باشد، شاهد بروز فنوتیپ غیرمضطرب در موش عاری از میکروب خواهیم بود (۱۹).

دستکاری روده با پروبیوتیک‌ها در طول بلوغ در موش‌های CD1 بیان mRNA سیتوکاین‌های مرکزی را در هیپوتالاموس، هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی (Prefrontal cortex-PFC) کاهش داد و از تغییرات ناشی از LPS در میکروبیوتای روده جلوگیری کرد (۲۰) و بالاخره نشان داده شده است که پروبیوتیک‌ها فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را تقویت می‌کنند و با اثر آنتی اکسیدانی خود، باعث بهبود علائم شناختی و عاطفی می‌شوند (۲۱).

از سوی دیگر، مصرف کفیر ممکن است ترکیب جمعیت میکروبی روده را از طریق مهار مستقیم پاتوژن‌ها تغییر دهد؛ به طوری که اجازه چسبیدن پاتوژن‌ها به دیواره روده را ندهد. خاصیت درمانی و فعالیت ضدالتهابی کفیر در موش پس از ۷ روز درمان با کفیر مشاهده شده است (۲۲) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. با گسترش تحقیقات در زمینه محصولات لبنی پروبیوتیک محققان مختلفی گزارش

antibiotic-induced dysbiosis. *Life*. 2021 Aug;11(8):764.

9. Smith CJ, Emge JR, Berzins K, Lung L, Khamishon R, Shah P, et al. Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Oct 15;307(8):G793-802.

10. Denver RJ. Structural and functional evolution of vertebrate neuroendocrine stress systems. *Ann New York Acad Sci*. 2009;1163(1):1-16.

11. Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: a systematic review. *J Neurogastroenterol Motility*. 2016 Oct;22(4):589.

12. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015 Jan 15;277:32-48.

13. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2012 May 1;28(5):539-43.

14. Chen P, Zhang Q, Dang H, Liu X, Tian F, Zhao J, et al. Antidiabetic effect of *Lactobacillus casei* CCFM0412 on mice with type 2 diabetes induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Nutrition*. 2014 Sep 1;30(9):1061-8.

15. Settanni CR, Ianiro G, Bibbò S, Cammarota G, Gasbarrini A. Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: Current evidence on fecal microbiota transplantation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Jul 13;109:110258.

16. Suganya K, Koo BS. Gut-Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan;21(20):7551.

17. Maguire M, Maguire G. Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: towards the development of a new therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. *Rev Neurosci*. 2019 Feb 1;30(2):179-201.

18. Humam AM, Loh TC, Foo HL, Izuddin WI, Awad EA, Idrus Z, et al. Dietary supplementation of postbiotics mitigates adverse impacts of heat stress on antioxidant enzyme activity, total antioxidant, lipid peroxidation, physiological stress indicators, lipid profile and meat quality in broilers. *Animals*. 2020 Jun;10(6):982.

19. Collins SM, Kassam Z, Bercik P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Curr Opin Microbiol*. 2013 Jun 1;16(3):240-5.

20. Murray E, Sharma R, Smith KB, Mar KD,

و جمعیت باکتری‌های مفید همچون لاکتوباسیلوس و بیفیدو باکتری‌ها افزایش پیدا کرده، احتمالاً این اثر بر سیستم آنتی‌اکسیدانی فرزند هم تاثیر گذاشته و باعث افزایش میزان آنتی‌اکسیدان تام سرم در فرزندان نیز شده است.

## تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله حاضر، از شرکت تک ژن زیست به خاطر قرار دادن سویه‌های پروبیوتیک در اختیار این تحقیق سپاسگزاری و تشکر می‌کنند.

## References

1. Eick SM, Barrett ES, van 't Erve TJ, Nguyen RH, Bush NR, Milne G, et al. Association between prenatal psychological stress and oxidative stress during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018 Jul;32(4):318-26.

2. Frankiensztajn LM, Elliott E, Koren O. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2020 Jun 1;62:76-82.

3. Simpson CA, Mu A, Haslam N, Schwartz OS, Simmons JG. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J Affect Disord*. 2020 Apr 1;266:429-46.

4. Portincasa P, Bonfrate L, Khalil M, Angelis MD, Calabrese FM, D'amato M, et al. Intestinal barrier and permeability in health, obesity and NAFLD. *Biomedicines*. 2021 Dec 31;10(1):83.

5. Ramalho JB, Spiazzi CC, Bicca DF, Rodrigues JF, Sehn CP, da Silva WP, et al. Beneficial effects of *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* LL95 treatment in an LPS-induced depression-like model in mice. *Behav Brain Res*. 2022 May 24;426:113847.

6. Getaneh B, Kerler J, Bove C. Ciprofloxacin May Cause an Anxiety-like Phenotype in a Rodent Model of Fluoroquinolone Associated Disability. *FASEB J*. 2022 May;36.

7. Jahanshahi M, Dana PM, Badehnoosh B, Asemi Z, Hallajzadeh J, Mansournia MA, et al. Anti-Tumor Activities Of Probiotics In Cervical Cancer. *J ovar res*. 2020 Dec;13(1):1-1.

8. Arslanova A, Tarasova A, Alexandrova A, Novoselova V, Shaidullof I, Khusnutdinova D, et al. Protective effects of probiotics on cognitive and motor functions, anxiety level, visceral sensitivity, oxidative stress and microbiota in mice with

Barve R, Lukasik M, et al. Probiotic consumption during puberty mitigates LPS-induced immune responses and protects against stress-induced depression-and anxiety-like behaviors in adulthood in a sex-specific manner. *Brain Behav Immun*. 2019 Oct 1;81:198-212.

21. Haghghat N, Rajabi S, Mohammadshahi M. Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor level, depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients: a randomized, double-blinded, clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2021 Jun 3;24(6):490-9.

22. Coni PD, Delzenne NM. The gut microbiome as Therapeutic target. *Pharmacol Ther*. 2011;30:202-212.