Journal of Applied Microbiology in Food Industry (Volume 11 – Issue 3) … Pages 30 to 47

Investigating the effect of Native mixed probiotics on the hippocampal tissue and stress hormone levels in the first generation offsprings of male mice whose mothers received chronic immobility stress during pregnancy

Hossein akbar azimian[1], Bahareh Pakpour[1], **Majid Navaian** [2*]

[1]Department of biology, Central Tehran branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran.

[2]Department of Biology, Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre Rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, I. R. Iran.

Received Date:2025.04.07 Accepted Date:2025.07.26

Abstract

Stress has a detrimental effect on our behavior and health, new research has confirmed the effect of probiotics on reducing stress. This study aimed to investigate the effects of probiotics on chronic stress during pregnancy in first-generation offspring in mice. In this experimental study, 24 adult female mice were purchased and divided into 3 groups. Which their children included positive control, negative control and probiotic (PBR) groups. The rats were born to mothers who were not stressed during pregnancy, were stressed with water gavage, and were stressed with probiotic gavage, respectively. Elevated plus maze tests were performed in these groups. Serum corticosterone and ACTH levels were measured, then hippocampal tissue in the rats was examined using hematoxylin and eosin staining. Behavioral tests showed a reduction in stress in the positive control group, which was also confirmed by hormonal testing. Tissue tests also showed a positive effect of probiotics on brain tissue. It seems that probiotics reduce cellular inflammation by acting as antioxidants and by absorbing a variety of vitamins and neurotransmitter precursors, they play an important role in reducing stress in first-generation offspring.

Keywords: Probiotics, Pregnancy, hippocampus, stress, ACTH

* majid_navaian@yahoo.com

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

Investigating the effect of Native mixed probiotics on the hippocampal tissue and stress hormone levels in the first generation offsprings of male mice whose mothers received chronic immobility stress during pregnancy

EXTENDED ABSTRACT

Introduction

We know today that stress during pregnancy has a direct impact on fetal development. These stresses can lead to irreversible disorders in first-generation children, disorders such as depression, autism, schizophrenia and memory disorders. Since these stresses are an integral part of modern human life, these complications can be prevented by using nutritional supplements such as probiotics. We also know that probiotics in normal individuals improve mood and reduce stress through brain-gut communication, which has several effects. In the present study, we examined the effect of this dietary supplement on their first-generation offspring by stressing pregnant mice and feeding them probiotics during this period. So far, many experiments have been conducted to investigate the effect of probiotics on stress in laboratory mice, but so far, no experiment has been conducted to examine the effects of probiotics on pregnant mothers and their effects on first-generation offspring. We also know that in each region, depending on the environmental conditions and genetics of individuals, the degree of effectiveness of probiotics in the body of individuals varies, and people and animals respond stronger and better to probiotics native to the same region. In this study, we used a mix of indigenous Iranian probiotics that were prepared and prepared from various regions of Iran with the help of Takgen Company.

Method

In this experimental study,18 mice with a weight range of 28 to 38g were identified and placed in 3 groups. Each group consisted of 6 female mice, which were placed in a cage of three females and one male. After observing the vaginal plaque, the female mice were removed from the cage and this day was calculated as the first day of pregnancy. These three groups were the positive control group that did not receive any stress during pregnancy. The negative control group that received immobilization stress during pregnancy and received water by gavage and the probiotic group, which received immobilization stress along with probiotic gavage during pregnancy, were divided. immobility stress was carried out on a daily basis for 1 hour by placing the mice inside a tube. This tube had a diameter of 6 cm and a length of 20 cm and was made of PVC. The tube allowed the animals to place their snouts in the semi-open end to breathe, but made it impossible for them to rotate or roll. A mix of indigenous Iranian probiotics in the form of a ready-made powder, the dosage of which was 9.109 cfu , prepared by Tekgen Company, was mixed with saline and fed to the mice by gavage. The first-generation offspring were kept under normal conditions after birth, and after reaching puberty, 3 male mice in each group were subjected to further experiments. The elevated plus maze and hole board tests were carried out. The Serum corticosterone levels white

Elisa method were measured also ACTH hormone levels white Elisa method were measured, then the hippocampus tissue in mice was examined using hematoxylin and eosin staining. Then, the dead cells in this area were counted.

Results

Behavioral tests showed that the open arm time among offsprings whose mothers had received probiotics during stress was greater than the other groups, The elevated plus maz behavioral test showed that OAT and OAE were significantly reduced in mice whose mothers received immobilization stress during pregnancy compared to the positive control group, while probiotic consumption in the third group significantly increased OAT and OAE, indicating a reduction in stress in the first generation offspring of mice whose mothers received immobilization stress along with probiotic gavage during pregnancy. Corticosterone and ACTH hormones in the serum of first-generation neonates showed that the number of hormones in the probiotic group was significantly reduced compared to the other two groups which indicated a lower level of stress in mice that their mothers received prenatal stress along with probiotics. The number of dead cells in the CA1 region of the hippocampus in the brains of first-generation mice whose mothers received immobilization stress along with probiotic gavage during pregnancy was significantly reduced compared to the first and second groups.

Discuss

Consumption of probiotics during pregnancy can reduce stress in first generation children, which was proven by behavioral tests and hormonal and tissue tests in the present study. There are several reasons why probiotics may have an effect on behavioral, hormonal, and tissue outcomes. For example, we know that during times of stress, the amount of free oxygen in cells increases, which is transported to the fetus via the mother's blood. One of the proven effects of probiotics is the reduction of oxidative stress in cells. Therefore, it can be suggested that the

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

positive effect of probiotics in the third group is due to their antioxidant effects. Another effect of probiotics in animals is their anti-inflammatory effects in the body. Probiotics can reduce inflammatory factors in cells, including interleukins and TNF alpha, which increase in cells due to stress and disease, and as a result, reduce cell death. In addition to these pathways, there are many known pathways for the positive effects of probiotics, leading to a reduction in the negative effects of prenatal stress in first-generation offspring.

.

.

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

بررسی تأثیر مخلوط پروبیوتیک‌های بومی ایران بر بافت هیپوکامپ و سطوح هورمون استرس در نسل اول موش‌های نری که مادرانشان استرس بی‌حرکتی مزمن در دوران بارداری دریافت کرده‌اند.

حسین اکبر عظیمیان[۱]، بهاره پاکپور[۱] ، **مجید نوائیان[۲]***

[۱] گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی ، تهران، ایران

[۲] گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۱۸ تاریخ پذیرش:۱۴۰۴/۰۵/۰۴

چکیده

استرسها تاثیرات مخربی بر رفتار و سلامت ما دارند، تحقیقات جدید تاثیر پروبیوتیک ها بر کاهش استرس را تایید کرده است. این مطالعه با هدف بررسی اثرات پروبیوتیک ها بر استرس مزمن دوران بارداری در زاده های نسل اول در موشهای سوری انجام شد. در این مطالعه تجربی، ۲۴ راس موش ماده سوری بالغ خریداری و در ۳ گروه قرار گرفتند. که فرزندان آنها شامل گروههای کنترل مثبت ، کنترل منفی و پروبیوتیک (PBR) بودند.که به ترتیب مادرانشان در دوران بارداری بدون استرس، تحت استرس با گاواژآب و تحت استرس با گاواژ پروبیوتیک قرار داشتند. در این گروهها تست های ماز بعلاوه مرتفع انجام شد. سطوح سرمی کورتیکوسترون و ACTH اندازه گیری شد، سپس بافت هیپوکامپ در موش ها با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین مورد بررسی قرار گرفت. آزمایشات رفتاری نشان دهنده کاهش استرس در گروه کنترل مثبت بود که تست هورمونی نیز آنرا ثابت کرد.آزمایشات بافتی نیز نشان از تاثیر مثبت پروبیوتیکها بر بافت مغز داشت. نظر می رسد پروبیوتیک ها با نقش آنتی اکسیدانی التهاب سلولی را کاهش می دهند و با جذب انواع ویتامین ها و پیش سازهای انتقال دهنده های عصبی، نقش مهمی در کاهش استرس در فرزندان نسل اول دارند.

کلید واژه ها : پروبیوتیک‌ها، بارداری، هیپوکامپ، استرس، ACTH

* majid_navaian@yahoo.com

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

مقدمه

به نظر می رسد که استرس یک اتفاق روزمره است که در دراز مدت تاثیر منفی بر حافظه می گذارد (1). استرس مزمن منجر به تغییرات مهمی در مغز می شود که می تواند منجر به بسیاری از بیماریها از جمله افسردگی ودیابت شود (2) . آزاد سازی هورمونهای استرس در طول هفته ها یا سالها می تواند منجر به مقابله با انواع استرسها شود(3, 4).با توجه به مطالعات انجام شده ، مادرانی که در دوران بارداری در معرض استرس مزمن قرار گرفته اند این استرس تاثیرات بلند مدتی بر روی مغز و رفتار بچه های آنها دارد و می تواند منجر به تغییرات متابولیکی و رفتاری و فیزیولوژیکی در دوران بزرگسالی آنها شود (۵).

علائم کاهش وزن، تضعیف سیستم ایمنی، رفتارهای جنسی غیر نرمال و تغییر در ترشح نوروترانسمیترهایی از جمله دوپامین، سروتونین،GABA و نوراپی نفرین در نوزادانی که مادران آنها در دوران بارداری تحت استرس مزمن بوده اند دیده می شود و در نهایت می تواند آنها را مستعد به ابتلا به اختلالات رفتاری از جمله افسردگی، اضطراب و حتی اعتیاد کند. این بیماریها سالهاست که بخش بزرگی از بودجه ی دولتها را به خود اختصاص می دهند. (۶, ۷).

محور هیپوتالاموس-هیپوفیز- آدرنال یک سیستم تطبیق دهنده ی مهم است که توانایی حیوانات را در مقابله با تغییرات فیزیکی، فیزیولوژیکی و روانی بالا می برد. هورمونهای گلوکوکورتیکال محصول نهایی این محور است که بر سیستمهای مختلف بدن از جمله مغزتاثیر می گذارند تا تعادل بیولوژیکی را حفظ کنند(8)

مطالعات انجام شده بر روی افرادی که دارای زندگی بسیار پر استرس بوده اند نشان داده که خطر ابتلا به افسردگی در این افراد بسیار بالا است که اغلب به دلیل اثرات منفی استرس بر ساختارهای هیپوکامپ، قشر پیش پیشانی، قشر اوربیتوفرونتال، شکنج سینگولی و عقده های قاعده ای مغز است و باعث کاهش حجم این قسمتها می شود که نتیجه ی استرس فراوان در آنهاست(۹). استرس های مزمن و افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدها می تواند باعث اختلال در نوروژنز در هیپوکامپ شود(۱۰).

کاهش نوروژنز در هیپوکمپ و فعال شدن محور HPA ممکن است در نتیجه ی پاسخ به چالشهای فیزیکی و همچنین تغییر در ریتمهای شبانه روزی باشد که مستقیما بر هسته ی پاراهیپوتالاموس بطنی (PVN) تاثیر می گذارد.(۴) (۱۱).

نورون‌های هسته PVN هیپوتالاموس، هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) را تولید می‌کنند که تولید و ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین(ACTH) را تحریک می‌کند (۴). پاسخ های محور HPA توسط یک محرک آغاز می شود که حامل یک پیام تهدید کننده بالقوه یا واقعی برای بقای حیوان است. این پاسخ ها به عنوان استرس های سیستمیک شناخته می شوند. فعال شدن این محور ممکن است در غیاب تهدیدات خاصی نیز رخ دهد که حیوان را برای مقابله با چالش های احتمالی و حفظ تعادل بدن خود آماده می کند. علاوه بر این، تنش های مزمن به طور قابل توجهی عملکرد محور HPA را با خنثی کردن مکانیسم های بازخورد منفی افزایش می دهند (۱۲, ۱۳)

در نتیجه، فعال شدن محور HPA ، ترشح CRH و وازوپرسین افزایش می‌یابد و باعث هیپرتروفی در ناحیه قشر آدرنال و در نتیجه افزایش شدید سطح هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی می‌شود. تنظیم آبشاری گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی یک فرآیند کلیدی در تنظیم فیدبک است. حذف گیرنده های HPA محور گلوکوکورتیکوئید در ناحیه هیپوکامپ و قشر مغز باعث افزایش ترشح پایه گلوکوکورتیکوئیدها و حذف مکانیسم فدبک منفی می شود (۴, ۱۳)

هیپوکامپ بخش بسیار مهمی از مغز است که نه تنها در عملکردهای شناختی نقش دارد، بلکه به عنوان یک ساختار کلیدی در مغز عاطفی نیز شناخته می شود. این ساختار نقش اساسی در تنظیم حالات عاطفی به ویژه در هنگام اضطراب دارد (14).

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

شکنج دندانه دار یکی از نواحی نوروژنز در مغز بزرگسالان است که در ناحیه هیپوکامپ قرار دارد (15). نوروژنز فرآیندی است که طی آن سلول های گرانولار اضافی تولید شده و در طول زندگی به بخشهای مختلف مغز اضافه می شوند(16) . شکنج دندانه دار حاوی سلول های پیش ساز عصبی (NPCs) و سلول های بنیادی عصبی است که به طور مداوم نورون های جدیدی تولید می کنند (۱۵). عواملی مانند سن، استرس، ورزش و داروهای ضد افسردگی بر تکثیر، بلوغ و میزان بقای این سلول‌ها تأثیر می‌گذارند. وقوع تغییرات در هیپوکامپ و آمیگدال توسط مطالعات متعدد در تمام اختلالات اضطرابی گزارش شده است(17).

دستگاه گوارش و مغز ارتباط نزدیکی دارند (18, 19). جوامع میکروبی ساکن در روده نقش عمده ای در ارتباط بین روده و مغز دارند (18, 20, 21). در انسان، ۲۰۰-۶۰۰ میلیون نورون سیستم عصبی روده به محرک‌های شیمیایی و مکانیکی دستگاه گوارش پاسخ می‌دهند و این اطلاعات را با اطلاعاتی که توسط مغز از طریق عصب واگ دریافت می کنند ترکیب می‌کنند (5, 22). سیگنال‌های بین این دو اندام دو طرفه هستند، اما بیشتر (۹۰٪) آوران هستند و مغز را از فعالیت روده مطلع می‌کنند. ارتباط بین مراکز عاطفی و شناختی مغز و عملکرد روده محیطی به عنوان محور روده- مغز شناخته می شود (1, 2, 6, 7).

داده های موشی و انسانی نشان داده است که میکروبیوتای روده بر محور روده-مغز تأثیر می گذارد. اختلال در جوامع میکروبیوتای روده بیان عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، فاکتور رشد نوروتروفین (NT) و ناقل سروتونین را در هیپوکامپ و آمیگدال تغییر می دهد (8, 9, 23). علاوه بر این، مطالعات بالینی گزارش کرده اند که تغییرات در میکروبیوتای روده منجر به تغییرات قابل مشاهده در خلق و خو یا رفتار می شود. برعکس، مصرف پروبیوتیک ها می تواند بر عملکرد مغز در افراد سالم تأثیر مثبت بگذارد (6, 11, 14, 24).

مجموعه ی رو به رشدی از شواهد نشان می دهد که ارتباط روده-مغز تحت تأثیر میکروبیوم روده قرار می گیرد (5, 12, 15, 25). در این مطالعه اثر پروبیوتیکها بر سطح هورمونهای اضطرابی زاده های نسل اول موشهایی که مادران آنها در دوران بارداری تحت استرس مزمن بوده اند مورد بررسی قرار گرفت. همچنین تاثیر استرس بر حافظه ی آنها مورد ارزیابی قرار گرفت و برای تایید تخریب حافظه در آنها و اثر مثبت پروبیوتیکها ساختار بافتی هیپوکمپ در همه ی گروهها نیز با رنگ آمیزی هماتوکسین ائوزین مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

حیوانات

این یک مطالعه تجربی بر روی ۹ راس موش سوری ماده و ۳ راس موش سوری نر نژاد NMRI است. آنها دسترسی آزاد به غذا و آب داشتند، در هر قفس۴ حیوان قرار گرفتند و در دمای (۲±۲۲) °C تحت یک چرخه نور تا تاریکی ۱۲/۱۲ ساعته (نور از ساعت ۷:۰۰ صبح شروع می شود) نگهداری می شدند. تمام آزمایش‌ها بین ساعت ۸:۰۰ تا ۱۴:۰۰ انجام شد. حیوانات از نظر داشتن سیستم تولید مثلی سالم ، قبل از آزمایش بررسی شدند و جفت گیری طبق استانداردهای اخلاقی بین المللی و با تایید کمیته اخلاق (کد اخلاق: IR.IAU.CTB.REC.1400.095) انجام شد. زاده های نسل اول نر جدا سازی شده و در سه گروه ۳ تایی تحت شرایط نرمال و بدون استرس قرار گرفتند ، پس از رسیدن به دوران بلوغ آزمایشات رفتاری و مولکولی متعددی انجام شده که شرح داده خواهد شد.

دارو:

پروبیوتیک مخلوط ایرانی با کد IS-10506 از شرکت تک ژن تهیه گردید. این میکس پروبیوتیکی شامل: لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس پاراکازی، لاکتوباسیلوس رامنوسوس، لاکتوبازیلوس روتری، باسیلوس کواگولان، بیفیدوباکتریوم لانگوم است. میکس این مخلوط با دوز 9.10^9 CFU در 1cc آب حل شده و به هر موش گاواژ شد.

گروه های آزمایشی:

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

موش های نر و ماده به نسبت ۱ به ۳ در هر قفس قرار گرفتند تا زمانی که لقاح انجام شود. لقاح با مشاهده پلاک واژینال روی اسمیر تایید شد. پس از تایید لقاح، نرها از قفس خارج شدند، به طوری که هر قفس فقط حاوی موش ماده باردار بود. موش های ماده به سه گروه تقسیم شدند.

گروه اول بدون استرس (n=3) و گروه دوم از ابتدای بارداری استرس با گاواژ آب دریافت کردند (n=3). گروه سوم از ابتدای بارداری استرس با گاواژ پروبیوتیک دریافت کردند (n=3). پس از زایمان، فرزندان هر گروه در شرایط مشابه و بدون هیچ گونه استرس خارجی قرار گرفتند. پس از بلوغ فرزندان آنها (۲۵-۲۰ گرم)، نر و ماده از هم جدا شدند و حیوانات نر (در ۳ گروه هفت تایی) مورد بررسی قرار گرفتند.

روش های القای استرس بی حرکتی مزمن در موش های ماده باردار:

در گروههای تعیین شده به عنوان گروه استرس (شامل 6 موش ماده در دو گروه)، بلافاصله پس از تایید بارداری، استرس بی حرکتی به صورت روزانه به مدت ۱ ساعت با قرار دادن موش ها در داخل لوله انجام شد. این لوله دارای قطر ۶ سانتی متر و طول ۲۰ سانتی متر بوده و از PVC ساخته شده است. این لوله به حیوانات اجازه می داد تا پوزه های خود را در انتهای نیمه باز قرار دهند تا نفس بکشند، اما چرخش یا غلتیدن را برای آنها غیرممکن می کرد. انتهای این لوله توسط یک درپوش بسته می شد و از حرکت حیوان در داخل لوله جلوگیری می کرد. این استرس هر روز به مدت یک ساعت تکرار می شد (26) . زمان شروع القای استرس به منظور جلوگیری از عادت حیوانات به آن، ترتیب آن تصادفی بود. حیوانات تا روز پانزدهم بارداری تحت این استرس قرار گرفتند. در گروهی که به عنوان گروه کنترل تعیین شد، حیوانات در شرایط بدون استرس نگهداری شدند. فرزندان موش ها در شرایط عادی متولد شدند و پس از رسیدن به سن ۸ هفتگی به سه گروه ۳ تایی تقسیم شدند که در ادامه توضیح داده شده است.

گروه کنترل مثبت: گروهی که مادران آنها در دوران بارداری هیچ استرس و هیچ گاواژی دریافت نکردند.

گروه کنترل منفی: گروهی که مادران آنها در دوران بارداری استرس بی حرکتی را روزانه به مدت یک ساعت دریافت می کردند و با آب گاواژ می شدند.

گروه پروبیوتیک: گروهی که مادران آنها در دوران بارداری استرس بی حرکتی را روزانه به مدت یک ساعت دریافت می کردند و با پروبیوتیک گاواژ می شدند.

بررسی هیستوپاتولوژیک:

مغز موش‌ها جدا شده در محلول فرمالین ۱۰ درصد تثبیت و در پارافین محصور شد. مقاطعی به ضخامت ۵ میکرومتر در سطح هیپوکامپ به دست آمد، با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شد و با میکروسکوپ نوری برای بررسی بافت شناسی مورد بررسی قرار گرفت.

نمونه‌گیری خون و تشخیص سطوح کورتیکوسترون پلاسما در موش‌های باردار تحت استرس

نمونه خون از سینوس رترو-اوربیتال (۰.۱ میلی لیتر خون در ۰.۹ میلی لیتر سیترات سدیم ۵٪) از موش ها گرفته شد. نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند و سرم رویی برای تشخیص کورتیکوسترون جمع‌آوری شد. غلظت کورتیکوسترون توسط کیت الایزا (Rat Corticosterone ELISA kit; EIA-4164; DRG Instruments GmbH, Germany) در طول موج ۴۵۰ نانومتر تعیین شد.

تست ماز بعلاوه ای شکل مرتفع:

روش اساساً همان است که توسط Pellow & File (27). توضیح داده شده است. مازبعلاوه ای مرتفع یک ماز چوبی است که به شکل علامت مثبت درست شده . دو تا از بازوها هیچ دیوار جانبی یا انتهایی ندارند(بازوهای باز؛ ۵۰.۱۰ سانتی متر). دو بازوی دیگر دارای دیوارهای جانبی و دیوارهای انتهایی بودند، اما در بالا باز بودند (بازوهای بسته؛ ۵۰.۱۰.۴۰

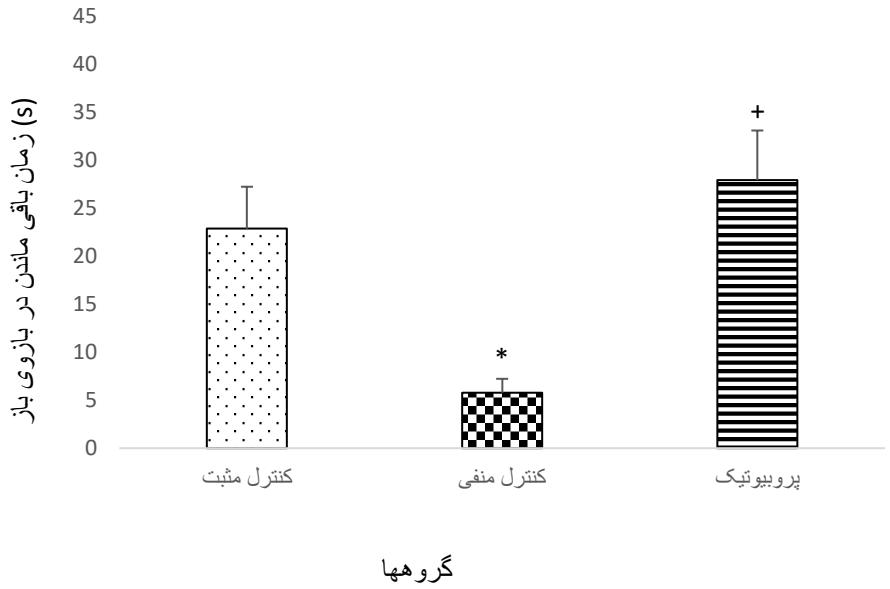
[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

سانتی متر). در محل تلاقی چهار بازو، یک سکوی مربعی به طول ۱۰.۱۰ سانتی متر وجود دارد. ماز تا ارتفاع ۵۰ سانتی متر بالا رفته. در روز آزمایش حیوانات به صورت جداگانه در مرکز ماز و رو به بازوی باز قرار گرفتند و به مدت ۵ دقیقه زمان گذشت. سپس در طی آزمایش تعداد ورود به بازوهای باز، تعداد ورود به بازوهای بسته و کل زمان صرف شده در بازوهای باز و کل زمان صرف شده در بازوهای بسته اندازه گیری شد. ورود به عنوان هر چهار پنجه در بازوها تعریف شد. درصد ورودی های باز و زمان بازوی باز به عنوان شاخص های استاندارد اضطراب به صورت زیر محاسبه شد: (الف) OAE نسبت ورودی ها به بازوهای باز به کل ورودی ها. (ب) OAT نسبت زمان‌های سپری شده در بازوهای باز به کل زمان‌های صرف شده در هر بازو. کل ورودی های بازوی بسته به عنوان یک شاخص خالص نسبی فعالیت حرکتی اندازه گیری شد .(28)

نتایج:

نتایج ماز بعلاوه ای مرتفع

نتایج ماز بعلاوه مرتفع نشان داد که زمان قرار گیری در بازوی باز در گروه کنترل منفی در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش معنی داری داشته ($p<0.05$*)، همچنین زمان قرار گیری در بازوی باز در گروه پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل منفی افزایش معنی داری را نشان داد ($p<0.05$+) (نمودار۱).



نمودار۱: نتایج زمان قرار گیری در بازوی باز (OAT)

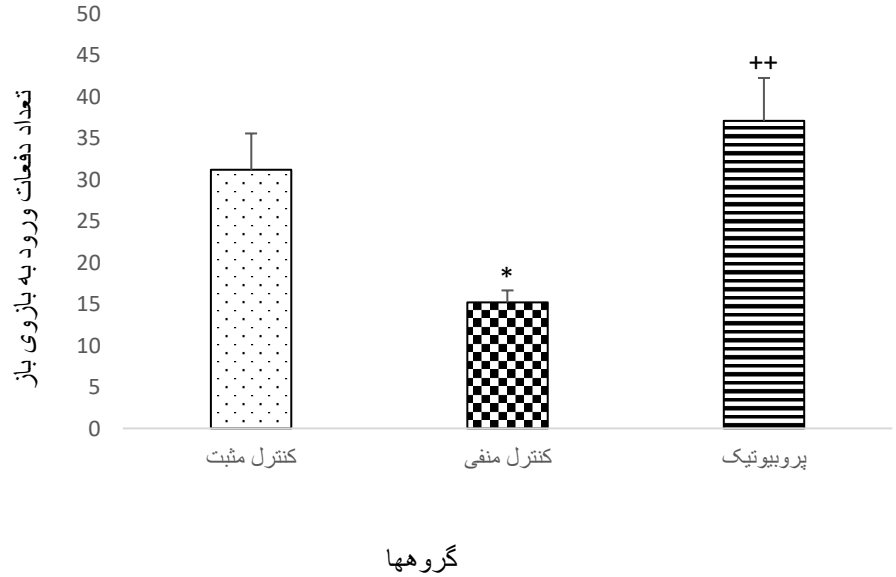
زمان باقی ماندن در بازوی باز در گروه کنترل منفی در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش معنی داری را نشان داد($p<0.05$*)، همچنین زمان باقی ماندن در بازوی باز در گروه پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل منفی افزایش معنی داری را نشان داد($p<0.05$+)، (n=3)

نتیجه ماز بعلاوه ای مرتفع

تعداد دفعات ورود به بازوی باز (OAE)

نتایج حاصل از ماز بعلاوه مرتفع نشان داد که درصد ورود به بازوی باز در گروه کنترل منفی در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش داشته($p<0.05$) اما درصد ورود به بازوی باز در گروه کنترل پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل منفی افزایش معنی داری را نشان داد ($p< 0.01$) (نمودار ۲)

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

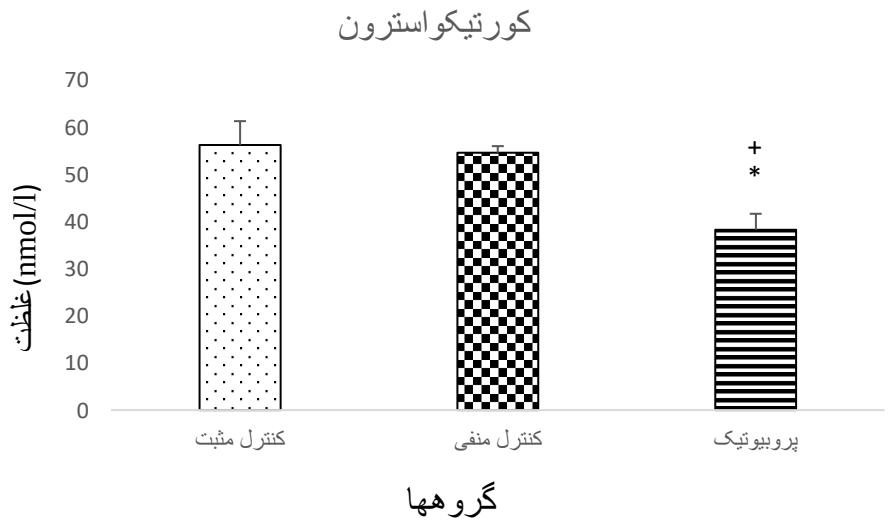


نمودار ۲: نتایج تعداد دفعات ورود به بازوی باز (OAE)

درصد ورود به بازوی باز در گروه کنترل منفی در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش داشته($p<0.05$*) اما درصد ورود به بازوی باز در گروه کنترل پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل منفی افزایش معنی داری را نشان داد ($p< 0.01$++) (n=3)

• نتایج ارزیابی اثر استرس بی حرکتی بر سطوح کورتیکواسترون خون در فرزندان نسل اول

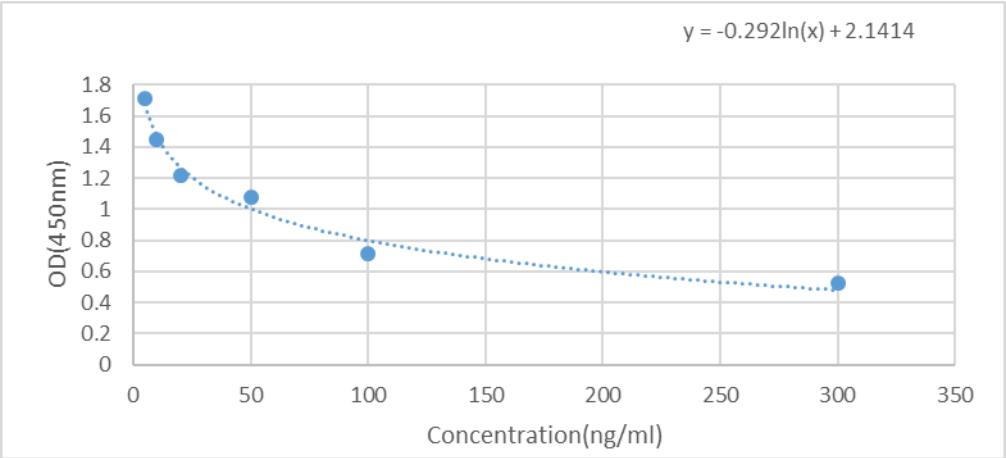
نتایج به‌دست‌آمده از مقایسه سطوح پلاسمایی کورتیکواسترون خون در گروه های مختلف نشان داد که سطح کورتیکواسترون خون گروه کنترل منفی در مقایسه با گروه کنترل مثبت تفاوت معنی داری نداشته. همچنین سطوح پلاسمایی کورتیکوسترون گروه پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل منفی کاهش معنی داری را نشان می دهد.($P<0.05$) (نمودار۳).



.نمودار۳: تأثیر استرس بی حرکتی بر سطح کورتیکوسترون خون در گروههای فرزندان نسل اول.

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

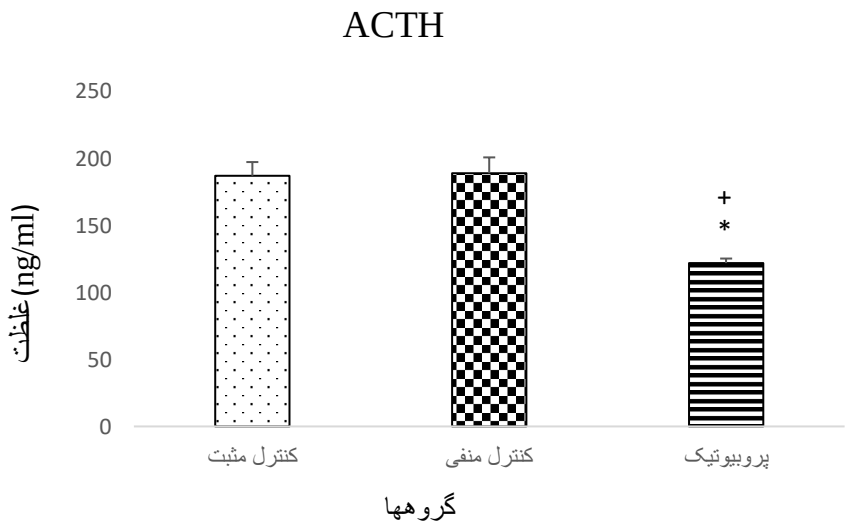
سطح کورتیکواسترون خون گروه کنترل منفی در مقایسه با گروه کنترل مثبت تفاوت معنی داری نداشته. همچنین سطوح پلاسمایی کورتیکوسترون گروه پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل منفی کاهش معنی داری را نشان می دهد.((n=3) (+P<0.05



نمودار ۴ : نمودار ODعامل کورتیکو استرون

ارزیابی اثر استرس بی حرکتی بر سطوح ACTH خون در فرزندان نسل اول:

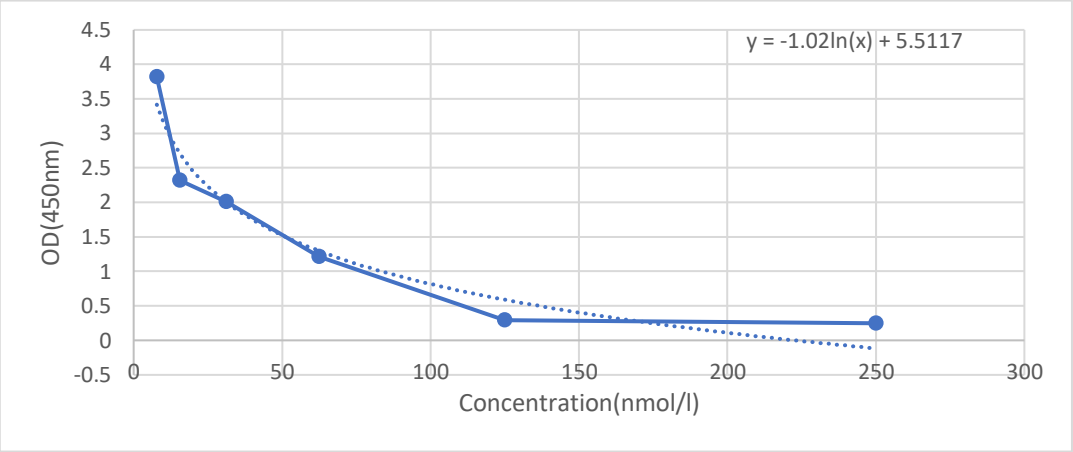
نتایج به‌دست‌آمده از مقایسه سطوح پلاسمایی ACTH خون گروه های مختلف نشان داد که سطح ACTH خون گروه کنترل منفی در مقایسه با گروه کنترل مثبت تفاوت معنی داری را نشان نداد، اما سطح ACTH در پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل منفی کاهش معنی داری را نشان داد. ((P<0.05 (نمودار ۵).



نمودار ۵: تأثیر استرس بی تحرکی بر سطوح ACTH خون در گروههای نسل اول

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

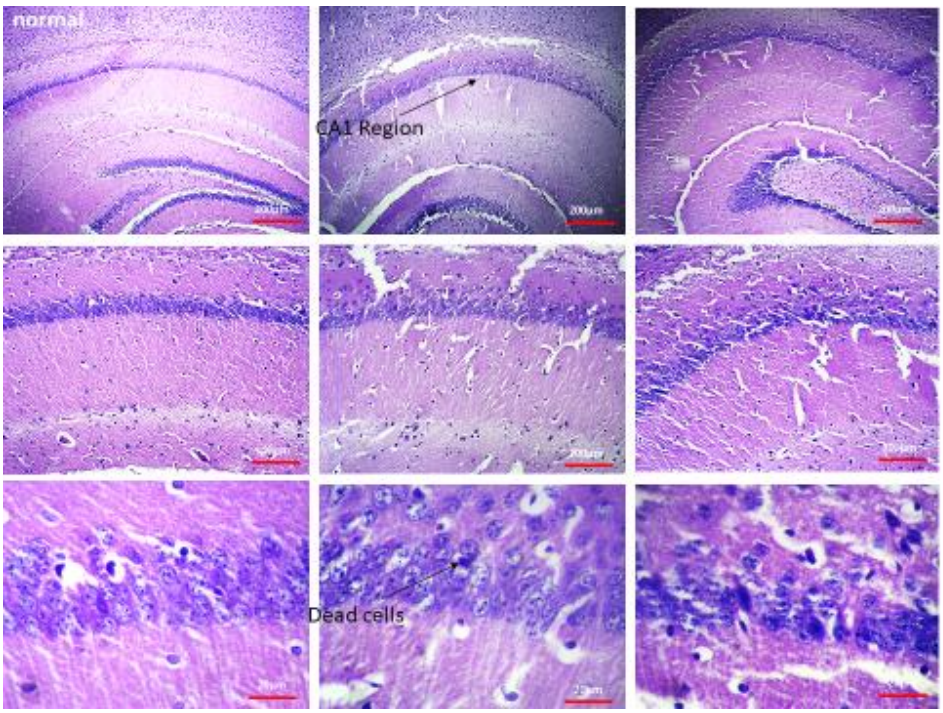
که سطح ACTH خون گروه کنترل منفی در مقایسه با گروه کنترل مثبت تفاوت معنی داری را نشان نداد، اما سطح ACTH در پروبیوتیک در مقایسه با گروه کنترل منفی کاهش معنی داری را نشان داد. ($P<0.05$+) (n=3)



نمودار ۶ : نمودار ODعامل ACTH

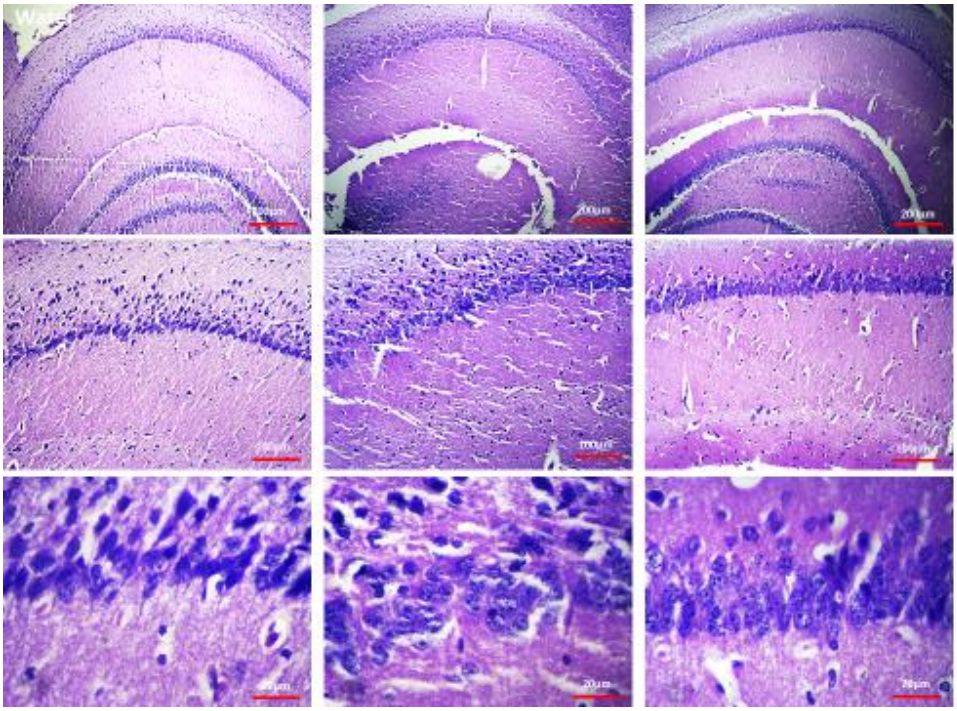
نتایج برش بافت ناحیه هیپوکامپ

تجزیه و تحلیل تصاویر به‌دست‌آمده از هیپوکامپ مغز موش‌های گروه کنترل مثبت نشان داد که نواحی مختلف هیپوکامپ دارای انسجام و نظم خاصی هستند. در گروه کنترل منفی برخی از سلول ها به رنگ تیره دیده می شدند که نشان دهنده مرگ سلولی بود. جمعیت سلول های تیره تا حد زیادی در گروه پروبیوتیک کاهش یافته بود (شکل ۱و۲و۳).

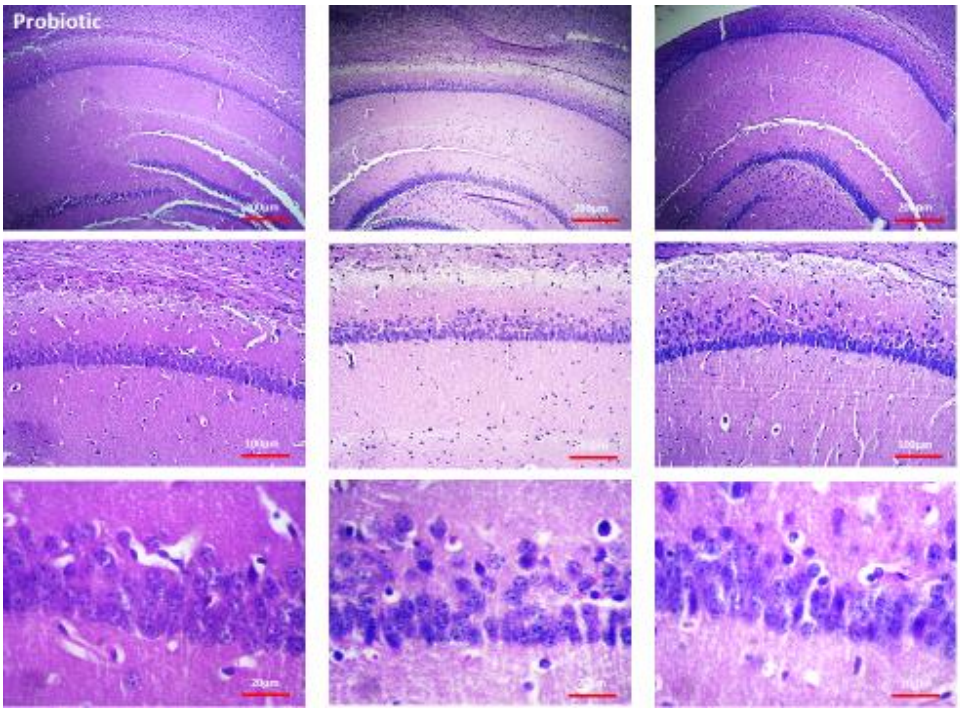


شکل ۱: نتایج بافت شناسی از هیپوکامپ گروه کنترل مثبت.

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]



شکل ۲: نتایج بافت شناسی از هیپوکامپ گروه کنترل منفی



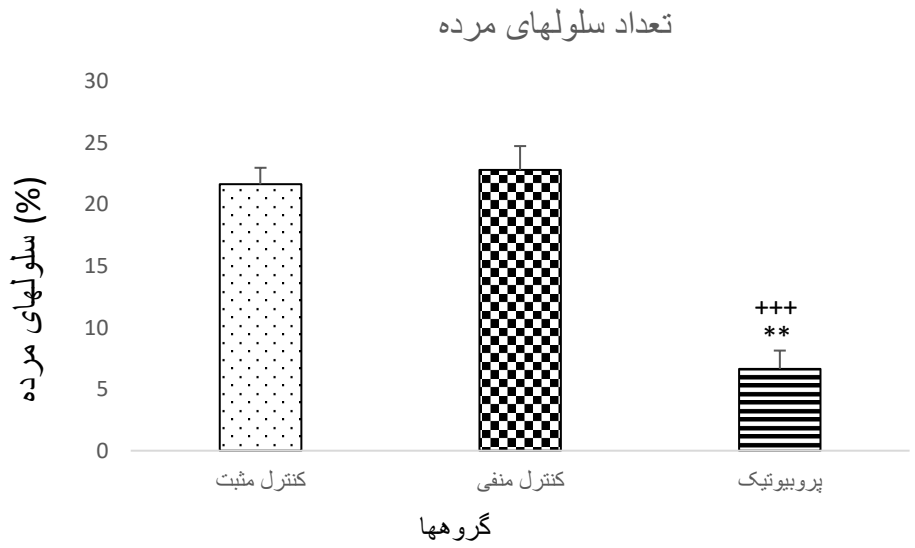
شکل ۳: نتایج بافت شناسی از هیپوکامپ گروه پروبیوتیک.

نتایج شمارش سلولی ناحیه هیپوکامپ

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

تصاویر بالا(شکل ۱،۲،۳) بخش تاجی هیپوکامپ و ناحیه CA1 مغز موش را نشان می دهد که با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شده است.

تجزیه و تحلیل تصاویر به دست آمده از هیپوکامپ مغز نشان می دهد جمعیت سلول های تیره شده در گروه کنترل منفی در مقایسه با گروه کنترل مثبت تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد. همچنین در گروه پروبیوتیک جمعیت زیادی از سلول ها زنده دیده می شد که در مقایسه با گروه کنترل منفی کاهش معنی داری را نشان می دهد ($p<0.001$) ($n=3$)(نمودار۱۲).



نمودار ۱۲: نتایج شمارش سلولی ناحیه هیپوکامپ

جمعیت سلول های تیره شده در گروه کنترل منفی در مقایسه با گروه کنترل مثبت تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد. همچنین در گروه پروبیوتیک جمعیت زیادی از سلول ها زنده دیده می شد که در مقایسه با گروه کنترل منفی کاهش معنی داری را نشان می دهد ($p<0.001$ +++) ($n=3$)

تجزیه و تحلیل داده ها

نتیجه این آزمون نرمال بودن داده های به دست آمده در همه ی گروه ها را تایید کرد ($p < ۰/۰۵$) نتایج با استفاده از تحلیل واریانس (تحلیل واریانس یک طرفه) مورد ارزیابی آماری قرار گرفت که در آن میانگین تأخیرهای گام به گام گروه‌های آزمایش در روز آزمون با هم مقایسه شد. تجزیه و تحلیل‌های بیشتر برای مقایسه‌های فردی بین گروه‌ها با استفاده از آزمون post-hoc Tukey's انجام شد. سطح معنی داری آماری از مقدار P کمتر از ۰.۰۵ در سراسر داده ها استفاده شد.

بحث:

استرس مجموعه ای از واکنش هاست که در پاسخ به هر عاملی که تعادل درونی را برهم می زند (هموستاز) رخ می دهد (۲۹) .به عبارت دیگر، هر عامل محیطی یا روانی که بتواند مانع از ادامه حیات موجودات زنده شود، می تواند استرس محسوب شود (۲۲) .مطالعات نشان داده اند که قرار گرفتن مادر در دوران بارداری در معرض استرس می تواند اثرات طولانی مدتی در مغز و رفتار فرزندان ایجاد کند و می تواند منجر به اختلالات روانی در بزرگسالی شود(۲۲, ۳۰) .به دنبال این نتایج، تحقیق ما نیز نشان داد استرس دوران بارداری منجر به اختلالات رفتاری در فرزندان نسل اول می شود (نمودار۱و۲) .یکی از سیستم های استرس اولیه در پستانداران، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) را فعال می کند. این یک سیستم عصبی و غدد درون ریز جامع است که نقش کلیدی در آزادسازی

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

گلوکوکورتیکوئیدها دارد که از کورتیزول در انسان و کورتیکوسترون در جوندگان تشکیل شده است(۳۱). همراه با سایر سیستم های حساس به استرس، گلوکوکورتیکوئیدها بدن را برای بقا با بسیج ذخایر انرژی، مهار پاسخ های فیزیولوژیکی غیرضروری و هماهنگ کردن پاسخ های رفتاری به موقعیت ها یا رویدادهای استرس زا آماده می کنند. مغز جنین به دلیل رشد سریع ممکن است به ویژه در برابر اثرات دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها آسیب پذیر باشد (32).مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می دهد که محور HPA حساس به استرس به ویژه در دوره جنینی است و اختلال در این محور ممکن است باعث اختلالات روانی در بزرگسالی شود(۳۳). دانشمندان نشان داده اند که در هنگام مواجهه با استرس قبل از تولد، به دلیل کاهش گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی، بازخورد مهاری هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین ضعیف شده و سطح کورتیکوسترون پلاسما افزایش می یابد، بنابراین، فرزندان در سازگاری با محیط جدید ضعیف می شوند(۳۳) .تحقیق ما این نتیجه را تایید می کند، به گونه ای که موشهایی که مادران آنها استرس بی حرکتی را در دوران بارداری دریافت کرده اند با اختلالات اضطرابی همراه هستند اما مصرف پروبیوتیکها این اختلالات اضطرابی را کاهش داد(نمودار ۱و۲) .

در حال حاضر، مکانیسم دقیق ارتباط بین میکروبیوتای روده و مغز به طور کامل شناخته نشده است. به طور کلی، میکروبیوتای روده نه تنها از طریق سیستم عصبی (مسیر عصبی آناتومیک روده-مغز)، بلکه از طریق سیستم های غدد درون ریز، ایمنی و متابولیک بر مغز تأثیر می گذارد. ین باکتریهای مفید که به طور مرسوم تحت عنوان پروبیوتیک شناخته میشوند، از طریق تولید مولکولهای انتقال دهند عصبی مانند گاما-آمینو بوتیریک اسید گلایسین ، سروتونین و کاتکولامین ها تأثیرات روان درمانی ایجاد میکنند ارتباط دو طرفه بین روده و مغز به عنوان محور روده-مغز شناخته می شود(۳۴, ۳۵). اگرچه اکثریت قریب به اتفاق تحقیقات تا به امروز بر روی تأثیر میکروبیوتا بر عملکرد CNS و ادراک استرس متمرکز شده‌اند، مدت‌هاست که مشخص شده است که استرس و فعالیت مرتبط با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) (۳۶) می‌تواند بر ترکیب میکروبیوتای روده تأثیر بگذارد و البته برعکس (37) . جدایی مادر یک عامل استرس زای اولیه زندگی است که می تواند منجر به افزایش طولانی مدت در فعالیت محور HPA شود. به دنبال این تحقیقات ما در تحقیق خود نشان دادیم که مصرف میکس پروبیوتیکهای بومی ایران در مادران بارداری که تحت استرس بی حرکتی بودند منجر به کاهش گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیکواسترون و ACTH) در فرزندان نسل اول شد (نمودار ۱ و ۲) و به دنبال آن پاسخهای رفتاری کاهش استرس در آنها نمایان شد(نمودار ۳ و ۴) که نشان از نقش پروبیوتیکها بر محور HPA و کاهش استرس در فرزندان نسل اول حیوانات آزمایشگاهی دارد.

از طرفی از انواع مدل های آزمایشگاهی و پیش بالینی مشخص است که طیف وسیعی از باکتری ها می توانند مواد شیمیایی عصبی ضروری را تولید و ترشح کنند. گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) انتقال دهنده عصبی بازدارنده اصلی در مغز است و بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی و روانی را تنظیم می کند. اختلال در سیستم GABA در اضطراب و افسردگی نقش دارد .(38)سویه های خاصی از لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم می توانند GABA را از مونوسدیم گلوتامات تولید کنند و پیشنهاد شده است که GABA تولید شده میکروبی در روده ممکن است بر محور مغز و روده تأثیر بگذارد. (۳۹). هنگامی که لاکتوباسیلوس برویس ، یکی دیگر از تولیدکنندگان GABA، بر روی موش ها تجویز شد، منجر به اثر ضد افسردگی مشابه فلوکستین که یک داروی ضد افسردگی رایج، اما بدون عوارض جانبی، مانند سرکوب اشتها و کاهش وزن است شد. در سطح بیان ژن، مصرف L. rhamnosus JB-1 بیان mRNA هر دو گیرنده GABA A و B را تغییر داد که در اضطراب و افسردگی نقش دارند. (40)

همچنین برخی مطالعات نشان داده اند که میکروبیوتا می تواند سروتونین را سنتز کند. سطح سروتونین در پلاسمای

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

موش های معمولی به طور قابل توجهی بالاتر از موش های بدون میکروب است که میکروبیوتای دستگاه گوارش ندارند، که نشان می دهد میکروبیوتا می تواند بر سطح سروتونین تأثیر بگذارد. علاوه بر این، مصرف خوراکی پروبیوتیک بیفیدوباکتریوم اینفانتیس ۳۵۶۲۴ باعث افزایش سطح پیش ساز سروتونین، تریپتوفان، در پلاسمای موش ها شد که نشان می دهد این سویه ممکن است به عنوان یک ضد افسردگی پتانسیل داشته باشد.(41) سویه های کاندیدا، استرپتوکوک، اشریشیا و انتروکوکوس تولید سروتونین می کنند.(42) به نظر می رسد که یکی از عوامل کاهش استرس در فرزندان نسل اول موشهایی که مادران آنها در دوران بارداری استرس مزمن بی حرکتی همراه با گاواژ میکس پروبیوتیکها را دریافت کرده اند به دلیل تولید پیش سازهای عصبی از جمله پیش سازهای نوروترانسمیتر GABA و یا پیش ساز سروتونین در روده مادرانشان و انتقال آن از طریق جفت به جنینها منجر به اثرات ضد استرسی و کاهش عوامل گلوکوکورتیکوئیدی در آنها شد و شاید به هین علت این نسل دارای استرس و اضطراب کمتری بودند. به طور خلاصه، محور میکروبیوتای روده-مغز یک اصطلاح "از پایین به بالا" است که در مقابل اصطلاح "محور مغز-روده-میکروبیوتا" از بالا به پایین است و مهم نیست که چه نامیده می شود، معنای آن به یک شبکه ارتباطی دو طرفه بین روده و مغز اشاره دارد. ترکیب آن شامل میکروبیوتای روده و محصولات متابولیکی آنها، ENS، شاخه های سمپاتیک و پاراسمپاتیک، سیستم عصبی-ایمنی، سیستم عصبی غدد درون ریز و سیستم عصبی مرکزی است. فعال سازی واگ دارای اثرات ضد التهابی است. اثرات مثبت بسیاری از میکروبیوت های روده و پروبیوتیک ها بر عملکرد مغز به فعالیت واگ بستگی دارد. اعتقاد بر این است که محور میکروبیوتای روده-مغز اطلاعات و مسیرهای احتمالی بیشتری را در اختیار افراد قرار می دهد تا مغز را بشناسند، مغز را درک کنند و از مغز محافظت کنند (43). تحقیقات نشان داده است که استرس مزمن بر عملکرد مغز به ویژه در هیپوکمپ که دارای تراکم بالای گیرنده های کورتیزول است تأثیر می گذارد. در همین ارتباط مشخص شده است که حجم نواحی مختلف لیمبیک مغز (هیپوکمپ، هسته آکومبانس، آمیگدال قاعده‌ای- جانبی و قشر پیش- پیشانی) در افراد میانسال و مسن در اثر اختلالات مرتبط با استرس نظیر افسردگی کاهش می یابد. همچنین تحقیقات نشان داده است که در هنگام استرس، محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- فوق کلیه فعال شده و غلظت هورمونهای کورتیکواستروییدی افزایش می یابد .کورتیکوسترون با اثر بر گیرنده های خود در محیط و در مغز باعث بروز آثار این هورمون میشود. اگر غلظت هورمون کورتیکوسترون در حد طبیعی باشد یا بعد از یک دوره موقت افزایش به حد طبیعی برگردد، آثار آن به صورت تحریک کوتاه مدت سیستم گلوتاماتی مغز و افزایش کارآیی این سیستم نمایان می شود. در همین راستا مشخص شده است که تجویز گلوکوکورتیکوییدها در انسان یا مدلهای حیوانی باعث افزایش توان حافظه ای مغز شده است که این اثر به دنبال تقویت مدارهای گلوتاماتی در هیپوکمپ بوده است .باید دانست که اگر استرس از حالت کوتاه مدت به شکل مزمن در آید ، گلوکوکورتیکوییدافزایش یافته، تحریک شدید سیستم گلوتاماتی را در پی داشته و این خود به بروز تخریب بخشهای مختلف دستگاه عصبی از جمله قشر مخ و هیپوکمپ منجر میشود(۴۴). به همین دلیل کاهش حجم و وزن مغز پس از یک دوره استرس مزمن کاملاً قابل پیش بینی است. تغییرات در هیپوکامپ و آمیگدال در تمامی اختلالات اضطرابی توسط مطالعات متعدد نشان داده شده است .بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعات تصویربرداری ساختاری، افزایش و کاهش حجم منطقه‌ای در افراد مبتا به اختاالت اضطرابی وجود دارد Kitayama و همکاران با مطالعه بر روی حجم هیپوکامپ بیماران مبتلا به اختلالات روانی نشان دادند که حجم هیپوکامپ در بیماران مبتلا به این اختلال در مقایسه با افراد سالم کاهش یافته است(45) از سوی دیگر نتایج مطالعات Duval و

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

همکاران، کاهش حجم و غلظت هیپوکامپ را دربیماری پارکینسون نشان دادند(۴۶). این مطالعات هم سو با مطالعات ما نیز هست که استرس مزمن در دوران بارداری منجر به افزایش تعداد سلولهای مرده هیپوکامپ در فرزندان نسل اول شد. میکروبیوتای روده میتواند یادگیری و حافظه را با تأثیر بر هیپوکامپ مغز تغییر دهد. همچنین میکروبیوتای روده میتواند موجب بیان بسیاری از miRNAو mRNA های هیپوکامپ شود. در تحقیقی دیگر بیان شده که تغییراتی در نوروپپتیدها و میانجیهای عصبی مغز بر اثر استفاده از پروبیوتیک حاصل میشود بعلاوه با تاثیر بر افزایش فاکتور رشد عصبی مشتق از مغزBDNF ، باعث افزایش اپی نفرین و سروتونین در قشر مغز و هیپوکامپ موش سوری میشود. جایی که مرکز تبدیل حافظه کوتاه مدت به بلندمدت است (۴۷). به دنبال این نتایج، نتایج ما نیز نشان داد مصرف میکس پروبیوتیکها همراه با دریافت استرس بی حرکتی منجر به بهبود در ساختار هیپوکامپ شد (نمودار ۶ و شکل ۱و۲و۳) .

نتایج حاصل از این تحقیق نشان دهنده ی نقش تغذیه و بخصوص میکروبیوتای روده مادر در دوران بارداری بر رفتارهای شناختی و ساختار مغز در جنینها و بخصوص تاثیر آن در دوران بزرگسالی است. در عصر حاضر که استرسهای محیطی رو به افزایش است و مادران باردار در مواجهه مستقیم با این استرسها هستند شاید بتوان با مصرف مکمل های حاوی پروبیوتیکها تاثیرات این استرسها را به حد اقل رساند. از طرفی می دانیم که میکروبیوتای هر جامعه ای متناسب با محیطی است که در آن زندگی می کند و بهتر است پروبیوتیکهایی که به عنوان مکمل تهیه می شوند از همین محیط طبیعی زندگی افراد تولید شوند تا تاثیرات موثر تری را داشته باشند.

تشکر و قدردانی

تمام آزمایشات در آزمایشگاه های زیست شناسی دانشگاه آزاد تهران مرکزی و تحت نظر خانم دکتر دمشقیان انجام شده است ، با تشکر از ایشان. همچنین تشکر می کنیم از شرکت دانش بنیان تکژن و سرکار خانم دکتر تاج آبادی که میکس پروبیوتیکهای بومی ایران را در اختیار همکاران این تحقیق قرار دادند.

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

منابع

.۱ McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010;1186:190-222.

.۲ McEwen BS. Stress, sex, and neural adaptation to a changing environment: mechanisms of neuronal remodeling. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010;1204 Suppl:E38-59.

.۳ McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Archives of internal medicine. 1993;153(18):2093-101.

.٤ Perveen S, Malik NI, Rehman MEU, Khan MY, Rehan ST, Asghar MS, et al. Moderating effect of sleep quality in the relationship between coping and distress among medical students. Front Psychiatry. 2024;15:1259842.

.٥ Mortazaei S, Sahraei H, Bahari Z, Meftahi GH, Pirzad Jahromi G, Hatef B. Ventral tegmental area inactivation alters hormonal, metabolic, and locomotor responses to inescapable stress. Archives of physiology and biochemistry. 2019;125(4):293-301.

.٦ Benoit JD, Rakic P, Frick KM. Prenatal stress induces spatial memory deficits and epigenetic changes in the hippocampus indicative of heterochromatin formation and reduced gene expression. Behavioural brain research. 2015;281:1-8.

.۷ Boersma GJ, Tamashiro KL. Individual differences in the effects of prenatal stress exposure in rodents. Neurobiology of stress. 2015;1:100-8.

.۸ Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008;114.۷۳-۸:٦٤

.۹ Frodl T, Moller HJ, Meisenzahl E. Neuroimaging genetics: new perspectives in research on major depression? Acta psychiatrica Scandinavica. 2008;118(5):363-72.

.۱۰ Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? Biological psychiatry. .٥-۱٤۰:(۳)٥٦;۲۰۰٤

.۱۱ Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. Frontiers in neuroendocrinology. 2003;24(3):151-80.

.۱۲ Akana SF, Dallman MF, Bradbury MJ, Scribner KA, Strack AM, Walker CD. Feedback and facilitation in the adrenocortical system: unmasking facilitation by partial inhibition of the glucocorticoid response to prior stress. Endocrinology. 1992;131(1):57-68.

.۱۳ Endo N, Hiraishi A, Goto S, Nozu H, Mannari-Sasagawa T, Horii-Hayashi N, et al. Dysregulated HPA axis during postnatal developmental stages in the BTBR T(+) Itpr3(tf)/J mouse: A model of autism spectrum disorder. Neuropsychopharmacol Rep. 2025;45(1):e12508.

.۱٤ Revest JM, Dupret D, Koehl M, Funk-Reiter C, Grosjean N, Piazza PV, et al. Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. Molecular psychiatry. 2009;14(10):959-67.

.۱٥ Jin X, Jeon HM, Kim EJ, Yin J, Jeon HY, Sohn YW, et al. The ID1-CULLIN3 Axis Regulates Intracellular SHH and WNT Signaling in Glioblastoma Stem Cells. Cell reports. 2016;16(6):1629-41.

.۱٦ Hill AS, Sahay A, Hen R. Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2015;40(10):2368-78.

.۱۷ Duval ER, Javanbakht A, Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. Therapeutics and clinical risk management. 2015;11:115-26.

.۱۸ Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Annals of gastroenterology. 2.۹-۲۰۳:(۲)۲۸;۰۱٥

.۱۹ Jeong S, Davis CK, Chokkalla AK, Kim B, Park S, Vemuganti R. Fecal microbiota transplantation fails to impart the benefits of circadian-dependent intermittent fasting following ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2025:271678X25.۱۳۱۹٦۳٦

.۲۰ Liu L, Wang L, Cao C, Cao X, Zhu Y, Liu P, et al. Serotonin transporter 5-HTTLPR genotype is associated with intrusion and avoidance symptoms of DSM-5 posttraumatic stress disorder (PTSD) in Chinese earthquake survivors. Anxiety, stress, and coping. 2018;31(3):318-27.

.۲۱ Li JY, Wong CH, Huang EY, Lin YC, Chen YL, Tan PP, et al. Modulations of spinal serotonin activity affect the development of morphine tolerance. Anesthesia and analgesia. 2001;92(6):1563-8.

.۲۲ Glover V. Prenatal stress and its effects on the fetus and the child: possible underlying biological mechanisms. Adv Neurobiol. 2015;10:269-83.

.۲۳ Kodama M, Fujioka T, Duman RS. Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. Biological psychiatry. 2004;56(8):570-80.

.۲٤ Molska M, Mruczyk K, Cisek-Wozniak A, Prokopowicz W, Szydelko P, Jakuszewska Z, et al. The Influence of Intestinal Microbiota on BDNF Levels. Nutrients. 2024;16(17).

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]

.۲۵ Park SS, Park SH, Jeong HT, Shin MS, Kim MK, Kim BK, et al. The effect of treadmill exercise on memory function and gut microbiota composition in old rats. J Exerc Rehabil. 2024;20(6):205-12.
.۲۶ Ampuero E, Luarte A, Santibanez M, Varas-Godoy M, Toledo J, Diaz-Veliz G, et al. Two Chronic Stress Models Based on Movement Restriction in Rats Respond Selectively to Antidepressant Drugs: Aldolase C As a Potential Biomarker. The international journal of neuropsychopharmacology. 2015;18(10):pyv038.
.۲۷ Pellow S, File SE. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 1986;24(3):525-9.
.۲۸ Rodgers RJ, Johnson NJ. Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 1995;52(2):297-303.
.۲۹ Sahraei Z, Eshraghi A, Eslami N, Mehdizadeh M. Assessment of Depression Prevalence and Its Relation With Interleukin 18 One Year After Renal Transplantation. American journal of therapeutics. 2016;23(6):e1579-e85.
.۳۰ Antoine D, Tao J, Singh S, Singh PK, Marin BG, Roy S. Neonatal exposure to morphine results in prolonged pain hypersensitivity during adolescence, driven by gut microbial dysbiosis and gut-brain axis-mediated inflammation. Brain Behav Immun. 2025;126:3-23.
.۳۱ Milo T, Nir Halber S, Raz M, Danan D, Mayo A, Alon U. Hormone circuit explains why most HPA drugs fail for mood disorders and predicts the few that work. Mol Syst Biol. 2025.
.۳۲ Slattery DA, Uschold N, Magoni M, Bar J, Popoli M, Neumann ID, et al. Behavioural consequences of two chronic psychosocial stress paradigms: anxiety without depression. Psychoneuroendocrinology. 2012;37(5):702-14.
.۳۳ Levendosky AA, Grimm KJ, Lonstein JS, Bogat GA, Muzik M, Nuttall AK, et al. Pinpointing the timing of prenatal stress associated with infant biobehavioral reactivity. Psychoneuroendocrinology. 2025;173:107368.
.۳۴ Wang JG, Dou HH, Liang QY. Gut microbiota, inflammatory cytokines, and Kawasaki disease: a Mendelian randomization study and mediation analysis. Pediatr Res. 2025.
.۳۵ Chen J, Zhu T, Yang J, Shen M, Wang D, Gu B, et al. Geniposide Protects Against Myocardial Infarction Injury via the Restoration in Gut Microbiota and Gut-Brain Axis. J Cell Mol Med. 2025;29(3):e70406.
.۳۶ Tofani GSS, Leigh SJ, Gheorghe CE, Bastiaanssen TFS, Wilmes L, Sen P, et al. Gut microbiota regulates stress responsivity via the circadian system. Cell Metab. 2025;37(1):138-53 e5.
.۳۷ Tannock GW, Savage DC. Influences of dietary and environmental stress on microbial populations in the murine gastrointestinal tract. Infection and immunity. 1974;9(3):591-8.
.۳۸ Cryan JF, Kaupmann K. Don't worry 'B' happy!: a role for GABA(B) receptors in anxiety and depression. Trends in pharmacological sciences. 2005;26(1):36-43.
.۳۹ Baek JS, Lee DY, Han SW, Kim DH. A probiotic NVP1704 alleviates stress-induced sleeplessness/depression-like symptoms in mice by upregulating serotonergic and GABAergic systems and downregulating NF-kappaB activation. Lett Appl Microbiol. 2024;77(7).
.۴۰ Bravo JA, Dinan TG, Cryan JF. Alterations in the central CRF system of two different rat models of comorbid depression and functional gastrointestinal disorders. The international journal of neuropsychopharmacology. 2011;14(5):666-83.
.۴۱ Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic Bifidobacteria infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. Journal of psychiatric research. 2.۷۴-۱۶۴:(۲)۴۳;۲۰۰۸
.۴۲ Lyte M, Vulchanova L, Brown DR. Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. Cell and tissue research. 2011;343(1):23-32.
.۴۳ Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. Chinese medical journal.-۲۳۷۳:(۱۹)۱۲۹;۲۰۱۶
.۸۰
.۴۴ Henze GI, Konzok J, Kudielka BM, Wust S, Nichols TE, Kreuzpointner L. Associations between cortisol stress responses and limbic volume and thickness in young adults: An exploratory study. Eur J Neurosci. 2023;58(9):3962-80.
.۴۵ Kitayama T, Yoneyama M, Tamaki K, Yoneda Y. Regulation of neuronal differentiation by N-methyl-D-aspartate receptors expressed in neural progenitor cells isolated from adult mouse hippocampus. J Neurosci Res. 2004;76(5):599-612.
.۴۶ Duval C, Daneault JF, Hutchison WD, Sadikot AF. A brain network model explaining tremor in Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2016;85:49-59.
.۴۷ Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. Br J Nutr. 2011;105(5):755-64.

.

.

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-08]