Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) *Original Article*

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2022; Vol. 46; No. 3

Evaluation of the Probiotic Effect of *Bifido Bacterium Bifidum* on Hippocampal Neuronal Density in Alzheimer's Rats

Sara Shojaie, Maryam Tehranipour*, Amin Kerachian

Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.

Received: July 31, 2020; Accepted: April 20, 2022

Abstract

Background and Aim: Memory and learning are the most important behavioral processes that occur at the highest functional levels of the central nervous system. On the other hand, probiotics are living microorganisms that, if used adequately, can improve host health. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the effect of the probiotic *Bifido bacterium bifidum* on the neuronal density of the hippocampus in Alzheimer's rats.

Methods: In the current experimental study, 30 male Wistar rats, weighing about 200 to 250 g, were prepared and randomly divided into 5 control groups, Alzheimer's, and 3 treatment groups. To induce Alzheimer's disease, streptozotocin was injected at a dose of 5 mg/kg with a volume of 5 µl in each lateral ventricle of mice via stereotaxic method. In the treatment groups, probiotics were injected intraperitoneally with doses of 10-6, 10-7, and 10-8 ml/CFU, simultaneously with STZ injection for 21 days. After 21 days, the rats treated with rampon and ketamine were anesthetized and after perfusion method, the brain was removed from the skull and placed in 10% saline formalin. After tissue passage, seven-micron sections were prepared from the brain and stained with toluidine blue and erythrosine. CA1, CA2, and CA3 DG regions were imaged and neuronal density was calculated using a dissector and stereology method and the results of the groups were compared using ANOVA test.

Results: The results showed that in the groups treated with the probiotic *Bifido bacterium bifidum* in all regions of the hippocampus, neuronal density increased compared to the Alzheimer's group (significant $p < 0.001$).

Conclusion: Therefore, the probiotic *Bifido bacterium bifidum* with its anti-inflammatory and antioxidant effects could prevent lesions of the nervous system.

Keywords: *Bifido bacterium bifidum* probiotic; Hippocampus; Neuronal density

Please cite this article as: Shojaie S, Tehranipour M, Kerachian A. Evaluation of the Probiotic Effect of Bifido Bacterium Bifidum on Hippocampal Neuronal Density in Alzheimer's Rats. Pejouhesh dar Pezeshki. 2022;46(3):50-59.

*Corresponding Author: Maryam Tehranipour; Email: maryam_tehranipour@mshdiau.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۶، شماره ۳، سال ۱۴۰۱ شمسی، صفحات ۵۰ تا ۵۹

بررسی اثر پروبیوتیک *Bifido Bacterium Bifidum* بر دانسیته نورونی هیپوکامپ در مدل آلزایمری القاء شده توسط تزریق داخل بطنی STZ در رت

سارا شجاعی، مریم طهرانی پور*، امین کراچیان

گروه زیست‌شناسی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۵/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۱/۳۱

خلاصه

سابقه و هدف: حافظه و یادگیری از مهم‌ترین فرآیندهای رفتاری هستند که در عالی‌ترین سطوح عملکردی سیستم عصبی مرکزی رخ می‌دهند. پروبیوتیک‌ها، میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که در صورت مصرف به اندازه کافی، سبب بهبود سلامت میزبان می‌شوند. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثر پروبیوتیک *Bifido bacterium bifidum* بر دانسیته نورونی هیپوکامپ در رت‌های آلزایمری است.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی تعداد ۳۰ رت نر نژاد ویستار با وزن حدود ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم تهیه شد و به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل، آلزایمری و ۳ گروه تیمار تقسیم شدند. برای القای آلزایمر، استروپتوزوتوسین با دوز ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم با حجم ۵ میکرولیتر در هر بطن جانبی موش به روش استریوتاکسی تزریق شد. در گروه‌های تیمار همزمان با تزریق *STZ* به مدت ۲۱ روز به صورت درون صفاقی پروبیوتیک با دوزهای 10^{-6}، 10^{-7}، 10^{-8} *ml/CFU* تزریق شد. پس از ۲۱ روز رت‌های تیمار شده با رامپون و کتامین بیهوش و پس از انجام متد پرفیوژن، مغز از جمجمه خارج و در فرمالین نمکی ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از طی مراحل پاساژ بافتی از مغز برش‌های هفت میکرونی تهیه شد و با آبی تولوئیدین و اریتروزین رنگ‌آمیزی شدند. از نواحی *CA1, CA2, CA3 DG* عکسبرداری و به طریق دایسکتور و متد استریولوژی دانسیته نورونی محاسبه و نتایج گروه‌ها با استفاده از آزمون *ANOVA* با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که در گروه‌های تیمار شده با پروبیوتیک *Bifido bacterium bifidum* در تمام مناطق هیپوکامپ دانسیته نورونی نسبت به گروه آلزایمری افزایش (معنادار $P<0/001$) داشته است.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد پروبیوتیک *Bifido bacterium bifidum* با داشتن اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانتی توانسته از ضایعات سیستم عصبی ممانعت کند.

واژگان کلیدی: پروبیوتیک *Bifido bacterium bifidum*؛ هیپوکامپ؛ دانسیته نورونی

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Shojaie S, Tehranipour M, Kerachian A. Evaluation of the Probiotic Effect of Bifido Bacterium Bifidum on Hippocampal Neuronal Density in Alzheimer's Rats. Pejouhesh dar Pezeshki. 2022;46(3):50-59.

*نویسنده مسئول مکاتبات: مریم طهرانی‌پور؛ آدرس پست الکترونیکی: maryam_tehranipour@mshdiau.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

مقدمه

آلزایمر نوعی بیماری مغزی پیشرونده است که به طور معمول در دوران پیری ایجاد می‌شود. در آلزایمر ساختار سلولی نورون‌ها تخریب می‌شود و بر حافظه و رفتار تأثیر می‌گذارد. (۱) تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی در اطراف سلول‌های عصبی و نیز فیلامنت‌های نوروفیبریلاری درون سلول‌های مغزی از جمله علت‌های این بیماری به شمار می‌روند. پلاک‌های آمیلوئیدی در اثر پردازش ناقص پروتئین آمیلوئید به وسیله خانواده آنزیمی سکرتازها به خصوص بتا سکرتاز تشکیل می‌شود (۲). از جمله صدمات وارد شده به مغز در اثر تشکیل پلاک‌ها ایجاد التهاب در بافت مغز، آزاد شدن آنزیم استیل کولین استراز از پلاک‌ها و اثر سمیتی رسوب آمیلوئیدی بر سلول‌های مغزی است نوروفیلامنت‌ها در اثر از هم گسستگی ساختار اسکلت نورون‌ها در نتیجه هایپرفسفریلاسیون پروتئین تائو تشکیل می‌شوند (۳). نقش پروتئین تائو در حالت فسفریله، حفظ ثبات میکروتوبول‌های تشکیل‌دهنده مسیرهای عصبی و در نتیجه عدم از هم گسستگی آنها است. تخریب بافت عصبی در آلزایمر سبب فرایندهایی مانند فراموشی و یا عدم داشتن حافظه خوب است. یکی از ساختارهای مغزی که در بعد حافظه دخالت دارد هیپوکامپ است (۴).

هیپوکامپ دارای ارتباطات متعددی با قسمت‌های زیادی از قشرمخ و با ساختمان‌های اصلی دستگاه لیمبیک یعنی آمیگدال- هیپوتالاموس، سپتوم و اجسام پستانی است. هیپوکامپ به طور فطری در فرایندهای حافظه و یادگیری درگیر است. در واقع می توان گفت تقریباً هرگونه تجربه حسی سبب فعال شدن حداقل بخشی ازهیپوکامپ می‌شود و نقش هیپوکامپ در تثبیت حافظه کاملاً شناخته شده است. چنانچه هیپوکامپ آسیب ببیند شخص از ذخیره اطلاعات عاجز می‌ماند اما اطلاعات قدیمی‌تر که قبلاً تثبیت شده‌اند دست نخورده و قابل استفاده باقی می‌ماند (۵). در حال حاضر استفاده از مواد طبیعی که به ترمیم ضایعات سیستم عصبی کمک کند و یا روند حافظه را بهبود بخشد، گسترش یافته است.

پروبیوتیک‌ها، میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که درصورت مصرف به اندازه کافی، سبب بهبود سلامت میزبان می‌شوند. به منظور بهبود اثرپروبیوتیک‌ها ترکیب مختلفی از گونه‌های باکتریای می‌تواند استفاده شود (۶). شایع‌ترین آنها، مخلوط لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتری‌هاست. پروبیوتیک‌ها طیف وسیعی از اثرات را درمطالعات انسانی و حیوانی دارند. برای مثال تجویز بیفیدوباکتریوم درموش‌هایی که درمعرض تست شنای اجباری قرارگرفته بودند سبب تغییرات نوروشیمیایی و کاهش واکنش‌های التهابی شد و این قابلیت ضدافسردگی پروبیوتیک تجویز شده را نشان می‌دهد (۷). مطالعات در حیوانات و انسان نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها نقش موثری در عملکرد سیستم عصبی مرکزی دارد. بر اساس مطالعات اخیر، بیشتر مطالعات در استفاده از بیفیدیوم و لاکتوباسیلوس هستند و بیشتر آنها در بهبود عملکرد عصبی مؤثر بوده‌اند. باکتری‌های مفید روده نقش مؤثری در ارتباط با محور مغز-گوارش بازی می‌کنند که برای مغز و گوارش مفید هستند. همان‌طور که در سطور قبل ذکر شد، فلور گوارش عملکردهای مغزی و رفتار را از طریق محور مغز-گوارش تنظیم می‌کند. مطالعات اخیر در زمینه اثرگذاری پروبیوتیک‌ها بر کنترل و درمان آلزایمر نتایج بسیار خوبی را نشان داده است (۸). اگرچه این مطالعات اثرگذاری مکمل‌یاری با پروبیوتیک را در درمان آلزایمر و افسردگی گزارش کرده‌اند، ولی مکانیسم مشخصی برای این یافته به اثبات نرسانده‌اند. منطق انجام این مطالعه بر این اساس است که از آنجا که خیلی از مردم از اثرات الزایمر رنج می‌برند که همراه با اختلال در یادگیری و حافظه است و مناطق مختلف هیپوکامپ مسئول انجام این فرایندها هستند و از طرفی مطالعات گذشته اثبات کرده‌اند که پروبیوتیک‌ها نقش مهمی در بهبود سیستم عصبی دارند. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر *Bifido bacterium bifidum* بر دانسیته نورونی هیپوکامپ در رت‌های آلزایمری است.

روش کار

در این مطالعه تجربی که برای انجام آزمایشات ۳۰ راس رت نژاد ویستار با سن تقریبی ۸ هفته و وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم از موسسه

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

رازی مشهد خریداری شد. همه حیوانات در دمای ۲۵-۲۳ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۰ درصد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در اتاق حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد نگه‌داری شدند. در طول آزمایش حیوانات به آب و غذای استاندارد کافی دسترسی داشتند. این رت‌ها به ۵ گروه تقسیم شده و مطالعه روی آنها انجام شد. گروه‌های این مطالعه شامل:

۱- کنترل سالم

۲- کنترل بیمار (آلزایمر)

۳- رت‌های آلزایمری دریافت‌کننده دوز 10^6 *ml/CFU* از باکتری بیفیدیم به صورت درون صفاقی

۴- رت‌های آلزایمری دریافت‌کننده دوز 10^7 *ml/CFU* از باکتری بیفیدیم به صورت درون صفاقی

۵- رت‌های آلزایمری دریافت‌کننده دوز 10^8 *ml/CFU* از باکتری بیفیدیم به صورت درون صفاقی بودند.

القای بیماری آلزایمر با استفاده از تزریق درون بطنی استرپتوزوتوسین به روش استریوتاکس انجام گرفت.

برای استریوتاکسی حیوان توسط مخلوط کتامین و زایلزین بیهوش شد. تزریق داروی بیهوشی به‌صورت درون صفاقی انجام گرفت. پس از بیهوشی، حیوان توسط دستگاه استریوتاکس ثابت شد. به نحوی که میله‌های گوشی[1] کاملاً در سوراخ گوش فرو رفته و دندان‌های پیشین فک بالا داخل سوراخ میله دندانی[2] قرار گرفت. میله دندانی۳/ ۳ میلی‌متر زیر صفر افقی قرار داشت تا مطابق اطلس Paxinos-Watson وضعیت صاف جمجمه (Flat skull position) ایجاد شود. پس از ثابت کردن سر حیوان به دلیل این که در طول جراحی چشمان حیوان باز بوده و از خشکی جلوگیری شود با کمی وازلین چشم حیوان چرب شد. سپس موهای ناحیه سر را تراشیده و پوست جمجمه را از ناحیه بین دو چشم تا انتهای استخوان پس سری با اسکالپل شکاف عمودی داده و عضلات زیرین را برداشته و روی استخوان با پنبه تمیز شد تا نقطه برگما[3] محل تقاطع درز تاجی[4]،(محل اتصال استخوان‌های پیشانی و آهیانه) و درز سهمی (بین استخوان‌های آهیانه) است، مشخص شود. سپس مختصات AP و ML و DV برگما را یادداشت کرده و مختصات ناحیه تزریق نسبت به برگما به‌دست آمد. از آنجا که ناحیه تزریق در این مطالعه CA ۱ در ناحیه هیپوکامپ بود، مختصات آن طبق اطلس Paxinos-Watson به شرح زیر است

از برگما AP=۸ میلی متر، از خط وسط ML=۱/۵ میلی متر، از سطح سخت شامه DV=۳/۶ (دشماخ، ۲۰۱۶؛ پاکسینوس و فرانکلین، ۲۰۰۴) پس از مشخص شدن محل تزریق به‌وسیله مته مینیاتوری سوراخی در جمجمه ایجاد شد. برای ساخت کانول راهنما از سر سرنگ شماره ۲۱ گیج استفاده شد که کانول بریده شده به طول ۹ میلی‌متر است. پس از جراحی و در این سوراخ‌ها کانول راهنما کار گذاشته شده و سپس به وسیله سیمان دندانپزشکی محکم شد. پس از یک هفته ریکاوری استرپتوزوتوسین توسط سرنگ هامیلتون تزریق شد.

باکتری بیفیدیوم از آزمایشگاه استاندارد ایران تهیه و کشت داده شد و به مدت ۲۱ روز مداخله بر روی گروه‌های مورد بررسی انجام گرفت. پس از گذشت این دوره حیوانات با رامپون و کتامین (alfasn Netherlands) به نسبت وزن بدن (۶ و۶۰mg/kg) بیهوش شده سپس مغز به آرامی از جمجمه خارج شده در فرمالین نمکی ۱۰درصد قرار گرفته و پس از طی مراحل پاساژ بافتی از شرکت سیگما از مغز برش‌های سریال ۷ میکرونی تهیه شده و با هماتوکسیلین ،ائوزین رنگ‌آمیزی شد. از مناطق CA3, CA2, CA1 هیپوکامپ عکسبرداری و به طریقه دایسکتور دانسیته نورونی بررسی شده و با گروه کنترل مقایسه شد.

روش دایسکتور به این صورت بوده است که در این روش در یک چهارچوب مرجع نورون‌ها شمارش می‌شوند. اگر نورونی در هر دو چهار چوب باشد، در شمارش محسوب نمی شود اما اگر نورونی در چهارچوب مرجع باشد ولی در چهار چوب بعدی نباشد، شمارش می‌شود (۹).

پس از شمارش نورون‌ها دانسیته نورونی این‌گونه محاسبه شد:

[1] Eaer bar
[2] incisor bar
[3] Bregma
[4] Coronal sutore

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

$$ND=\Sigma Q/\Sigma frame \times V\ dissector$$

که در آن:

ΣQ: مجموع نورون‌های شمارش شده در یک نمونه است.

Σframe: مجموع دفعات نمونه‌برداری شده در یک نمونه است.

V disecector: حجم چهارچوب نمونه‌برداری است که برابر است با:

$$V\ dissector = A\ frame \times H$$

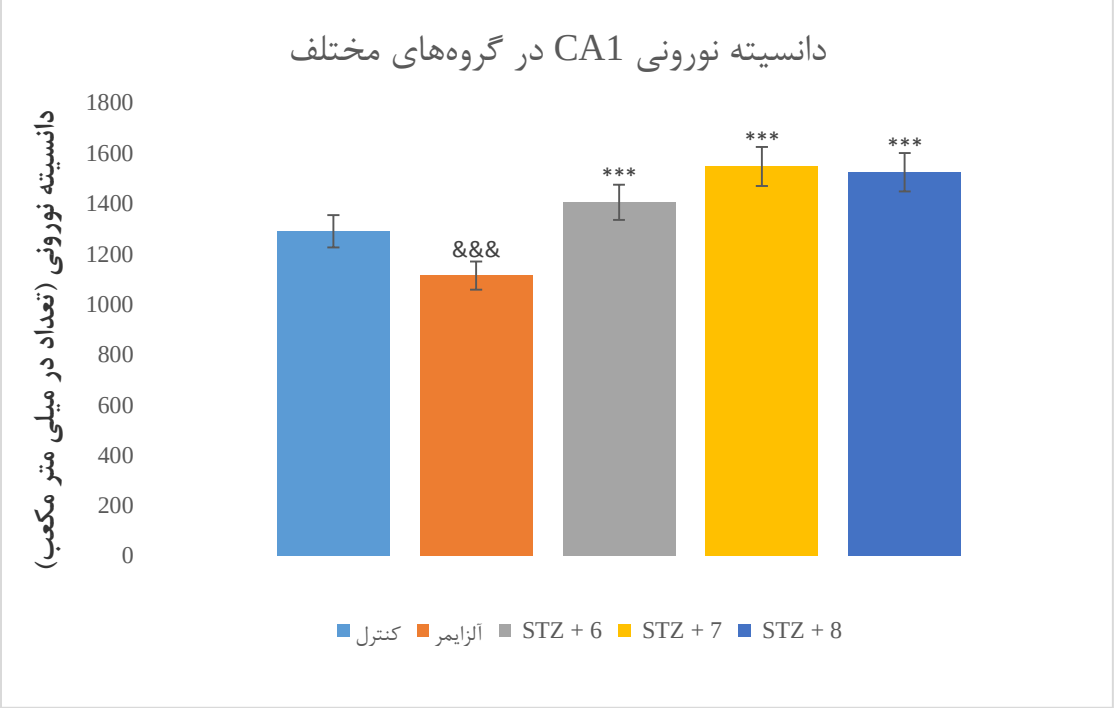
A frame: مساحت چهارچوب نمونه‌برداری است.

H: فاصله بین دو برش متوالی یا ضخامت هر برش است.

پس از به دست آوردن ND به کمک رفرنس ۹ با استفاده از نرم‌افزار Minitab 13 می‌توان داده‌ها را آنالیز کرد. سطح معناداری (P<۰/۰۰۱) تعریف شده است.

یافته‌ها

نتایج حاصل از بررسی میزان دانسیته نورونی هیپوکامپ موش‌های آزمایشگاهی به صورت شمارش نورون‌ها در نمودارهای ۱ تا ۴ ارائه شده است. آنالیز داده‌ها افزایش معناداری را در دانسیته نورونی سلول‌ها در گروه‌های تیمار با پروبیوتیک *Bifido bacterium bifidum* نسبت به گروه بیمار نشان می‌دهد.



نمودار ۱- میزان دانسیته نورونی ناحیه CA1 بر حسب گروه‌ها

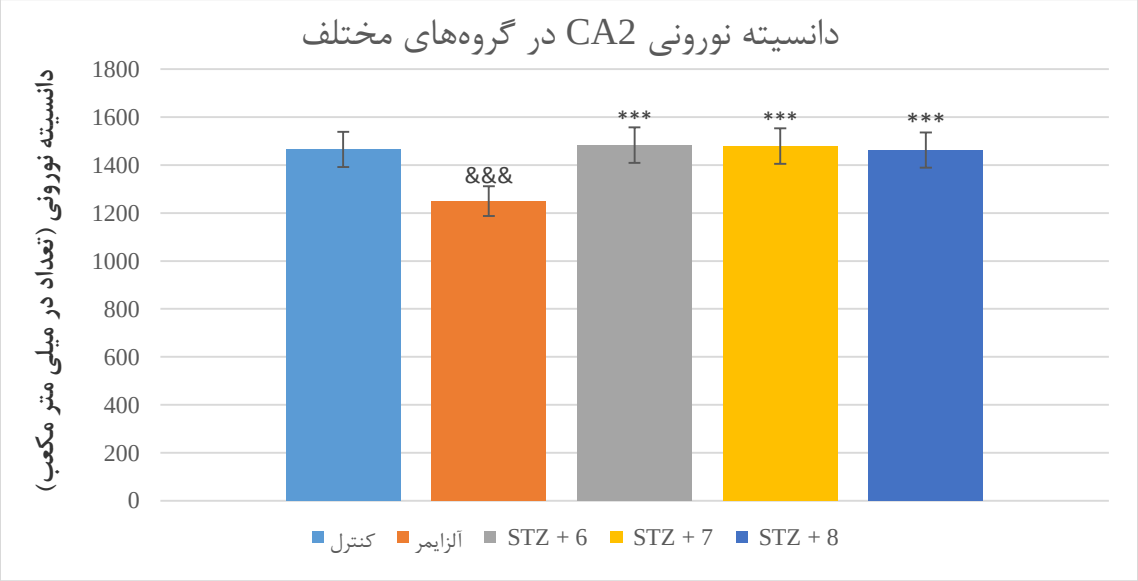
هرستون بیانگر Mean±SD است. تعداد هر گروه ۶ سر است.

&&& اختلاف معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱) (مقایسه گروه کنترل با آلزایمر).

*** اختلاف معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱) (مقایسه گروه‌های تیمار با گروه بیمار آلزایمر).

*** آنالیز داده‌ها افزایش معناداری را در دانسیته نورونی سلول‌ها در گروه‌های تیمار با پروبیوتیک *Bifido bacterium bifidum* نسبت به گروه بیمار نشان می‌دهد. آنالیز آماری داده‌ها نشان می‌دهد که میانگین دانسیته نورونی ناحیه CA1 بین گروه‌های مورد آزمایش کاهش معناداری در گروه بیمار نسبت به کنترل را نشان می‌دهد، همچنین دانسیته نورونی در گروه‌های تیمار نسبت به گروه بیمار (آلزایمر) افزایش معناداری را نشان می‌دهد(P=۰) .

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]



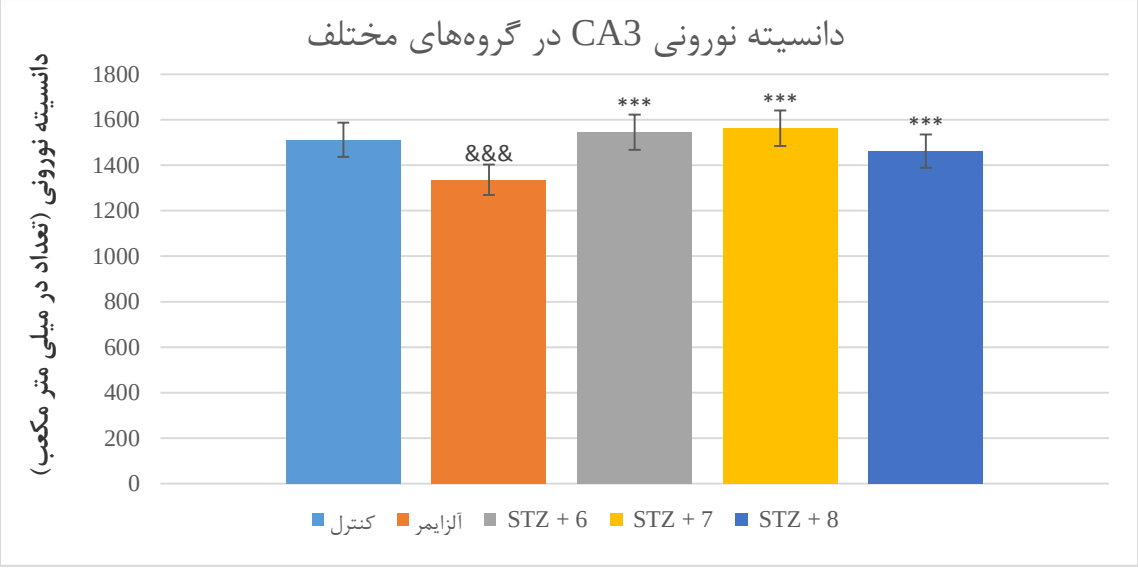
نمودار ۲- مقایسه دانسیته نورونی ناحیه CA2 هیپوکامپ در گروه‌های مختلف

هرستون بیانگر Mean±SEM است. تعداد هر گروه ۶ سر است.

&&& اختلاف معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱) (مقایسه گروه کنترل با آلزایمر).

*** اختلاف معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱) (مقایسه گروه‌های تیمار با گروه بیمار آلزایمر).

آنالیز آماری داده‌ها نشان می‌دهد که میانگین دانسیته نورونی ناحیه CA2 بین گروه کنترل و آلزایمر کاهش معناداری را نشان می‌دهد، همچنین دانسیته نورونی در گروه‌های تیمار نسبت به گروه بیمار (آلزایمر) افزایش معناداری را نشان می‌دهد (P=۰/۰۰۱). این افزایش معناداری در دوزهای مختلف یکسان و نزدیک به گروه کنترل است.



نمودار ۳- مقایسه دانسیته نورونی ناحیه CA3 هیپوکامپ در گروه‌های مختلف

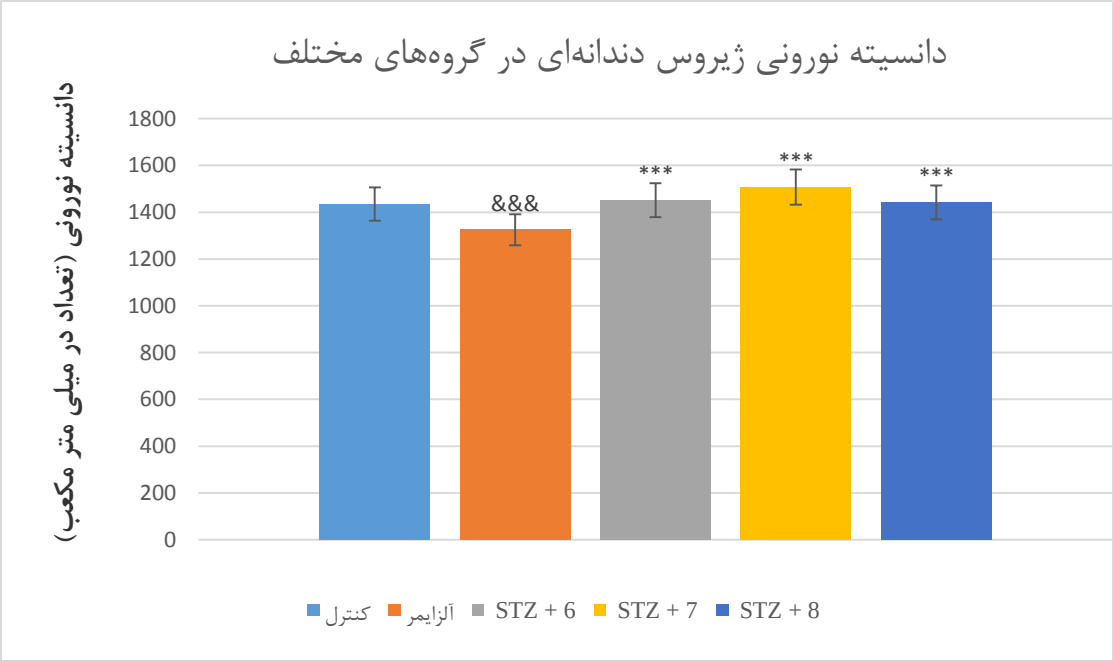
هرستون بیانگر Mean±SEM است. تعداد هر گروه ۶ سر است.

&&& اختلاف معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱) (مقایسه گروه کنترل با آلزایمر).

*** اختلاف معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱) (مقایسه گروه‌های تیمار با گروه بیمار آلزایمر).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

آنالیز آماری داده‌ها نشان می‌دهد که میانگین دانسیته نورونی ناحیه CA3 بین گروه کنترل و آلزایمر کاهش معناداری را نشان می‌دهد، همچنین دانسیته نورونی در گروه‌های تیمار نسبت به گروه بیمار (آلزایمر) افزایش معناداری را نشان می‌دهد (P=۰/۰۰۱).



نمودار ۴- مقایسه دانسیته نورونی ناحیه ژیروس دندانه‌ای هیپوکامپ در گروه‌های مختلف

هرستون بیانگر Mean±SEM است. تعداد هر گروه ۶ سر است.

&&& اختلاف معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱) (مقایسه گروه کنترل با آلزایمر).

*** اختلاف معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱) (مقایسه گروه‌های تیمار با گروه بیمار آلزایمر).

آنالیز آماری داده‌ها نشان می‌دهد که میانگین دانسیته نورونی ناحیه ژیروس دندانه‌ای بین گروه کنترل و آلزایمر کاهش معناداری را نشان می‌دهد، همچنین دانسیته نورونی در گروه‌های تیمار نسبت به گروه بیمار (آلزایمر) افزایش معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱). در گروه تیمار با دوز ۷ این میزان دانسیته نسبت به گروه کنترل نیز افزایش داشته است، ولی این افزایش معنادار نبوده است.

بحث

دانسیته تعداد نورون‌ها در مناطق مختلف هیپوکامپ از جمله CA_1, CA_2, CA_3 و ژیروس دندانه‌ای در گروه آلزایمری نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشته است (P<۰/۰۰۱).

تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین یکی از مدل‌های مناسب برای القای بیماری آلزایمر و مطالعه آلزایمر در حیوانات آزمایشگاهی است. استرپتوزوتوسین ترکیب دیابتوژنیک است که معمولاً برای القای دیابت نوع ۱ استفاده می‌شود، ولی تزریق دوز غیر دیابتیک آن به داخل بطن‌های طرفی منجر به اختلال حافظه‌ای مشابه آلزایمر می‌شود. آلزایمر ناشی از این به عنوان بیماری آلزایمر اسپورادیک شناخته می‌شود که معرف بیش از ۹۰ درصد از موارد آلزایمر در انسان است (۱۰). استرپتوزوتوسین با مهار گیرنده‌های انسولین در مغز از طریق کاهش مصرف گلوکز کاهش فعالیت آنزیم‌های گلیکولیتیک مغز و کاهش تولید انرژی و کاهش فعالیت آنزیم کولین استراز ترانسفراز و آسیب

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

نورون‌های آوران کولینرژیکی و همچنین کاهش فعالیت سیستم کاتکولامینرژیک سبب اختلالات یادگیری و ظرفیت حافظه‌ای می‌شود. علاوه بر این از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو و التهاب نورونی سبب تغییر فعالیت میکروگلیاها و اختلال در نواحی درگیر در روندهای شناختی مربوط به حافظه و تخریب سیستم عصبی می‌شود. نتایج حاصل از تحقیق حاضر نیز همسو با مطالعات انجام شده است (۱۱).

بررسی نتایج حاصل از این طرح نشان داد دانسیته نورونی درگروه‌های تیمار شده با دوزهای مختلف باکتری بیفیدیوم در تمام مناطق هیپوکامپ از جمله CA_1, CA_2, CA_3 و ژیروس دندانه‌ای نسبت به گروه آلزایمری افزایش معناداری داشته است ($P<۰/۰۰۱$).

استفاده از عوامل آنتی اکسیدان برای درمان آلزایمر بر پایه فرضیه حفاظت نورونی آنهاست. افزایش در تولید رادیکال‌های آزاد ناشی از متابولیسم اکسیداتیو ممکن است تخریب نورونی مشاهده شده در آلزایمر را بیشتر کند. هیپوکامپ به طور طبیعی در معرض آسیب است. به طور کلی تولید رادیکال‌های آزاد در ارتباط با فرایندهای معمول سلولی مانند متابولیسم سلولی تنفس میتوکندریایی فعالیت لیپو اکسیژنازی و سیکلواکسیژنازی بوده که ممکن است در مغز افزایش یابند. سلول‌های هیپوکامپی که در جریان فعالیت‌های نظیر یادگیری مصرف اکسیژن بیشتری داشته و در نتیجه رادیکال‌های آزاد بیشتری تولید کرده و در مواجهه با تغییرات اکسیژن نسبت به مناطق دیگر حساس‌ترند. استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ نیز منجر به مهار انعطاف‌پذیری نورونی و نوروژنز و همچنین نقص‌های رفتاری می‌شود (۱۲).

فلاونوئیدها نیز به عنوان ترکیباتی شناخته شده‌اند که به دلیل داشتن خصوصیات آنتی‌اکسیدانی بالا می‌توانند از طریق کاهش سطح رادیکال‌های آزاد سلولی اثر محافظتی بر سلول‌های عصبی داشته باشند و از تخریب نورونی جلوگیری کنند. مشاهده شده است که ترکیب فوق ضمن بهره‌مندی از خصوصیات محافظتی نورون‌ها، می‌تواند سبب افزایش تراکم نورونی مناطق CA_1, CA_2, CA_3 و شکنج دندانه‌ای در هیپوکامپ شود که نتایج به دست آمده از آن، همسو با نتایج مطالعه حاضر است (۱۳).

پروبیوتیک‌ها ازطریق کاهش آسیب‌های التهابی و افزایش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز، استرس اکسیداتیو را مهار می‌کنند. نتایج مطالعه دانشمندان گذشته نشان داد که استفاده از مخلوط پروبیوتیک‌ها سبب بهبود روند یادگیری فضایی موش‌های صحرایی صرعی می‌شود. به علاوه، پروبیوتیک‌ها در روند تثبیت حافظه موش‌های صحرایی موثر بوده و موش‌های دریافت کننده پروبیوتیک عملکرد بهتری نسبت به سایر گروه‌ها از خود نشان دادند (۱۴). در مطالعات انسانی شواهدی مبنی بر نقش داشتن فلور میکروبی روده بر عملکرد سیستم عصبی مرکزی وجود دارد؛ مبنی بر اینکه مصرف پروبیوتیک‌ها و تعادل جمعیت میکروبی دستگاه گوارش اثرات مفیدی بر سیستم عصبی مرکزی دارد. مطالعات حیوانی ثابت کرده‌اند که عفونت و التهاب حاد و مزمن دستگاه گوارش سبب تغییر بیوشیمی و رفتار سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۱۵).

همچنین، پروبیوتیک‌ها ازطریق کاهش آسیب‌های التهابی و افزایش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانندسوپراکسیددیسموتاز و گلوتاتیونپراکسیداز، استرس اکسیداتیو را مهار می‌کنند. علاوه بر این باکتری‌های روده سبب تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر مانند بوتیرات، استات و پروپیونات از رژیم حاوی کربوهیدرات می‌شوند. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر با سلول‌های عصبی برای تحریک سیستم عصبی سمپاتیک تعامل داشته و در یادگیری و حافظه دخالت دارد. مشخص شده است بیفیدوباکتریوم تجمع اسیدهای چرب شامل آراشیدونیک و دوکوزاهگزانوییک اسید را در مغز افزایش می‌دهد که نقش مهمی در فرآیندهای تکامل مغزی دارند و تجمع آنها سبب بهبود فرآیند یادگیری و حافظه می‌شود. دانشمندان نشان دادند تجویز مکمل پروبیوتیک‌ها نقص فعالیت پایه سیناپسی و هیپوکامپ را در ناحیه CA_1 موش‌های صحرایی دیابتیک را ترمیم کرده و به مقادیر نرمال نزدیک می‌کند که باز با نتایج حاصل از این تحقیق همخوانی دارد (۱۶).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

مشاهده شده است که پروبیوتیک بیفیدوباکتریوم از طریق تولید مولکول‌های انتقال دهنده عصبی مانند گاما-آمینو بوتیریک اسید، گلایسین، سروتونین و کاتکولامین، اثرات مفیدی برای سلامت مغز و نیز سلامت عمومی بدن دارد. به طوری که اثرات کاهشی آن در پریشانی روانی در بیماران (مانند کاهش علائم اضطراب) و رفتارهای افسردگی مانند در نمونه‌های موشی، قابل به توجه است (۱۷). مشخص شده است که پروبیوتیک بیفیدوباکتریوم به دلیل بهره‌مندی از خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی خود، توانایی موثری در بهبود شناخت و نیز تولید متابولیت‌های ضروری برای درمان بیماری آلزایمر دارد (۱۸).

طبق مطالعات انجام شده فعال شدن گیرنده‌های اینوتروپیکی گلوتامات در مدل‌های صرعی سبب افزایش کلسیم داخل سلولی و دپلاریزاسیون پتانسیل غشای میتوکندری نورون‌ها در بسیاری از مناطق مغز به خصوص هیپوکامپ می‌شود. این اثرات سبب اختلال در مصرف اکسیژن، کاهش تولید نیتریک اکساید و، *ROS* (*Reactive Oxygen Species*) پراکسی نیتریت و در نتیجه آسیب دیدن اجزای سازنده سلول از جمله لیپیدها، پروتئین‌ها و *DNA* می شود. نیتریک اکساید به عنوان یک نوروترانسمیتر از نورون آزاد می‌شود و از آنجا که در تنظیم متابولیسم پایه گلوتامات و گابا ایفای نقش می‌کند، در نتیجه می‌تواند نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی صرع داشته باشد. آسیب نورونی هیپوکامپ مربوط به افزایش آزادسازی گلوتامات ناشی از نیتریک اکسید در نورون‌ها گزارش شده است (۱۹). احتمالاً پروبیوتیک‌ها با داشتن اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانتی و افزایش تولید نوروترانسمیترهایی چون گابا و افزایش بیان ژن *CREB* توانسته‌اند سبب بهبودی ضایعات سیستم عصبی حیوان شوند (۲۰).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که در گروه آلزایمری دانسیته نورونی نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشته است در حالی‌که در گروه‌های تیمار شده با پروبیوتیک دانسیته نورونی نسبت به گروه آلزایمری افزایش معناداری داشته است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد بود. به این وسیله از همه همکاران گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، مدیریت گروه خانم دکتر بالانژاد و ریاست دانشکده علوم آقای دکتر جاوید برای همکاری‌های بی‌دریغشان تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

References

1. Trevisan K, Cristina-Pereira R, Silva-Amaral D, Aversi-Ferreira TA. Theories of aging and the prevalence of Alzheimer's disease. BioMed research international. 2019 Jun 16;2019.

2. Zhang X, Fu Z, Meng L, He M, Zhang Z. The early events that initiate β-amyloid aggregation in Alzheimer's disease. Frontiers in aging neuroscience. 2018 Nov 13; 10:359.

3. Reiss AB, Arain HA, Stecker MM, Siegart NM, Kasselman LJ. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. Reviews in the Neurosciences. 2018 Aug 1;29(6):613-27.

4. Majdi A, Sadigh-Eteghad S, Aghsan SR, Farajdokht F, Vatandoust SM, Namvaran A, Mahmoudi J. Amyloid-β, tau, and the cholinergic system in Alzheimer's disease: Seeking direction in a tangle of clues. Reviews in the Neurosciences. 2020 Jun 1;31(4):391-413.

5. Shi H, Zhang X, Weng YL, Lu Z, Liu Y, Lu Z, Li J, Hao P, Zhang Y, Zhang F, Wu Y. m 6 A facilitates hippocampus-dependent learning and memory through YTHDF1. Nature. 2018 Nov;563(7730):249-53.

6. Kerry RG, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin HS, Das G. Benefaction of probiotics for human health: A review. Journal of food and drug analysis. 2018 Jul 1;26(3):927-39.

7. Nimgampalle M, Kuna Y. (2017). Anti-Alzheimer Properties of Probiotic, Lactobacillus plantarum MTCC 1325 in Alzheimer's Disease induced Albino Rats. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR; 11(8): KC01.

8. Arora K, Green M, Prakash S. The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2020 Dec 14; 8:1411.

9. Napper R. Total number is important: using the disector method in design- based stereology to understand the structure of the rodent brain. Frontiers in neuroanatomy. 2018 Mar 5;12:16.

10. Moreira-Silva D, Vizin RC, Martins TM, Ferreira TL, Almeida MC, Carrettiero DC. Intracerebral injection of streptozotocin to model Alzheimer disease in rats. Bio-protocol. 2019 Oct 20;9(20).

11. Bagaméry F, Varga K, Kecsmár K, Vincze I, Szökő É, Tábi T. Lack of insulin resistance in response to streptozotocin treatment in neuronal SH-SY5Y cell line. Journal of Neural Transmission. 2020 Jan;127(1):71-80.

12. Lee KH, Cha M, Lee BH. Neuroprotective effect of antioxidants in the brain. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Jan;21(19):7152.

13. Sadoughi D, Edalatmanesh M A, Rahbarian R. Investigating the Effect of Avicennia Marina Aqueous Extract on Neuronal Density of Hippocampal CA1, CA2, CA3 and Dentate Gyrus in Diabetic Rats. Shefaye Khatam. 2017; 5 (2) :28-35.

14. Bagheri S, Heydari A, Alinaghipour A, Salami M. Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. Epilepsy & Behavior. 2019 Jun 1; 95:43-50.

15. Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: a systematic review. Journal of neurogastroenterology and motility. 2016 Oct;22(4):589.

16. Romo-Araiza A, Gutiérrez-Salmeán G, Galván EJ, Hernández-Frausto M, Herrera-López G, Romo-Parra H, García-Contreras V, Fernández-Presas AM, Jasso-Chávez R, Borlongan CV, Ibarra A. Probiotics and prebiotics as a therapeutic strategy to improve memory in a model of middle-aged rats. Frontiers in aging neuroscience. 2018 Dec 18; 10:416.

17. Taheri S, Khomeiri M. Psychobiotics and brain-gut microbial axis. Iran J Med Microbiol. 2019;13 (1) :1-13.

18. Arora K, Green M, Prakash S. The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2020 Dec 14; 8:1411.

19. Lee SJ. Effects of preconditioning exercise on nitric oxide and antioxidants in hippocampus of epileptic seizure. Journal of exercise rehabilitation. 2019 Dec;15(6):757.

20. 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. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Jan;21(20):7551.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]