Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

# Studying the Effect of *Lactobacillus fermentum* on Arc and CREB Genes Expression of Involved in The Memory of Alzheimer's Rats

**Elnaz Moghaddam [1], Maryam Tehranipour [1], Mahboobeh Nakhaei Moghaddam [1*], Khadijeh Nejad Shahrokhabadi [1]**

[1] Dept of Biology, Faculty of Science, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

**Article Info**

***Article type:***
Research article

***Article History:***
Received: 06 June 2022
Revised: 18 January 2023
Accepted: 13 May 2023
Published Online:09 September 2023

**** Correspondence to:***
Mahboobeh Nakhaei Moghaddam
Dept of Biology, Faculty of Science, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
Email:
Mahboobe_nak@yahoo.com

**A B S T R A C T**

**Introduction:** Alzheimer's disease is a common progressive neurogenerative disease that leads to dementia and destruction of brain cells, especially in areas related to learning and memory such as the hippocampus. The role of the Arc gene in synaptic flexibility and memory consolidation has been proven and its expression is strongly influenced by neuronal activity. The aim of this study was to investigate the effect of *Lactobacillus fermentum* on the expression of Arc (effective in synaptic flexibility and memory consolidation) and CREB (effective in stabilizing synaptic changes during learning) genes, involved in the memory of Alzheimer's rats.

**Material & Methods:** In this study that was conducted in 2019, 30 male Wistar rats were divided into 5 groups (control, Alzheimer and 3 groups as treatment). In the treatment groups, simultaneously with induction of Alzheimer by stereotaxic method with streptozotocin, supernatant of *Lactobacillus fermentum* PTCC 1744 in MRS broth with doses of $10^8$, $10^7$, and $10^6$ cfu/ml was injected intraperitoneally for 21 days. After RNA extraction from hippocampus samples, cDNA was synthesized and the expression of the genes was evaluated by real-time PCR and LinReg PCR software.

**Findings:** The data showed an increase in gene expression of Arc and CREB in the treatment groups with a dose of $10^6$ cfu/ml compared to the Alzheimer's group and the difference was significant ($P < 0.001$).

**Discussion & Conclusion:** Extracellular compounds of *L. fermentum* may inhibit the progression of neuronal lesions due to their antioxidant and anti-inflammatory effects and may be effective in improving Alzheimer's.

**Keywords**: Alzheimer, Arc, CREB, Lactobacillus fermentum

➢ **How to cite this paper**
Moghaddam E, Tehranipour M, Nakhaei Moghaddam M, Nejad Shahrokhabadi K. Studying the Effect of Lactobacillus fermentum on Arc and CREB Genes Expression of Involved in The Memory of Alzheimer's Rats. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2023;31(3): 36-46.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

© The Author(s)
Publisher: Ilam University of Medical Sciences

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

# بررسی تاثیر لاکتوباسیلوس فرمنتوم بر بیان ژن‌های Arc وCREB دخیل در حافظه ی رت های آلزایمری

**الناز مقدم** [۱]، **مریم طهرانی‌پور** [۱]، **محبوبه نخعی مقدم** *[۱]، **خدیجه نژاد شاهرخ آبادی** [۱]

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

**اطلاعات مقاله**

**نوع مقاله:** پژوهشی

**تاریخ دریافت:** ۱۴۰۱/۰۳/۱۶
**تاریخ ویرایش:** ۱۴۰۱/۱۰/۲۸
**تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۲/۰۲/۲۳
**تاریخ انتشار:** ۱۴۰۲/۰۶/۱۸

**نویسنده مسئول:**
محبوبه نخعی مقدم
گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران
**Email:**
Mahboobe_nak@yahoo.com

**چکیده**

**مقدمه:** بیماری آلزایمر یک بیماری شایع نوروژنراتیو پیش‌رونده است که منجر به زوال عقل و تباهی سلول‌های مغزی به خصوص در نواحی مرتبط با یادگیری و حافظه مانند هیپوکامپ می‌شود. نقش ژن Arc در انعطاف سیناپسی و تثبیت حافظه به اثبات رسیده است و بیان آن به شدت تحت تاثیر فعالیت نورونی است. هدف از این تحقیق تعیین اثر *لاکتوباسیلوس فرمنتوم* بر بیان ژن‌های Arc (موثر در در انعطاف سیناپسی و تثبیت حافظه) و CREB (موثر در تثبیت تغییرات سیناپسی در حین یادگیری) دخیل در حافظه رت‌های آلزایمری بود.

**مواد و روش‌ها:** در مطالعه حاضر که **در سال ۱۳۹۹** انجام شد، ۳۰ رت نر نژاد ویستار به ۵ گروه (کنترل، آلزایمر و۳ گروه تیمار) تقسیم شدند. در گروه‌های تیمار هم‌زمان با القای آلزایمر به روش استریوتاکسی توسط استرپتوزوتوسین، به مدت ۲۱ روز صاف شده‌ی *Lactobacillus fermentum* PTCC 1744 **در محیط MRS براث** با دوزهای $10^6$ cfu/ml و$10^7$ و$10^8$ به صورت درون صفاقی تزریق شد. بعد از استخراج RNA از نمونه‌های هیپوکامپ، cDNA سنتز شد و بیان ژن‌ها با روش ریل تایم PCR و نرم افزار LinReg PCR ارزیابی شد.

**یافته‌های پژوهش:** داده‌ها افزایش بیان ژن Arc و CREB را در گروه تیمار با دوز $10^6$ cfu/ml باکتری در مقایسه با گروه آلزایمر نشان داد و اختلاف معنی‌دار بود ($P<0/001$).

**بحث و نتیجه‌گیری:** *با توجه به نتایج مطالعه ممکن است بتوان گفت که ترکیبات خارج سلولی حاصله از لاکتوباسیلوس فرمنتوم* به علت داشتن اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی مانع پیشرفت ضایعات نورونی شده و در بهبود آلزایمر موثر باشد.

**واژه‌های کلیدی:** آلزایمر، Arc، CREB، *لاکتوباسیلوس فرمنتوم*

**استناد:** مقدم، الناز؛ طهرانی‌پور، مریم؛ نخعی‌مقدم، محبوبه؛ نژاد شاهرخ آبادی، خدیجه. بررسی تاثیر لاکتوباسیلوس فرمنتوم بر بیان ژن‌های Arc و CREB دخیل در حافظه ی رت های آلزایمری. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، شهریور ۱۴۰۲؛۳۱(۳): ۴۶-۳۶.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]


حق‌مؤلف © نویسندگان

## مقدمه

بیماری آلزایمر یک نوع اختلال عملکرد مغز است که به تدریج حافظه و توانایی‌های ذهنی دیگر مانند تفکر، استدلال و قضاوت فرد را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱). در حال حاضر بیش از ۳۵ میلیون نفر در سراسر جهان به بیماری آلزایمر مبتلا هستند. این بیماری اغلب در افراد بالای ۶۵ سال بروز می‌کند (۱و۲). در بیماری آلزایمر، تجمع غیر طبیعی پروتئینی به نام آمیلویید بتا در خارج سلول‌های عصبی و پروتئین تائو در داخل این سلول‌ها ایجاد می‌شود.. تجمعات پروتئینی تشکیل شده در خارج سلول‌های عصبی، سبب ایجاد اختلال در ارتباطات شبکه نورونی و در نهایت تخریب نورون‌های خاص می‌شود (۳ و ۴).

مغز پردازش اطلاعات و ذخیره حافظه را از راه تغییر ارتباطات سیناپسی بین نورون‌ها یا انعطاف سیناپسی انجام می‌دهد. در نمونه‌های تجربی انعطاف سیناپسی، مانند تقویت بلندمدت، پایداری تغییرات سیناپسی نیازمند تولید سریع RNA و پروتئین است که در نورون‌های هیپوکامپ القا می‌شوند. در میان ژن‌های پاسخ اولیه که وابسته به فعالیت نورونی هستند، ژن Arc اهمیت ویژه‌ای دارد. چنان‌که Arc mRNA بلافاصله پس از تحریک به دندریت‌ها انتقال می یابد و در ناحیه سیناپسی فعال ترجمه می‌شود. تزریق الیگودئوکسی نوکلئوتید آنتی‌سنس Arc در هیپوکامپ به اختلال در تثبیت حافظه بلندمدت منجر می‌شود. بنابراین Arc نقش اساسی در پایدارسازی انعطاف سیناپسی به فعالیت در هیپوکامپ دارد (۵-۸).

امروزه خانواده دیگری از عوامل نسخه برداری که در حافظه نقش دارند خانواده CREB می‌باشد. پیام‌رسانی CAMP/PKA جهت فعال شدن عوامل نسخه برداری CREB مهم و حیاتی است. دست کاری‌های ژنتیکی که منجر به کاهش نسخه برداری CREB شده‌اند، موجب نقصان تقویت حافظه بلند مدت و انواع حافظه شده‌اند. در حالی که افزایش بیان آن نتیجه عکس داده است و CREB در تنظیم پروتئین‌هایی نقش دارد که برای تثبیت تغییرات سیناپسی در حین یادگیری ضروری هستند و به عنوان یک مولکول اصلی در تبدیل حافظه کوتاه مدت به بلند مدت عمل می کنند (۹).

امروزه استفاده از مواد طبیعی مانند عصاره گیاهی و یا پروبیوتیک‌ها جهت بهبود بخشیدن به این اختلالات شایع است. پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که مصرف کافی آن‌ها سبب نمایان شدن اثرات سلامت بخش در بدن میزبان می‌شود. فلور روده انسان حاوی انواع مختلفی از باکتری‌ها است. معمول‌ترین میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک به‌طور خاص شامل لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکترها می‌شوند. اثرات پروبیوتیکی باکتری‌های لاکتیک اسید و محصولات لبنی تخمیر شده نه تنها از تمام میکروارگانیسم‌ها و اجزای دیواره سلولی، بلکه از متابولیت‌هایی از قبیل پپتیدها و پلی ساکاریدهای خارج سلولی تولید شده در زمان تخمیر نیز ناشی می‌شود. باکتری‌های پروبیوتیک دارای قابلیت تسریع و تسهیل ترمیم زخم معده، فعالیت ضد موتاژنسیته و ضد سرطانیزایی و دارای توانایی تحریک سیستم ایمنی بدون ایجاد التهاب هستند. علاوه بر این گزارش‌هایی از اثرات پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از اسهال، اگزما، زخم‌های مجرای گوارش و اثرات آنتی اکسیدانی وجود دارد (۱۴-۱۰).

با توجه به اهمیت باکتری‌های اسید لاکتیک به عنوان فلور دائمی بدن از بدو تولد انسان و همراهی آن‌ها با بدن موجودات زنده در جریان تکامل، همچنین اثرات سودمند روزافزونی که برای آن ها قید می‌شود و پتانسیل آن‌ها به عنوان پروبیوتیک انتظار می‌رود بتوانند در مواردی مانند بیماری آلزایمر که حافظه و یادگیری فرد دچار اختلال می‌شود، این اختلالات را بهبود بخشند (۱۵) و بر این اساس این تحقیق پایه ریزی شد. هدف از انجام تحقیق حاضر تعیین تاثیر *لاکتوباسیلوس فرمنتوم* بر بیان ژن‌های Arc و CREB دخیل در حافظه ی رت‌های آلزایمری بود.

## مواد و روش‌ها

### حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده

برای انجام این تحقیق از ۳۰ موش نر ۳ ماهه نژاد ویستار که از موسسه سرم سازی رازی مشهد خریداری شده بودند، استفاده شد. آزمایشات در آزمایشگاه تحقیقاتی گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه آزاد واحد مشهد در سال

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

۱۳۹۹ انجام شدند. موش‌ها ۲۰۰-۲۵۰ گرم وزن داشتند و در اتاقی با دمای ۲°C ± ۲۲ با سیکل ۱۲ ساعته تاریکی و روشنایی، آب و غذا داده و نگهداری شدند. تمامی تست‌های رفتاری با رعایت استانداردها و دستورالعمل‌های کمیته اخلاقی و بین ساعت ۸ صبح تا ۴ بعدازظهر انجام شدند. در پایان آزمایشات، حیوانات مطابق با راهنمای کمیته اخلاق به روش جابه جایی مهره های گردن و در محیطی استریل و به دور از دید سایر نمونه ها تشریح و یا قربانی می شدند . بلافاصله بعد از آزمایشات روزانه لاشه حیوانات در کیسه های دربسته و فاقد نشت قرار گرفته و به طور موقت در فریزر تا زمان معدوم شدن قرار گرفت. تمامی پلیت های مورد استفاده در این تحقیق قبل از اوت کردن، در دمای ۱۲۱°C به مدت ۳۰-۱۵ دقیقه اتوکلاو می شدند.

**تهیه سوسپانسیون باکتریایی**

ابتدا سویه مرجع *لاکتوباسیلوس فرمنتوم* ( PTCC 1744) از کلکسیون میکروبی سازمان پژوهش‌های علمی صنعتی ایران خریداری شد. سپس باکتری مطابق دستور عمل موسسه کشت و احیا شد. کلنی خالص باکتریایی در محیط MRS براث در شرایط میکروائروفیل (در حضور ۵٪ گاز $CO_2$) و در انکوباتور ۳۷°C به مدت ۴۸-۲۴ ساعت کشت داده شد. پس از ایجاد کدورت مناسب ($OD_{600}$~ 0.01)، ۵ میلی‌لیتر از سوسپانسیون باکتریایی با دور ۲۵۰۰ rpm به مدت ۱۵ دقیقه در ۴°C سانتریفیوژ شد. بعد از شستشوی رسوب با بافر نمکی PBS، سوسپانسیون باکتریایی با رقت‌های سری آماده و در ژلوز (MRS آگار) مذاب با روش تهیه رقت‌های سری و پور پلیت، شمارش باکتری انجام شد (۱۶-۱۸). در نهایت سوسپانسیون باکتریایی به تعداد $10^6$cfu/ml، $10^7$ و $10^8$ در بافر نمکی PBS آماده و استفاده شد (۱۹) کلنی خالص باکتری در محیط کرایو در فریزر ۸۰°C- ذخیره شد.

**القای آلزایمر به شیوه جراحی**

رت‌ها به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل، آلزایمر، ۳ گروه تیمار دسته‌بندی شدند. گروه کنترل در طی دوره آزمایش از آب و غذای استاندارد استفاده می کردند. رت‌های گروه استرپتوزوسین (STZ ) پس از انجام جراحی مغز در ناحیه CA1 هیپوکامپ و کانول گذاری از طریق متد استریوتاکس، استرپتوزوسین را با دوز mg/kg ۵ با حجم ۵ میکرولیتر در هر بطن جانبی مغز با سرعت ۱ میکرولیتر در دقیقه به شکل تزریق درون بطنی دریافت کردند و از همان روز به مدت ۲۱ روز از آب و غذای استاندارد استفاده کردند. گروه‌های استرپتوزوسین بعلاوه پروبیوتیک، پس از جراحی مغز در ناحیه CA1 هیپوکامپ و کانول‌گذاری از طریق متد استریوتاکس، استرپتوزوسین را با دوز mg/kg ۵ با حجم ۵ میکرولیتر در هر بطن جانبی مغز با سرعت ۱ میکرولیتر در دقیقه به شکل تزریق درون بطنی دریافت کردند و از همان روز به مدت ۲۱ روز صاف شده لاکتوباسیلوس فرمنتوم با مقادیر دوزهای $10^6$cfu/ml و $10^7$ و $10^8$ که در ۰/۵ میلی مول بافر نمکی PBS حل شده بود، بصورت داخل صفاقی دریافت کردند. رت‌ها با تزریق ۵ µL استرپتوزوتوسین با دوز 5mg/kg در هر بطن جانبی مغز به روش استریوتاکسی آلزایمری شدند (۲۰ و ۲۱). برای اطمینان از آلزایمری شدن حیوان، از آزمون شاتل باکس و زمان تاخیر در ترک محفظه روشن استفاده شد (۲۱). پس از بیهوش کردن حیوانات با تزریق داخل صفاقی ۵۰mg/kg کتامین و ۱۰mg/kg زایلازین، سر حیوان در دستگاه استریوتاکس ثابت و با ایجاد شکاف طولی در بخش خلفی سر، جمجمه نمایان شد. سپس کانول های مخصوص تزریق در داخل بطن های طرفی در موقعیت ۰/۸ میلی متر عقب برگما، ۱/۵ میلی متر ± در طرفین شکاف ساجیتال و ۲/۵ میلی متر پائین تر از سطح جمجمه قرار داده شدند (۲۲). در گروه‌های تیمار همزمان با تزریق استرپتوزوتوسین به مدت ۲۱ روز به صورت داخل صفاقی سوسپانسیون *لاکتوباسیلوس فرمنتوم* با دوز $10^6$ cfu/ml، $10^7$ و $10^8$ تزریق شد. بعد از گذشت ۲۱ روز از اولین تزریق حیوانات با کتامین و زایلازین به نسبت وزن بدن ۱۰mg/kg و ۵۰ بیهوش شدند (۲۲و۲۳). حیوانات با گیوتین مخصوص کشته شدند و سپس استخوان جمجمه کنار زده شد تا ناحیه هیپوکامپ دو طرف مشخص گردد (۲۴). هیپوکامپ یک طرف برای استخراج RNA مورد استفاده قرار گرفت. برای استخراج RNA نمونه‌های بافت هیپوکامپ، از کیت استخراج RNA (شرکت دنا

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

زیست)، استفاده شد. سنجش کنترل کیفیت RNA استخراج شده با استفاده از تکنیک اسپکتروفتومتری نانودراپ انجام شد (۲۵)، به‌طوری که غلظت RNA با استفاده از جذب نوری در طول موج ۲۶۰nm محاسبه و نتیجه بر حسب نانوگرم بر میکرولیتر بدست آمد. سپس برای کنترل کیفیت مقدار RNA استخراج شده، الکتروفورز بر روی ژل آگاروز ۱/۵٪ انجام شد. در مرحله بعد ۲ میکروگرم RNA استخراج شده از هر نمونه با استفاده از کیت رونویسی معکوس (شرکت پارس توس) و پرایمرهای الیگو dt طبق روش کار شرکت سازنده به cDNA تبدیل شد. در نهایت ۳۰ نانوگرم از cDNA برای انجام RT-PCR (شرکت پارس توس) مورد استفاده قرار گرفت.

### واکنش RT-PCR

برای این منظور، پس از سنتز cDNA، تکثیر ژن های Arc وCREB طبق پروتکل کیت با ۱۰µL سایبرگرین، یک میکرولیترDNA الگو و ۴/۶ µL آب مقطر در دمای ۵۹°C در حضور پرایمر اختصاصی صورت گرفت. مرحله تکثیر شامل یک مرحله واسرشت ابتدایی در دمای ۹۵°C به مدت ۱۵ ثانیه، باز شدن رشته الگو در دمای ۹۵ به مدت ۱۵ ثانیه، اتصال پرایمر به رشته الگو و تکثیر قطعه مورد نظر در دمای ۵۹°C به مدت ۳۰ ثانیه و در پایان یک مرحله انتهایی در دمای ۷۲°C به مدت ۵ دقیقه بود. سپس برای آنالیز آماری داده‌ها از نرم افزار LinReg PCR استفاده شد. پرایمرهای GAPDH مربوط به ژن‌های GAPDH رت نیز طراحی و به عنوان ژن Housekeeping مورد استفاده قرار گرفت. نتایج بیان ژن در مقایسه با ژن Housekeeping و بر اساس ΔΔCT گزارش شد. برای این منظور از ژن هوس کیپینگ استفاده شده است. برای هر نمونه اصلی یک نمونه حاوی پرایمر GAPDH و نیز پرایمر ژن اختصاصی Arc و CREB استفاده شد. توالی نوکلئوتیدی پرایمرهای Forward و Revers مکمل ژن‌های مورد نظر از طریق سایت NCBI مورد بررسی قرار گرفت تا از اختصاصی بودن محل جفت شدن پرایمرها اطمینان حاصل گردد. پرایمرها توسط نرم افزار primer 3 طراحی شده (برای ژن Arc: Gene ID: 11838 و برای ژن CREB: Gene ID: 12912) و اختصاصی بودن آن ها از طریق Blast بررسی شد.توالی پرایمرهای مورد استفاده برای بررسی بیان ژن Arc و CREB در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

**جدول شماره ۱**. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای بررسی بیان ژن‌هایArc و CREB

| ژن | توالی پرایمر | TM (°C) |
|---|---|---|
| Arc1- F | `5- GGCATCTGTTGACCGAAGTGT -`3 | 59 |
| Arc2-R | `3- CACATAGGCGTCCAAGTTGTTCT -`5 | 59 |
| CREB1-F | `5- CAGACAACCAGCAGAGTGGA -`3 | 59 |
| CREB2-R | `3- CTGGACTGTCTGCCCATTG -`5 | 59 |
| GAPDH1-F | `5- AGACAGCCGCATCTTCTTGT -`3 | 59 |
| GAPDH2-R | `3- CCGTTCACACCGACCTTCA -`5 | 59 |

### آنالیز آماری داده‌ها

برای آنالیز آماری داده‌ها از نرم‌افزار Minitab16 و آزمون ANOVA با سطح معنی‌داری (P<۰/۰۵) و برای رسم نمودارها از نرم‌افزار Excel استفاده شد

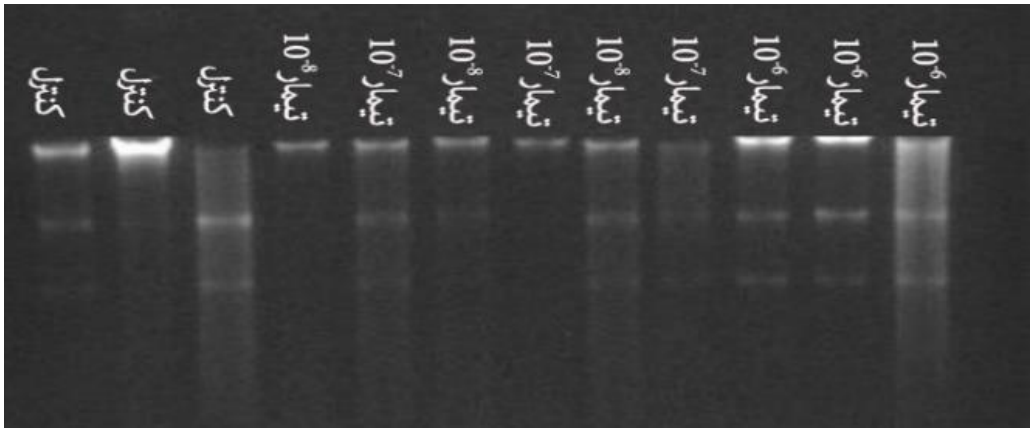
### یافته های پژوهش

نتایج کشت باکتری در محیط MRS آگار و براث، وجود باسیل‌های گرم مثبت، بدون اسپور با آرایش زنجیره‌ای را نشان داد که کاتالاز منفی بودند. از رقت‌های مشخص این سویه برای تیمار رت‌های گروه‌های تیمار استفاده و پس از دوره تیمار استخراج RNA انجام شد.

شکل شماره یک، ژل الکتروفورز RNA استخراج شده از هیپوکامپ حیوانات را نشان می‌دهد. نتایج حاصل از بیان ژن در هیپوکامپ گروه‌های مختلف نشان داد که بیان ژن ARC در گروه آلزایمر نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته است (p<۰/۰۰۱). همچنین مقایسه گروه‌های تیمار با گروه آلزایمر نشان داد که در گروه تیمار پروبیوتیک با دوز $10^8$ CFU/ml تفاوت معنی داری با گروه آلزایمر مشاهده نشد (p=۰/۱). در حالی که در گروه تیمار با دوز

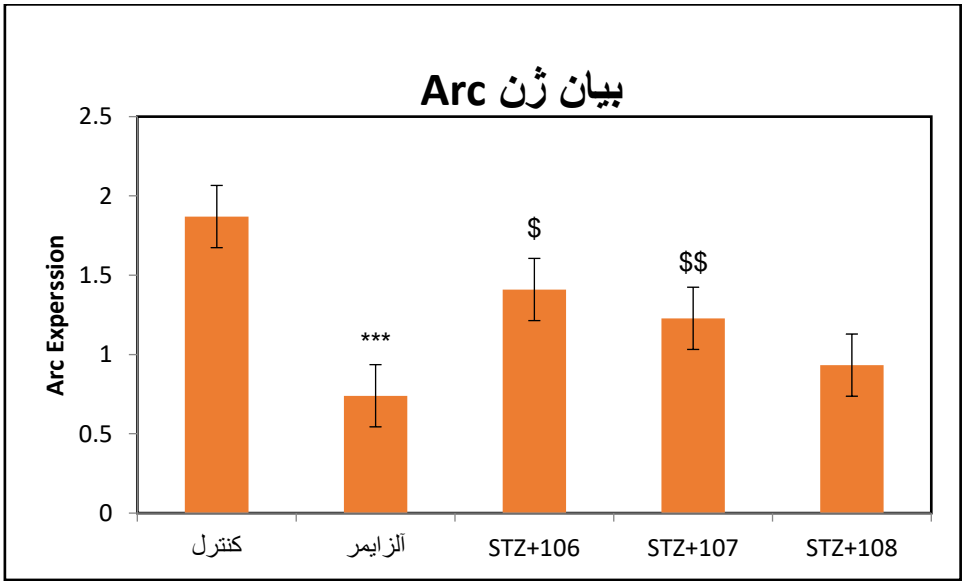
[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

$10^6$CFU/ml و $10^7$ تفاوت معنی داری با گروه آلزایمر مشاهده شد (p<۰/۰۱ و p<۰/۰۵). نمودارشماره ۱ نتایج بیان ژن ARC را در هیپوکامپ حیوانات نشان می‌دهد. نتایج بیان ژن با استفاده از اطلاعات بیان ژن و بصورت CtΔΔ گزارش شده است.




**شکل شماره ۱.** ژل الکتروفورز RNA استخراجی از هیپوکامپ حیوانات بر روی آگاروز ۱/۵٪، وجود ۳ باند جداگانه معرف کیفیت مناسب RNA استخراج شده برای هر نمونه است.

نتایج حاصل از مقایسه میزان بیان ژن CREB در هیپوکامپ گروه‌های مختلف نشان داد که بیان ژن در گروه کنترل با گروه آلزایمر تفاوت معنی‌داری ندارد (p=۰/۱). مقایسه شدت بیان ژن در گروه‌های تیمار با گروه آلزایمر نشان داد که در گروه تیمار پروبیوتیکی با دوز CFU/ml108، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه آلزایمر مشاهده شد (P<۰/۰۵) و در گروه تیمار با دوز CFU/ml107 تفاوت معنی‌داری نبود. در حالی که در گروه تیمار با دوز CFU/ml106 افزایش در بیان ژن CREB نسبت به گروه آلزایمر مشاهده شد. نمودار شماره ۲ نتایج بیان ژن CREB را در هیپوکامپ حیوانات نشان می‌دهد. منحنی دمای ذوب مربوط به ژن های Arc و CREB در Real Time PCR نشان داد که هم‌قله بودن منحنی‌ها نشانگر تاثیر درست بودن تست می‌باشد (نمودار شماره ۳).



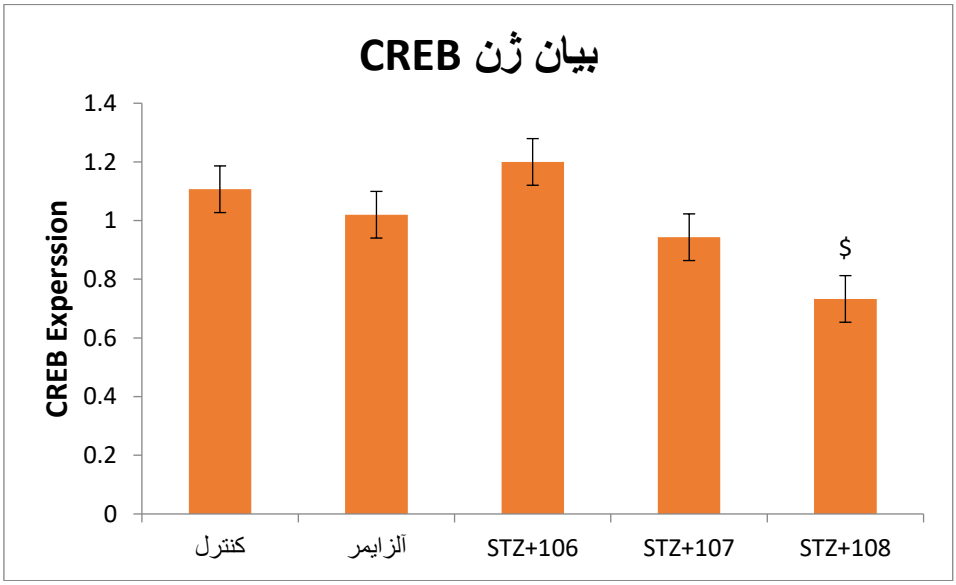

نمودار شماره ۱. مقایسه میزان بیان ژن Arc در گروه‌های مختلف حیوانات (کنترل، آلزایمر و ۳ گروه تیمار).

*** مقایسه گروه کنترل با گروه آلزایمر است؛ اختلاف معنی‌دار را نشان می‌دهد (p< ۰/۰۰۱).

$$ مقایسه گروه‌های تیمار با گروه آلزایمر است؛ اختلاف معنی‌دار را نشان می‌دهد (p<۰/۰۱).

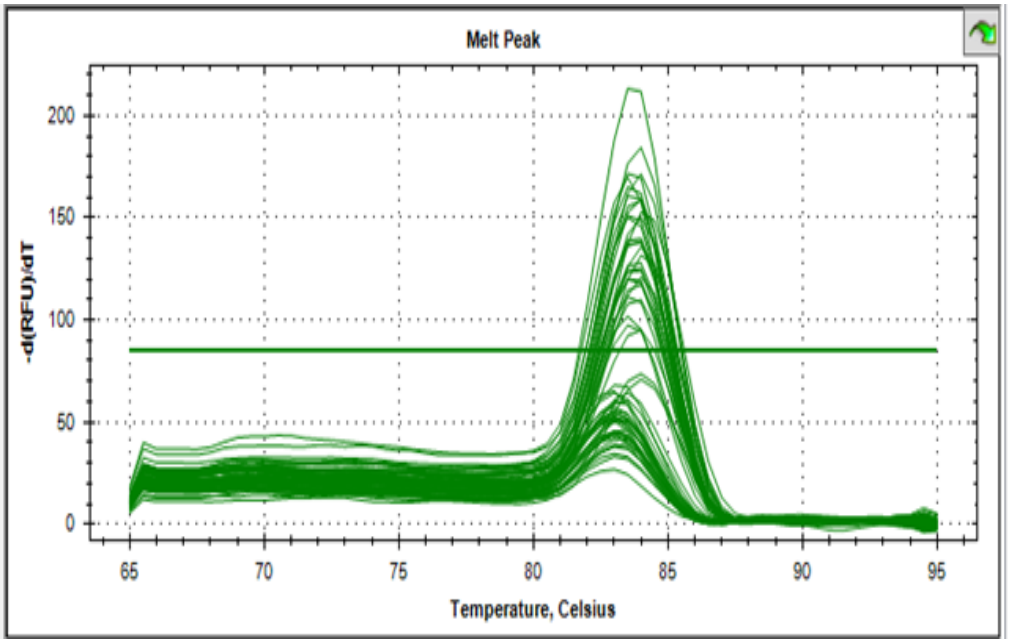
$ مقایسه گروه‌های تیمار با گروه آلزایمر است؛ اختلاف معنی‌دار را نشان می‌دهد (p< ۰/۰۵).

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]




**نمودار شماره ۳.** مقایسه شدت بیان ژن CREBدر گروه‌های مختلف (کنترل، آلزایمر و ۳ گروه تیمار)

$ اختلاف معنادار گروه‌های تیمار با آلزایمر را نشان می‌دهد (**P <۰/۰۵**).




**نمودار شماره ۳.** منحنی دمایی ژن‌های Arc و CREB در Real Time PCR

## بحث و نتیجه‌گیری

بیماری آلزایمر بیشترین سهم را در میان دیگر بیماری‌های تحلیل برنده مغز دارد. از مشخصات بارز بیماری آلزایمر، تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی در خارج نورون‌های برخی مناطق مغز و ایجاد کلافه‌های نوروفیبریلاری در داخل جسم سلولی نورون–ها است (۲۶). همچنین پروتئین پیش ساز آمیلوئید یکی از مهمترین پروتئین هایی است که سبب رسوب پلاک‌های آمیلوئیدی بتا در فضای خارج سلولی نورون‌ها و اختلال در عملکرد این سلول ها می شود. رسوب دو پروتئین آمیلوئید بتا و پروتئین تائو در بافت مغز از مهم‌ترین یافته‌های شناختی آلزایمر است (۲۰). رژیم غذایی غنی از فلاونوئیدها می‌تواند تاثیر مثبتی بر مغز و اختلالات نورودژنراتیو نظیر آلزایمر و پارکینسون داشته باشند. فلاونوئید اثرات نوروپروتکتیو دارند و در بهبود حافظه و یادگیری و

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

عملکردهای شناختی کمک می‌کنند. این ترکیبات منجر به نوروژنز به‌خصوص در هیپوکامپ و مهار آپوپتوز ناشی از گونه‌های نوروتوکسیک می‌شوند. فلاونوئیدها همچنین با اثر بر پروتئین کینازها، لیپید کینازها و مسیر MAP کینازها موجب بهبود ارتباطات نورونی در مناطق مختلف هیپوکامپ می‌گردند (۲۷). در بیماران مبتلا به آلزایمر مناطق خاصی از مغز دچار التهاب شده و تجویز داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی باعث ممانعت از پیشرفت کاهش حافظه در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌گردد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که شاید اثر پروبیوتیک در بهبود حافظه ناشی از اثر ضد التهابی آن است (۲۸). پروبیوتیک‌ها در مسیر بهبود حافظه مکانیسم‌های مرتبط با پروتئین کیناز را فعال می‌کنند. پروتئین کیناز A با تاثیر مستقیم بر وزیکول‌ها و پایانه‌های عصبی، همچنین وارد شدن به هسته سلولی و فعال کردن مسیر سیگنالینگ CREB و آغاز آبشار بیان ژن‌های دیگر در تشکیل حافظه بلند مدت باعث تولید پروتئین‌هایی می‌شود که سبب افزایش نوروترانسمیترهای آزاد شده در سیناپس‌ها گشته و ارتباطات سیناپسی را افزایش می‌دهد. پروبیوتیک باعث افزایش چشم گیر قابلیت‌های یادگیری به ویژه تقویت و نگهداری حافظه می‌شود و تاثیری مثبت بر روند تکامل مغز و شکل‌گیری مناسب درخت‌های دندریتی، آکسون‌ها و برقراری ارتباطات صحیح بین آن‌ها دارد (۵ و ۲۹). CREB یک فاکتور رونویسی است که نقش مهمی در حفاظت نورونی و بهبود یادگیری و حافظه دارد. CREB علاوه بر این که بطور مستقیم بیان BDNF را تحت تأثیر قرار می‌دهد، به واسطه بازخورد مثبت بیان PGC-1α را در نئوکورتکس و استریاتوم کنترل می کند و می‌تواند به عنوان محرک مسیر پیام‌رسانی PGC-1α/FNDC5/BDNF نیز درنظر گرفته شود (۳۰).

نتایج بیان ژن در تحقیق حاضر نشان داد که شدت بیان ژن Arc در گروه آلزایمر (STZ) نسبت به کنترل (سالم) کاهش معنی‌دار و در گروه‌های تیمار 106 CFU/m و ۱۰۷ نسبت به آلزایمر (STZ) افزایش معنی دار داشت. در مورد ژن CREB شدت بیان ژن در گروه آلزایمر (STZ) نسبت به کنترل (سالم) تغییر معنی دار نداشت، در حالی که در گروه تیمار 106 CFU/m افزایش مشخصی نسبت به گروه آلزایمر (STZ) دیده شد. وجدانی و همکاران درباره پروبیوتیک ها و مکانیسم اثر آن–ها در پیشگیری و درمان بیماری‌های انسان به فواید بالقوه استفاده از پروبیوتیک‌ها در درمان بیماری‌های مختلف و هزینه به نسبت کم آن‌ها اشاره کرده اند. پروبیوتیک‌ها میزان بروز مقاومت آنتی بیوتیکی را افزایش نمی‌دهند و با مکانیسم‌های متعددی رشد پاتوژن‌ها را مهار می کنند و شانس مقاومت در برابر آنتی بیوتیک ها را کاهش می دهند (۳۱ و ۳۲). بر اساس مطالعه آگاهی و همکاران، مصرف پروبیوتیک‌ها دارای اثرات مثبت بر عملکرد شناختی در درجات خفیف بیماری آلزایمر بوده است که نتایج تحقیق حاضر هم راستا با مطالعه آن‌ها می‌باشد (۳۳).

بنونوتی و همکاران، سطح بالایی از بیان سادین–۱ در هیپوکامپ انسان بالغ و نخاع را نشان دادند. این نواحی دارای سلول–های بنیادی عصبی با فعالیت نوروژنیک هستند و نقص در بیان سادین–۱ در مناطق آسیب پذیر مغز در افراد آلزایمری ممکن است به علت اختلال در سلول‌های بنیادی این مناطق باشد. همچنین کاهش بیان سادین–۱ در بیماری آلزایمر ممکن است به دلیل تغییر در ویژگی‌های نوروژنیک و به دنبال آن آسیب عصبی مغز افراد بزرگسال باشد (۳۴).

در تحقیق زارعی و همکاران در بررسی اثر ژن Arc بر نورون‌های هیپوکامپ و عملکرد حافظه، مشخص گردید که بیان ژن Arc در نورون‌ها وابسته به فعالیت نورونی است و ۵ تا ۱۵ دقیقه پس از تحریک سلولی، رونویسی از آن‌ها صورت می‌گیرد (۳۵). ژن Arc یکی از ژن‌های اولیه عمل‌کننده است که می‌تواند الگوهای فعالیت نورونی را به حالت‌های مختلف انعطاف پذیری سیناپسی وابسته به سنتز پروتئین ترجمه کند. سنتز، جای‌گیری، ترجمه و متابولیسمArc در نورون‌ها تنظیم شده است. Arc شاخص فعالیت نورونی برای تشخیص تجمعات نورونی فعال است. برخی از این کینازها بیان ژن‌های هسته ای را تنظیم می‌کنند .از جمله، پروتئین کیناز A کینازهای فعال شده عوامل رونویسی تنظیمی خاصی نظیر پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخگو به

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

cAMP ((CREB را در هسته، مورد هدف قرار داده و سبب فعال شدن آن‌ها می‌شود. سپس این عوامل رونویسی به پروموتور ژن‌های پاسخ اولیه اتصال می‌یابند و سبب رونویسی از این ژن‌ها می‌شوند (۵ و۶). اختلال در یادگیری و حافظه رت‌هایی که بیان ژن Arc در آن‌ها از راه به کارگیری الیگودئوکسی نوکلئوتید آنتی‌سنس مهار شده است، ضرورت Arc را در شکل‌گیری، تثبیت و بازیابی حافظه نشان می‌دهد (۳۵). اوهاگان و همکارانش در سال ۲۰۱۷ به بررسی اثر مصرف گونه‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم به عنوان مکمل پروبیوتیکی بر بهبود حافظه و رفتار در موش-های صحرایی پرداختند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که مصرف طولانی‌مدت و روزانه لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم سبب تغییر در متابولیت‌های بخش‌های مختلف مغز و به دنبال آن بهبود حافظه می‌شود (۳۶) که نتایج مطالعه حاضر با پژوهش ذکر شده هم‌سو است. کبایاشی و همکاران در بررسی اثر بیفیدوباکتریوم به عنوان پروبیوتیک در بهبود فعالیت‌های شناختی و حافظه افراد سالمند به این نتیجه رسیدند که مصرف روزانه به مدت ۱۲ هفته می‌تواند در بهبود فعالیت‌های شناختی و همچنین حافظه، نقش بسزایی داشته باشد (۳۷). در مطالعه‌ای دیگر توسط سینگ و همکارانش روی حیوانات تحت تأثیر الکل، مشخص شد که مصرف پروبیوتیک سبب بهبود آسیب اکسیداتیو و به دنبال آن بهبود یادگیری در حیوانات می‌شود. این مطالعه گزارش کرد که باکتری‌های پروبیوتیک می‌توانند باعث کاهش اثر تخریبی الکل بر حافظه حیوانات در تست شاتل باکس شوند (۳۸). اثر بهبود دهنده انتروکوکوس فاسیوم بر حافظه به خصوص حافظه فضایی در موش‌های صحرایی ثابت شده است (۳۹).

از سویی یک عامل بسیار مهم در تثبیت حافظهٔ کوتاه مدت، تعادل بین CaMKII و پروتئین فسفاتاز۱ (pp1) می‌باشد. در اثر ورود کلسیم در حین مرحله یادگیری، CaMKIIاتوفسفریله شده و به فرم فعال تبدیل می‌شود. این فرم فعال آنزیم توسط (pp1) به فرم غیر فعال تبدیل می‌شود و لذا pp1یک اثر مهارکنندگی بر حافظه دارد. البته تحریک ادامه‌دار منجر به فعالیت مداوم PKA و MAPK می‌شود که PKA موجب فسفریله شدن و فعال شدن فعال کننده نسخه‌برداری CREB1a می-شود، در صورتی که MAPK موجب فسفریله و غیرفعال شدن مهارگر نسخه‌برداری CREB2 می‌گردد. خانواده CREB که از تنظیم کننده‌های نسخه‌برداری می‌باشند در طی تکامل تا حدود زیادی محافظت شده‌اند و به عنوان یک مولکول اصلی در تبدیل حافظهٔ کوتاه به بلند مدت عمل می‌کنند. ژن‌های هدف این خانواده که نسخه‌برداری از آن‌ها در حین تثبیت تنظیم می‌شود شامل گروهی از ژن‌های فوری نظیر ZIF268 و C/EBPهستند که بر نسخه‌برداری از ژن‌های پایین دست اثر می-گذارند (۹). با توجه به تغییر بیان ژن‌های Arc و CREB در گروه‌های تیمار، از آن جایی که این ژن‌ها در راه اندازی مکانیسم‌های سلولی بهبود حافظه و یادگیری در افراد موثرند، احتمال دارد پروبیوتیک Lactobacillus fermentum با داشتن اثرات آنتی‌اکسیدانی (۲۶) و اثرات ضد التهابی (۳۳) باعث جلوگیری از پیشرفت ضایعات نورونی شده و مکانیسم-های بهبود را نیز راه اندازی کرده است.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که شدت بیان ژن Arc در گروه آلزایمر (STZ) نسبت به کنترل (سالم) کاهش معنی‌دار و در گروه‌های تیمار پروبیوتیک با دوز CFU/mL 106 و ۱۰۷ نسبت به آلزایمر افزایش معنی‌دار داشت. شدت بیان ژن CREB در گروه آلزایمر نسبت به کنترل (سالم) تغییری نداشت، در حالی که بیان ژن در گروه تیمار CFU/mL 106 افزایش مشخصی نسبت به گروه آلزایمر داشت. به‌نظر می‌آید پروبیوتیک لاکتوباسیلوس فرمنتوم می‌تواند در افزایش بیان ژن‌های Arc و CREB، ژن‌های موثر در یادگیری و بهبود حافظه نقش داشته باشد. پیشنهاد می‌شود اثر پروبیوتیک Lactobacillus fermentum بر بهبود بیماری‌های نوروژنراتیو از جمله پارکینسون، صرع و مولتیپل اسکلروزیس (ام اس) مورد بررسی قرار گردد. تاکنون مطالعات زیادی در رابطه با نقش مفید پروبیوتیک ها انجام شده است، اما تحقیقات کمی در مورد ارتباط لاکتوباسیلوس ها با حافظه از جنبه مولکولی در شرایط in vivo انجام شده است.محدودیت زمانی و هزینه های بالا از جمله محدودیت

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

های تحقیق حاضر بودند که موفق به بررسی اثر لاکتوباسیلوس با بیان سایر ژن‌های موثر در یادگیری و بهبود حافظه نشدیم.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل انجام پایان نامه برای اخذ درجه کارشناسی ارشد بوده است. بدین وسیله از همه همکاران گروه زیست–شناسی دانشکده علوم دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، مدیریت گروه و ریاست محترم برای همکاری ایشان تشکر و قدردانی می شود.

## تعارض منافع

بدین وسیله نویسندگان اعلام می‌نمایند که نتایج این پژوهش با منافع هیچ سازمان یا افرادی تعارض ندارد.

## کد اخلاق

در زمان انجام تحقیق، کمیته کد اخلاق در دانشگاه آزاد مشغول بکار نبود و تعهد کتبی در خصوص رعایت تمامی موازین اخلاقی ضمیمه پروپوزال می شد.

## References

1. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? Neurology 2007; 68:326-37. doi: 10.1212/01.wnl.0000252807. 38124.a3.
2. Mohammadzadeh E, Alipour F, Khallaghi B. Evaluation of spatial memory impairment after Intracerebroventricular streptozocin injection in adult rats. Shefaye Khatam 2014; 2: 40-5. (Persian). doi: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.40.
3. Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. Neuropharmacology 2014;76 Pt A:27-50. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.07.004.
4. Alipour F, Karimzadeh F, Hasanzadeh G. P59: Triazine improved hippocampal injuries in animal model of Alzheimer's disease. Shefaye Khatam 2015; 2: 109. (Persian).
5. Flavell SW, Greenberg ME. Signaling mechanisms linking neuronal activity to gene expression and plasticity of the nervous system. Annu Rev Neurosci 2008; 31:563-90. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125631.
6. Miyashita T, Kubik S, Lewandowski G, Guzowski JF. Networks of neurons, networks of genes: an integrated view of memory consolidation. Neurobiol Learn Mem 2008; 89:269-84. doi: 10.1016/j.nlm.2007.08.012.
7. Tzingounis AV, Nicoll RA. Arc/Arg3.1: linking gene expression to synaptic plasticity and memory. Neuron 2006; 52:403-7. doi: 10.1016/j.neuron.2006.10.016.
8. Plath N, Ohana O, Dammermann B, Errington ML, Schmitz D, Gross C, et al. Arc/Arg3.1 is essential for the consolidation of synaptic plasticity and memories. Neuron 2006; 52:437-44. doi: 10.1016/j.neuron.2006.08.024.
9. Hall J, Thomas KL, Everitt BJ. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. Nat Neurosci 2000; 3:533-5. doi: 10.1038/75698.
10. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, et al. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(2 Pt 2): e386-93. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00958. x.
11. de Roos NM, Katan MB. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. Am J Clin Nutr 2000; 71: 405-11.doi: 10.1093/ajcn/71.2.405.
12. Burns AJ, Rowland IR. Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. Curr Issues Intest Microbiol 2000; 1: 13-24.
13. Mosavi SF, Rahnema M, Heydarieh N, Tajabadi Ebrahimi M. The effect of Iranian native Lactobacillus pentosus on healing of gastric ulcers in male Wistar rats. J Arak Uni Med Sci 2013; 16:81-90.
14. Di Domenico F, Barone E, Perluigi M, Butterfield DA. Strategy to reduce free radical species in Alzheimer's disease: an update of selected antioxidants. Expert Rev Neurother 2015; 15:19-40. doi: 10.1586/14737175.2015.955853.
15. Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N, Bahari H. Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. Nutrients 2021; 14:20. doi: 10.3390/nu14010020.
16. Gül H, Özcelik S, Sagdic O and Certel M. Sourdough bread production with lactobacilli and S. cerevisiae isolated from sourdoughs. Process Biochem 2005; 40: 691-7. doi: 10.1016/j.procbio.2004.01.044.
17. Nandhini L, Rajasekar T, Sakthivel M, Deivasigamani B. Isolation of bacteriocin producing lactic acid bacteria from different soil samples. AJBPR 2011; 4: 280-90.
18. Rashid S, Hassanshahian M. Screening, Isolation and identification of lactic acid bacteria from a traditional dairy product of Sabzevar, Iran. Int J Enteric Pathog 2014; 2: 1-5. (Persian). doi: 10.17795/ijep18393.
19. Moghaddam E, Tehranipour M, Nakhaie Moghadam M. Effect of probiotic

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

prophylaxis of Lactobacillus fermentum on neuronal density of hippocampus in CA3, CA2, and CA1 regions in rats with Alzheimer's disease. Res Med 2021; 45 :17-23.
20. Alipour F, Oryan S, Sharifzadeh M, Karimzadeh F, Kafami L, Irannejad H. The neuroprotective effect of a triazine derivative in an Alzheimer's rat model. Acta Med Iran 2015; 53: 8-16. (Persian)
21. Zavvari F, Karimzadeh F. A review on the Bbhavioral tests for learning and memory assessments in rat. Shafae Khatam 2017; 5: 110-24. doi: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110.
22. Ahmed T, Enam SA, Gilani AH. Curcuminoids enhance memory in an amyloid-infused rat model of Alzheimer's disease. Neuroscience 2010; 169:1296-306. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.078.
23. Zhang J, Ke KF, Liu Z, Qiu YH, Peng YP. Th17 cell-mediated neuroinflammation is involved in neurodegeneration of aβ1-42-induced Alzheimer's disease model rats. PLoS One 2013;8: e75786. doi: 10.1371/journal.pone.0075786.
24. Faherty CJ, Xanthoudakis S, Smeyne RJ. Caspase-3-dependent neuronal death in the hippocampus following kainic acid treatment. Brain Res Mol Brain Res 1999; 70:159-63. doi: 10.1016/s0169-328x (99)00143-6.
25. Shahbazi B, Narenji H. Comparison of four methods of DNA extraction from gram-negative and gram-positive bacteria. Zanko J Med Sci 2014; 15: 9-16. (Persian).
26. Herring A, Ambrée O, Tomm M, Habermann H, Sachser N, Paulus W, et al. Environmental enrichment enhances cellular plasticity in transgenic mice with Alzheimer-like pathology. Exp Neurol 2009; 216:184-92. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.11.027.
27. Kalt W, Blumberg JB, McDonald JE, Vinqvist-Tymchuk MR, Fillmore SA, Graf BA, et al. Identification of anthocyanins in the liver, eye, and brain of blueberry-fed pigs. J Agric Food Chem 2008; 56: 705-12. doi:10.1021/jf 0719981.
28. Grönlund MM, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen OP, Isolauri E. Importance of intestinal colonization in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 83: F186–F192. doi:10.1136/fn.83.3. f186.
29. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. Transl Neurodegener 2022; 11:4. doi: 10.1186/s40035-022-00279-0.
30. Farshbaf MJ, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Faradonbeh MS, Vaziri P, et al. Does PGC1α/FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? Neuromol Med 2016;18: 1-15. doi:10.1007/s12017-015-8370-x.
31. Vojdani R, Zali. Probiotics and their mechanism of work prevention and treatment of human diseases. Res Med Sci 2003 27: 320-2. (Persian).
32. Li X, Wang Q, Hu X, Liu W. Current status of probiotics as supplements in the prevention and treatment of infectious diseases. Front Cell Infect Microbiol 2022; 12:789063. doi: 10.3389/fcimb.2022.789063.
33. Agahi A, Hamidi Gh, Salami M, Alinaghipour A, Daneshvar Kakhaki R, Soheili M. The effect of probiotic supplements on cognitive function in patients with primary and secondary Alzheimer. J Arak Uni Med Sci 2018; 20: 1-9. (Persian).
34. Benvenuti S, Saccardi R, Luciani P, Urbani S, Deledda C, Cellai I, et al. Neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells: changes in the expression of the Alzheimer's disease-related gene seladin-1. Exp Cell Res 2006; 312:2592-604. doi: 10.1016/j.yexcr.2006.04.016.
35. Zarei B, Esmaili A, Moshtaghian S, Habibian S. The role of Arc gene in memory. Genet 3rd Millennium 2010; 8: 2106- 11. (Persian).
36. O'Hagan C, Li JV, Marchesi JR, Plummer S, Garaiova I, Good MA. Long-term multi-species Lactobacillus and Bifidobacterium dietary supplement enhances memory and changes regional brain metabolites in middle-aged rats. Neurobiol Learn Mem 2017; 144: 36-47. doi: 10.1016/j.nlm.2017.05.015.
37. Kobayashi Y, Kuhara T, Oki M, Xiao JZ. Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Benef Microbes 2019; 10: 511-20. doi: 10.3920/BM2018.0170.
38. Singh AK, Pandey SK, Naresh Kumar G. Pyrroloquinoline quinone-secreting probiotic Escherichia coli Nissle 1917 ameliorates ethanol- induced oxidative damage and hyperlipidemia in rats. Alcohol Clin Exp Res 2014; 38: 2127-37. doi: 10.1111/acer.12456.
39. Romo-Araiza A, Gutierrez-Salmean G, Galvan EJ, Hernandez-Frausto M, Herrera-Lopez G, Romo- Parra H, et al. Probiotics and prebiotics as a therapeutic strategy to improve memory in a model of middle-aged rats. Front Aging Neurosci 2018; 10: 416. doi: 10.3389/fnagi.2018.00416.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]