

مقاله پژوهشی

تأثیر تجویز مکمل پروبیوتیک قبل و بعد از تولد بر میزان اضطراب موشهای صحرایی در معرض استرس در دوران جنینی

محمود سلامی، غلامعلی حمیدی، سیده مریم حسینی، مهسا هادی زاده سروستانی*

مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان

پذیرش: ۲ مرداد ۹۵

دریافت: ۱۵ خرداد ۹۵

چکیده

مقدمه: استرس صوتی حاد و مزمن باعث هم تغییرات موقتی و هم تغییرات پایدار در سیستم عصبی مرکزی می شود. سیستم سروتونرژیک نقش مهمی در فرآیندهای اضطراب و افسردگی دارد. بررسی ها نشان می دهد که مصرف پروبیوتیک ها باعث تکامل سیستم سروتونرژیک می شوند. در این مطالعه اثر تجویز پروبیوتیک ها قبل و بعد از تولد، بر میزان اضطراب موش های صحرایی بالغ زاده شده از مادران تحت استرس صوتی در دوران بارداری بررسی شد.

روش ها: حیوانات مورد استفاده ۶۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار بودند که به طور تصادفی به شش گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. گروه شاهد (CON) موشهای ۴۵ روزه ای بودند که مادران آنها دوران بارداری را به طور طبیعی گذرانده و تحت هیچ مداخله ای قرار نگرفتند. گروه شاهد الف (CONA) موشهای مشابه گروه شاهد بودند اما از روز ۳۱ بعد از تولد به مدت دو هفته پروبیوتیک دریافت کردند. گروه شاهد ب (CONB) موشهای ۴۵ روزه ای بودند که مادران آنها از روز ۸ بارداری به مدت دو هفته تا قبل از زایمان پروبیوتیک دریافت کردند. گروه استرس (ST) موشهای ۴۵ روزه ای بودند که مادران آنها از روز ۱۵ بارداری به مدت یک هفته تا زمان زایمان، ۲ ساعت در روز با آلودگی صوتی مواجه می شدند. گروه استرس الف (STA) موشهای مشابه گروه استرس بودند اما از روز ۳۱ بعد از تولد به مدت ۱۴ روز پروبیوتیک دریافت کردند. گروه استرس ب (STB) شبیه گروه استرس بودند ولی مادران آنها از روز ۸ بارداری به مدت دو هفته تا زمان زایمان پروبیوتیک نیز دریافت می کردند. مکمل پروبیوتیک شامل باکتری های لاکتوباسیلوس فرمنتوم و اسیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم لاکتیس روزانه در آب حل شده به میزان ۷۵ mg/kg (10^{10} cfu/ml) به مدت دو هفته گاوژ می گردید. در تمام موش ها میزان اضطراب در روز ۴۵ بوسیله ماز صلیبی شکل مرتفع سنجیده شد. همچنین سطح کورتیکوسترون در تمامی گروه ها در همین زمان اندازه گیری شد.

یافته ها: میزان اضطراب در موش های گروه های STA و STB بطور معنی داری کمتر از گروه ST بود. همچنین سطح کورتیکوسترون به که وسیله استرس صوتی افزایش یافته بود در گروه های فوق به میزان طبیعی برگشته بود.

نتیجه گیری: درمان دو هفته ای قبل و بعد تولد با پروبیوتیک باعث بهبود اضطراب و کاهش سطح کورتیکوسترون در موش صحرایی تحت تأثیر استرس دوران جنینی می شود.

واژه های کلیدی: استرس صوتی، پروبیوتیک، ماز مرتفع صلیبی شکل

مقدمه

طبیعی هومئوستازی برقرار است و استرس اغلب باعث اختلال در هومئوستازی می شود [۱]. دو سیستم مسئول پاسخ های استرسی شامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و سیستم عصبی اتونوم (ANS) می باشند که ANS خود به سمپاتیک و پاراسمپاتیک تقسیم می شود. سیستم عصبی سمپاتیک با واکنش های جنگ و گریز مرتبط است که باعث افزایش ضربان قلب و فشارخون می شود [۲]. محور HPA

واژه استرس اولین بار توسط کانون و در سال ۱۹۳۹ میلادی در فیزیولوژی به کار برده شد. در بدن موجودات زنده در شرایط

* نویسنده مسئول مکاتبات: mhadzade.7335@yahoo.com
وبگاه مجله: http://ijpp.phypha.ir
پست الکترونیکی: ijpp@phypha.ir

بوسیله استرسور های اجتماعی خصوصاً آنهایی که غیر قابل پیش بینی هستند فعال می شود و با آزاد شدن هورمون کورتیزول همراه است [۳]. اگرچه دو سیستم HPA و ANS از لحاظ فیزیولوژیک و آناتومیک از هم متمایز هستند ولی بوسیله مدارهای گسترده و ارتباطات متقابل با هم مرتبط هستند [۴] که به عنوان سیستم پاسخ به استرس در نظر گرفته می شود [۵]. استرس قبل از تولد یک فاکتور بسیار مهم است که در تکامل مغز جنین و رفتارهای فرد در زندگی و همچنین در تکامل فاکتورهای نوروتروفیک مغز اثر داشته و در تمایز، بلوغ، سیناپتوژنز و نورونژنز تاثیر گذار است [۶]. محیط اولیه زندگی نقش مهمی در تکامل رفتار و پاسخ های هورمونی به استرس دارد [۷]. در تصویربرداری از مغز فرزندان دارای اضطراب و افسردگی وابسته به حاملگی مشخص شد که حجم آمیگدال و تعداد نورونها در هسته جانبی آمیگدال افزایش یافته است [۸]. در موش های مواجه شده با استرس قبل از تولد تغییرات رفتاری مشاهده شده که در نتیجه تغییر در فرآیند های مغزی جنین بواسطه گلوکوکورتیکوئید های مادری می باشد که با آدرنالکتومی مادر پیشگیری می شود [۹]. سطح کورتیکوسترون و آدرنوکورتیکوتروپین هورمون در موشهای در معرض سر و صدای بیش از ۸۵ دسی بل افزایش یافته است [۱۰].

طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های زنده ای هستند که اگر در میزان مناسب مصرف شوند اثرات مفیدی روی میزبان دارند. پروبیوتیک ها جهت تکامل و بلوغ سیستم ایمنی و اندوکراین مورد نیاز بوده [۱۱] و به تکامل سیستم سروتونرژیک مرتبط با استرس اضطراب و افسردگی کمک می کنند [۱۲]. در این مطالعه اثر مصرف پروبیوتیکها بر استرس صوتی ضمن حاملگی را مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش ها

برای انجام این پژوهش از موشهای صحرایی بالغ نژاد ویستار با محدوده سنی ۴۵ روزه زاده شده از مادران تحت مداخله استرس و تجویز پروبیوتیک استفاده شد. علت در نظر گرفتن سن ۴۵ روز این بود که در این سن بلوغ سیستم عصبی این حیوانات حاصل می شود. حیوانات در شرایط استاندارد (دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد، رطوبت $55 \pm 5\%$ و سیکل های تاریکی روشنایی ۱۲ ساعته) نگهداری شدند.

ملاحظات اخلاقی مطابق اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی کاشان رعایت شد.

برای جفت گیری، هرموش بالغ نر با دو موش ماده به مدت ۲۴ ساعت در یک قفس قرار داده شد. بعد از مشاهده پلاک بارداری، موش های ماده از موش های نر جدا شده و هر موش ماده در یک قفس گذاشته شد. ذکر این نکته ضروری است که مدت زمان بارداری در موش ۲۱ روز می باشد. این مطالعه در ۶ گروه (۱۰ موش در هر گروه) آزمایشی انجام شد. گروه شاهد (CON) موشهای نر ۴۵ روزه ای بودند که مادران آنها دوران بارداری را به طور طبیعی گذرانده و تحت هیچ مداخله ای قرار نگرفتند. گروه شاهد الف (CONA) موشهای نر ۴۵ روزه ای بودند که از روز ۳۱ بعد از تولد به مدت ۱۴ روز پروبیوتیک دریافت کردند و مادران آنها دوران بارداری را به طور طبیعی گذرانده و تحت هیچ مداخله ای قرار نگرفتند. به دلیل اینکه ۳۰ روز بعد از تولد دستگاه گوارش تکمیل می شود و شبیه بزرگسالان می شود ۳۰ روز بعد از تولد انتخاب شد [۱۳]. گروه شاهد ب (CONB) موشهای نر ۴۵ روزه ای بودند که مادران آنها از روز ۸ بارداری به مدت ۱۴ روز تا موقع زایمان پروبیوتیک دریافت کردند. گروه استرس (ST) موشهای نر ۴۵ روزه ای بودند که مادران آنها از روز ۱۵ بارداری بمدت یک هفته تا زمان زایمان، هرروز در فاصله ۸ صبح تا ۲ بعدازظهر به مدت ۲ ساعت با آلودگی صوتی مواجه می شدند. گروه استرس الف (STA) موشهای نر ۴۵ روزه ای بودند که از روز ۳۱ بعد از تولد به مدت ۱۴ روز تا موقع زایمان پروبیوتیک دریافت کردند و مادران آنها از روز ۱۵ بارداری بمدت یک هفته تا زمان زایمان هر روز در فاصله ۸ صبح تا ۲ بعدازظهر به مدت ۲ ساعت با آلودگی صوتی مواجه می شدند. گروه استرس ب (STB) موشهای نر ۴۵ روزه ای بودند که مادران آنها از روز ۱۵ بارداری بمدت یک هفته تا موقع زایمان هر روز در فاصله ۸ صبح تا ۲ بعدازظهر به مدت ۲ ساعت با آلودگی صوتی مواجه می شدند و از روز ۸ بارداری به مدت ۱۴ روز تا موقع زایمان پروبیوتیک نیز دریافت می کردند. برای مواجه کردن مادران باردار با آلودگی صوتی ترافیک شهری، ابتدا صدای ناشی از ترافیک در یکی از میدانی پرتراфик شهر تهران (میدان انقلاب) توسط یک دستگاه ضبط صوت استاندارد، ضبط شده و با استفاده از نرم افزار Sonar 8.5 شدت آن معادل ۹۵ دسی بل تنظیم شد. سپس توسط یک بلندگو که در فاصله ۳۰ سانتی

fermentum به عنوان پروبیوتیک استفاده شد. باکتری ها روزانه قبل از انجام گاوژ در آب حل می شد به صورت خوراکی و با استفاده از سرنگ مخصوص گاوژ به میزان ۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم (10^{10} cfu/ml) [۱۵] یک بار در روز به حیوانات تجویز می شد.

برای بررسی سطح سرمی کورتیکوسترون، پس از بیهوش کردن موشها با اتر و زدن سر آنها نمونه خون در تیوب اپندورف جمع آوری گردید. سرم حاصله به وسیله سمپلر به آرامی جدا شده و وارد تیوب اپندورف گردید. نمونه های سرم به فریزر منتقل شده و در دمای -80°C درجه سانتی گراد نگهداری شدند. با استفاده از کیت کورتیکوسترون الیزا مخصوص موش های صحرایی سنجش کورتیکوسترون انجام شد. جهت آنالیز داده ها از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

نتایج

با توجه به نمودارهای ۱ و ۲ و آنالیز میزان اضطراب فضائی در گروه های مختلف آزمایش مشخص شد که اختلاف بین گروه ها در مورد درصد ورود حیوانات به بازوهای باز معنی دار است ($F_{5,53} = 18.6; p < 0.0001$). درصد ورود گروه های STA و STB به بازوهای باز تقریباً دو برابر گروه ST است ($p = 0.016$ و $p = 0.019$ ؛ به ترتیب در مقایسه با گروه استرس). این در حالی است که تجویز پروبیوتیک به گروه های CONA و CONB باعث کاهش ۱/۵ برابری درصد ورود به بازوهای باز شد ($p = 0.0001$ در مقایسه با گروه کنترل). همچنین، نتایج حاصل از آزمون های آماری نشان می دهد که اختلاف بین گروه ها در مورد مدت زمان سپری شده در بازوهای باز ماز ($F_{5,53} = 63.3; p < 0.0001$) معنی دار است. یافته های پس آزمون نشان می دهند که با تجویز پروبیوتیک مدت زمان ماندن حیوانات در بازوهای باز افزایش می یابد.

تجویز پروبیوتیک باعث کاهش میزان کورتیکوسترون سرم موش های صحرایی گردید (نمودار ۳). نتایج آزمون آماری نشان می دهد که اختلاف بین گروه های مورد مطالعه معنی دار است ($F_{5,42} = 24.726; p < 0.0001$). بررسی نتایج پس آزمون نشان می دهد که اختلاف بین گروه ST با گروه CON معنی دار است ($p = 0.0001$). این در حالی است که ارتباط بین گروه CON با گروههای CON A و CON B معنادار نمی باشد.

متری قفس حیوان قرار می گرفت، در محیط پخش گردید. برای اینکه حیوانات در همه ساعات در معرض شدت صوت یکسان قرار بگیرند با یک دستگاه Sound Level Meter شدت صوت در تمام مدت زمان مواجهه پایش شد. با توجه به اینکه صدای ضبط شده از ترافیک، طیف وسیعی از فرکانس های صوتی را در بر می گیرد، در این تحقیق تنها شدت آزار دهنده صوت مد نظر قرار گرفت. موش های صحرایی باردار هر روز در بین ساعات ۸ صبح تا ۱۲ ظهر که ترشح کورتیکوسترون در کمترین حد خود می باشد در مواجهه با صوت قرار گرفتند.

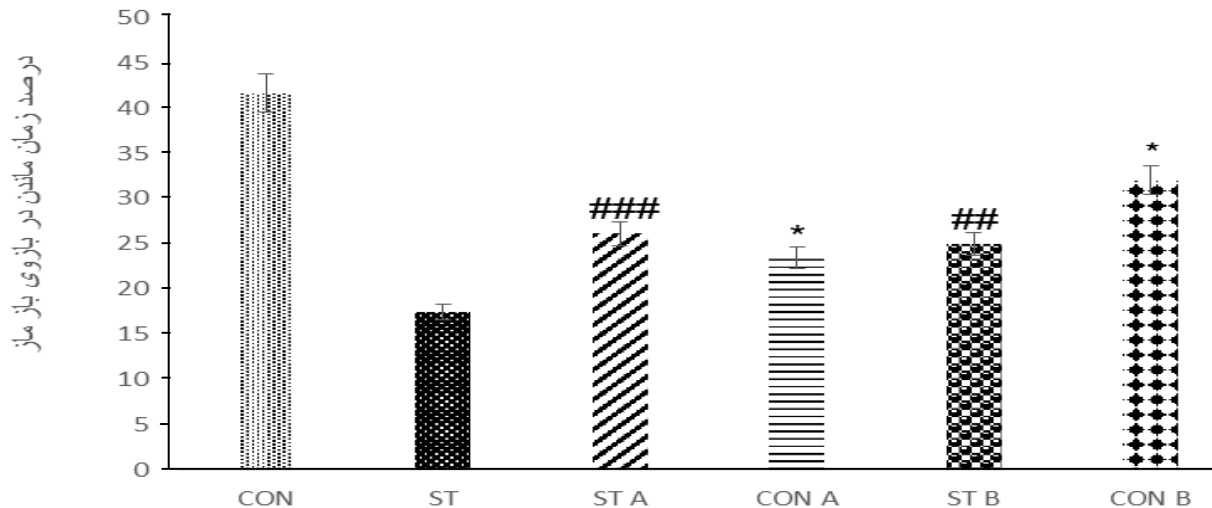
جهت بررسی میزان اضطراب از ماز بعلاوه Elevated Plus Maze (EPM) استفاده شد. این تست اولین بار توسط پیلو و فایل در سال ۱۹۸۶ میلادی معرفی شد [۱۴]. EPM یک ماز فلزی یا چوبی به شکل بعلاوه (+) می باشد که از چهار بازو با رنگ مشکی تشکیل شده است و به اندازه ۵۰ سانتی متر بالاتر از سطح زمین قرار می گیرد. دو تا از بازوها دارای هیچ دیواره ای نیست و اندازه آن 10×50 سانتی متر است. دو بازوی دیگر دارای دیواره های جانبی و انتهایی، ولی بدون سقف می باشند. ارتفاع دیواره ها ۴۰ سانتی متر و اندازه خود بازوهای آن 10×50 سانتی متر است. در محل تلاقی چهار بازو، یک مربع به اندازه 10×10 سانتی متر ایجاد می شود. حیوانات تک تک و رو به یکی از بازوهای باز EPM، در مربع وسط ماز قرار داده می شوند تا برای مدت ۵ دقیقه آزادانه حرکت کنند. تعداد ورودی های حیوان به بازوهای باز، بازوهای بسته و زمان سپری شده در هر دو بازو، مورد ارزیابی قرار می گیرند. درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان سپری شده در بازوی باز توسط فرمول زیر محاسبه می شود:

$$OAT\% = \frac{OAT}{OAT + CAT} \times 100$$

Closed Arm Term (CAT) زمان سپری شده در بازوی باز و Open Arm Time (OAT) زمان سپری شده در بازوی بسته است. درصد تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز شده است (Open Arm Entries (OAE)) نیز توسط فرمول زیر محاسبه می گردد:

$$OAE\% = \frac{OAE}{OAE + CAE} \times 100$$

در این مطالعه از باکتری های Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis

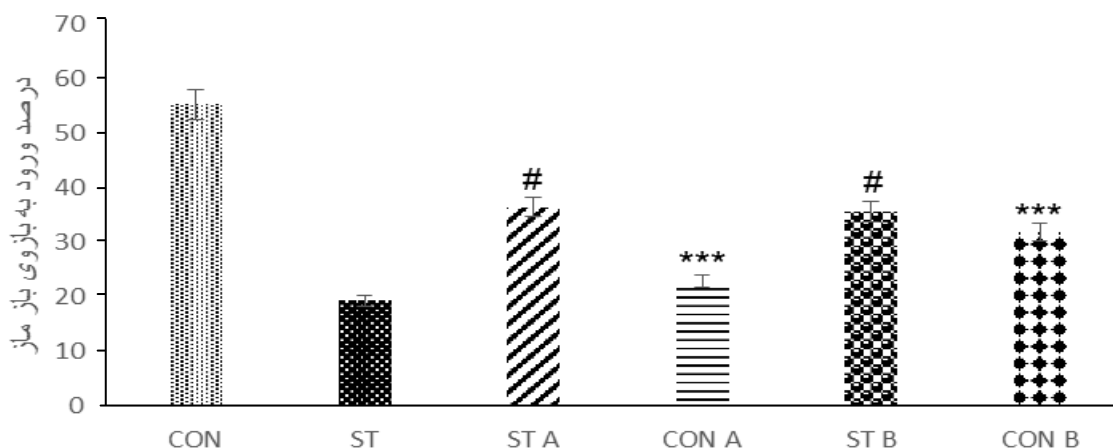


نمودار ۱- درصد زمان ماندن در بازوهای باز ماز در فرزندان مادرانی که دوران بارداری در معرض استرس صوتی بوده اند و پروبیوتیک دریافت کرده اند. داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد میانگین نشان داده شده اند. *: اختلاف با گروه CON با $p < 0.05$; #: اختلاف با گروه ST با $p < 0.05$; ###: اختلاف با گروه ST با $p < 0.001$.

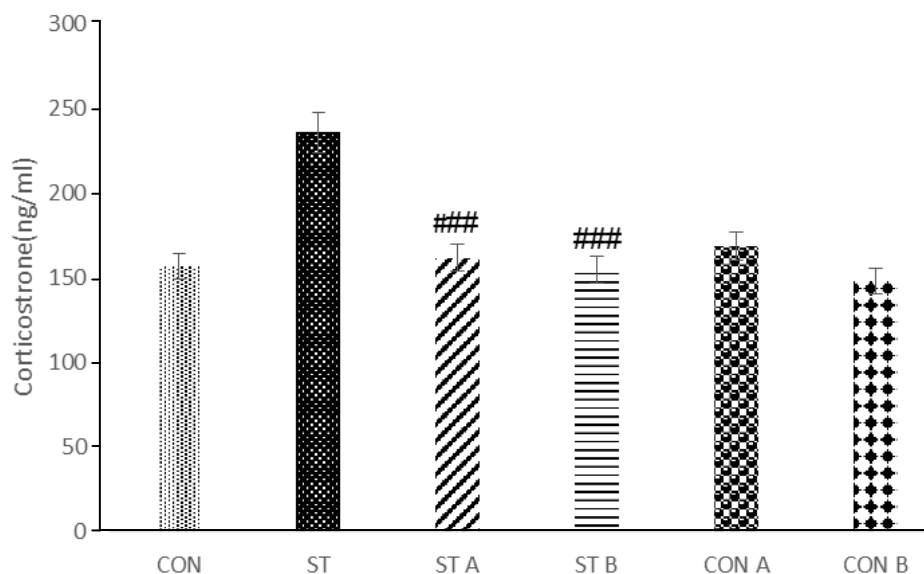
بحث

تحقیقات نشان می دهند که استرس اوایل زندگی باعث تغییر در سیستم پاسخ به استرس می شود که نه تنها در بروز افسردگی بلکه در شروع سندرم روده تحریک پذیر نقش دارند [۱۶]. مشاهدات انسانی موید آن است که افراد با بیماری دستگاه گوارش از بیماری هایی مثل اضطراب و افسردگی نیز رنج می برند و تغییر باکتری های گوارشی آنها در بهبود عملکرد سیستم اعصاب موثر است [۱۷]. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که استرس مزمن در موش صحرایی باعث کاهش درصد زمان ماندن در بازوی باز و کاهش درصد ورود به بازوی باز ماز می شود.

مطالعات گوناگون نشان می دهد که درمان با پروبیوتیک باعث کاهش رفتارهای اضطرابی در EPM به صورت افزایش میزان ورود به بازوی باز ماز می شود. در این مطالعات تغییراتی در $GABA_{B1b}$ بصورت افزایش بیان در مناطق قشری و کاهش بیان در هیپوکامپ، آمیگدال و لوکوس سرولتوس و کاهش بیان $GABA_{A\alpha 2}$ در قشر پری فرونتال و آمیگدال و افزایش بیان آن در هیپوکامپ مشاهده شده است [۱۸]. همچنین در یک مطالعه انسانی مشاهده شده است که تجویز مخلوطی از پروبیوتیک ها باعث بهبود افسردگی بعد از سکته قلبی بوسیله کاهش سیتوکین های پیش التهابی و بهبود عملکرد دستگاه گوارش می شود [۱۹]. نتایج تحقیق ما مبنی بر افزایش درصد ورود به



نمودار ۲- درصد ورود به بازوهای باز ماز فرزندان مادرانی که دوران بارداری در معرض استرس صوتی بوده اند و پروبیوتیک دریافت کرده اند. داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد میانگین نشان داده شده اند. ***: اختلاف با گروه CON با $p < 0.001$; #: اختلاف با گروه ST با $p < 0.05$.



نمودار ۳- میزان کورتیکوسترون سرم در حیوانات گروه های مختلف آزمایش. داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد میانگین نمایش داده شده اند. ### : اختلاف با گروه ST با $p < 0.001$.

نتیجه گیری

در مجموع، نتایج مطالعه ما موید آن است که تجویز پروبیوتیک قبل و بعد از تولد میزان اضطراب و سطح کورتیکوسترون در دوران بلوغ را کاهش می دهد.

سپاسگزاری

این مطالعه طرح تحقیقاتی تصویب شده در معاونت پژوهشی و پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد دانشگاه علوم پزشکی کاشان می باشد. بدین وسیله از همکاری و حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهم نویسندگان

م.س: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ غ.ج: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله؛ س.م.ج: مشاوره؛ ه.س: اجرای بخشی از مطالعه.

بازوی باز ماز و افزایش زمان ماندن در بازوی باز ماز در موش های تحت استرس صوتی بعد از تجویز پروبیوتیک با این مطالعات هم خوانی دارد. با توجه به اینکه تکامل محور مغزی- روده ای ۴۵ روز بعد از تولد صورت میگیرد به نظر می رسد تجویز پروبیوتیک قبل و بعد از تولد با اثر بر کاهش تولید کورتیکوسترون باعث کاهش اضطراب در موش صحرایی شده است.

نشان داده شده که تجویز پروبیوتیک از افزایش کورتیکوسترون و ACTH ناشی از استرس جلوگیری می کند تا جایی که در موش های عاری از میکروب (Germ Free) نیز استرس کاهش یافت. در این موش ها میزان ۵-هیدروکسی تریتامین و ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید افزایش یافته است. بعلاوه تجمع تریتوفان پیش ساز سروتونین در پلاسمای آنها افزایش پیدا کرده که بیانگر این مطلب است که باکتری ها می توانند عملکرد سیستم سروتونرژیک مغز را تحت تاثیر قرار دهند [۲۰]. مطالعه حاضر نشان داد استرس باعث افزایش میزان کورتیکوسترون سرم می شود. از طرفی تجویز پروبیوتیک قبل و بعد از تولد به موش های صحرایی که تحت تاثیر استرس صوتی بوده اند باعث کاهش میزان کورتیکوسترون سرم می شود. به نظر می رسد پروبیوتیک ها با اثر بر روی ACTH و کاهش تولید کورتیکوسترون استرس را کاهش می دهد.

فهرست منابع

- [1] Ursin H, Olff M, Psychobiology of coping and defence strategies. *Neuropsychobiology* 28 (1993) 66-71.
- [2] Nater U, Rohleder N, Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 34 (2009) 486-496.
- [3] Flinn MV, Nepomnaschy PA, Muehlenbein MP, Ponzi D, Evolutionary functions of early social modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis development in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 35 (2011) 1611-1629.
- [4] Chrousos GP, Gold PW, The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 267 (1992) 1244-1252.
- [5] Dickerson SS, Kemeny ME, Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull* 130 (2004) 355-391.
- [6] Duman RS, Voleti B, Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci* 35 (2012) 47-56.
- [7] Seckl JR, Glucocorticoids, developmental 'programming' and the risk of affective dysfunction. *Prog Brain Res* 167 (2008) 17-34.
- [8] Salm A, Pavelko M, Krouse EM, Webster W, Kraszpulski M, Birkle DL, Lateral amygdaloid nucleus expansion in adult rats is associated with exposure to prenatal stress. *Brain Res Dev Brain Res* 148 (2004) 159-167.
- [9] Salomon S, Bejar C, Schorer-Apelbaum D, Weinstock M, Corticosterone mediates some but not other behavioural changes induced by prenatal stress in rats. *J Neuroendocrinol* 23 (2011) 118-128.
- [10] Burow A, Day HE, Campeau S, A detailed characterization of loud noise stress: intensity analysis of hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis and brain activation. *Brain Res* 1062 (2005) 63-73.
- [11] Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG, Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2 (2011) 94.
- [12] Leonard B, The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 20 (2005) S302-S306.
- [13] Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF, The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 18 (2013) 666-673.
- [14] Pellow S, File SE, Evidence that the β -carboline, ZK 91296, can reduce anxiety in animals at doses well below those causing sedation. *Brain Res* 363 (1986) 174-177.
- [15] García-Ródenas CL, Bergonzelli GE, Nutton S, Schumann A, Cherbut C, Turini M, Ornstein K, Rochat F, Corthésy-Theulaz I, Nutritional approach to restore impaired intestinal barrier function and growth after neonatal stress in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43 (2006) 16-24.
- [16] Blanchard EB, Keefer L, Payne A, Turner SM, Galovski TE, Early abuse, psychiatric diagnoses and irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* 40 (2002) 289-298.
- [17] Whitehead WE, Palsson O, Jones KR, Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 122 (2002) 1140-1156.
- [18] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG, Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 170 (2010) 1179-1188.
- [19] Gilbert K, Arseneault-Bréard J, Flores Monaco F, Beaudoin A, Bah TM, Tompkins TA, Godbout R, Rousseau G, Attenuation of post-myocardial infarction depression in rats by n-3 fatty acids or probiotics starting after the onset of reperfusion. *Br J Nutr* 109 (2013) 50-56.
- [20] Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y, Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 558 (2004) 263-275.

Research paper

The effect of pre- and postnatal probiotic supplementation on anxiety of prenatally stress-exposed rats

Mahmoud Salami, Gholam Ali Hamidi, Seyyede Maryam Hosseini, Mahsa Hadizadeh Sarvestani*

Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Received: 4 June 2016

Accepted: 23 July 2016

Abstract

Introduction: Acute and chronic noise stress cause both temporary and permanent changes in the central nervous system. Serotonergic system has major role in depression and anxiety. Investigations are shown that consuming probiotics promotes development of serotonergic system. In this study the effect of pre- and postnatal probiotic supplementation on anxiety of prenatally stress-exposed rats were examined.

Methods: Sixty male Wistar adult rats were randomly allocated to six groups (n = 10 for each): CON (control), CONA (the rats which received probiotic from post-natal day 31 for 2 weeks), CONB (the rats whose mothers received probiotic from day 8 of pregnancy for 2 weeks), ST (stress, the rats whose mothers received sound stress from day 15 of pregnancy for 1 week), STA (the rats were similar to ST group but received probiotic from post-natal day 31 for 2 weeks), STB (the rats were similar to ST group but whose mothers received sound stress from day 15 of pregnancy for 1 week). The probiotic supplement, including *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium lactis* (10^{10} CFU/ML) were given daily for 2 weeks via oral gavage. The level of anxiety was measured in all rats at post-natal day 45 by elevated plus maze. The serum level of corticosterone was also measured in all groups.

Results: The rats in STA and STB groups showed lower anxiety compared to ST group, which was significant statistically. The corticosterone level, which was increased by sound stress returned to the control level in STA and STB groups.

Conclusion: Two weeks pre- and/or post-natal probiotic supplementation decreases anxiety and corticosterone level in prenatally stress-exposed rats.

Keywords: Elevated plus maze, Noise stress, Probiotics

Please cite this article as follows:

Salami M, Hamidi GA, Hosseini SM, Sarvestani MH, The effect of pre- and postnatal probiotic supplementation on anxiety of prenatally stress-exposed rats. *Iran J Physiol Pharmacol* 1 (2018) 1-7.

*Corresponding author e-mail: mhadizade.7335@yahoo.com

Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>

E-mail: ijpp@phypha.ir