



Effect of postbiotic mixture (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* and *Lactobacillus brevis*) on oxidative stress markers of brain tissue of rat infected with *Staphylococcus aureus*

Zahra Sadat Seyedbagheri¹, **Zahra Keshtmand**^{1*}

¹ Department of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received Date:2024.12.06 Accepted Date:2025.01.06

Abstract

The aim of this study was to investigate the effect of a postbiotic mixture (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, and *Lactobacillus brevis*) on oxidative stress indices in the brain tissue of rats infected with *Staphylococcus aureus*. In this experimental study, 21 male Wistar rats were divided into three groups including control group, infected with *Staphylococcus aureus* (10^8 CFU/ml) and infected model + postbiotic recipient (10^9 CFU/ml). The postbiotic mixture was given to rat by gavage for 35 days. After the treatment period and dissection of the animals, brain tissue was extracted to examine the activity levels of total antioxidant, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase and malondialdehyde in different groups. Data analysis was performed in different groups with SPSS software and one-way variance statistical test and $P < 0.05$ was considered significant. The results showed a significant change in the levels of total antioxidant, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase and malondialdehyde in the infected groups compared to the control group ($P < 0.05$). While a significant decrease in malondialdehyde levels and an increase in total antioxidant levels, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase were observed in the treatment groups compared to the infected group. ($P < 0.05$). Based on the results obtained, the postbiotic mixture (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* and *Lactobacillus brevis*) showed a modulating effect on the activity of oxidative stress markers in the brain tissue of rat infected with the bacteria. Therefore, it can probably be used as a promising therapeutic strategy.

Keywords: Postbiotic, Oxidative Stress, Brain, *Staphylococcus aureus*, Rat

*zkeshtmand2001@gmail.com

EXTENDED ABSTRACT

Introduction: Urban development plans are the main tool of urban planning in Iran, which specify the use of real estate, land and buildings within the city limits through laws and regulations. A city is a living, dynamic and changing entity in the cycle of time and on the basis of space, which is composed of physical and human components and the complex relationships between them and the crystallization of the role and lofty thoughts of man. In the way that cities are born, grow and their quantity increases, they grow and change their roles. Following the transformation in the geographical environment, the type of human attitude and thinking, the occurrence of the industrial revolution and ultimately the improvement of living conditions, cities have become the focus of attention. In this regard, in the current century, a rapid urbanization process is taking place on a global scale, such that every week one million people around the world are driven from villages to urban areas by job and economic opportunities. About 5 decades have passed since the beginning of the preparation of urban development plans in Iran; but despite the extensive experience of the preparers and implementers of urban affairs, in practice urban plans have not been successful in the planned development of cities despite some positive aspects (Pour Ahmad et al., 2006: 167). Urban development plans in Iran and in other parts of the world have not had the appropriate function and expectations of planners, urban managers and people, and often a very small percentage of their land use proposals are realized.

Materials and methods: This research is applied in terms of purpose and descriptive-analytical in nature and method. The information required in this research has been collected through documentary, library and questionnaire (researcher-made) methods, which include: 1- Information obtained by completing a questionnaire by citizens. Since the study area has a large volume and geographical area, and due to the impossibility of studying all individuals, and also in order to ensure the research results and their generalizability to the entire target population, the snowball method has been used to estimate the sample size, therefore 270 citizens who have had education in urban planning and development and urban construction have been referred as the research sample population in the distribution of the questionnaire. For data analysis, one-sample T-tests and Pearson correlation tests have been used in the SPSS software environment.

Results and discussion: The world today is undergoing globalization. Managers are faced with a phenomenon called urbanization, and today's cities, where almost half of the world's population lives, are considered as complex networks and systems, consisting of components such as citizens, industries and businesses, transportation, communications, energy infrastructure, urban services and other urban subsystems. A smart city that invests in human and social capital and communication infrastructure, including transportation, as well as modern infrastructure such as ICT, which leads to sustainable economic growth and a high quality of life, is carried out through the proper management of natural resources, through the participatory management of the people in it. The issue that this research seeks to address is an analytical study of the indicators of the smart urban governance dimension in Tehran. Conclusion were analyzed to analyze their views on the current status of the indicators. In descriptive statistics, we have paid attention to the collection of statistics through frequency distribution tables and distribution ratios, displays of measuring the tendency to the center (mean) and measuring the dispersion (standard deviation). Statistical methods of inferential analysis include: One-sample T-test and Pearson correlation test. So that out of 270 respondents to the research questionnaire in this study, 71% of the respondents were male with a frequency of 192, and the highest level of literacy was diploma and bachelor's degree with 59%. Out of the total number of respondents, 186 people, equal to 69%, were employed. The information obtained from the study of effective indicators in the dimension of

smart urban governance is as follows; An examination of the components of the participation in decision-making index showed.



اثر مخلوط پست بیوتیک (لاکتوباسیلوس پلانتاروم، لاکتوباسیلوس پاراکازئی و لاکتوباسیلوس برویس) بر شاخص های استرس اکسیداتیو بافت مغز موش صحرایی آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس

زهراسادات سیدباقری^۱، زهرا کشتمند*

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

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۱۷

چکیده

هدف از این پژوهش بررسی اثر مخلوط پست بیوتیک (لاکتوباسیلوس پلانتاروم، لاکتوباسیلوس پاراکازئی و لاکتوباسیلوس برویس) بر شاخص های استرس اکسیداتیو بافت مغز موش های صحرایی آلوده به باکتری استافیلوکوکوس اورئوس می باشد. در این مطالعه تجربی ۲۱ موش صحرایی نر نژاد ویستار، در سه گروه شامل گروه کنترل، آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس (10^8 CFU / ml) و مدل آلوده + دریافت کننده پست بیوتیک (10^9 CFU / ml) تقسیم بندی شدند. مخلوط پست بیوتیک به مدت ۳۵ روز با روش گاوآژ به موش های صحرایی داده شد. بعد از دوره تیمار و تشریح حیوانات، بافت مغز جهت بررسی سطح فعالیت آنتی اکسیدان تام، سوپراکسیددسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و سطح مالون دی آلدهید در گروه های مختلف استخراج شد. آنالیز داده هادر گروه های مختلف با نرم افزار SPSS و آزمون آماری واریانس یکطرفه انجام و $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد. نتایج حاصل، تغییر معنادار سطح آنتی اکسیدان تام، سوپراکسیددسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و مالون دی آلدهید گروه های آلوده را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($P < 0.05$). در حالیکه کاهش سطح مالون دی آلدهید، افزایش سطح آنتی اکسیدان تام، سوپراکسیددسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز در گروه های تیمار در مقایسه با گروه آلوده به صورت معنادار مشاهده شد ($P < 0.05$). بر اساس نتایج به دست آمده مخلوط پست بیوتیک (لاکتوباسیلوس پلانتاروم، لاکتوباسیلوس پاراکازئی و لاکتوباسیلوس برویس) اثر تعدیل کنندگی بر فعالیت شاخص های استرس اکسیداتیو بافت مغز موش های صحرایی آلوده به باکتری را نشان داد. بنابراین احتمالاً بتواند به عنوان یک استراتژی امیدوار کننده درمانی استفاده شود.

کلید واژه ها: پست بیوتیک، استرس اکسیداتیو، مغز، استافیلوکوکوس اورئوس، موش صحرایی

* keshtmand2001@gmail.com

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس^۱ از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی است که شیوع آن نیز رو به ازدیاد است (۱). یکی از مشکلات بزرگی که طب جدید با وجود امتیازهای ظاهری نسبت به طب سنتی با خود به ارمغان آورده، مصرف روزافزون داروهای شیمیایی است که متأسفانه روز به روز شکل حادثری به خود می‌گیرد (۳). گسترش روزافزون مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به گونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس یکی از معضلاتی است که پزشکان با آن سر و کار دارند (۲).

استرس اکسیداتیو، وضعیت اختلال در سیستم اکسیدان-آنتی اکسیدانی است که منجر به تولید گونه‌های فعال اکسیژن و اختلال عملکردی شدید می‌شود. رادیکال‌های آزاد مختلف مانند گونه‌های فعال اکسیژن به دلیل وجود الکترون جفت نشده، مولکول‌هایی بسیار واکنش‌پذیر و سمی هستند (۴). آنیون‌های سوپراکسید، رادیکال‌های هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن گونه‌های فعال اکسیژن هستند که به وسیله میتوکندری و طی مسیر متابولیک فسفوریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌شوند، می‌توانند یک الکترون را از غشای سلولی اکثر در مولکول‌ها مانند DNA، RNA، پروتئین‌ها و لیپیدها برداشته، در عملکرد آنها اختلال ایجاد کرده و سبب یک واکنش زنجیره‌ای از مولکول‌های ناپایدار شوند که با مولکول‌های دیگر واکنش نشان می‌دهند و باعث ایجاد رادیکال‌های آزاد سمی جدید می‌گردند (۵).

به علت گسترش روزافزون مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به گونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس و پیدایش سویه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک در این باکتری روز به روز تعداد آنتی بیوتیک‌های در دسترس برای درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری کاهش می‌یابد. به طوری که در حال حاضر اغلب سویه‌های این باکتری نسبت به پنی سیلین و سفالوسپورین‌ها مقاوم شده‌اند (۶).

در سلول سه سیستم آنزیمی حفاظتی سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتیون پراکسیداز قادرند رادیکال‌های آزاد را به آب تبدیل کنند و این سیستم قادر به مقابله با تمام رادیکال‌های آزاد تولید شده به صورت مداوم نباشد که این امر منجر به آسیب اکسیداتیو در سلول و در نتیجه در بافت‌ها می‌شود و منجر به اختلال در سیستم اکسایشی و تولید گونه‌های فعال اکسیژن در بافت‌ها می‌شود (۷).

با توجه به موارد فوق و افزایش روزافزون مقاومت نسبت به سایر آنتی بیوتیک‌ها در برخی کشورها در سال‌های اخیر سبب شد که تلاش مستمری برای یافتن داروهای جدید ضد میکروبی صورت گیرد. یکی از این منابع کاندیدا منابع طبیعی از جمله میکروارگانیسم‌ها و محصولات آنها از جمله پروبیوتیک‌ها و پست بیوتیک‌ها هستند که فوائد موثقی از آنها نیز به اثبات رسیده است.

امروزه متناسب با پیشرفت علم و تکنولوژی شناسایی منابع طبیعی با اثرات ضد میکروبی می‌تواند راه را برای به دست آوردن آنتی بیوتیک‌های موثر و جدید هموار سازد که از جمله این موارد پروبیوتیک‌ها و متابولیت‌های آنها می‌باشد (۸). از خواص سلامت بخش پروبیوتیک‌ها متابولیت‌های ترشح شده آنها اثر بر سلول‌های اپی تلیال روده،

¹ *Staphylococcus aureus*

جلوگیراز تکثیر سلول‌های سرطانی تقویت سیستم ایمنی و آنتی اکسیدانی است (۹).

پست‌بیوتیک‌ها را می‌توان با توجه به ساختار شیمیایی پروتئینی، لیپیدی، کربوهیدراتی، ویتامینی، اسیدهای آلی و فعالیت‌های زیستی بالقوه مولکول‌های پیچیده‌تر ضدالتهابی، تعدیل سیستم ایمنی، پیشگیری از چاقی، تعدیل فشار خون، کاهش کلسترول سرم، متوقف ساختن تکثیر سلولی، آنتی-اکسیدانی، و ضدسرطانی طبقه‌بندی کرد (۱۰). پست بیوتیک‌ها می‌توانند در بهبود سلامتی میزبان نقش داشته باشند. همچنین تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که پست-بیوتیک‌ها از جذب، متابولیسم و دفع مطلوبی برخوردار هستند که نشان دهنده ظرفیت بالای آنها برای رساندن پیام برای اندام‌ها و بافت‌های مختلف در میزبان می‌باشد و در نتیجه از این طریق می‌توان چندین پاسخ بیولوژیکی را ایجاد کرد (۱۱). تحریک سیستم ایمنی و تولید اینترکولین ۱۲، مهار کلونیزاسیون، تشکیل بیوفلم‌ها، کاهش حساسیت به حضور برخی آنتی‌ژنها، مهار عوامل سرطان‌زا و افزایش میزان آپوپتوز، تغییر ترکیب میکروبیوتا روده، تحریک تولید فعالیت اینترکولین ۱۰ و مهار اینترکولین ۸ را نام برد (۱۲). همچنین تعدادی از پست‌بیوتیک‌ها منبع غنی از باکتریوسین‌ها هستند که رشد و عوارض عفونت را کاهش می‌دهند (۱۳). که مهمترین مکانیسم‌های ضد میکروبی پست‌بیوتیک‌ها را به وجود ترکیباتی مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، بوتیرات، استات، لاکتات و همچنین باکتریوسین‌ها نسبت داده می‌شود (۱۴).

با توجه به اهمیت درمان عفونت‌های باکتریایی شایع بیمارستانی و عوارض جانبی درمان‌های امروزی معرفی یک ترکیب حفاظتی با اثرگذاری بیشتر و عوارض جانبی کم‌تر در این تحقیق تاثیر مخلوط پست بیوتیک (لاکتوباسیلوس

پلانتاروم^۱، لاکتوباسیلوس پاراکازئی^۲ و لاکتوباسیلوس برویس^۳) بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو بافت مغز موش آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس بررسی شد.

مواد و روش‌ها:

نگهداری حیوانات

در این مطالعه تجربی ۲۱ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ و سالم با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شد. به منظور سازش با محیط آزمایشگاه یک هفته پیش از شروع آزمایشات موش‌ها به حیوان خانگی دانشکده‌ی علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی در شرایط استاندارد، دوره‌ی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (سیکل طبیعی) در دمای ۲۳±۲ سانتی گراد، درون قفس‌های پلکسی گلاس مخصوص با دسترسی کافی به آب و غذای مناسب، منتقل و در آنجا نگهداری شدند. تمامی آزمایش‌ها منطبق با دستورالعمل مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام و درمغز روش‌ها اصول اخلاقی مورد تایید دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی (IR.IAU.CTB.REC.1403.110) رعایت شد.

گروه‌بندی حیوانات

۲۱ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ (۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم) به طور تصادفی در ۳ گروه هفت تایی گروه بندی شدند. گروه کنترل: دریافت-کننده آب و مواد غذایی به صورت روزانه

گروه دوم: موش‌های دریافت‌کننده استافیلوکوکوس اورئوس (CFU/ml ۱۰^۴) (۱۵).

³ *Lactobacillus brevis*

¹ *Lactobacillus plantarum*

² *Lactobacillus paracasei*

گروه سوم: موش های دریافت کننده استافیلوکوکوس اورئوس (10^8 CFU/ml) + مخلوط پست بیوتیک (لاکتوباسیلوس پلانتروم، لاکتوباسیلوس پاراکازئی و لاکتوباسیلوس برویس (10^9 CFU/ml) (۱۶).

باکتری استافیلوکوکوس اورئوس با غلظت 10^8 CFU/ml و مخلوط پست بیوتیک با غلظت 10^9 CFU/ml از طریق گاوآژ به موش های صحرایی داده شد. جهت یکسان بودن شرایط موش ها در طول دوره تیمار، گروه اول و دوم نیز روزانه مقدار کمی از آب به صورت گاوآژ داده شد.

تهیه مخلوط پست بیوتیک

مخلوط پست بیوتیک (لاکتوباسیلوس پلانتروم، لاکتوباسیلوس پاراکازئی و لاکتوباسیلوس برویس) به صورت پودر و با 10^{10} log از شرکت تک ژن زیست تهیه شد.

تهیه و تایید سویه باکتری استافیلوکوکوس اورئوس

سویه باکتری استافیلوکوکوس اورئوس ATCC25923 از آزمایشگاه استاندارد ایران تهیه و جهت شناسایی نمونه های باکتری از تست های استاندارد شامل رنگ آمیزی گرم، کاتالاز و کواگولاز لوله ای و رشد در مانیتول سالت آگار استفاده شد (۱۷).

کشت باکتری

سوش استافیلوکوکوس اورئوس تهیه شده بعد از انتقال به آزمایشگاه روی محیط کشت بلاد آگار (مرک، آلمان) پاساژ داده شد. سپس کلنی های حاصل از کشت از نظر میکروسکوپی و ماکروسکوپی و بیوشیمیایی مورد بررسی قرار گرفت. کلنی های کواگولاز مثبت، مانیتول مثبت جهت مطالعات بعدی در محیط BHI در یک میکروتیو ۱/۵ میلی لیتری در دور ۳۰۰۰ دور به مدت ۳ دقیقه رسوب گیری شد. در مرحله آخر رسوبات در نیم مک فارلند PBS حل شده و

با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری در طول موج ۶۳۰ نانومتر جذب نور اندازه گیری شد. با توجه به جذب $0.5 = OD$ نانومتر هر لوله حاوی 1×10^8 CFU/ml باکتری است. محلول باکتری در آمپول ۲ میلی لیتری ریخته شد و طی سه روز متوالی، یک سی سی به هر موش خورانده شد (۱۷، ۱۸).

تهیه غلظت پست بیوتیک

برای تهیه غلظت پست بیوتیک، یک گرم پست بیوتیک در ۹ سی سی آب مقطر حل گردید و به مدت سی روز در یک ساعت مشخص (هشت صبح) به هر موش از این محلول، یک سی سی گاوآژ شد. همچنین آلوده کرده موش ها به باکتری نیز به روش گاوآژ انجام شد (۱۶).

سنجش سطح سوپراکسید دسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، سطح مالون دی آلدید و کاتالاز در بافت مغز

کیت های سنجش شامل کیت سنجش مالون آلدید (MDA)، آنتی اکسیدان تام، سوپراکسید دسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) و کاتالاز (CAT) از شرکت پارس آزمون (۴۸ تستی با برند Zellbii-GmbH) خریداری گردید.

سنجش سطح آنتی اکسیدان تام (TAC)

ابتدا مقداری از بافت مغز را برداشته ۳۰۰ میلی گرم و با یک میلی لیتر محلول PBS به همراه ۱۰۰ میلی گرم گلدوس هموژنیز در داخل میکروتیوپ قرار داده شد. سپس به مدت ۲ دقیقه با دور ۳۰۰۰ دور در دقیقه هموژنیزه شد و بعد به مدت ۲ دقیقه در داخل ظرف یخ قرار گرفت. پس از آن محلول مورد نظر در دمای ۴ درجه سانتیگراد به مدت ۸ دقیقه با ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس محلول بالایی برداشته شده و جذب نمونه ها در طول موج ۶۰۰ نانومتر با دستگاه الیزا ریدر اندازه گیری گردید (۱۹).

سنجش فعالیت کاتالاز (CAT)

فعالیت کاتالاز با استفاده از روش هیدروژنی پراکسید هیدروژن براساس شکل‌گیری پایدار آن با مولیدن آمونیوم اندازه‌گیری شد. مقدار $2/0$ میلی‌لیتر نمونه در 1 میلی‌لیتر مخلوط حاوی پراکسید هیدروژن 65 میلی‌مولار در 60 میلی-مولار بافر فسفات با pH برابر با $7/4$ در دمای 25 درجه سانتی‌گراد و به مدت 4 دقیقه انکوبه شد. واکنش آنزیمی با 1 میلی‌لیتر مولیدن آمونیوم $4/32$ میلی‌مولار متوقف شده و میزان فعالیت کاتالاز و جذب نمونه‌ها در طول موج 405 نانومتر با دستگاه الیزا ریدر اندازه‌گیری گردید (۲۰).

اندازه‌گیری گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)

جهت تهیه هموژن بافت مغز پس از جداسازی با محلول سدیم کلراید و آب مقطر شستشو داده شده و عاری از خون گردید. سپس حجمی از بافت مغز با یک میلی‌لیتر بافر فسفات با $pH = (4/7)$ مخلوط و عمل هموژن‌سازی روی آن صورت گرفت. محلول حاصل به مدت 20 دقیقه با دور 6000 دور بر دقیقه سانتریفیوژ و مایع رویی به دست آمده جهت بررسی و آنالیز جمع‌آوری شد. جهت آنالیز نمونه‌های استاندارد و مجهول طبق دستورالعمل، کیت سنجش در میکروپلیت‌های مربوط قرار گرفت و جذب نوری در طول موج 340 نانومتر اندازه‌گیری شد (۲۱).

سنجش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD)

جهت تهیه هموژن بافتی ابتدا بافت را وزن کرده و با بافر فسفات سالین 50 میلی‌مولار $pH = (4/7)$ هموژن شد. ابتدا محلول استاندارد آنزیم که از شرکت پارس آزمون خریداری شده بود با بافر فسفات به غلظت‌های مختلف تهیه و منحنی استاندارد رسم گردید. سپس 65 میکرولیتر بافر فسفات سالین $pH = (4/7)$ ، 30 میکرولیتر MTT به مدت 5 دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند. سپس $0/75$ میکرومول با 10 میکرولیتر هموژن بافتی مخلوط شده و ($1/25$ میلی‌مول)

در حضور 75 میکرولیتر پیروگال، 100 میکرولیتر دی‌متیل سولفوکسید اضافه گردیده جذب نوری محلول در طول موج 570 نانومتر با استفاده از دستگاه الیزا خوانده شد (۲۲).

سنجش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) بافت مغز

جهت تعیین میزان پراکسیداسیون لیپیدی، سطح TBARS ترکیبات واکنش‌دهنده با تیوباربتوریک اسید در بافت مغز اندازه‌گیری گردید. جهت تهیه محلول HCL-TCA-TBA، 375 میلی‌گرم تیوباربتوریک اسید TBA در 2 میلی‌لیتر اسید کلریدریک حل شده و به 100 میلی‌لیتر محلول 15 درصدی تری‌کلرواستیک اسید اضافه شده، جهت حل شدن کامل رسوبات از حمام آب 50 درجه سانتی‌گراد استفاده گردید. سپس بافت مورد نظر توزین و بلافاصله با محلول کلرید پتاسیم $5/10$ هموژن گردید تا یک مخلوط هموژن 10% بدست آید. سپس 1 میلی‌لیتر از مخلوط هموژن بافتی با 2 میلی‌لیتر از محلول HCL-TCA-TBA مخلوط شده و به مدت 45 دقیقه در آب در حال جوش حرارت داده شد (محلول به رنگ نارنجی صورتی). بعد از خنک شدن، به مدت ده دقیقه با دور 1000 دور بر دقیقه سانتریفیوژ گردید و سپس جذب نمونه‌ها در طول موج 535 نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر نانومتر اندازه‌گیری انجام شد (۱۹).

تحلیل داده‌ها:

نتایج حاصل از این پژوهش براساس میانگین $\pm$ انحراف معیار و تحلیل داده‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۶ (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) و آزمون آماری واریانس یک طرفه، تست توکی و اختلاف معنادار بین گروه‌ها ($P < 0/05$). در نظر گرفته شد. همچنین، توزیع طبیعی داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف انجام گرفت ($P > 0/05$)

ملاحظات اخلاقی:

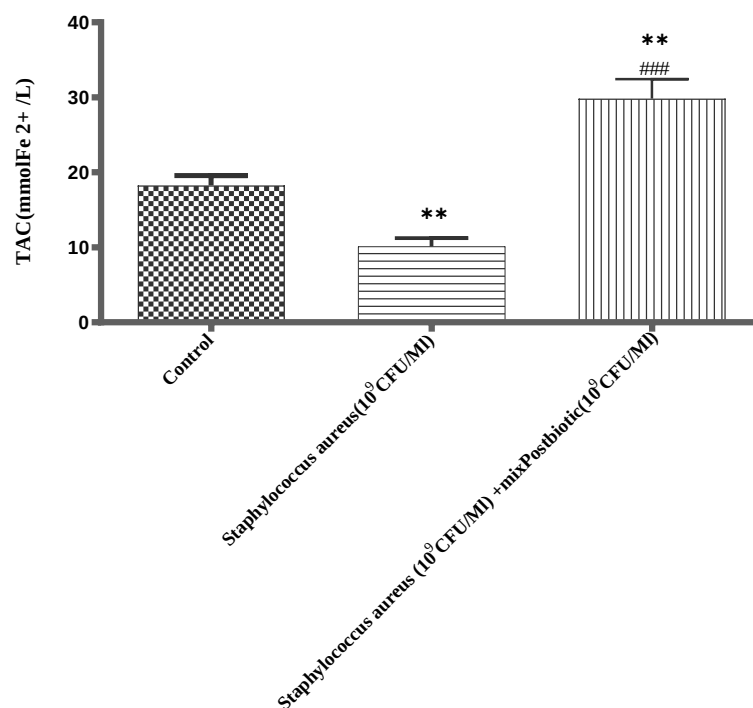
این مطالعه، توسط کمیته اخلاق دانشگاه تهران مرکزی مورد
تایید قرار گرفته است (کد اخلاق
(IR.IAU.CTB.REC.1403.110).

نتایج:

با توجه به نمودارهای ۱ تا ۴ کاهش سطح آنتی اکسیدان تام
، گلووتاتیون پراکسیداز ، سوپراکسیددسموتاز ، کاتالاز و
افزایش سطح مالون دی آلدئید در بافت مغزی گروه دریافت
کننده باکتری استافیلوکوکوس اورئوس و مخلوط

پست بیوتیک + باکتری استافیلوکوکوس اورئوس در مقایسه
با گروه کنترل به صورت معناداری نشان داده شد ($P < 0.01$).
(P)

در حالیکه در گروه آلوده تیمار شده با مخلوط پست بیوتیک،
افزایش سطح آنتی اکسیدان تام ، گلووتاتیون پراکسیداز ،
سوپراکسیددسموتاز ، کاتالاز و کاهش سطح مالون دی
آلدئید بافت مغزی در مقایسه با گروه آلوده معناداری
مشاهده شد ($P < 0.05$).

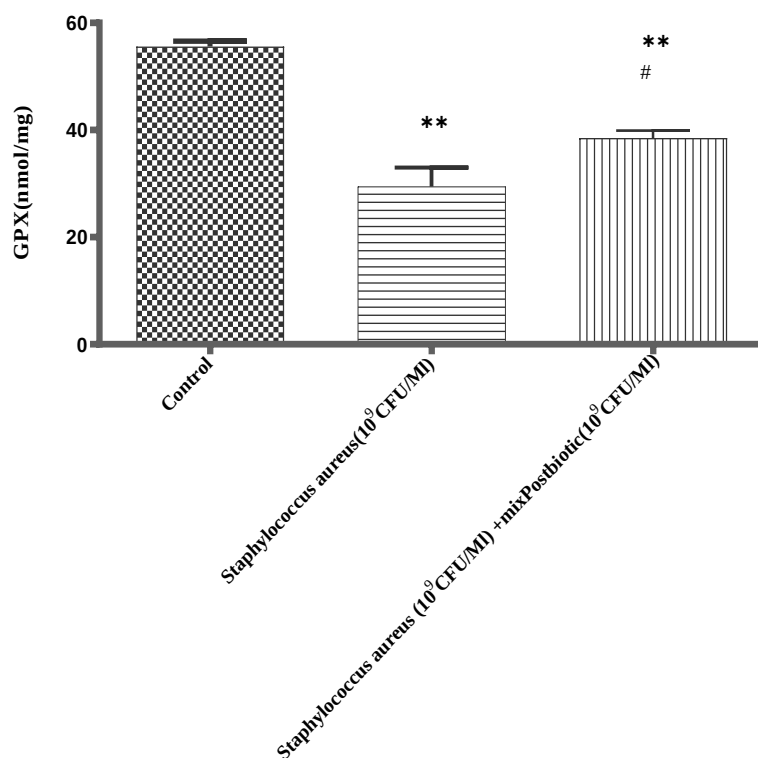


نمودار ۱. مقایسه سطح آنتی اکسیدان تام بافت مغزی در گروه های مختلف آزمایش

نتایج براساس میانگین $\pm$ انحراف معیار

*** $P < 0.01$ مقایسه با گروه کنترل

$P < 0.001$: مقایسه با گروه آلوده به باکتری استافیلوکوکوس اورئوس

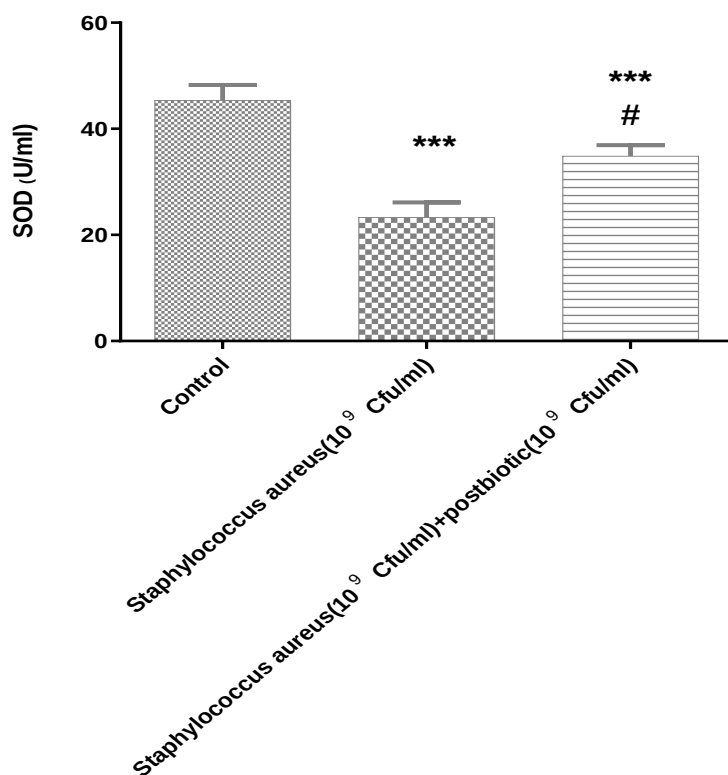


نمودار ۲. مقایسه سطح گلوکاتایون پراکسیداز بافت مغزی در گروه‌های مختلف آزمایش

نتایج براساس میانگین $\pm$ انحراف معیار

*** $P < 0.01$ مقایسه با گروه کنترل

$P < 0.05$: مقایسه با گروه آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس

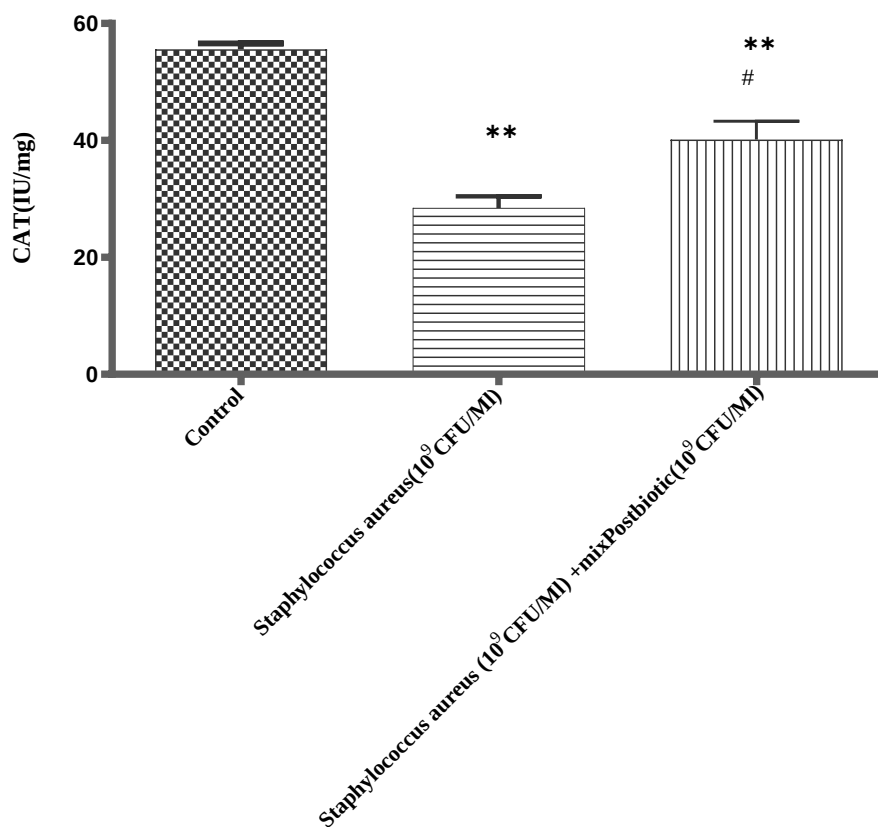


نمودار ۳. مقایسه سطح سوپراکسید دسموتاز بافت مغزی در گروه های مختلف آزمایش

نتایج براساس میانگین $\pm$ انحراف معیار

*** $P < 0.001$ مقایسه با گروه کنترل

$P < 0.05$: مقایسه با گروه آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس

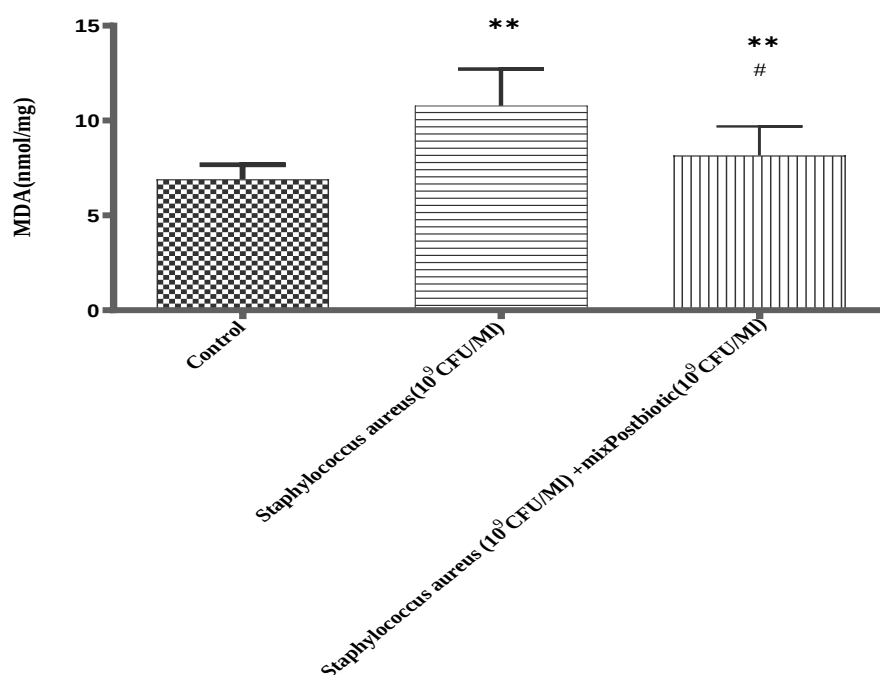


نمودار ۴. مقایسه سطح کاتالاز بافت مغزی در گروه‌های مختلف آزمایش

نتایج براساس میانگین $\pm$ انحراف معیار

** $P < 0.01$ مقایسه با گروه کنترل

$P < 0.05$: مقایسه با گروه آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس



نمودار ۵. مقایسه سطح مالون دی آلدئید بافت مغزی در گروه های مختلف آزمایش

نتایج براساس میانگین $\pm$ انحراف معیار

** $P < 0.001$ مقایسه با گروه کنترل

$P < 0.05$: مقایسه با گروه آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس

بحث

یکی از متداول ترین علل مرگ و میر در کشورها، عفونت های باکتریایی می باشد، که مشکلات بزرگی را برای صنایع غذایی و سلامت و بهداشت انسان ها ایجاد کرده است. در سال های اخیر مسمومیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس به صورت وسیع مشاهده شده است. مقاومت به فاگوسیت ها، داشتن غشای خارجی مقاوم در برابر آنتی بیوتیک ها، تکثیر در دستگاه گوارش و حمل این باکتری توسط میزبان به مدت طولانی، از عوامل شیوع و بیماری زایی این باکتری به شمار می رود.

در این راستا، پژوهش حاضر به منظور بررسی تاثیر مخلوط پست بیوتیک (لاکتوباسیلوس پلانتاروم، لاکتوباسیلوس

پارا کازئی، لاکتوباسیلوس برویس) بر برخی از شاخص های استرس اکسیداتیو مغز موش های نر صحرایی آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس انجام شد.

نتایج حاصل از بررسی مطالعه حاضر نشان داد باکتری استافیلوکوکوس اورئوس به طور معناداری باعث کاهش سطح ظرفیت آنتی اکسیدانی تام، سوپراکسید دسموتاز، گلوکاتیون پراکسیداز، کاتالاز، نسبت به نمونه کنترل در بافت مغز شده است. همچنین بعد از سنجش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت مغز مشخص شد تیر این ترکیب نیز در گروه آلوده به باکتری نسبت به گروه شاهد افزایش معناداری را نشان داده است.

ناتاراج^۱ و مالپا^۲ در سال ۲۰۲۱ نشان دادند که گلیکولپیدها و پورین‌ها از ترکیبات مشتق شده لاکتوباسیلوس کازئی می-توانند رشد باکتری بیماریزا/استافیلوکوکوس/اورئوس را مهار کنند. نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر با نتیجه آن محققان همسوست.

گزارش شده است غلظت‌های مورد استفاده از سوپرناتانت پست بیوتیک حاصل از لاکتوباسیلوس کازئی اثر مهاری بر رشد/استافیلوکوکوس/اورئوس دارند که احتمالاً این اثرات را می‌توان به ترکیباتی مانند اسیدهای چرب، گلیکولپیدها، پورین‌ها، الیگوساکاریدها و اسفنگولپیدها نسبت داد. (۲۸).

به طور کلی، پست بیوتیک‌ها تمام اثرات مفید پروبیوتیک‌ها، از جمله اثرات آنتی اکسیدانی، ضد چاقی، ضد سرطان، ضد دیابت، کاهش کلسترول خون و اثرات ضد التهابی را نشان داده‌اند. اینها هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در داخل بدن به اثبات رسیده‌اند (۲۹،۳۰).

عاقبتی^۳ و همکاران در تحقیق خود در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که پست بیوتیک‌های مشتق شده از لاکتیک اسید باکتری‌ها علاوه بر خواص آنتی اکسیدانی و ضد دیابتی خود به دلیل اثرات ضدباکتریایی خود در برابر باکتری‌های بیماری‌زا و فاسدکننده مواد غذایی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند (۳۱).

ناتاراج^۴ و همکاران در پژوهش خود در سال ۲۰۲۰ گزارش دادند که توانایی در مهار پاتوژن‌ها توسط پست بیوتیک‌ها، می‌تواند جایگزین پایداری برای آنتی بیوتیک‌ها باشد. یکی از مهم‌ترین پست بیوتیک‌هایی که به دلیل فعالیت ضد میکروبی آن شناخته شده است CFS است. این کنسرسیون از متابولیت‌های تخمیری متنوع با فعالیت‌های باکتریواستاتیک یا باکتری‌کش، از جمله ترکیبات با وزن مولکولی کم مانند اسیدهای آلی، دی استیلن، دی اکسید

/استافیلوکوکوس/اورئوس یکی از عوامل اصلی عفونت‌ها از طریق غذا و طیف وسیعی از عفونت‌های بیمارستانی است. این باکتری به دلیل افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی، مهار آن روز به روز مشکل‌تر می‌شود. به همین دلیل دانشمندان در تلاش هستند تا روش‌های درمانی جدید مانند استفاده از متابولیت‌های زیست فعال را برای عفونت‌های این بیماری‌زها شناسایی کنند (۲۳). افزایش دانسته‌ها در مورد مکانیسم‌های درگیر در برهمکنش میان اسید لاکتیک باکتری‌ها و /استافیلوکوکوس/اورئوس، راهکاری جدید برای کنترل زیستی بدون استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هاست (۲۴).

پژوهش‌های مختلف نشان داده است که عفونت/استافیلوکوکوس/اورئوس می‌تواند به طور قابل توجهی بر عملکرد مغز و نشانگرهای استرس اکسیداتیو در موش‌ها تأثیر بگذارد. تحقیقات نشان می‌دهد که چنین عفونت‌هایی ممکن است فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند گلوکاتایون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز را در مغز تغییر دهند. که نتایج حاصل از این تحقیقی نیز همسو با مطالعات پیشین می‌باشد (۲۵،۲۶).

در آلودگی‌های باکتریایی، افزایش استرس اکسیداتیو باعث تولید انواع گونه‌های اکسیژن آزاد از جمله رادیکال آزاد هیدروکسیل و آنیون‌های سوپراکسید شده که می‌تواند به ماکرومولکول‌های زیستی غشا مانند پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک آسیب رسانده و ظرفیت و تعادل سیستم آنتی اکسیدانی را برهم زند (۲۵،۲۷).

در بخش دیگری از این تحقیق، نتایج حاصل از بررسی شاخص‌های استرس اکسیداتیو در موش‌های آلوده به باکتری تیمار شده با مخلوط پروبیوتیک به مدت ۳۵، تغییرات معناداری را در مقایسه با گروه آلوده به باکتری نشان داد.

³ Aghebati

⁴ Natarraj

¹ Nataraj

² Mallappa

کربن و روترین و همچنین مواد با وزن مولکولی بالا مانند پلی ساکاریدها و باکتریوسین ها در نظر گرفته می شود (۳۲).

چن^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۵، که نشان داد که تولید ترکیبات آنتی اکسیدانی محلول، از جمله آنتی اکسیدان های آنزیمی و غیر آنزیمی، پروتئین ها، پپتیدها، اسیدهای چرب و پلی ساکاریدها در مایع مغزی نخاعی، به فعالیت آنتی اکسیدانی پست بیوتیک ها کمک می کند. از سوی دیگر، پتانسیل مهار رادیکال های آزاد ممکن است به دلیل وجود برخی مواد دهنده هیدروژن مانند گروه های هیدروکسیل و کربوکسیل باشد که می توانند با رادیکال های آزاد واکنش داده و آنها را به مولکول های پایدارتر تبدیل کنند (۳۳).

پست بیوتیک های تهیه شده از باکتری های اسید لاکتیک معمولاً حاوی چندین متابولیت زیست فعال از جمله اسیدهای آلی، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، کربوهیدرات ها، پپتیدهای ضد میکروبی، آنزیم ها، ویتامین ها، کوفاکتورها، ترکیبات سیگنال دهنده به سیستم ایمنی بدن، فلاونوئیدها، ترکیبات فنولیک و سایر ترکیبات پیچیده هستند (۳۴).

ترکیبات پس بیوتیک مزایای مشخصی نسبت به پروبیوتیک ها دارند. ماهیت غیر زنده آنها به افزایش ماندگاری، پایداری در محدوده وسیع تر pH و دما، و از بین بردن خطرات مقاومت آنتی بیوتیکی یا تولید آمین های بیوژنیک منجر می شود. علاوه بر این، ساختارهای شیمیایی تعریف شده، تولید استاندارد شده و فعالیت ضد میکروبی بالقوه گسترده تری را تسهیل می کند و آنها را به جایگزین یا مکمل امیدوارکننده ای برای پروبیوتیک های زنده تبدیل می کند (۳۵).

انوار^۲ و همکاران در بررسی خود در سال ۲۰۲۳ افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی (TPC و DPPH) را در کره تیمار شده

با نانومولسیون عصاره *Ferulago angulata* یا متابولیت های پست بیوتیک لاکتوباسیلوس پلانتاروم مشاهده کردند. به طور مشابه، مطالعه ما نشان داد که مخلوط پست بیوتیک های (لاکتوباسیلوس پلانتاروم، لاکتوباسیلوس پاراکازئی، لاکتوباسیلوس برویس) به طور قابل توجهی فعالیت آنتی اکسیدانی را در نمونه های بافت مغز موش های تیمار شده افزایش می دهند (۳۶).

نتایج پژوهش تنگ^۳ و همکاران در سال ۲۰۲۱ احتمالاً نشان می دهد که پست بیوتیک ها، غنی از ترکیبات زیست فعال مانند ترکیبات فنولی و SCFA ها، می توانند به طور موثر رادیکال های آزاد را خنثی کنند و ظرفیت آنتی اکسیدانی را بهبود بخشند و خواص آنتی اکسیدانی قابل توجه پست بیوتیک ها نشان می دهد که این ترکیبات عملکردی می توانند نقش مهمی در محافظت آنتی اکسیدانی موثر ایفا کنند (۳۷).

وجود ترکیبات فعال زیستی در آماده سازی های پست بیوتیک هایی مانند اگزوپلی ساکاریدها (EPS)، پپتیدها، پروتئین های سطح سلولی و غیره نقش حیاتی در توانایی آنها برای مبارزه با رادیکال های آزاد و محافظت در برابر استرس اکسیداتیو دارد. علاوه بر این، اسیدهای آلی مانند اسید لاکتیک و اسید استیک به عنوان اهداکنندگان الکترون قوی با گروه های هیدروکسیل عمل می کنند که فعالیت مهار رادیکال های آزاد را افزایش می دهند، همانطور که وانگ و همکاران نشان دادند (۳۸).

نتیجه گیری:

نتایج این مطالعه اثر مخلوط پست بیوتیک (لاکتوباسیلوس پلانتاروم، لاکتوباسیلوس پاراکازئی، لاکتوباسیلوس برویس) (بر برخی از شاخص های استرس اکسیداتیو بافت مغز موش -

³ Tong

¹ Chen

² Anvar

های آلوده با/ستافیلوکوکوس/اورئوس را نشان داد. پست-بیوتیک می تواند به دلیل دارا بودن فعالیت های زیستی متنوع، فواید سلامتی را برای میزبان فراهم کند. بررسی مطالعات نشان می دهد که پست بیوتیک ها فعالیت زیستی گوناگون مانند ضد التهابی، تعدیل کننده ایمنی، ضد تکثیر، آنتی اکسیدانی و ضد میکروبی را دارا هستند و می توانند اثرات ارتقاء سلامت داشته باشند. بنابراین دارای پتانسیل ارزشمندی برای توسعه محصولات بیوتکنولوژیکی با ترکیبات کاربردی برای صنایع غذایی هستند. در نتیجه رویکرد آینده می تواند طراحی فرآیندهای تولید و استفاده از این متابولیت ها باشد. همچنین مطالعات و تکنیک های نوین می تواند امکان کشف

و معرفی متابولیت های عملگرا در مقیاس بزرگ و در سطح صنعتی و استفاده در صنعت مواد غذایی و دارویی را فراهم نماید. این یافته های دلگرم کننده، کاربرد امیدوارکننده ای را برای پست بیوتیک های به عنوان عوامل جایگزین در صنایع غذایی و دارویی برای کاهش استرس اکسیداتیو و مبارزه با باکتری های بیماری زا نشان می دهد. با این وجود، تحقیقات آینده، به ویژه با تمرکز بر مطالعات *in vivo*، برای بررسی بیشتر این موضوع توصیه می شود.

منابع

1. Hulme J. *Staphylococcus* infection: relapsing atopic dermatitis and microbial restoration. *Antibiotics*. 2023;12(2):222.
2. Guo X. Antibacterial and anti-inflammatory effects of genistein in *Staphylococcus aureus* induced osteomyelitis in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2023 ;37(4):e23298.
3. Ochlich D, Rademacher F, Drerup KA, Gläser R, Harder J. The influence of the commensal skin bacterium *Staphylococcus epidermidis* on the epidermal barrier and inflammation: Implications for atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*. 2023;32(4):555-561.
4. Arumugam P, Kielian T. Metabolism shapes immune responses to *Staphylococcus aureus*. *Journal of Innate Immunity*. 2024;16(1):12-30.
5. Chen Y, Liu Z, Lin Z, Lu M, Fu Y, Liu G, Yu B. The effect of *Staphylococcus aureus* on innate and adaptive immunity and potential immunotherapy for S.aureus-induced osteomyelitis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1219895.
6. Zhong W, Tang M, Xie Y, Huang X, Liu Y. Tea polyphenols inhibit the activity and toxicity of *Staphylococcus aureus* by destroying cell membranes and accumulating reactive oxygen species. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2023;20(7):294-302.
7. Tălăpan D, Sandu AM, Rafila A. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated between 2017 and 2022 from infections at a Tertiary Care Hospital in Romania. *Antibiotics*. 2023;12(6):974.
8. Humam AM, Loh TC, Foo HL, Izuddin WI, Awad EA, Idrus Z, Samsudin AA, Mustapha NM. Dietary supplementation of postbiotics mitigates adverse impacts of heat stress on antioxidant enzyme activity, total antioxidant, lipid peroxidation, physiological stress indicators, lipid profile and meat quality in broilers. *Animals*. 2020;10(6):982.
9. El Far MS, Zakaria AS, Kassem MA, Wedn A, Guimei M, Edward EA. Promising biotherapeutic prospects of different probiotics and their derived postbiotic metabolites: in-vitro and histopathological investigation. *BMC microbiology*. 2023;23(1):122
10. Hosseinzadeh N, Asqardokht-Aliabadi A, Sarabi-Aghdam V, Hashemi N, Dogahi PR, Sarraf-Ov N, Homayouni-Rad A. Antioxidant Properties of Postbiotics: An Overview on the Analysis and Evaluation Methods. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2024:1-9.
11. Davarzani S, Sanjabi MR, Mojgani N, Mirdamadi S, Soltani M. Investigating the Antibacterial, Antioxidant, and Cholesterol-lowering Properties of Yogurt Fortified with Postbiotic of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactiplantibacillus plantarum* in the Wistar Rat Model. *Journal of Food Protection*. 2024;87(12):100408.
12. Noori SM, Behfar A, Saadat A, Ameri A, Yazdi SS, Siahpoosh A. Antimicrobial and antioxidant properties of natural postbiotics derived from five lactic acid bacteria. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2023 28;18(1):1-10.
13. Dong H, Ren X, Song Y, Zhang J, Zhuang H, Peng C, Zhao J, Shen J, Yang J, Zang J, Li D. Assessment of multifunctional activity of a postbiotic preparation derived from *Lactocaseibacillus paracasei* postbiotic-P6. *Foods*. 2024;13(15):2326.
14. Jalali S, Mojgani N, Haghighat S, Sanjabi MR, Sarem-Nezhad S. Investigation of antimicrobial and antioxidant properties of postbiotics produced by *lactobacillus rhamnosus* and *limosilactobacillus reuteri* and their potential application in surface decontamination of red meat. *LWT*. 2024;209:116758.
15. Liang H, Wang Y, Liu F, Duan G, Long J, Jin Y, Chen S, Yang H. The Application of Rat Models in *Staphylococcus aureus* Infections. *Pathogens*. 2024 ; 13(6):434.
16. Tabaei S, Kouhi Noghondar M, Mohammadzadeh, M, Ataei L, Amel Jamehdar S. Pattern of antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from clinical specimens: Imam Reza hospital in Mashhad. *Medical Journal of*

Mashhad university of Medical Sciences.2016; 59(2): 64-70.

17. Liu Y, Zhang J, Ji Y. Environmental factors modulate biofilm formation by *Staphylococcus aureus*. Science Progress. 2020; 103(1):0036850419898659.

18. Barzin oshtologh A, Keshtmand, Z, Samadikhah H R. Effect of protective of a mixture of native Iranian probiotics (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus holoticus*) on the Damage of Rat male Small Intestinal tissue Caused by lead acetate. Iranian Journal of Biological Sciences. 2022; 16 : 71-80.

19. Rami M, Habibi A, Khajehlandi M. The effect of moderate intensity exercise on the activity of catalase enzyme and malondialdehyde in hippocampus area of diabetic male Wistar rats. Feyz Medical Sciences Journal. 2018; 22 (6) :555-563.

20. Luhova L, Lebeda A, Hedererova D, Pec P. Activities of amine oxidase, peroxidase and catalase in seedlings of *Pisum sativum* L. under different light conditions. Plant Soil Environ.2003; 49(4): 151-157.

21. Reza Pourbabaki, Monireh Khadem, Sajjad Samiei, Fatemeh Amirkhanloo, Seyed Jamaledin Shahtaheri. Role of rosemary officinalis in the hepatotoxicity induced by Chlorpyrifos sub-chronic exposure in rats. Iran Occupational Health. 2021 ;6: 1- 14.

22. Sincihu Y, Lusno MF, Mulyasari TM, Elias SM, Sudiana IK, Kusumastuti K, Sulistyorini L, Keman S. Wistar rats hippocampal neurons response to blood low-density polyethylene microplastics: a pathway analysis of SOD, CAT, MDA, 8-OHdG expression in hippocampal neurons and blood serum A β 42 levels. Neuropsychiatric disease and treatment. 2023 ; 31:73-83.

23. Delghandi PS, Soleimani V, Fazly Bazzaz BS, Hosseinzadeh H. A review on oxidant and antioxidant effects of antibacterial agents: impacts on bacterial cell death and division and therapeutic effects or adverse reactions in humans. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2023;396(10):2667-2686.

24. Hamdaoui N, Benkirane C, Bouaamali H, Azghar A, Mouncif M, Maleb A, Hammouti B, Al-Anazi KM, Kumar P, Yadav KK, Choi JR, Meziane M. Investigating lactic acid bacteria

genus *Lactococcus lactis* properties: Antioxidant activity, antibiotic resistance, and antibacterial activity against multidrug-resistant bacteria *Staphylococcus aureus*. Heliyon. 2024;10(11):e31957.

25. Chakraborty SP, Pramanik P, Roy S. *Staphylococcus aureus* Infection Induced Oxidative Imbalance in Neutrophils: Possible Protective Role of Nanoconjugated Vancomycin. International Scholarly Research Notices Pharmacology. 2012;2012:435214.

26. Rowe SE, Wagner NJ, Li L, Beam JE, Wilkinson AD, Radlinski LC, Zhang Q, Miao EA, Conlon BP. Reactive oxygen species induce antibiotic tolerance during systemic *Staphylococcus aureus* infection. Nature Microbiology.2020 ; 5(2):2822-2890.

27. Men Q, Zhang P, Zheng W, Song S, Ai C. Fucoidan alleviates *Salmonella*-induced inflammation and mortality by modulating gut microbiota and metabolites, protecting intestinal barrier, and inhibiting NF- κ B pathway. Food Bioscience.2023 ; 56:103209.

28. Nataraj B H, Mallappa R H.. Antibiotic resistance crisis: an update on antagonistic interactions between probiotics and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Current Microbiology.2021; 78(6): 2194-2211.

29. Aghebati-Maleki L, Hasannezhad P, Abbasi A, Khani N. Antibacterial, antiviral, antioxidant, and anticancer activities of postbiotics: a review of mechanisms and therapeutic perspectives. Biointerface Research in Applied Chemistry.2021;12: 2629–2645.

30. Noori SMA, Behfar A, Saadat A, Ameri A, Yazdi SSA, Siahpoosh A. Antimicrobial and antioxidant properties of natural postbiotics derived from five lactic acid bacteria. Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products . 2023;18(1): e130785.

31. Aghebati-Maleki L, Hasannezhad P, Abbasi A, Khani N. Antibacterial, antiviral, antioxidant, and anticancer activities of postbiotics: a review of mechanisms and therapeutic perspectives. Bio interface Research in Applied Chemistry.2021; 12: 2629–2645.

32. Nataraj BH, Ali SA, Behare PV, Yadav H. Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. Microbial Cell Factories.2020 ;19(1): 1–22.

33. Chen Q, Kong B, Sun Q, Dong F, Liu Q. Antioxidant potential of a unique LAB culture isolated from Harbin dry sausage: in vitro and a sausage model. *Meat Science*. 2015;110: 180–188.
34. Wu J, He T, Wang Z, Mao J, Sha R. The dynamic analysis of non-targeted metabolomics and antioxidant activity of *Dendrobium officinale* Kimura et Migo by the synergistic fermentation of bacteria and enzymes. *LWT*. 2024;203:116354.
35. Barros CP, Guimarães JT, Esmerino EA, Duarte MC, Silva MC, Silva R, Ferreira BM, Sant'Ana AS, Freitas MQ, Cruz AG. Paraprobiotics and postbiotics: concepts and potential applications in dairy products. *Current opinion in food science*. 2020; 32:1-8.
36. Anvar SA, Rahimyan D, Golestan L, Shojaee A, Pourahmad R. Butter fortified with spray-dried encapsulated *Ferulago angulata* extract nanoemulsion and postbiotic metabolite of *Lactiplantibacillus plantarum* subs *p. plantarum* improves its physicochemical, microbiological and sensory properties. *International Journal of Dairy Technology*. 2023;76(2):381-392.
37. Tong Y, Guo HN, Abbas Z, Zhang J, Wang J, Cheng Q, Peng S, Yang T, Bai T, Zhou Y, Li J. Optimizing postbiotic production through solid-state fermentation with *Bacillus amyloliquefaciens* J and *Lactiplantibacillus plantarum* SN4 enhances antibacterial, antioxidant, and anti-inflammatory activities. *Frontiers in Microbiology*. 2023;14:1229952.
38. Tarrah A. Probiotics, prebiotics, and their application in the production of functional foods. *Fermentation*. 2022;8(4):15