

اثر حفاظتی سینامیک اسید بر اختلالات شناختی و سطح شاخص‌های استرس اکسیداتیو نوزادان موش‌های صحرایی به دنبال نارسایی رحمی - جفتی

مهرنوش صفرپور^۱، محمد امین عدالت منش^{۲*}، سید ابراهیم حسینی^۱، محسن فروزان فر^۲

(۱) گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیراز، شیراز، ایران

(۲) گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرودشت، مرودشت، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۷/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۰/۲۷

چکیده

مقدمه: نارسایی رحمی - جفتی (Uteroplacental Insufficiency; UPI)، از عوامل اصلی ایجاد محدودیت رشد داخل رحمی (Intra Uterine Growth Restriction; IUGR) است که سبب اختلال در تکامل سیستم عصبی نوزادان می‌شود. هدف از این مطالعه، ارزیابی اثر سینامیک اسید (Cinnamic Acid; CIN) بر اختلالات شناختی و سطح شاخص‌های پراکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی در موش‌های صحرایی مدل UPI است.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی، ۳۰ سر موش صحرایی باردار نژاد ویستار، به صورت تصادفی، در ۵ گروه کنترل، UPI+NS، UPI+CIN25mg/kg، UPI+CIN50mg/kg و UPI+CIN100 mg/kg قرار گرفتند. در روز ۱۸ بارداری، جراحی انسداد شریان‌های رحمی قدامی برای القای UPI انجام شد. از روز ۱۲ تا ۱۸ بارداری، CIN با دوزهای یادشده به صورت گاواژ، به موش‌های صحرایی خورانده شد. حافظه کاری، یادگیری اجتنابی و رفتارهای شبه‌اضطرابی به ترتیب توسط ماز Y، شاتل باکس و ماز صلیبی مرتفع، در یک‌ماهگی نوزادان تجزیه و تحلیل شدند؛ همچنین فعالیت آنزیم‌های کاتالاز (CAT)، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (TAC) و مالون‌دی‌آلدئید (MDA) سرمی سنجیده گردید.

یافته‌های پژوهش: کاهش معنادار حافظه اجتنابی و افزایش سطح اضطراب به همراه افزایش سطوح MDA و کاهش CAT و TAC، در گروه UPI+NS نسبت به گروه کنترل دیده شد ($P<0.05$)، درحالی‌که در گروه‌های تیماری، افزایش معنادار حافظه اجتنابی، افزایش سطوح TAC و کاهش MDA، نسبت به گروه UPI+NS دیده شد ($P<0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: UPI سبب کاهش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش MDA می‌گردد. از سویی، CIN سبب افزایش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود؛ همچنین CIN از اختلالات شناختی ناشی از نارسایی رحمی-جفتی در موش‌های صحرایی جلوگیری می‌کند.

واژه‌های کلیدی: سینامیک اسید، نارسایی رحمی - جفتی، استرس اکسیداتیو، موش صحرایی

* نویسنده مسئول: گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، شیراز، ایران

Email: amin.edalatmanesh@gmail.com

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

در دوران حاملگی، بافت‌های بدن به‌ویژه جفت و جنین، به مقادیر بالایی از اکسیژن نیاز دارند. گونه‌های اکسیژن آزاد تولیدشده، در صورت افزایش بیش‌ازحد و نداشتن تعادل، با ایجاد استرس اکسیداتیو قادرند آثار زیان‌باری بر روی سلول‌های جنین و مادر داشته باشند و سبب آسیب شوند (۱). از سویی، در درون رحم به روش‌های متعددی، هیپوکسی اتفاق می‌افتد که تولید رادیکال‌های آزاد و درنهایت، استرس اکسیداتیو را با خود به همراه می‌آورد (۲).

برای یک بارداری موفقیت‌آمیز، جریان خون رحمی- جفتی باید به‌خوبی برقرار باشد و هرگونه اختلال در این جریان می‌تواند به عوارض و اختلالات بارداری منجر شود. رشد داخل رحمی (Growth Intrauterine Restriction; IUGR)، یکی از این موارد محدودیت است که در ۸ درصد از بارداری‌ها دیده می‌شود و پس از مرگ بر اثر نارس بودن، به‌عنوان دومین علت مرگ نوزادان به‌شمار می‌آید و تاکنون راه درمانی برای این بیماری به‌دست نیامده است (۳).

نارسایی رحمی- جفتی (Uteroplacental Insufficiency; UPI)، از عوامل اصلی ایجاد IUGR است که اختلالات تکاملی عصبی کوتاه‌مدت و بلندمدت را به همراه می‌آورد (۴). نوزادان حاصل از IUGR، اختلال در عملکردهای عصبی- عضلانی، عقب‌ماندگی‌های رشدی و شناختی، ناهنجاری‌های قلبی- عروقی و اسکلتی دارند. از سویی، UPI با عوارض بسیاری مانند اختلال در حافظه شناختی، حافظه کاری و عملکردهای فضایی- دیداری و اختلالات رفتاری همراه است (۳). برای رویارویی با رادیکال‌های آزاد، سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی وجود دارد که شامل آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی مانند سوپر اکسید دسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPx) است (۱). در طول بارداری، افزایش تقاضای انرژی، به جذب بیشتر اکسیژن و درنهایت، تمایل به ایجاد استرس اکسیداتیو از طریق گونه‌های آزاد اکسیژن منجر می‌شود که نتیجه آن تخریب چربی‌ها، پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها است. از پراکسیداسیون لیپیدی در بدن MDA تولید می‌شود.

وجود این محصول در بدن، به‌منزله وقوع استرس اکسیداتیو است که آثار زیان‌بار فراوانی را بر جای می‌گذارد (۵)

انسداد دوطرفه شریان‌های رحمی فوقانی، سبب القای مدل UPI در جوندگان می‌شود که کاهش میزان جریان خون و هیپوکسی یا ایسکمی را در جفت و جنین در پی دارد. هرچند که این مدل سبب مرگ مادران، سقط و یا مرگ ۱۰ درصدی جنین در رحم موش‌های صحرایی می‌شود؛ اما روش استاندارد برای القای موفق UPI و فعال کردن استرس اکسیداتیو در جنین به‌حساب می‌آید (۶)

سینامیک اسید، خانواده بزرگی از اسیدهای آلی است و جزو ترکیبات فنولی آروماتیک‌دار است. این ترکیب به مقدار فراوان، در بافت‌های گیاهی وجود دارد. به عبارت دیگر، پیش‌ساز ساخت بسیاری از ترکیبات گیاهی است. مطالعات دارویی عملکردهای ضد سرطان، ضد سل، ضد مالاریا، ضد قارچ، ضد میکروب و آنتی‌اکسیدانی این ترکیب را مشخص کرده‌اند (۷). القای نارسایی رحمی- جفتی، سبب هیپوکسی جنینی می‌شود. رابطه تنگاتنگی میان وقوع هیپوکسی و ایجاد اختلالات رشد و نموی در جنین وجود دارد. این احتمال مطرح می‌گردد که همه صدماتی که در نتیجه نارسایی رحمی- جفتی به وجود می‌آیند، به علت وجود رادیکال‌های آزادی است که طی فرایند هیپوکسی، میزانشان افزایش می‌یابد و طی هیپوکسی، مغز آسیب می‌بیند (۸)؛ بنابراین، از آنجاکه آنتی‌اکسیدان‌ها از جمله عوامل مؤثر در حذف رادیکال‌های آزاد هستند، شاید بتوان از آن‌ها به‌عنوان یک روش درمانی و محافظتی در مقابل آسیب‌ها و اختلالات واردشده استفاده کرد. به عبارتی، یافتن راهکار درمانی برای اختلالات ناشی از نارسایی رحمی- جفتی و ضرورت استفاده از ترکیبات طبیعی که در رژیم‌های غذایی موجود در دسترس باشد، ما را بر آن داشت تا به ارزیابی این مطالعه بپردازیم؛ بنابراین، هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر آنتی‌اکسیدانی و حفاظت‌کننده عصبی CIN، به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان، بر روی اختلالات شناختی و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در مدل نارسایی رحمی- جفتی است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی، از نوزادان حاصل از جفت‌گیری ۳۰ سر موش صحرایی مادهٔ باکرهٔ نژاد ویستار، با میانگین وزنی 190 ± 10 گرم و سن تقریبی یک ماه استفاده شد. حیوانات از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شدند و به آزمایشگاه تحقیقاتی علوم جانوری دانشگاه آزاد اسلامی شیراز منتقل گردیدند و برای سازگاری با شرایط جدید، به مدت ۷ روز در محیط نگهداری شدند. همهٔ مراحل آزمایش، بر اساس قوانین بین‌المللی نگهداری و مراقبت از حیوانات و با نظارت کمیته اخلاقی با کد اخلاق IR.IAUSHIRAZ.1397.02.28 در دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام گردید.

برای اطلاع از روز صفر بارداری، صبح روز پس از جفت‌گیری موش‌های صحرایی، حیوانات به‌منظور وجود اسپرماتوزوآ در اسمیر واژنی بررسی شدند و در صورت مشاهدهٔ سلول‌های اسپرماتوزوآ، روز صفر بارداری تعیین گردید. درنهایت، پس از توزین موش‌های صحرایی باردار، به‌صورت تصادفی در ۵ گروه (هر گروه شامل ۶ سر) تقسیم گشتند: گروه کنترل سالم (بر روی حیوانات این گروه، هیچ‌گونه تیمار و جراحی صورت نگرفت و به‌منظور بررسی با سایر گروه‌ها استفاده شدند)، گروه UPI+NS (انسداد کامل شریان‌های فوقانی رحم + گاواژ نرمال سالین)، گروه‌های UPI+CIN25mg/kg، UPI+CIN50 mg/kg و UPI+CIN100 mg/kg (انسداد کامل شریان‌های فوقانی رحم + گاواژ به ترتیب دوز ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن CIN). در مخلوطی از آب مقطر و الکل، به‌صورت سوسپانسیون درآورده و به‌صورت گاواژ، از روز ۱۲ تا ۱۸ بارداری به حیوانات خورنده شد (۹). به موش‌های صحرایی باردار اجازه داده شد تا نوزادان خود را به دنیا بیاورند و تا ۳۰ روزگی نزد خود نگاه دارند. زاده‌های حاصل از آن‌ها، برای مطالعات رفتاری و بیوشیمیایی استفاده شدند. مرگ‌ومیر مادران حین القای UPI یا پس از آن و مرده‌زایی، سبب محدودیت در انجام مطالعه و معیار خروج حیوانات از مطالعه حاضر است.

القای نارسایی رحمی - جفتی: برای القای UPI، موش‌های صحرایی مادهٔ باردار در همهٔ گروه‌ها به‌استثنای گروه کنترل، روز ۱۸ بارداری، با تزریق داخل صفاقی کتامین 100 mg/kg و زایلازین 5 mg/kg بیهوش شدند؛ سپس متعاقب جراحی لاپراتومی و مشخص شدن شاخ‌های رحمی، جنین‌ها درحالی‌که همهٔ ارتباط خود را با بدن مادر حفظ کردند، از بدن مادر خارج گردیدند. پس از آن، شریان‌های راست و چپ فوقانی رحم، به‌طور کامل به کمک الکتروکوتر سوزانده شدند، به‌صورتی که هیچ‌گونه جریان خونی پس از سوزاندن شریان برقرار نشود؛ سپس جنین‌ها مجدداً به داخل بدن مادر منتقل شده و با استفاده از نخ بخیه، ابتدا قسمت عضلانی بدن و سپس پوست بخیه گردید (۱۰). برای جلوگیری از عفونت‌های احتمالی قسمت جراحی‌شده، میزان 5000 واحد بر کیلوگرم وزن بدن پنی‌سیلین، به‌صورت تزریق عمیق عضلانی، به عضلهٔ گاستروکنمیوس تزریق گردید و تا زمان به هوش آمدن حیوانات، از آن‌ها در جای مناسب و گرم مراقبت به عمل آمد. با تولد نوزادان و با توجه به مرده‌زایی که در بعضی از مادرانی که تحت القای UPI قرار گرفتند، از مجموع ۳۰ سر نوزاد در هر گروه از مادران UPI، ۱۵ نوزاد (سه تا چهار نوزاد از هر مادر) به‌طور تصادفی انتخاب شد. در گروه مادران سالم نیز، تعداد ۱۵ سر نوزاد، به‌عنوان کنترل استفاده گردید. نوزادان در این مدت، آزادانه تغذیه شدند و درنهایت، در سی‌روزگی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

آزمون حافظهٔ کاری: برای سنجش حافظهٔ کاری، از آزمون ماز Y استفاده شد. در ابتدا، حیوان را در محیطی آرام و بدون استرس، در یکی از ۳ بازو قرار داده و تعداد دفعاتی که حیوان به هر کدام از بازوها وارد شده، ثبت گردید. ملاک ورود حیوان به داخل یک بازو، ورود کامل پاهای عقبی حیوان به داخل بازوها است. درنهایت، میزان حافظهٔ کاری از حاصل جمع ورودهای موفق تقسیم بر ورودهای کل بازوها منهای ۲ ضرب در ۱۰۰ محاسبه گردید. منظور از ورودهای موفق، ورودهای متناوب و پشت سر هم در هر ۳ بازو است (۱۱).

ارزیابی حافظه اجتنابی غیرفعال: برای ارزیابی حافظه اجتنابی غیرفعال، از دستگاه شاتل باکس استفاده شد. اساس این آزمون، بر پایه سه مرحله آموزش، سازش و به‌خاطرآوری است. در مرحله سازش، برای انطباق حیوان با شرایط، به مدت یک دقیقه حیوان در محفظه روشن قرار گرفت و ۳۰ ثانیه بعد، در گیوتینی باز شده تا حیوان بتواند وارد محفظه تاریک گردد. در مرحله آموزش که ۲۴ ساعت پس از سازش صورت گرفت، حیوان در محفظه روشن قرار داده و ۳۰ ثانیه بعد، در گیوتینی باز شد و پس از ورود حیوان به محفظه تاریک، در بسته شد و به مدت ۲ ثانیه و فرکانس ۵۰ هرتز، جریان الکتریکی ۲ میلی‌آمپری به حیوان وارد شد؛ سپس حیوان از دستگاه خارج و به قفس منتقل گردید. مرحله به‌خاطرآوری ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از مرحله اکتساب انجام شد. ابتدا حیوان در محفظه روشن قرار داده و ۳۰ ثانیه بعد، در گیوتینی باز شد و مدت زمان تأخیر در ورود به محفظه تاریک و زمان سپری‌شده در محفظه تاریک ثبت گردید. ضمن اینکه کل زمان آزمون در این مرحله، ۳۰۰ ثانیه است (۱۲).

ارزیابی رفتارهای شبه‌اضطرابی: برای سنجش رفتار شبه‌اضطرابی نیز، از ماز صلیبی مرتفع استفاده شد و مدت زمان حضور در بازوی بسته، به‌عنوان شاخص اضطراب تلقی گشت (۱۳). در این آزمون، افزایش مدت زمان حضور در بازوی باز و افزایش تعداد ورود به بازوی باز، نشان‌دهنده کاهش وضعیت اضطرابی حیوان است که برای بررسی آثار CIN بر رفتارهای اضطرابی در گروه‌های گوناگون، در سن یک‌ماهگی شاخص‌های اضطراب با یکدیگر مقایسه شدند.

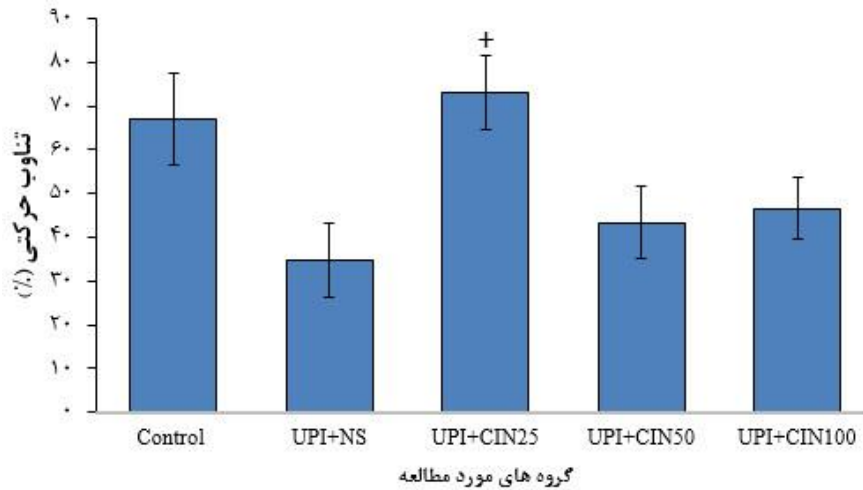
سنجش شاخص‌های استرس اکسیداتیو: پس از آخرین روز سنجش تست‌های رفتاری، همه موش‌های صحرایی با تزریق داخل صفاقی کتامین ۱۰۰ mg/kg و زایلازین ۵mg/kg بیهوش شدند. از قلب آن‌ها

مستقیماً خون گرفته شد و بلافاصله با قرار دادن نمونه‌های خون در دستگاه سانتریفیوژ، نسبت به جداسازی سرم اقدام گردید. آنزیم CAT، MDA و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (به‌عنوان ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی)، در سرم نوزادان سی‌روزه همه گروه‌ها (به شرح زیر) سنجیده شدند. برای اندازه‌گیری فعالیت آنتی‌اکسیدانی CAT و TAC، از کیت ۹۶ تایی شرکت ZellBio آلمان استفاده گردید و بر اساس دستورالعمل کیت، مراحل انجام آزمایش مرحله‌به‌مرحله انجام شد. اندازه‌گیری غلظت MDA نیز به‌عنوان شاخصی از میزان پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء، به‌وسیله اسپکتروفتومتری با کمک دستگاه اسپکتروفتومتر UV-VIS (هیتاچی-ژاپن) در طول موج ۵۳۵ نانومتر محاسبه گردید (۱۴).

آنالیز آماری: تجزیه و تحلیل آماری میان گروه‌های مطالعه‌شده، به کمک نرم‌افزار آماری SPSS vol.22 انجام شد و برای تعیین وجود اختلاف معنادار میان گروه‌های مدنظر، آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام گردید و از لحاظ آماری نیز مقادیر $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش

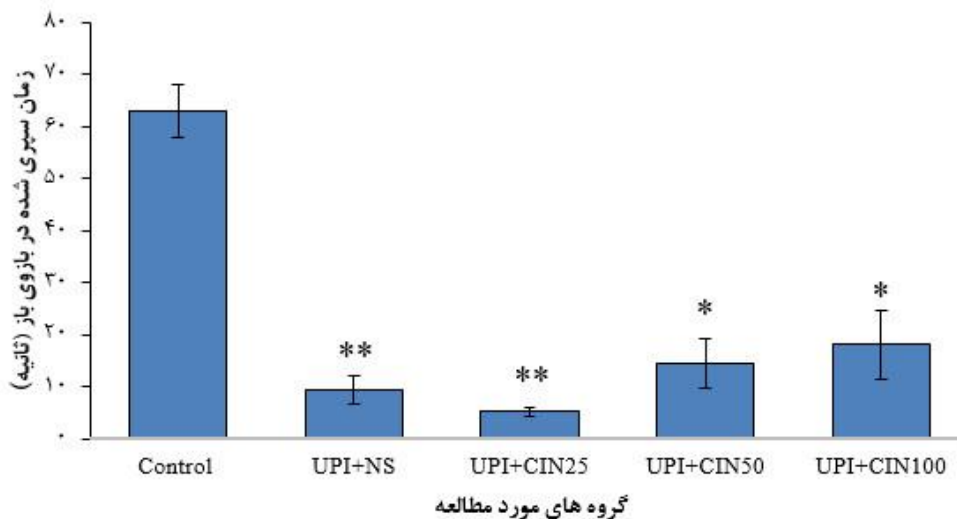
آزمون ارزیابی حافظه کاری: بررسی نتایج به‌دست‌آمده از آزمون ماز Y نشان داد که در تعداد ورود حیوانات گروه کنترل ($67/15 \pm 10/43$) درصد) با سایر گروه‌ها تفاوت معناداری وجود ندارد؛ همچنین در مقایسه میان گروه‌های تیماری با گروه UPI+NS ($34/66 \pm 8/40$) درصد) نیز، این مقدار تنها در گروه UPI+CIN25 ($73/09 \pm 8/33$) درصد) به شکل معناداری بیشتر بود (نمودار شماره ۱)، با این حال، در میان گروه‌های دریافت‌کننده CIN اختلاف معناداری مشاهده نشد.



نمودار شماره ۱. مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد درصد تناوب صحیح حرکتی در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد که گروه UPI+CIN25 افزایش معناداری نسبت به UPI+NS دارد ($P < 0.05$)

ثانیه) مشاهده نشد. به عبارتی، CIN تأثیری در افزایش میزان حضور در بازوی باز در گروه تحت تیماری، در مقایسه با گروه UPI+NS نداشته است (نمودار شماره ۲). علاوه بر این، در مقایسه میان گروه‌های تیمار شده با CIN نیز تفاوت معناداری مشاهده نشد.

رفتار شبه/اضطرابی: مدت زمان سپری شده در بازوی باز: نتایج این مطالعه نشان داد که مدت زمان سپری شده در بازوی باز در گروه کنترل ($62/92 \pm 5/10$) نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور معناداری بیشتر بود؛ همچنین اختلاف معناداری در میان گروه‌های تحت تیمار با CIN و گروه UPI+NS ($9/27 \pm 2/80$)



نمودار شماره ۲. مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد مدت زمان ماندن در بازوی باز ماز صلیبی مرتفع در گروه‌های تحقیق، نشان‌دهنده کاهش معنادار این مدت زمان در گروه UPI+NS و گروه‌های دریافت‌کننده CIN، در مقایسه با گروه کنترل است ($P < 0.01$ و $P < 0.05$)

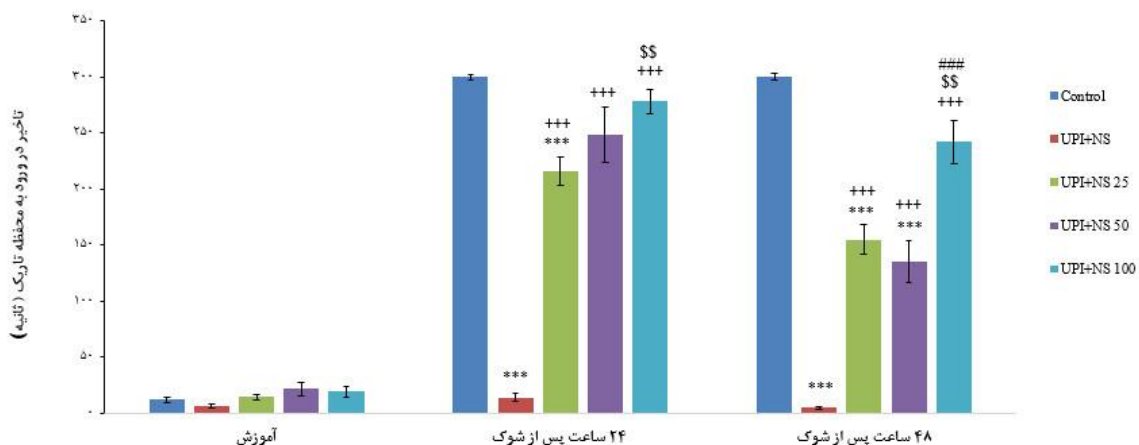
گروه‌های مطالعه شده نشان نداد. ۲۴ ساعت پس از القای شوک، این مقدار در گروه کنترل (2 ± 300 ثانیه)، از گروه‌های UPI+NS ($83/90 \pm 13/3$) و

حافظه اجتنابی غیرفعال: تأخیر در ورود به محفظه تاریک: نتایج به‌دست‌آمده از تأخیر در ورود به محفظه تاریک، در مرحله آموزش تفاوت معناداری را میان

UPI+CIN25 (۲۱۶/۷۱±۱۲/۱) به‌طور معناداری بیشتر بود؛ همچنین این مقدار در گروه UPI+NS (۱۳/۳±۸۳/۹۰) ثانیه)، از هر سه گروه دریافت‌کننده CIN، به‌طور معناداری کمتر بود. در مقایسه میان گروه‌های دریافت‌کننده CIN نیز نتایج نشان داد که این مقدار در گروه UPI+CIN25 نسبت به گروه UPI+CIN100 (۲۷۸/۱۱±۶۰/۰۱) ثانیه)، به‌طور معناداری کمتر بود (نمودار شماره ۳).

۴۸ ساعت پس از شوک نیز، نتایج کم‌وبیش مشابهی به‌دست آمد. این زمان در گروه کنترل (۳±۳۰۰) ثانیه) در مقایسه با سایر گروه‌ها به‌جز گروه UPI+CIN100

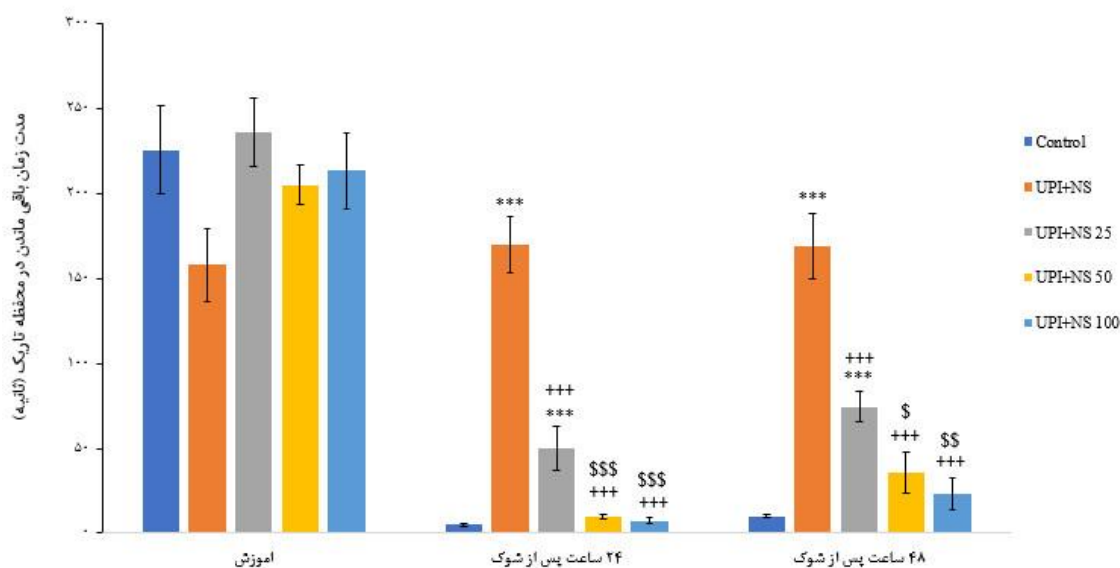
۲۰/۶۰±۲۴۲/۱۹) ثانیه)، به‌طور معناداری بیشتر بود؛ همچنین در مقایسه میان گروه UPI+NS (۶۷/۰۱±۴/۱) ثانیه) با سه گروه دریافت‌کننده CIN مشخص شد که این مقدار در گروه UPI+NS به‌طور معناداری کمتر بود. از سویی، بررسی این شاخص در میان گروه‌های دریافت‌کننده CIN نیز نشان داد که این زمان در گروه UPI+CIN100 از هر دو گروه UPI+CIN25 (۱۳±۱۵۵/۵۱) و UPI+CIN50 (۱۳۵/۱۸±۵۰/۷۰) ثانیه)، به‌طور معناداری بیشتر بود (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳. مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد مدت زمان تأخیر در ورود به محفظه تاریک: در مرحله آموزش و پیش از القای شوک اختلاف، معناداری میان گروه‌ها مشاهده نشد. ۲۴ ساعت پس از القای شوک، کاهش معناداری در گروه‌های UPI+NS و UPI+CIN25 نسبت به گروه کنترل و ۴۸ ساعت پس از شوک نیز، کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل در گروه‌های UPI+NS و UPI+CIN25 و UPI+CIN50 مشاهده گردید ($***P<0.001$)؛ همچنین ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از القای شوک، میان گروه UPI+NS و همه گروه‌های دریافت‌کننده CIN اختلاف معناداری دیده شد ($+++P<0.001$). در ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از شوک، میان گروه UPI+CIN25 و UPI+CIN100 اختلاف معناداری مشاهده گردید ($$$$P<0.01$). ۴۸ ساعت پس از شوک، میان گروه UPI+CIN50 و UPI+CIN100 اختلاف معناداری دیده شد ($###P<0.001$)

همه گروه‌های دریافت‌کننده CIN، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از القای شوک نشان داد که این مقدار در گروه UPI+NS به‌طور معناداری بیشتر بود. علاوه بر این، در مقایسه میان گروه‌های تیمار شده با CIN نیز نتایج نشان داد که این شاخص در گروه UPI+CIN25 نسبت به دو گروه دیگر، در ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از شوک، به‌طور معناداری بیشتر بود (نمودار شماره ۴).

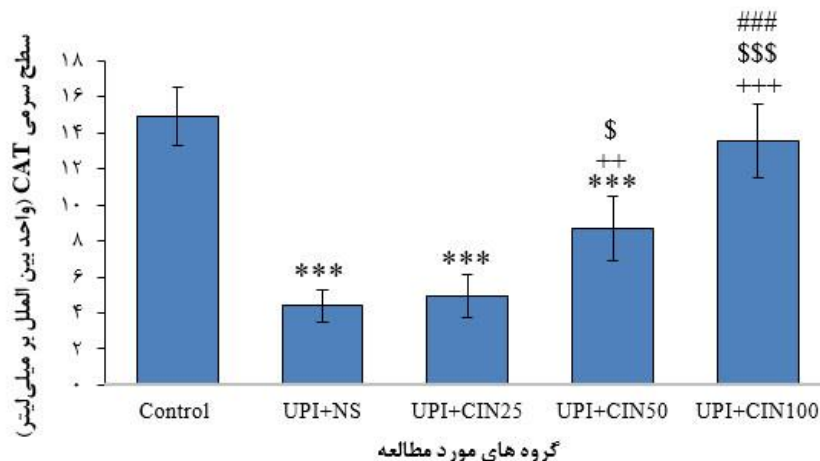
مدت زمان حضور در محفظه تاریک: ارزیابی نتایج در میانگین مدت زمان حضور در محفظه تاریک، تفاوت معناداری را میان گروه‌ها در مرحله آموزش نشان نمی‌دهد، در حالی که این زمان در گروه UPI+NS (۱۶۹/۱۶±۸۳/۷۰) ثانیه) و UPI+CIN25 (۵۰/۷۶±۱۲/۰۱) ثانیه) با گروه کنترل (۵/۱±۱) ثانیه)، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از القای شوک، به‌طور معناداری بیشتر بود؛ همچنین مقایسه میان گروه UPI+NS و



نمودار شماره ۴. مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد مدت زمان حضور در محفظه تاریک: پیش از اعمال شوک، اختلاف معناداری میان گروه‌ها مشاهده نشد. ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از القای شوک، میان گروه کنترل و گروه‌های UPI+NS و UPI+CIN25 اختلاف معناداری دیده شد ($P < 0.001$); همچنین میان گروه UPI+NS و همه گروه‌های تیماری با CIN، در ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از القای شوک، تفاوت معناداری مشاهده گردید ($P < 0.001$). ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از شوک نیز، میان گروه UPI+CIN25 و گروه‌های UPI+CIN50 و UPI+CIN100 اختلاف معناداری دیده شد ($P < 0.05$ و $$$$P < 0.001$ و $$$$P < 0.001$)

در فعالیت آنزیم CAT نسبت به گروه UPI+NS ($40/90 \pm 4$) واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر) شده بود. علاوه بر این، در میان گروه‌های تیمار شده با CIN نیز، این مقدار در گروه‌های ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم CIN به‌طور معناداری بیشتر از گروه ۲۵ ($96/4 \pm 78/1$) واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر) میلی‌گرم بر کیلوگرم CIN بود و از سویی، مقدار CAT در گروه ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم CIN نیز، به‌طور معناداری بیشتر از گروه ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم CIN بود (نمودار شماره ۵).

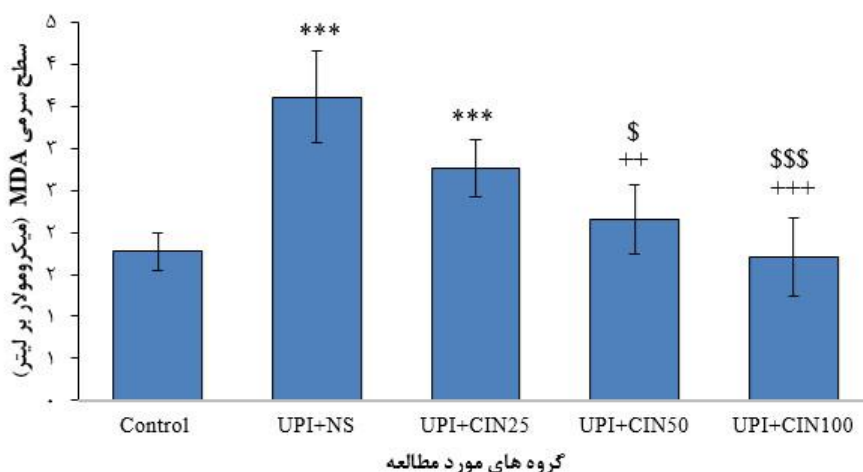
سنجش سطوح سرمی CAT، TAC و MDA تأثیر CIN بر روی شاخص‌های استرس اکسیداتیو در نمودارهای شماره ۵ تا ۷ نشان داده شده است. نتایج این مطالعه نشان داد مقدار CAT در گروه کنترل ($91/59 \pm 14/1$) واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر، نسبت به همه گروه‌ها به‌جز گروه UPI+CIN100 ($58/05 \pm 13/2$) واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر، به‌طور معناداری بیشتر بوده همچنین غلظت‌های ۵۰ ($67/81 \pm 8/1$) واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم CIN، سبب افزایش چشمگیری



نمودار شماره ۵. مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد سطوح CAT سرمی در گروه‌های مدنظر نشان می‌دهد که در سطوح سرمی CAT، میان گروه کنترل و گروه‌های UPI+NS و UPI+CIN25 و UPI+CIN50 اختلاف معناداری وجود دارد ($***P<0.001$)؛ همچنین تفاوت معناداری میان گروه UPI+NS و گروه‌های UPI+CIN50، UPI+CIN100 هست ($+++P<0.001$ و $++P<0.01$). میان گروه UPI+CIN25 و گروه‌های UPI+CIN50 و UPI+CIN100 نیز اختلاف معناداری دیده شد ($$$$P<0.001$ و $$P<0.05$)؛ همچنین میان گروه UPI+CIN50 و گروه UPI+CIN100 نیز اختلاف معناداری مشاهده گردید ($###P<0.001$)

۱/۰ \pm ۷۱/۴۶ میکرومولار بر لیتر) میلی‌گرم بر کیلوگرم، سبب کاهش معناداری در میزان MDA نسبت به گروه UPI+NS گردیده است؛ همچنین در مقایسه میان گروه‌های دریافت‌کننده CIN نیز نتایج نشان داد که مقدار MDA در گروه UPI+CIN25، به‌طور معناداری از دو گروه دیگر تیمارشده با CIN بیشتر بود (نمودار شماره ۶).

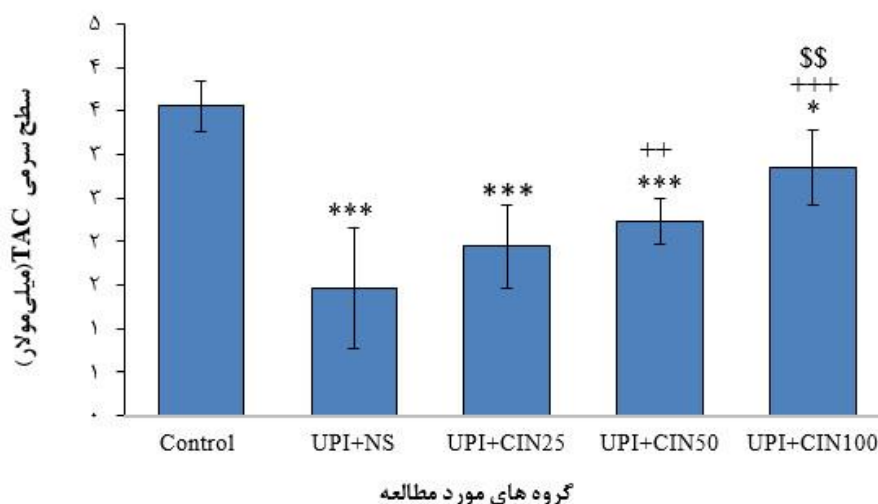
سطوح سرمی MDA در نوزادان ۳۰ روزه نشان می‌دهد القای UPI سبب افزایش چشمگیر میزان MDA، به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی، در گروه‌های UPI+NS ($۶۱/۵۵ \pm ۳/۰$) میکرومولار بر لیتر) و UPI+CIN25 ($۷۶/۳۴ \pm ۲/۰$) میکرومولار بر لیتر)، نسبت به گروه کنترل ($۷۷/۱ \pm ۲۲/۰$) میکرومولار بر لیتر) شد، درحالی‌که مصرف CIN در غلظت ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار بر لیتر) و ($۱۵/۴۱ \pm ۲/۰$)



نمودار شماره ۶. مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد سطوح MDA سرمی در گروه‌های مدنظر نشان می‌دهد اختلاف معناداری میان گروه کنترل و گروه‌های UPI+NS و UPI+CIN25 وجود دارد ($***P<0.001$)؛ همچنین تفاوت معناداری میان گروه UPI+NS و گروه‌های UPI+CIN50، UPI+CIN100 هست ($+++P<0.001$ و $++P<0.01$). میان گروه UPI+CIN25 و گروه‌های UPI+CIN50 و UPI+CIN100 نیز اختلاف معناداری دیده شد ($$$$P<0.001$ و $$P<0.05$)

مقایسه سطوح سرمی TAC در گروه‌های تحقیق نشان می‌دهد مقدار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل ($3/56 \pm 0/29$)، به‌طور معناداری کمتر بود؛ همچنین تیمار با دوز ۵۰ کیلوگرم CIN ($2/0 \pm 23/26$) و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم CIN، سبب افزایش TAC نسبت به گروه (شماره ۷).

مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد سطوح سرمی TAC در گروه‌های مدنظر نشان می‌دهد اختلاف معناداری میان گروه کنترل و گروه‌های UPI+NS، UPI+CIN25، UPI+CIN50، و UPI+CIN100 وجود دارد ($P < 0.05$ و $P < 0.001$); همچنین تفاوت معناداری میان گروه UPI+NS و گروه‌های UPI+CIN50، UPI+CIN100 هست ($P < 0.01$ و $P < 0.001$). میان گروه UPI+CIN25 و UPI+CIN100 نیز اختلاف معناداری دیده شد ($P < 0.01$).



نمودار شماره ۷. مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد سطوح سرمی TAC در گروه‌های مدنظر نشان می‌دهد اختلاف معناداری میان گروه کنترل و گروه‌های UPI+NS، UPI+CIN25، UPI+CIN50، و UPI+CIN100 وجود دارد ($P < 0.05$ و $P < 0.001$); همچنین تفاوت معناداری میان گروه UPI+NS و گروه‌های UPI+CIN50، UPI+CIN100 هست ($P < 0.01$ و $P < 0.001$). میان گروه UPI+CIN25 و UPI+CIN100 نیز اختلاف معناداری دیده شد ($P < 0.01$).

بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش، اثر CIN بر حافظه کاری، حافظه اجتنابی غیرفعال، رفتار شبه‌اضطرابی و همچنین سنجش شاخص‌های استرس اکسیداتیو در سرم خون به دنبال القای UPI بررسی شد. نتایج حاکی از بهبود چشمگیر حافظه اجتنابی غیرفعال و افزایش فعالیت آنزیم CAT و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و کاهش فعالیت MDA در سرم است.

نارسایی‌های مزمن جفتی که سبب کاهش میزان اکسیژن و مواد مغذی دریافتی در جنین می‌شود، عوارض بسیار فراوانی را به دنبال دارد. در این مطالعه، در همه گروه‌های UPI که شریان‌های فوقانی رحمی آن‌ها در هر دو شاخ رحمی مسدود شده بود، عوارض شدیدی از IUGR نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده

شد. از سوی دیگر، در گروه‌های تیمار شده با CIN به‌ویژه در دوزهای بالا (۵۰ و ۱۰۰ mg/kg)، این عوارض به‌طور چشمگیری کاهش یافت، درحالی‌که در گروه UPI+NS چنین نتیجه‌ای دیده نشد. به‌طور کلی، IUGR ناشی از UPI است که با کاهش انتقال مواد غذایی و اکسیژن به جنین همراه است. از آنجا که تکثیر و مهاجرت نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی در طول دوران بارداری و اوایل تولد اتفاق می‌افتد، شرایط UPI، رشد جنین و مهاجرت نورونی را به خطر می‌اندازد (۱۵)؛ از این رو، این مدل برای ارزیابی آسیب در مناطق گوناگون مغزی و ارتباط آن با اختلالات شناختی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. مطالعات انسانی اخیر نشان داده است که ناتوانی‌های عصبی، اختلالات یادگیری، اختلال حافظه و اختلالات خلقی در فرزندان

با IUGR رایج است در این میان، شدت آسیب‌های وارده به مغز جنین، در مدل UPI از سایر مدل‌ها بیشتر است (۱۶).

این احتمال مطرح می‌شود که همه آسیب‌هایی که در نتیجه UPI به وجود می‌آیند، به علت وجود رادیکال‌های آزادی است که طی فرایند هیپوکسی، میزان آن‌ها افزایش می‌یابد. هیپوکسی توانایی ایجاد نقص‌های عملکردی دائمی یا موقتی را دارد؛ همچنین ممکن است به مغز آسیب‌هایی را وارد کند که شدت این آسیب‌ها، به مدت زمان و میزانی که دچار کمبود اکسیژن می‌شوند و همچنین به سن جنین بستگی دارد (۱۷). هنگامی که اکسیژن و مواد مغذی مورد نیاز به بافت‌های در حال رشد از جمله مغز نرسد، می‌تواند خطراتی را به همراه داشته باشد و ممکن است در همه دوران زندگی و حتی تا پیری این آثار باقی بماند و تهدیدکننده باشد (۱۸). حتی اگر به دنبال هیپوکسی درون‌رحمی، مرگ سلولی رخ ندهد، عوارض و اختلالات بی‌شماری مانند کمبود رشد ذهنی، یاد نگرفتن و همچنین اختلالات رفتاری، مشکلات عاطفی و روان‌شناختی را به همراه دارد که این شواهد طی مطالعاتی که بر روی حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته، به اثبات رسیده است (۱۹).

از سویی، مصرف مواد مغذی به‌وسیله مادر، در بهبود رشد جنین و کاهش عوارض متابولیکی و عوارض شناختی و فیزیولوژیکی که توسط IUGR ایجاد شده، نتایج مثبتی را به دنبال دارد. همانند مطالعه حاضر که نقش حفاظت‌کننده عصبی CIN را در بهبود اختلالات شناختی ناشی از محدودیت رشد در دوره جنینی نشان می‌دهد، ترکیبات فلاونوئیدی دیگر نیز نشان داده‌اند آثار نوروپروتکتیو مؤثری را دارند و از سمیت سلولی جلوگیری می‌کنند (۱۶).

در این پژوهش برای بررسی تأثیر شرایط هیپوکسی بر روی نوزادان، آزمون‌های رفتاری سنجیده شد. به‌منظور بررسی اثر CIN بر حافظه و یادگیری، از آزمون رفتاری شاتل‌باکس استفاده شد. نتایج نشان می‌دهد که القای UPI اثر معناداری بر زمان ماندن در تاریکی موش‌های صحرایی دارد و همچنین مدت زمان حضور در محفظه تاریک در گروه‌های تحت تیمار،

به‌طور معناداری نسبت به گروه UPI+NS پایین‌تر بود که نشان‌دهنده تأثیر CIN بر حافظه و یادگیری موش‌های صحرایی است. هیپوکامپ به‌عنوان بخش عمده مغز انسان و سایر پستانداران، نقش مهمی در یادگیری و حافظه طولانی‌مدت بازی می‌کند؛ بنابراین، آسیب شدید به هیپوکامپ که در طی هیپوکسی می‌تواند اتفاق افتد، به مشکلات عمیق در حافظه و یادگیری منجر می‌شود (۲۰). CIN به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قادر است با کاهش رادیکال‌های آزاد و مقابله با استرس اکسیداتیو، با شرایط هیپوکسی و عوارض ناشی از آن مقابله کند.

در این راستا، مطالعه‌ای که از سوی راهول دشموخ و همکارانش در سال ۲۰۱۶ صورت گرفت، نشان داد که مصرف اسید کافئیک در موش‌های تزریقی استرپتوزوتوسین، سبب افزایش عملکرد شناختی می‌شود که احتمالاً به علت فعالیت آنتی‌اکسیدانی و تعدیل‌کننده عصبی است (۲۱). در سال ۲۰۱۲ نیز، طی پژوهشی نشان داده شد که آثار آب انگور که سرشار از آنتی‌اکسیدان‌هاست، بر روی یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال، سبب بهبود عملکرد حافظه در آزمون یادگیری احترازی غیرفعال می‌شود (۲۲).

آزمون ماز صلیبی مرتفع روشی پذیرفتنی برای بررسی میزان اضطراب و حافظه احترازی است (۲۳). در این مطالعه، نتایج نشان داد که در آزمون صلیبی مرتفع القای UPI، اثر معناداری بر درصد ماندن در بازوی باز موش‌های صحرایی دارد؛ اما با این حال، مصرف سینامیک اسید با دوزهای مختلف، اثر معناداری بر درصد ماندن در بازوی باز موش‌های صحرایی ندارد. مطالعه‌ای نیز از سوی نایر و همکاران در سال ۲۰۱۱ انجام شد، نشان داد موش‌های بالغی که ۱۴ روز پیش از انجام آزمایش، دچار کمبود اکسیژن ۶۵ تا ۷۲ درصد شده بودند، در آزمون صلیبی مرتفع، آثاری از اضطراب را نشان می‌دهند (۲۴)؛ همچنین در این مطالعه نتایج نشان داد که القای UPI و به دنبال آن، ایجاد شرایط هیپوکسی و مصرف دوزهای مختلف CIN در گروه‌های مطالعه‌شده، تأثیر معناداری بر روی درصد تناوب‌های صحیح حرکتی در موش صحرایی در آزمون ماز Y ندارد.

تعادل مناسب میان استرس اکسیداتیو و سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی در دوران بارداری اهمیت دارد و در صورت نداشتن تعادل مناسبی میان این دو ممکن است سقط، زایمان زودرس، محدودیت رشد جنین و پره اکلامپسی را به همراه آورد (۱۹)؛ بنابراین، در این مطالعه، با انجام القای UPI و شرایط هیپوکسی و در نتیجه، به وجود آوردن شرایط استرس اکسیداتیو، میزان شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و MDA سنجیده شد و در نهایت، تأثیر CIN به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان، برای مقابله با استرس اکسیداتیو نیز بررسی گردید که نتایج نشان داد القای UPI اثر معناداری بر کاهش سطوح غلظت سرمی CAT و TAC موش‌های صحرایی دارد و از سویی، مصرف CIN با دوزهای بالاتر قادر است سطوح CAT و TAC در این گروه‌ها را افزایش دهد؛ همچنین سطوح MDA به دنبال القای UPI افزایش می‌یابد و تیمار با دوزهای آنتی‌اکسیدانی بالاتر، آثار معناداری در کاهش سطوح غلظت بافتی MDA در سرم موش‌های صحرایی دارد. مطالعاتی در این زمینه نشان می‌دهد پراکسیداسیون لیپیدی یکی از پیامدهای ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد است که می‌تواند اختلالات ساختاری یا عملکردی در غشای سلول ایجاد کند. CIN سبب مهار پراکسیداسیون لیپیدی از راه پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد می‌شود. مهار پراکسیداسیون لیپیدی می‌تواند به کاهش میزان MDA و بهبود فعالیت کاهش‌یافته آنزیم کاتالاز منجر گردد. علاوه بر این، CIN سبب مهار ROS می‌شود (۲۵).

همچنین مطالعه‌ای که از سوی پوتدر و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام شد، نشان داد که سطوح پایین‌تری از آنتی‌اکسیدان‌ها در جفت و بند ناف و سطوح بالاتر MDA در بیماران IUGR، نسبت به گروه کنترل وجود دارد که نتایج به‌دست‌آمده از این پژوهش با این مطالعه هم‌سو است (۲۶). کاروویکز بیلینسکا و همکاران دریافتند که سطوح بالای از پارامترهای استرس اکسیداتیو در سرم خون مادران با IUGR وجود دارد؛ از این‌رو، شاید بتوان گفت که در مدیریت درمانی محدودیت رشد درون‌رحمی، به‌کار گرفتن مکمل‌های غذایی سرشار از آنتی‌اکسیدان می‌تواند سودمند باشد (۲۷).

در مطالعه جاپانتی و همکاران که در سال ۲۰۱۰ انجام گردید، نشان داده شد که کافئیک اسید، به‌طور کامل تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن و تولید گزانتین اکسیژناز را بلوکه می‌کند (۲۸). در مطالعه رزاقی و همکاران در سال ۲۰۱۳ نیز مشخص گردید که هیدروکسی سینامیک اسیدها، آثار آنتی‌اکسیدانی خود را از راه کاهش ROS اعمال می‌کنند (۲۹). پونتیکی و همکاران در سال ۲۰۱۴، به روش سنتزی مشتقات متنوعی از ترانس سینامیک اسید را تولید و فعالیت‌های بیولوژیکی آن‌ها مانند خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و سیتوتوکسیک را بررسی کردند. نتایج این تحقیق نشان داد درمان سلول‌های سرطانی تیمار شده با ترکیب گیاهی ترانس سینامیک اسید به‌صورت وابسته به دوز، سبب افزایش معنادار فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و کاتالاز می‌گردد (۳۰). نارسایی رحمی - جفتی با افزایش هیپوکسی و رادیکال‌های آزاد، سبب کاهش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش MDA می‌شود. از سویی، CIN با دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی خود قادر است سبب افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در سطح سرمی، در موش‌های صحرایی مبتلا به نارسایی رحمی - جفتی گردد، به‌ویژه دوزهای بالاتر مانند دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم CIN، آثار مفیدی را در این زمینه اعمال می‌کنند؛ همچنین CIN قادر است از اختلالات شناختی ناشی از نارسایی رحمی - جفتی در موش‌های صحرایی جلوگیری کند؛ لذا این ترکیب آنتی‌اکسیدانی با آثار سودمند خود می‌تواند در پیشگیری و درمان اختلالات ناشی از نارسایی رحمی - جفتی مؤثر باشد و مورد توجه قرار گیرد.

سپاس‌گزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکترای تخصصی خانم مهرنوش صفرپور است و زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام شد. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از زحمات عزیزانی که در نگارش این مقاله یاری رساندند، قدردانی نمایند.

کد/خلاق: IR.IAUSHIRAZ.1397.02.28

References

1. Mutinati M, Piccinno M, Roncetti M, Campanile D, Rizzo A, Sciorsci R. Oxidative stress during pregnancy in the sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 48:353-7. doi.10.1111/rda.12141
2. Hutter D, Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system. *Int J Pediatr* 2010; 2010:401323. doi.10.1155/2010/401323
3. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine growth restriction postnatal monitoring and outcomes. *Pediatr Clin* 2019; 66:403-23. doi.10.1016/j.pcl.2018.12.009
4. Fung C, Ke X, Brown AS, Yu X, Mcknight RA, Lane RH. Uteroplacental insufficiency alters rat hippocampal cellular phenotype in conjunction with ErbB receptor expression. *Pediatr Res* 2012; 72:2-9. doi.10.1038/pr.2012.32
5. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Rep Biol Endocrinol* 2018; 16:80. doi.10.1186/s12958-018-0391-5
6. Janot M, Cortes ML, Rodriguez S, Huynh U. Bilateral uterine vessel ligation as a model of intrauterine growth restriction in Mice. *Rep Biol Endocrinol* 2014; 12:6. doi. 10.1186/1477-7827-12-62
7. Huang DW, Shen SC. Caffeic acid and cinnamic acid ameliorate glucose metabolism via modulating glycogenesis and gluconeogenesis in insulin resistant Mouse hepatocytes. *J Funct Food* 2012; 4:358-66. doi.10.1016/j.jff.2012.01.005
8. Krishna U, Bhalerao S. Placental insufficiency and fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol India* 2011; 61:505-11. doi.10.1007/s13224-011-0092-x
9. Prorok T, Jana M, Patel D, Pahan K. Cinnamic acid protects the nigrostriatum in a Mouse model of Parkinson's disease via peroxisome proliferator activated receptors. *Neurochem Res* 2019; 44:751-62. doi.10.1007/s11064-018-02705-0
10. Selles M, Oliveira MM, Ferreira ST. Brain inflammation connects cognitive and non-cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2018; 64:S313-S27. doi. 10.3233/JAD-179925
11. Bagha N, Edalatmanesh MA. Effectiveness of erythropoietin on working memory passive avoidance learning and anxiety like behaviors in prenatal food restriction model. *Rep Health Care* 2018; 4:36-43.
12. Edalatmanesh MA, Nikfarjam H, Moghadas M, Haddadmashadrizeh A, Robati R, Hashemzadeh MR. Histopathological and behavioral assessment of toxin produced cerebellar lesion a potent model for cell transplantation studies in the cerebellum. *Cell J* 2014; 16:325. doi.10.22074/cellj.2014.283
13. Moghadas M, Edalatmanesh MA, Robati R. Histopathological analysis from gallic acid administration on hippocampal cell density depression and anxiety related behaviors in a trimethyltin intoxication model. *Cell J* 2016; 17:659. doi.10.22074/cellj.2016.3838
14. Lovrić J, Mesić M, Macan M, Koprivanac M, Kelava M, Bradamante V. Measurement of malondialdehyde level in rat plasma after simvastatin treatment using two different analytical methods. *Period Biol* 2008;110:63-8.
15. Figueras F, Gardosi J. Should We Customize Fetal Growth Standards? *Fetal Diagn Ther* 2009; 25:297-303. doi.10.1159/000235875
16. Akitake Y, Katsuragi S, Hosokawa M, Mishima K, Ikeda T, Miyazato M, Hosoda H. Moderate maternal food restriction in mice impairs physical growth behavior and neurodevelopment of offspring. *Nut Res* 2015; 35: 76-87. doi.10.1016/j.nutres.2014.10.014
17. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009; 6:332-6.
18. Peers C, Chandel NS, Haddad GG. Introduction to hypoxia and consequences from molecule to malady. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1177:1. doi.10.1111/j.1749-6632.2009.05044.x
19. Wang L, Cai R, Lv G, Huang Z, Wang Z. Hypoxia during pregnancy in Rats leads to the changes of the cerebral white matter in adult offspring. *Biochem Biophys Res*

- Com 2010; 396:445-50.
doi.10.1016/j.bbrc.2010.04.114
20. Lesuis SL, Maurin H, Borghgraef P, Lucassen PJ, Leuven F, Krugers HJ. Positive and negative early life experiences differentially modulate long term survival and amyloid protein levels in a Mouse model of Alzheimer's disease. *Oncotarget* 2016; 7:39118.
doi.10.18632/oncotarget.9776
21. Deshmukh R, Kaundal M, Bansal V. Caffeic acid attenuates oxidative stress learning and memory deficit in intra cerebroventricular streptozotocin induced experimental dementia in Rats. *Biomed Pharmacother* 2016; 81:56-62.
doi.10.1016/j.biopha.2016.03.017
22. Walsh DM, Teplow DB. Alzheimer's disease and the amyloid β -protein. *Prog Mole Biol Transl Sci* 2012; 107:101-24.
doi.10.1016/B978-0-12-385883-2.00012-6
23. Altunkaynak B, Unal D, Altunkaynak M, Halici Z, Kalkan Y, Keles O, et al. Effects of diabetes and ovariectomy on Rat hippocampus a biochemical and stereological study. *Gynecol Rep Endocrinol* 2012; 28:228-33.
doi.10.3109/09513590.2011.593662
24. Nair D, Dayyat EA, Zhang SX, Wang Y, Gozal D. Intermittent hypoxia induced cognitive deficits are mediated by NADPH oxidase activity in a murine model of sleep apnea. *PLoS One* 2011; 6: 19847.
doi.10.1371/journal.pone.0019847
25. Magalingam KB, Radhakrishnan A, Haleagrahara N. Protective effects of flavonol isoquercitrin against 6-hydroxy dopamine induced toxicity in PC12 cells. *BMC Res Notes* 2014; 7:1-8.
doi.10.1186/1756-0500-7-9
26. Potdar N, Singh R, Mistry V, Evans M, Farmer P, Konje J, et al. First trimester increase in oxidative stress and risk of small for gestational age fetus. *BJOG* 2009;116:637-42. doi.10.1111/j.1471-0528.2008.02096.x
27. Karowicz A, Kedziora K, Bartosz G. Indices of oxidative stress in pregnancy with fetal growth restriction. *Inform Health Care* 2007; 41:870-3.
doi.10.1080/10715760701291647
28. Jayanthi R, Subash P. Antioxidant effect of caffeic acid on oxytetracycline induced lipid peroxidation in albino Rats. *Indian J Clin Biochem* 2010; 25:371-5.
doi.10.1007/s12291-010-0052-8
29. Razzaghi-Asl N, Garrido J, Khazraei H, Borges F, Firuzi O. Antioxidant properties of hydroxycinnamic acids a review of structure activity relationships. *Curr Med Chem* 2013; 20:4436-50.
doi.10.2174/09298673113209990141
30. Pontiki E, Hadjipavlou D, Litinas K, Geromichalos G. Novel cinnamic acid derivatives as antioxidant and anticancer agents design synthesis and modeling studies. *Molecules* 2014; 19:9655-74.
doi.10.3390/molecules19079655

Neuroprotective Effect of Cinnamic Acid on Cognitive Impairment and the Level of Oxidative Stress Indicators in Rat's Offspring in an Uteroplacental Insufficiency Model

Safarpour M¹, Edalatmanesh M^{1*}, Hosseini S¹, Forouzanfar M²

(Received: October 3, 2020

Accepted: January 16, 2021)

Abstract

Introduction: Uteroplacental Insufficiency (UPI) is one of the main causes of Intra Uterine Growth Restriction (IUGR) that causes neurodevelopmental disorders in neonates. This study aimed to evaluate the effect of Cinnamic Acid (CIN) on cognitive impairments and the levels of peroxidation and antioxidant enzymes in UPI rats.

Materials & Methods: In this experimental study, 30 pregnant Wistar rats were randomly divided into five groups of control, UPI+NS, UPI+CIN25 mg/kg, UPI+CIN50 mg/kg, and UPI+CIN100 mg/kg. On the 18th day of pregnancy, anterior uterine artery occlusion surgery was performed to induce UPI. From the 12th to the 18th day of pregnancy, the rats received CIN based on the identified doses by gavage. Working memory, avoidance learning, and anxiety-like behaviors were analyzed using the Y-maze, shuttle box, and elevated plus maze when the neonates were 1 month old, respectively. Moreover, the catalase enzyme (CAT) activity, total antioxidant capacity (TAC), and serum

content of malondialdehyde (MDA) were measured in this study.

Ethic code: IR. IAUSHIRAZ.1397.02.28

Findings: There was a significant decrease in avoidance memory, as well as CAT and TAC along with an increase in anxiety levels and MDA in the UPI+NS, group, compared to the control group (P<0.05). On the other hand, the treatment groups revealed a significant increase in avoidance memory, as well as TAC and CAT levels along with a decrease in the MDA, compared to the UPI+NS group (P<0.05).

Discussions & Conclusions: The UPI decreased antioxidant enzymes and increased MDA. On the other hand, the CIN increased antioxidant enzymes and decreased lipid peroxidation. Moreover, the CIN prevented cognitive impairment due to UPI in rats.

Keywords: Cinnamic acid, Oxidative stress, Rat, Uteroplacental insufficiency

1. Dept of Biology, Faculty of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

2. Dept of Biology, Faculty of Sciences, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

*Corresponding author Email: amin.edalatmanesh@gmail.com