Journal of Ilam University of Medical Sciences

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

Systemic Transplantation Effect of Human Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells on Cognitive Deficits and Hippocampal Antioxidant Capacity in Trimethyltin Model of Alzheimer's Disease

Mohammad Amin Edalatmanesh[1*], Samireh Nemati[1], Habibollah Khodabandeh[1]

[1] Dept of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 01 February 2021
Revised: 21 February 2021
Accepted: 24 July 2021

**** Correspondence to:***
Mohammad Amin Edalatmanesh
Dept of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
Email:
amin.edalatmanesh@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: Stem cell-based therapies create new hope for the treatment of Alzheimer's disease (AD). Since the mesenchymal stem cells have neuroprotective and regeneration effects, this study aimed to investigate the memory, learning, and antioxidant capacity of the hippocampus following human adipose-derived mesenchymal stem cell (Ad-MSC) transplantation in Trimethyltin (TMT) rat's model of AD.

Material & Methods: In total, 24 male Wistar rats were randomly divided into three groups (8 animals per group) of control (without any treatment), TMT+PBS (Trimethyltin+Phosphate buffer saline), and TMT+Ad-MSC (Trimethyltin+Stem cells). For the induction of the AD, TMT was peritoneally injected (8 mg/Kg). After 48 h, the TMT+Ad-MSC group received 1 million stem cells intravenously. One month after transplantation, avoidance and working memories were evaluated. Afterward, hippocampal levels of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), and malondialdehyde (MDA) were measured using ELISA.

Findings: The results showed a significant increase in the percentage of correct motor frequency in the Y maze, a decrease in the spent time in the dark room ($P<0.05$), and an increase in the latency time to the dark room in the TMT+Ad-MSC group, compared to the TMT+PBS group ($P<0.01$). Moreover, a significant increase in the CAT, SOD, and GPX enzymes activity, as well as a decrease in the MDA level in the hippocampus were observed in the TMT+Ad-MSC group, compared to the TMT+PBS group ($P<0.05$).

Discussion & Conclusion: Xenotransplantation of human adipose tissue stem cell improved learning and memory, reduced tissue oxidative stress, and increased hippocampal antioxidant capacity in an animal model of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, Memory, Mesenchymal stem cells, Oxidative Stress, Rat

➢ **How to cite this paper**

Edalatmanesh MA, Nemati S, Khodabandeh H. Systemic Transplantation Effect of Human Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells on Cognitive Deficits and Hippocampal Antioxidant Capacity in Trimethyltin Model of Alzheimer's Disease. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;29(5): 32-43.

© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

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

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام

JIUMS

P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸

E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

اثر پیوند سیستمیک سلول های بنیادی مزانشیمی بافت چربی انسان بر اختلالات شناختی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی هیپوکامپ در مدل تری ¬متیل تینی بیماری آلزایمر

محمدامین عدالت منش[1*]، سمیره نعمتی[1]، حبیب‌الله خدابنده[1]

[1] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیراز، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۱۳

تاریخ داوری: ۱۳۹۹/۱۲/۰۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۵/۰۲

نویسنده مسئول:
محمدامین عدالت منش
گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیراز، شیراز، ایران

Email:
amin.edalatmanesh@gmail.com

چکیده

مقدمه: درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی امید تازه‌ای در درمان بیماری آلزایمر ایجاد کرده‌اند. ازآنجاکه سلول‌های بنیادی مزانشیمی آثار حفاظت و بازسازی عصبی دارند، هدف این مطالعه ارزیابی حافظه، یادگیری و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی هیپوکامپ متعاقب پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی انسان در موش‌های صحرایی مدل تری¬متیل¬تینی بیماری آلزایمر است.

مواد و روش ها: ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌صورت تصادفی به سه گروه (n=۸)، شامل گروه‌های کنترل (بدون هیچ نوع تیماری)، TMT+PBS (تری‌متیل‌تین+ فسفات بافر سالین) و TMT+Ad-MSC (تری‌متیل‌تین+سلول‌های بنیادی بافت چربی) تقسیم شدند. برای القای بیماری آلزایمر، تری‌متیل‌تین (TMT) به‌صورت درون صفاقی (۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) تزریق گردید. ۴۸ ساعت بعد، گروه TMT+Ad-MSC یک‌میلیون سلول به‌صورت درون وریدی دریافت کرد. یک ماه پس از پیوند، حافظهٔ اجتنابی و کاری ارزیابی شد؛ سپس سطح هیپوکامپی سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و مالون¬دی¬آلدهید (MDA) به روش الایزا سنجیده گشت.

یافته‌ها: نتایج نشان‌دهندهٔ افزایش معنادار درصد تناوب صحیح حرکتی در ماز Y، کاهش مدت‌زمان طی‌شده در محفظهٔ تاریک ($P<0.05$) و افزایش معنادار تأخیر در ورود به محفظهٔ تاریک در گروه TMT+Ad-MSC نسبت به گروه TMT+PBS بود ($P<0.01$)؛ همچنین افزایش فعالیت آنزیم‌های CAT، SOD و GPX و کاهش سطح MDA در هیپوکامپ در گروه TMT+Ad-MSC در مقایسه با گروه TMT+PBS دیده شد ($P<0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: پیوند زنوگرافت سلول‌های بنیادی بافت چربی انسان سبب بهبود حافظه و یادگیری، کاهش استرس اکسیداتیو بافتی و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی هیپوکامپ در مدل حیوانی بیماری آلزایمر گردید.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، بیماری آلزایمر، حافظه، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، موش صحرایی

استناد: عدالت منش، محمد امین؛ نعمتی، سمیره؛ خدابنده، حبیب الله. اثر پیوند سیستمیک سلول های بنیادی مزانشیمی بافت چربی انسان بر اختلالات شناختی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی هیپوکامپ در مدل تری ¬متیل تینی بیماری آلزایمر. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دی ۱۴۰۰؛۲۹(۵): ۴۳-۳۲.

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

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]

[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]

حق‌مؤلف © نویسندگان

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین شکل زوال عقل است که علائم بالینی ازجمله نداشتن حافظه و اختلال عملکرد شناختی را نشان می‌دهد. تجمع قطعات پپتیدی بتا آمیلوئید به بروز اختلالات حرکتی، شناختی و مرگ نورونی در مبتلایان منجر می‌شود (۱). با اینکه استرس اکسیداتیو یکی از عوامل ایجادکنندهٔ اختلالات نورودژنراتیو است و علاوه بر اختلالات شناختی که نشانهٔ اصلی بیماری آلزایمر محسوب می‌شود، همراهی سایر بیماری‌های روانی ازجمله اختلالات رفتاری و خلقی، پیامد و سیر این بیماری را رو به وخامت می‌برد و درمان این اختلالات نیز خود توجه بالینی خاصی را می‌طلبد (۲). با وجود پیشرفت‌های فراوانی که در زمینه‌های مختلف پزشکی ترمیمی صورت گرفته است، تاکنون درمان قطعی برای اختلالات نورودژنراتیو وجود نداشته است. بااین‌حال، در سال‌های اخیر رویکرد استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های عصبی امیدوارکننده بوده است. سلول‌های بنیادی سلول‌های تمایزنیافته‌ای هستند که با قرار گرفتن در شرایط مناسب، قابلیت تمایز به رده‌های مختلف سلولی را دارند. به‌نظر می‌رسد که این سلول‌ها با ترمیم یا جایگزین شدن در بافت‌های صدمه‌دیده، نقطهٔ عطفی در پزشکی ترمیمی ایفا کنند (۳). سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان یک کاندید مناسب برای سلول درمانی در بیماری‌های عصبی معرفی شده‌اند. این سلول‌ها با تولید انواع فاکتورهای نوروتروفیک برای تنظیم انعطاف‌پذیری نورونی و نوروژنز در بهبود حافظه و عملکردهای شناختی در مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر نقش مهمی داشته‌اند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی یکی از رده‌های سلولی جذاب در طب ترمیمی است که قادر به بیان ژن¬های پیش¬ساز عصبی و دارای توانایی تمایز به سلول‌های شبه‌عصبی هستند (۴).

تری‌متیل‌تین کلراید (Trimethyltin; TMT) یک نوروتوکسین نیرومند است که سبب ایجاد اختلالات رفتاری- شناختی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می‌شود. مسمومیت با تری‌متیل‌تین سبب آسیب‌پذیری انتخابی نورون‌ها می‌گردد که آسیب سیستم لیمبیک و به‌ویژه هیپوکامپ را در بر دارد. پاتولوژی تحلیل عصبی القاشده با تری‌متیل‌تین با مرگ سلولی گسترده، اختلالات میتوکندریایی، استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی، سمیت تحریکی و اختلالات شناختی همراه است (۵)؛ بنابراین، مسمومیت با تری‌متیل‌تین به‌عنوان یک مدل تجربی در مطالعهٔ اختلالات شبه‌بیماری آلزایمر مفید است. استرس اکسیداتیو ناشی از TMT، با تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و نیتروژن (RNS) و پراکسیداسیون لیپیدی مشخص می‌شود، درحالی‌که آسیب میتوکندریایی احتمالاً نتیجهٔ برهم‌کنش TMT با پروتئین استانین است که به آزادسازی سیتوکروم C و فعالیت آبشار آنزیمی کاسپاز منجر می‌گردد (۶). هرچند مطالعاتی دربارهٔ اثر پیوند سیستمیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی در بهبود اختلالات شناختی صورت گرفته است، بااین‌حال، هنوز پرسش‌های مختلفی دربارهٔ سازوکار اثرگذاری سلول‌های بنیادی بافت چربی به‌ویژه پس از زنوگرافت آن مطرح است. برخی از مطالعات به نقش آنتی‌اکسیدانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی اشاره کرده‌اند (۷)؛ بنابراین، هدف از مطالعهٔ حاضر بررسی پیوند زنوگرافت سلول‌های بنیادی بافت چربی انسان بر مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو، بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و حافظهٔ اجتنابی و کاری در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر است.

مواد و روش ها

حیوانات و گروه بندی: در مطالعهٔ تجربی حاضر، از ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰±۲۲۰ گرم و سن تقریبی ۸ هفته، تحت شرایط استاندارد با چرخهٔ ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲±۲۴ درجهٔ سانتی‌گراد و رطوبت ۱۰±۵۰ درصد استفاده گردید. همهٔ مراحل آزمایش مطابق با قوانین بین‌المللی نگهداری و مراقبت از حیوانات و با نظارت کمیتهٔ اخلاقی دانشگاه آزاد

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

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]

[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]

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

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]

اسلامی واحد شیراز به شماره مجوز IR-98-2514-124 IAUSHIRAZ- انجام شد.

پس از تهیه حیوانات از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، برای سازگاری با محیط جدید، یک هفته در شرایط آزمایشگاه تخصصی علوم جانوری دانشگاه آزاد اسلامی شیراز قرار گرفتند؛ سپس به‌صورت تصادفی، به سه گروه هشت‌تایی شامل گروه کنترل (بدون هیچ نوع تیماری)، گروه TMT+PBS (دریافت‌کنندهٔ ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن TMT و فسفات بافر سالین به‌عنوان حامل سلول‌های بنیادی با تزریق درون وریدی، (i.v.) و گروه TMT+Ad-MSC (دریافت‌کنندهٔ ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن TMT و یک‌میلیون سلول بنیادی مزانشیمی بافت چربی انسان، (i.v.) تقسیم شدند (۹).

استخراج و تعیین هویت سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی انسان: نمونهٔ بافت چربی به روش جراحی لایپوساکشن از یک زن سالم ۳۲ ساله و از سوی جراح در بیمارستان جمع‌آوری گردید؛ سپس نمونه‌ها بر روی یخ و در کمترین زمان به آزمایشگاه منتقل شدند. نمونه‌های بافت چربی ۴-۵ بار با فسفات بافر سالین (PBS,Gibco) محتوی ۱ درصد آنتی‌بیوتیک) پنی‌سیلین/ استرپتومایسین، (Biosera شستشو داده شدند؛ سپس به مدت ۱۵ دقیقه در محیط آزمایشگاه قرار گرفتند تا فاز مایع و چربی به‌آرامی از یکدیگر جدا گردند. فاز مایع دور ریخته شد و هضم کلاژنازی بافت چربی با استفاده از کلاژناز ۰/۱ درصد (تیپ ۱، Sigma) به مدت ۱ ساعت صورت گرفت. پس از سانتریفیوژ نمونه‌های بافتی هضم‌شده با دور 5000 rpm در زمان ۵ دقیقه، سلول‌های باقی‌مانده در کف لولهٔ آزمایش در محیط کشت (DMEM, Gibco) حاوی ۱۰ درصد سرم جنینی گاو (FBS, Gibco) و ۱ درصد آنتی‌بیوتیک کشت گردید (۹). سلول‌ها پس از رسیدن به تعداد مناسب در پاساژ سوم، برای پیوند آماده‌سازی شد.

برای اثبات بنیادی بودن سلول‌های مستخرج از بافت چربی، از سنجش ظرفیت آدیپوژنزی و استئوژنزی سلول‌های بنیادی مزانشیمی استفاده گردید. بدین منظور، سلول‌های مستخرج از بافت چربی در پاساژ سوم، به مدت ۱۴ روز در محیط آدیپوژنیک شامل DMEM حاوی ۱۰ درصد FBS ، ۲۰۰ میکرومولار ایندومتاسین (Sigma, Germany)، ۱ میکرومولار دگزامتازون و ۲۰۰ میکرومولار بتاگلیسروفسفات (Sigma, Germany) و محیط استئوژنیک شامل DMEM حاوی ۱۰ درصد FBS، ۱۰ میلی‌مولار گلیسرول فسفات (Sigma, Germany)، ۲۰۰ میکرومولار اسکوربیک اسید و ۱۰۰ نانومولار دگزامتازون (Sigma, Germany) کشت داده شدند. پس از رسیدن تراکم سلولی در محیط کشت به ۸۰-۷۰ درصد، محیط‌های کشت تمایزی تعویض گردیدند (دو بار در هفته). پس از ۱۴ روز، تمایز سلول‌ها به آدیپوسیت با رنگ‌آمیزی Oil-Red O (Sigma, Germany) بررسی شد؛ همچنین تمایز سلول‌ها به استخوان پس از ۲۱ روز، با رنگ‌آمیزی قرمز آلزارین بررسی گردید. سلول‌ها در زیر میکروسکوپ معکوس (Olympus, Japan) مشاهده شدند. در رنگ‌آمیزی آدیپوسیت، Oil-Red O سبب قرمزرنگ شدن قطرات چربی موجود در آدیپوسیت‌ها می‌شود، درحالی‌که قرمز آلزارین (Sigma, Germany) با اتصال به یون‌های کلسیم حاصل از سلول‌های استئوبلاست، در محیط کشت به رنگ قابل‌تشخیص پدیدار خواهد شد (۹).

القای مدل و پیوند سلول: برای القای مدل بیماری آلزایمر در موش‌های صحرایی، میزان ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تری‌متیل‌تین کلراید (Sigma, Germany) درون صفاقی به حیوانات گروه‌های TMT+PBS و TMT+Ad-MSC تزریق گردید. متعاقب مسمومیت با TMT ، حیوانات علائمی نظیر کرختی، پرخاشگری، افزایش دمای بدن و تشنج را پس از تزریق دارو نشان دادند که از علائم تأثیر دارو است (۱۰). برای تأیید مدل، از آزمون شاتل باکس استفاده شد و با تأیید اختلال شناختی در نمونه‌های تصادفی هر گروه، تیمار با سلول‌های بنیادی آغاز گردید.

سپس ۴۸ ساعت پس از تزریقTMT ، سلول‌های بنیادی بافت چربی به میزان ۱×۱۰۶ به گروه-TMT+Ad MSC، به روش سیستمیک و با حجم ۰/۲ میلی‌لیتر به همراه حامل PBS از طریق ورید ژوگولار تزریق شد. برای تزریق سیستمیک سلول‌های بنیادی، حیوانات با تزریق درون صفاقی مخلوطی از ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین هیدروکلراید و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلازین بیهوش گردیدند. محل تزریق (بالای استخوان کلاویکل) کاملاً تمیز و استریل شد؛ سپس با ایجاد برش کوچک به طول نیم سانتی‌متر و بدون آسیب به رگ، سلول‌های بنیادی (به‌آرامی و در مدت‌زمان یک دقیقه) به همراه ۰/۲ میلی‌لیتر حامل آن (PBS) به درون ورید تزریق گردید؛ پس از آن، محل جراحت بخیه زده شد و حیوان به قفس ریکاوری منتقل گردید. یک ماه پس از تزریق سلول‌های بنیادی، آزمون‌های رفتاری صورت گرفت (۹). با توجه به‌دقت در تزریق TMT و سلول‌های بنیادی مزانشیمی و ریکاوری مناسب پس از به هوش آمدن حیوانات و گرم نگه داشتن، تلفات حیوانی مشاهده نشد.

ارزیابی حافظهٔ کاری: برای سنجش حافظهٔ کاری از آزمون ماز Y استفاده گردید. این ماز از سه بازو به ابعاد یکسان شبیه به حرف Y تشکیل‌شده است. هر بازو ابعاد ۱۵×۳۰×۴۰ سانتی‌متر دارد که با یک محوطهٔ مرکزی به‌هم متصل می‌شوند. در شروع، حیوان به‌آرامی و بدون استرس در یکی از سه بازو قرار گرفت و حرکات آن به مدت ۵ دقیقه مشاهده گردید. تعداد دفعات ورود حیوان به هریک از بازوها ثبت شد. ملاک ورود حیوان به یک بازو، قرار گرفتن پاهای عقبی حیوان به‌طور کامل در داخل بازو بود. رفتار تناوب به‌عنوان ورودهای موفق و پشت سرهم (سریال) به داخل همهٔ بازوها در مجموعه‌های ۳تایی همپوشانی‌کننده در نظر گرفته شد. برای تعیین میزان حافظهٔ کاری، درصد رفتارهای تناوبی از حاصل جمع ورودهای موفق تقسیم بر ورودی‌های کل بازو منهای ۲ ضرب در صد محاسبه گردید. منظور از ورودهای موفق، ورودهای متناوب و پشت‌سرهم و سریالی در هر سه بازو است (۱۱).

ارزیابی حافظهٔ اجتنابی: آزمون حافظهٔ اجتنابی غیرفعال توسط دستگاه شاتل باکس انجام گرفت. این دستگاه، جعبه‌ای از جنس پلکسی گلاس شامل دو محفظهٔ روشن و تاریک است که در میانهٔ آن یک درب گیوتینی تعبیه‌شده است که دو محفظه را از هم جدا می‌کند. در کف این دستگاه، میله‌های استیل متصل به یک مدار الکتریکی است که با روشن شدن کلید مدار، جریان الکتریکی با مدت، شدت و فرکانس مشخص از آن عبور می‌کند. اساس این آزمون بر پایهٔ فرار غریزی موش‌های صحرایی از روشنایی و وجود عامل احترازی (شوک الکتریکی) در محیط تاریک است. این آزمون شامل سه مرحلهٔ اصلی است: الف. مرحلهٔ سازش: به‌منظور سازش یا خوگیری حیوانات با محیط، حیوان در محیط روشن قرار گرفت و پس از ۳۰ ثانیه، در گیوتینی را باز می‌شود تا حیوان اختیار داشته باشد به محفظهٔ تاریک برود؛ ب. مرحلهٔ اکتساب (آموزش): یک روز (۲۴ ساعت) پس از مرحلهٔ سازش انجام شد. حیوان در محیط روشن قرار گرفت؛ پس از ۳۰ ثانیه در گیوتینی باز و پس از ورود حیوان به محیط تاریک در بسته و شوک (۲ میلی‌آمپر، ۲ ثانیه و ۵۰ هرتز) وارد شد. ۲۰ ثانیه پس از شوک، حیوان از دستگاه برداشته و به قفس منتقل گردید؛ ج. مرحلهٔ به‌یادآوری (آزمون): یک روز پس از مرحلهٔ اکتساب، آزمایش به‌خاطرآوری انجام شد. حیوان در محیط روشن قرار گرفت و پس از ۳۰ ثانیه در گیوتینی باز و مدت‌زمان تأخیر در ورود به محفظهٔ تاریک (LTD) و کل زمان سپری‌شده در محفظهٔ تاریک (STD) ثبت گردید. در این مرحله هیچ‌گونه شوکی داده نمی‌شود. کل زمان این آزمون ۳۰۰ ثانیه است. برای تعیین میزان پایداری حافظه، ۴۸ ساعت پس از اکتساب نیز این آزمون دوباره انجام گرفت.(12)

آنالیز مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو: برای ارزیابی سطح هیپوکامپی مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو، پس از انجام آزمون‌های رفتاری- شناختی، حیوانات هر گروه با استنشاق گاز کلروفورم در دسیکاتور بیهوش و بلافاصله

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

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]

[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]

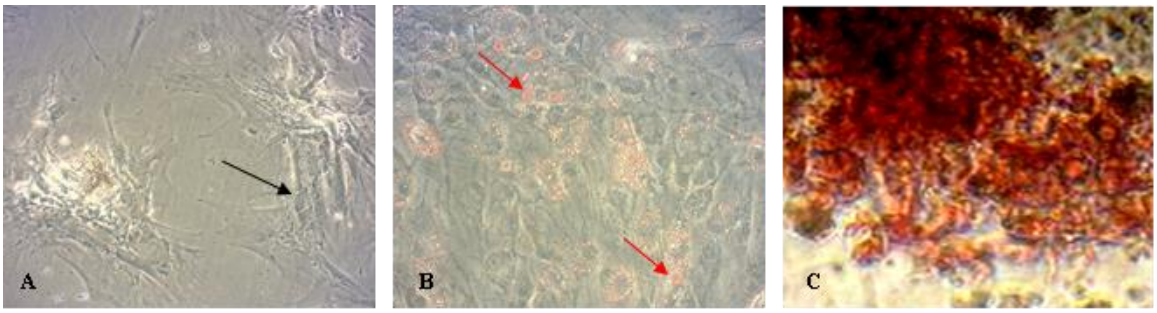
سر آن‌ها با دستگاه گیوتین مخصوص جوندگان جدا گردید. مغز از جمجمه خارج شد و به‌سرعت بر روی یخ قرار گرفت. هیپوکامپ با دقت در زیر استریوسکوپ (Olympus, Japan)از بقیه بخش‌های مغز جدا گردید. پس از شستشو با محلول نرمال سالین به همراه بافر تریس (Sigma, Germany)، هموژیناسیون بافتی به مدت ۵ دقیقه با دستگاه هموژنایزر (IKA, Germany) با ۵۰۰۰ دور در دقیقه انجام شد. محلول حاصل به همراه ۰/۵ میلی‌مولار فنیل‌متیل‌سولفونیل‌فلوراید (Sigma-Aldrich, Germany) به‌عنوان مهارکنندهٔ پروتئازی توسط سانتریفیوژ یخچال‌دار (Hermle, Germany) سانتریفوژ گردید و سپس میزان بافتی عوامل استرس اکسیداتیو در محلول رویی سنجیده شد (۱۳).

به کمک روش الایزا و با استفاده از کیت¬های شرکت®FineTest ، سطح هیپوکامپی فعالیت آنزیم‌های CAT با حساسیت >۱۸/۷۵ میلی واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر و محدودهٔ ۲۰۰۰-۳۱/۲ میلی واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر، SODبا حساسیت >۹/۳۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدودهٔ ۱۰۰۰-۱۵/۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، GPXبا حساسیت >۱۸/۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدودهٔ ۲۰۰۰-۳۱/۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و MDA با حساسیت >۴/۶۸۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر و محدودهٔ ۵۰۰-۷/۸۱۳ نانوگرم بر میلی¬لیتر با دستگاه میکروپلیت ریدر (Stat Fax 2100, USA)سنجیده گردید.

آنالیز آماری و تحلیل داده‌ها: اطلاعات به‌دست‌آمده از مطالعهٔ رفتاری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS vol.20 آنالیز شد. پس از تأیید توزیع طبیعی داده¬ها به کمک آزمون کلموگروف اسمیرنوف، با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک-طرفه (One-Way ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey به مقایسهٔ گروه‌های مدنظر پرداخته شد. مقادیر به‌صورت میانگین و انحراف معیار و حداقل سطح معناداری ($P<0.05$) در نظر گرفته شد.

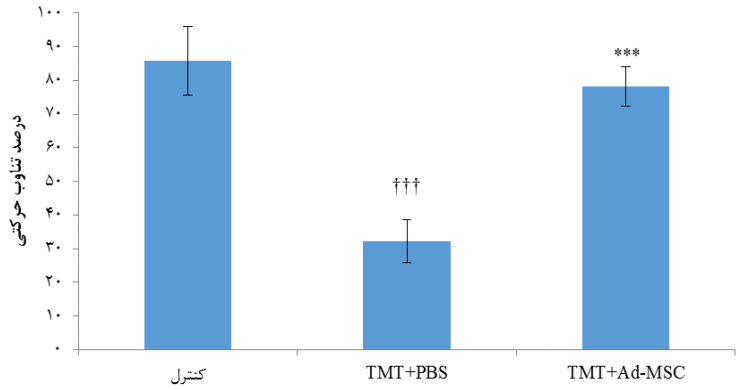
یافته ها

ارزیابی ماهیت سلول‌های بنیادی: با توجه به مشاهدهٔ ویژگی‌های ظاهری مانند چسبندگی به کف فلاسک، مورفولوژی دوکی و شبه‌فیبروبلاستی سلول‌ها (شکل شمارهٔ ۱. A)، تمایز به آدیپوسیت (شکل شمارهٔ ۱. B) و تمایز به استئوسیت (شکل شمارهٔ ۱. C) نشان داده شد که سلول‌های مستخرج از بافت چربی انسان ماهیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی را دارند. ۱۴ روز پس از کشت سلول‌ها در محیط آدیپوژنیک، حضور قطرات چربی به علت تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به آدیپوسیت¬هاست که با رنگ‌آمیزی Oil-Red O مشاهده شد و نیز ۲۱ روز پس از تیمار سلول‌ها در محیط استئوژنیک، مشاهدهٔ ماتریکس مینرالیزهٔ استخوانی در رنگ‌آمیزی آلیزارین رد نشان‌دهندهٔ ماهیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌های حاصل بود (شکل شمارهٔ ۱).



شکل شمارهٔ ۱. مورفولوژی سلول‌های مستخرج از بافت چربی انسان پیش (A)، پس از تمایز به آدیپوسیت (B) و تمایز به استئوسیت (C). ظاهر دوکی‌شکل و فیبروبلاست‌مانند سلول‌های مشتق از بافت چربی در پاساژ ۳ در شکل A قابل‌مشاهده است (پیکان سیاه)؛ همچنین حضور قطرات چربی در محیط آدیپوژنیک در شکل B (پیکان قرمز) مؤید تمایز به آدیپوسیت و ماتریکس قرمز مینرالیزه در محیط استئوژنیک تأییدکنندهٔ تمایز به استئوسیت و ماهیت مزانشیمی سلول‌های مستخرج است (بزرگ‌نمایی ۴۰X).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]



شکل شمارهٔ ۲. مقایسهٔ میانگین±انحراف استاندارد درصد تناوب صحیح حرکتی در گروه‌های مختلف. نتایج نشان داد که میان گروه TMT+PBS با گروه کنترل ($P<0.001$ †††) و نیز میان گروه TMT+Ad-MSC با گروه TMT+PBS اختلاف معناداری وجود دارد ($P<0.001$ ***).

آزمون حافظهٔ کاری: نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که درصد تناوب صحیح حرکتی در ماز Y در گروه TMT+PBS کاهش معناداری نسبت به گروه کنترل داشته است ($P<0.001$). هرچند تزریق سیستمیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی انسانی سبب بهبود حافظهٔ کاری و افزایش تناوب حرکتی در گروه TMT+Ad-MSC نسبت به گروه TMT+PBS شده است ($P<0.001$)، یک ماه پس از پیوند سلولی تفاوت معناداری در حافظهٔ کاری میان گروه کنترل با گروه دریافت‌کنندهٔ سلول دیده نشد (شکل شمارهٔ ۲).

آزمون حافظهٔ اجتنابی غیرفعال: نتایج به‌دست‌آمده از آزمون حافظهٔ اجتنابی غیرفعال مبنی بر ترس نشان می‌دهد مدت‌زمان باقی ماندن در تاریکی طی ۲۴ ساعت (STD24) و ۴۸ ساعت (STD48) پس از القای شوک، در گروه TMT+PBS و در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری یافته است ($P<0.001$)؛ همچنین کاهش معنی‌دار تأخیر در ورود به محفظهٔ تاریک ۲۴ ساعت (LTD24) و ۴۸ ساعت (LTD48) پس از القای شوک، در گروه TMT+PBS نسبت به گروه کنترل دیده شد ($P<0.01$). علاوه بر این، STD24 و STD48 در گروه TMT+Ad-MSC در مقایسه با گروه TMT+PBS، کاهش معناداری داشته است ($P<0.001$). از سویی، LTD24 ($P<0.05$) و LTD48 ($P<0.01$) در گروه TMT+Ad-MSCدر مقایسه با گروه TMT+PBS، افزایش معناداری را نشان داد. LTD24 و LTD48 در گروه TMT+Ad-MSC و در مقایسه با گروه کنترل، تغییر معناداری را نشان نداد. جزئیات نتایج در جدول شمارهٔ ۱ نشان داده‌شده است.

ارزیابی مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو: نتایج به‌دست‌آمده از سنجش مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو (جدول شمارهٔ ۲) بیانگر کاهش معنی‌دار سطح فعالیت آنزیم CAT در گروه TMT+PBS نسبت به گروه کنترل

جدول شمارهٔ ۱. مقایسهٔ میانگین± انحراف معیار مدت‌زمان تاریکی (STD) و مدت‌زمان تأخیر (LTD) در ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از شوک، در آزمون حافظهٔ اجتنابی غیرفعال مبنی بر ترس در گروه‌های مختلف

مؤلفه‌ها/ گروه‌ها	کنترل	TMT+PBS	TMT+Ad-MSC
STD24	۶۵/۵۸±۱۲/۹۳	۱۷۲/۲۰±۲۵/۱۵ †††	۹۲/۷۱±۱۲/۸۳ ***
STD48	۸۶/۲۴±۱۴/۷۸	۲۳۶/۲۶±۳۶/۸۳ †††	۱۲۳/۸۰±۲۵/۶۲ ***
LTD24	۱۱۶/۲۴±۳۷/۹۳	۸۱/۵۸±۱۰/۸۴ ††	۱۰۶/۷۲±۱۴/۸۹ *
LTD48	۹۱/۰۹±۲۵/۲۷	۴۳/۹۱±۱۱/۶۰ ††	۸۶/۲۹±۱۲/۸۶**

برای مقایسهٔ گروه‌ها باهم از آنالیز تعقیبی Tukey استفاده شد. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر موش صحرایی است. نتایج نشان‌دهندهٔ اختلاف معنی‌دار میان گروه TMT+PBS با گروه کنترل ($P<0.001$ ††† و $P<0.01$ ††) و نیز میان گروه TMT+Ad-MSC با گروه TMT+PBS است ($P<0.001$ *** و $P<0.01$ ** و $P<0.05$ *).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]

جدول شمارهٔ ۲. مقایسهٔ میانگین± انحراف معیار مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو (CAT، SOD، GPX و MDA) در گروه‌های مختلف

مؤلفه‌ها/ گروه‌ها	کنترل	TMT+PBS	TMT+Ad-MSC
CAT (mIU/ml)	۱۳۷/۸±۲۴/۲۱	۵۱/۶±۸۷/۴۵ †††	۷۳/۱۱±۵/۳۴ **
SOD (pg/ml)	۶۵/۶±۲۴/۶۱	۳۷/۴±۵۱/۲۴ †††	۵۷/۶۱±۴/۲۲ ***
GPX (pg/ml)	۱۰۷/۱۱ ± ۶/۵۸	۴۷/۶۵ ± ۶/۴۹ †††	۶۷/۵۵± ۷/۸۱ *
MDA (ng/ml)	۳۱/۴۱ ± ۳/۰۷	۸۴/۰۵ ± ۵/۶۱ †††	۵۶/۲۷± ۸/۱۵ **

برای مقایسهٔ گروه‌ها باهم از آنالیز تعقیبی Tukey استفاده شد. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر موش صحرایی است. نتایج نشان‌دهندهٔ اختلاف معنی‌دار میان گروه TMT+PBS با گروه کنترل ($P<0.001$ †††) و نیز میان گروه TMT+Ad-MSC با گروه TMT+PBS است ($P<0.001$ *** و $P<0.01$ ** و $P<0.05$ *).

بود ($P<0.001$). این در حالی است که پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی سبب افزایش معنادار سطح هیپوکامپی این آنزیم در گروه TMT+Ad-MSC نسبت به گروه TMT+PBS گردید ($P<0.01$). در ارزیابی سطح فعالیت آنزیم SOD نیز، کاهش معناداری در گروه TMT+PBS نسبت به گروه کنترل دیده شد ($P<0.001$)، هرچند گروه TMT+Ad-MSC نسبت به گروه TMT+PBS، افزایش معناداری در سطح هیپوکامپی فعالیت این آنزیم از خود نشان داد ($P<0.001$)؛ همچنین نتایج بیانگر آن بود که تیمار با TMT سبب کاهش فعالیت آنزیم GPX در هیپوکامپ گروه TMT+PBS نسبت به گروه کنترل می‌گردد ($P<0.001$)، درحالی‌که تزریق درون وریدی سلول‌های بنیادی، سطح فعالیت این آنزیم را در هیپوکامپ گروه TMT+Ad-MSC نسبت به گروه TMT+PBS، به‌صورت معناداری افزایش داد ($P<0.05$). سطح فاکتور MDA در گروه TMT+PBS نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری را بیان کرد ($P<0.001$)، درحالی‌که سطح این فاکتور در هیپوکامپ گروه TMT+Ad-MSC کاهش چشمگیری نسبت به گروه TMT+PBS از خود نشان داد ($P<0.01$).

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعهٔ حاضر، به بررسی اثر پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی انسان بر مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو، حافظهٔ کاری و حافظهٔ اجتنابی غیرفعال در مدل حیوانی بیماری آلزایمر پرداخته شد. نتایج نشان داد که پیوند زنوگرافت سلول‌های بنیادی بافت چربی انسان در موش‌های صحرایی سبب بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی هیپوکامپ، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در هیپوکامپ، کاهش معنی‌دار فاکتور پراکسیداسیون لیپیدی مالون¬دی¬آلدهید به همراه افزایش درصد تناوب حرکتی که نشان‌دهندهٔ حافظهٔ کاری در ماز Y است و نیز کاهش STD و افزایش LTD طی آزمون شاتل باکس در مدل تری¬متیل¬تینی بیماری آلزایمر می گردد.

ازآنجاکه سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان از منابع مختلفی نظیر خون بندناف، مایع آمنیوتیک، پالپ دندان، مغز استخوان و بافت چربی استخراج کرد و در بیماری‌های نورودژنراتیو به‌کار برد، مطالعهٔ حاضر نشان داد که سلول‌های بنیادی استخراج‌شده از بافت چربی انسان قابلیت بهبود اختلالات شناختی در مدل بیماری آلزایمر را دارند. درواقع، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سبب قابلیت تکثیر بالا، خودنوزایی و تمایز به انواع سلول از قابلیت ترمیم و بازسازی بافت‌های مختلف بدن، همچنین قابلیت پیوند و تلفیق در بافت‌های آسیب‌دیده برخوردارند (۱۴). مطالعات گذشته نشان داده است سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌طور چشمگیری شکل‌گیری اتولیزوزوم (تلفیق لیزوزوم‌های اولیه با واکوئل‌های حاوی مواد سلولی) را افزایش می‌دهند و سبب پاک‌سازی آمیلوئید بتا از بافت مغز در مدل بیماری آلزایمر می‌شوند (۱۵). از سوی دیگر، تحقیقات نشان داده است که زنوگرافت سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی انسان سبب کاهش بیان فاکتورهای نکروپتوتیک شبه‌پروتئین

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]

کینازی در مدل حیوانی بیماری آلزایمر می‌گردد (۱۶). عصارهٔ سیتوزولی سلول‌های بنیادی بافت چربی انسانی سبب کاهش آپوپتوز و اختلالات میتوکندریایی ناشی از سمیت سلول‌های هیپوکامپ در شرایط in vitro شده است. بقای سلولی، افزایش بیان پروتئین p53 و foxo3a به همراه کاهش بیان کاسپاز ۳ و پروتئین‌های Bax وBcl2 ، به دنبال تجویز عصارهٔ سلول‌های بنیادی بافت چربی انسانی، در مدل بیماری آلزایمر دیده‌شده است (۱۷).

نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه نشان داد که مسمومیت با TMT سبب افزایش معنادار مدت‌زمان سپری شدن در محفظهٔ تاریک(STD) ، کاهش تأخیر در ورود به محفظهٔ تاریک (LTD) و کاهش درصد تناوب حرکتی شد. درواقع، متعاقب مسمومیت باTMT ، حافظهٔ مبتنی بر ترس و حافظهٔ کاری به‌شدت دچار آسیب گردید، هرچند تزریق درون وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی انسان باعث بهبود یادگیری و حافظه شد و مدت‌زمان STD و LTD به ترتیب کاهش و افزایش فراوانی را نسبت به گروه TMT+PBS از خود نشان داد؛ همچنین درصد تناوب حرکتی را در ماز Y به شکل بارزی بهبود بخشید. مطالعهٔ پیشین ما نشان داده است که موش‌های صحرایی متعاقب مسمومیت باTMT ، با تغییرات شناختی- رفتاری و نیز درجه¬ای از آسیب¬های پاتولوژیک سلول¬های هرمی هیپوکامپ مواجه شده¬اند (۱۸). درواقع، TMTبسته به زمان و غلظت استفاده‌شده، به مرگ سلولی آپوپتوزی در سلول‌های سیستم لیمبیک به‌ویژه هیپوکامپ منجر می‌گردد که با Bax ارتباط دارد. تری‌متیل‌تین بیان Bax را تحریک می‌کند که سبب تخریب غشای میتوکندری و آزادسازی سیتوکروم C از میتوکندری به سیتوزول می¬شود که به‌نوبهٔ خود آبشار پروتئاز کاسپاز را برای اجرای آپوپتوز فعال می‌کند (۱۹). به نظر می‌رسد که انسان‌های در معرض TMT یک سندرم با نقص حافظه، لرزش، گیجی و پرخاشگری از خود بروز می‌دهند. مواجهه با TMT در مدل‌های آزمایشگاهی نیز باعث القای مسمومیت عصبی می‌شود که ممکن است به علت استرس اکسیداتیو اولیه باشد (۲۰).

مطالعهٔ حاضر نشان داد که متعاقب مسمومیت با TMT با القای استرس اکسیداتیو، سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در مغز و به‌ویژه هیپوکامپ کاهش فراوانی دارد. محققین نشان داده‌اند که TMT تولید گونه‌های فعال اکسیژن را افزایش می‌دهد و درنتیجه، موجب آسیب بافت مغز در موش می‌گردد. سایر ویژگی‌های نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر شامل التهاب عصبی و فعال شدن آستروسیت‌ها و میکروگلیا که به‌طورمعمول در پلاک‌های آمیلوئیدی در مغز بیماران آلزایمری یافت می‌شود، متعاقب مسمومیت با TMT نیز دیده‌شده است (۲۱)؛ بنابراین، بر اساس مطالعهٔ حاضر و منطبق با مطالعات پیشین، استفاده از TMT می‌تواند یک مدل نورودژنراتیو با اثرگذاری بر حافظهٔ مبتنی بر ترس در حیوانات القا کند و یک روش پیشنهادی مناسب در مطالعات تخریب نورونی، اختلال حافظه و نقایص رفتاری مرتبط با عملکردهای شناختی در مدل‌های حیوانی است.

مطالعات پیشین نشان داده‌اند که به دنبال مسمومیت موش‌های صحرایی باTMT ، حافظهٔ فضایی نیز به‌شدت تخریب می‌شود. تری¬متیل¬تین به تضعیف عملکرد یادگیری در موش‌های صحرایی در ماز آبی موریس منجر می‌گردد و تغییرات رفتاری و نقص بیوشیمیایی در مغز را به دنبال دارد (۲۲)؛ همچنین اختلال در توانایی یادگیری و حافظه به‌وسیلهٔ کاهش خودبه‌خودی رفتار تناوبی در ماز Yو کاهش قدرت حافظه و یادگیری در آزمون اجتنابی غیرفعال در مدل تری¬متیل¬تینی بیماری آلزایمر توصیف‌شده است (۲۳). مطالعهٔ حاضر نیز نشان داد که تزریق TMT به‌طور معناداری مدت‌زمان تأخیر در آزمون شاتل باکس را کاهش می‌دهد و به‌شدت به حافظهٔ بلندمدت آسیب می‌زند. یکی از علل آسیب به حافظهٔ اجتنابی، مرگ‌ومیر سلولی در هیپوکامپ است. در مطالعه‌ای، به دنبال تجویز TMT آسیب انتخابی به سلول‌های هرمی در CA3 و CA1 (به میزان کمتر) هیپوکامپ مشاهده‌شده است. دیده‌شده است که دوز پایین TMT (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سبب از بین رفتن انتخابی سلول‌های هرمی در ناحیهٔ CA3 هیپوکامپ

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

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]

[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]

موش‌های صحرایی می‌گردد و هنگامی‌که دوز افزایش می‌یابد، آسیب سلولی به CA1 گسترش می¬یابد (۲۴).

به نظر می‌رسد که چندین سازوکار مختلف ازجمله تمایز سلول‌های پیوندی به سلول‌های عصبی در شرایط in vivo، جایگزینی عصبی، آزادسازی عوامل رشد و کموکاین‌ها توسط سلول‌های پیوندی می‌توانند سبب بهبود ضایعات عصبی گردند (۲۵). مطالعهٔ پیشین ما نشان داده است که پیوند سیستمیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان اختلالات حرکتی و شناختی در مدل حیوانی دژنراسیون استریاتوم، به‌عنوان مدلی از بیماری هانتینگتون را بهبود می‌بخشد (۲۶). ازآنجاکه سلول‌های بنیادی مزانشیمی قابلیت مهاجرت و لانه‌گزینی بالایی به بافت آسیب‌دیدهٔ متعاقب پیوند سیستمیک دارند و نیز به علت دارا بودن قابلیت هایپوایمنوژنیسیته، از ظرفیت پیوند آلوژنیک و زنوژنیک برخوردارند (۲۷).

ازآنجاکه التهاب ناشی از استرس اکسیداتیو فرایند کلیدی در پاتوفیزیولوژی اختلالات نورودژنراتیو است و نقش سلول‌های بنیادی بافت چربی انسان به‌عنوان یک راهبرد جدید در حفاظت عصبی مطرح‌شده است، به نظر می‌رسد این سلول‌ها قادرند با افزایش توان آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش مرگ سلولی متعاقب استرس اکسیداتیو در شرایط in vitro شوند (۲۸). همانند مطالعهٔ حاضر، فرفان و همکاران نشان دادند که تجویز اینترانازال سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت چربی می‌تواند استرس اکسیداتیو هیپوکامپ را کاهش دهد. این سازوکار از طریق کاهش سطح گلوتاتیون بافتی، افزایش سطح فاکتور آنتی‌اکسیداتیو هسته‌ای NRF2 و افزایش پروتئین آنتی اکسیداتیو NQO1 به وقوع می‌پیوندد که مرگ سلولی، التهاب عصبی و بهبود عملکرد رفتاری را در مدل آسفیکسیای پریناتال به دنبال دارد (۲۹)؛ همچنین پیوند موضعی و سیستمیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را در مدل ایسکمی/ریپرفیوژن روده افزایش می‌دهد و همانند مطالعهٔ حاضر، سطح MDA متعاقب پیوند سلول‌های بنیادی کاهش و سطوح فعالیت آنزیم‌های CAT، SOD و GPX افزایش فراوانی نسبت به گروه تیمارنشده داشته است (۳۰). در مطالعهٔ حاضر، متعاقب پیوند زنوگرافت، بهبودی عملکردی در حافظه و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی هیپوکامپ احتمالاً نشان‌دهندهٔ مهاجرت سلول‌های بنیادی بافت چربی انسان به ناحیهٔ آسیب‌دیدهٔ مغزی، آزادسازی فاکتورهای ترشحی یا حتی جایگزینی با سلول‌های آسیب‌دیده است، هرچند برای اطمینان از این عملکرد سلول‌های بنیادی، به مطالعات دقیق سلولی- مولکولی و هیستوپاتولوژیکی نیاز است.

نتایج مطالعهٔ حاضر از تخریب حافظه و یادگیری متعاقب مسمومیت با تری‌متیل‌تین به‌عنوان مدلی از بیماری آلزایمر و بهبود آن به دنبال پیوند سیستمیک سلول‌های بنیادی بافت چربی انسان در موش‌های صحرایی نشان دارد. این امر احتمالاً به سبب بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی هیپوکامپ متعاقب تجویز سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند باشد؛ ازاین‌رو، می‌توان با شناخت بهتر ظرفیت آنتی‌اکسیداتیو سلول‌های بنیادی بافت چربی گام مهمی برای بهبود اختلالات شناختی ناشی از استرس اکسیداتیو نظیر بیماری آلزایمر برداشت.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات عزیزانی که در نگارش این مقاله همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می گردد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که تضاد منافعی در این مطالعه وجود ندارد.

کد اخلاق: IR-IAUSHIRAZ- ۱۲۴-۲۵۱۴-۹۸

References

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]

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

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]

[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]

1. Ferreira S, Raimundo AF, Menezes R, Martins IC. Islet amyloid polypeptide and amyloid beta peptide roles in Alzheimer disease two triggers one disease. Neural Reg Res 2021; 16:1127-30. doi.10.4103/1673-5374.300323.
2. Loeffler DA. Modifiable non modifiable, and clinical factors associated with progression of Alzheimer disease. J Alzheimers Dis 2021; 80:1-27. doi.10.3233/JAD-201182.
3. Kwak KA, Lee SP, Yang JY, Park YS. Current perspectives regarding stem cell-based therapy for alzheimer disease. Stem Cell Int 2018; 2018:6392986. doi. 10.1155/2018/6392986.
4. Bagherimohammadi S. Stem cell based therapy as a promising approach in Alzheimer disease current perspectives on novel treatment. Cell Tis Bank 2021; 22:339-53. doi. 10.1007/s10561-020-09896-3.
5. Pompili E, Fabrizi C, Fumagalli L, Fornai F. Autophagy in trimethyltin induced neurode generation. J Neural Transm Vien2020; 127:987-98. doi.10.1007/s00702-020-02210-1.
6. Malekzadeh S, Edalatmanesh MA, Mehrabani D, Shariati M. Drugs induced alzheimer disease in animal model. Galen Med J 2017; 6:185-96. doi. 10.22086/gmj.v6i3.820.
7. Aboulhoda BE, Rashed LA, Ahmed H, Obaya EMM, Ibrahim W, Alkafass MAL, et al. Hydrogen sulfide and mesenchymal stem cells extracted microvesicles attenuate LPS-induced Alzheimer disease. J Cell Physiol 2021; 236: 5994-6010. doi.10.1002/jcp.30283.
8. Yazdanfar S K, Edalatmanesh MA. [Systemic transplantation of valproic acid primed human adipose stem cells on amelioration of motor deficits in animal model of cerebellar degeneration]. Sci J Kurdistan Uni Med Sci 2018; 23:77-90. (Persian)
9. Hosseini M, Moghadas M, Edalatmanesh MA, Hashemzadeh MR. Xenotransplantation of human adipose derived mesenchymal stem cells in a Rodent model of Huntington's disease motor and non-motor outcomes. Neurol Res 2015; 37:309-19. doi.10.1080/01616412.2017.1298496.
10. 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; 17:659-67. doi.10.22074/cellj.2016.3838.
11. Saberi Z, Edalatmanesh MA. [The effect of gallic acid on cognitive dysfunctions with intrauterine growth restriction in Rats]. Alborz Uni Med J 2019; 8:185-99. (Persian)
12. Edalatmanesh MA, Hosseini M, Ghasemi S, Golestani S, Sadeghnia HR, Mousavi SM, et al. Valproic acid mediated inhibition of trimethyltin induced deficits in memory and learning in the Rat does not directly depend on its anti oxidant properties. Ir J Med Sci 2016; 185:75-84. doi.10.1007/s11845-014-1224-y.
13. Edalatmanesh MA, Shahsavan S, Rafiei S, Khodabandeh H. [The effect of gallic acid on depression symptoms oxidative stress markers and inflammatory cytokines in Rats hippocampus after tmt intoxication an experimental study]. J Rafsanjan Uni Med Sci2018; 17:815-28. (Persian)
14. Wang YH, Guo YC, Wang DR, Liu JY, Pan J. adipose stem cell based clinical strategy for neural regeneration a review of current opinion. Stem Cell Int 2019; 2019:8502370. doi.10.1155/2019/8502370.
15. Shin JY, Park HJ, Kim HN, Oh SH, Bae JS, Ha HJ, et al. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase βamyloid clearance in Alzheimer disease models. Autophagy 2014; 10:32-44. doi.10.4161/auto.26508.
16. Eftekharzadeh M, Simorgh S, Doshmanziari M, Hassanzadeh L, Shariatpanahi M. Human adipose derived stem cells reduce receptor interacting protein 1 receptor interacting protein 3 and mixed lineage kinase domain like pseudokinase as necroptotic markers in rat model of Alzheimer disease. Indian J Pharmacol 2020; 52:392-401. doi.10.4103/ijp.IJP_545_19.
17. Liu T, Lee M, Ban JJ, Im W, Mookjung I, Kim M. Cytosolic extract of human adipose stem cells reverses the amyloid beta induced mitochondrial apoptosis via p53/foxo3a pathway. PLos One 2017; 12:168859. doi. 10.1371/journal.pone.0168859.
18. Moghadas M, Edalatmanesh MA. Protective effect of lithium chloride against trimethyltin induced hippocampal degeneration and comorbid depression in Rats. Comp Clin Pathol 2014; 24:1165-75. doi.10.1007/s00580-014-2055-y
19. Mignini F, Nasuti C, Artico M, Giovannetti F, Fabrizi C, Fumagalli L, et al. Effects and trimethyltin on hippocampal dopaminergic markers and cognitive behaviour. Int J Immunopathol Pharmacol 2012; 25:1107-19. doi.10.1177/039463201202500428.
20. Zhang L, Li L, Prabhakaran K, Borowitz JL, Isom GE. Trimethyltin-induced apoptosis is associated with upregulation of inducible nitric oxide synthase and Bax in a hippocampal cell line. Toxicol Appl Pharmacol 2006; 216:34-43. doi. 10.1016/j.taap.2006.05.004.
21. Morita M, Imai H, Liu Y, Xu X, Sadamatsu M, Nakagami R, et al. FK506-protective effects against trimethyltin neurotoxicity in Rats hippocampal expression analyses reveal the involvement of periarterial osteopontin. Neuro-science 2008; 153: 1135-45. doi.10.1016/j.neuroscience.2008.01.078.
22. Ye M, Han BH, Kim JS, Kim K, Shim I. Neuroprotective effect of bean phosphatidylserine on tmt induced memory deficits in a Rat model. Int J Mol Sci 2020; 21:4901. doi.10.3390/ijms 21144901.
23. Edalatmanesh M A, Sheikholeslami M, Rafiei S. [Evaluation of brain derived neurotrophic factor expression and spatial memory after valproic acid administration in animal model of hippocampal degeneration]. Feyz 2018; 22:283-91. (Persian)
24. Marchese E, Corvino V, Di Maria V, Furno A, Giannetti S, Cesari E, et al. The neuroprotective effects of 17βestradiol pretreatment in a model of neonatal hippocampal injury induced by trimethyltin. Front Cell Neurosci 2018; 12:385. doi.10.3389/fncel.2018.00385.
25. Sasai N, Kadoya M, Ong Leechen A. Neural induction historical views and application to pluripotent stem cells. Dev Growth Dif 2021;63:26-37. doi.10.1111/dgd.12703.

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

26. Edalatmanesh MA, Matin MM, Neshati Z, Bahrami AR, Kheirabadi M. Systemic transplantation of mesenchymal stem cells can reduce cognitive and motor deficits in Rats with unilateral lesions of the neostriatum. Neurol Res 2010; 32:166-72. doi.10.1179/174313209X409025.
27. Naderimeshkin H, Bahrami AR, Bidkhori HR, Mirahmadi M, Ahmadiankia N. Strategies to improve homing of mesenchymal stem cells for greater efficacy in stem cell therapy. Cell Biol Int 2015; 39:23-34. doi.10.1002/cbin.10378.
28. Garridopascual P, Alonsovarona A, Castro B, Buron M, Palomares T. Hydrogen peroxide preconditioned human adipose derived stem cells enhance the recovery of oligodendrocyte like cells after oxidative stress induced damage. Int J Mol Sci 2020; 21:9513. doi.10.3390/ijms21249513.
29. Farfan N, Carril J, Redel M, Zamorano M, Araya M, Monzon E, et al. Intranasal administration of mesenchymal stem cell secretome reduces hippocampal oxidative stress neuroinflammation and cell death, improving the behavioral outcome following perinatal asphyxia. Int J Mol Sci 2020; 21:7800. doi.10.3390/ijms21207800.
30. Inan M, Bakar E, Cerkezkayabekir A, Sanal F, Ulucam E, Subaşı C, et al. Mesenchymal stem cells increase antioxidant capacity in intestinal ischemia reperfusion damage. J Pediatr Surg 2017; 52:1196-206. doi. 10.1016/j.jpedsurg.2016.12.024.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.5.8.8]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.5.32]