

## انتقال هدفمند نانوذرات به محل آسیب میلین در سیستم عصبی مرکزی برای محافظت و ترمیم میلین

سحر فرهنگی<sup>۱،۲</sup>، محمد جوان<sup>\*۱،۲</sup>

۱- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی، تهران، ایران

۲- دانشگاه تربیت مدرس، مرکز تحقیقات مغز و شناخت، تهران، ایران

محمد جوان: mjavan@modares.ac.ir

### چکیده

هدف: بیماری مالتیپل اسکلروزیس (اماس) یک بیماری التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی است که با از بین رفتن الیگودندروسیت و میلین همراه است و بیشتر در جوانان رخ می‌دهد. درمان‌هایی که برای بیماری اماس وجود دارند به علت وجود سد خونی-مغزی، توزیع غیرهدفمند دارو در بافت‌های دیگر که موجب هدر رفت دارو می‌شود و نیاز به افزایش دوز تزریقی که با بروز عوارض همراه است، کارآمد نیستند. بیان نیدوژن-۱ در زخم‌های اماسی افزایش می‌یابد. لامینین، یکی از اجزای ماتریس خارج سلولی، از طریق هفت اسیدآمینه (NIDPNAV) که در ساختارش وجود دارد به نیدوژن-۱ متصل شده که در تشکیل غشای پایه نقش دارند. هم‌چنین فیبرین در سیستم عصبی سالم وجود ندارد، اما در شرایط بیماری و آسیب، مانند بیماری اماس، سد خونی-مغزی آسیب می‌بیند که منجر به تجمع فیبرین در نواحی آسیب دیده می‌شود. فاکتور انعقادی XIII از طریق هفت اسیدآمینه (NQEQVSP) که در ساختارش وجود دارد، به فیبرین متصل می‌شود.

مواد و روش‌ها: نانوذرات طلا پس از سنتز شیمیایی و پوشش سطحی با دو پپتید NIDPNAV و NQEQVSP برای هدف قرار دادن نواحی آسیب‌دیده در مدل تخریب میلین با لیزولستین استفاده شد. بررسی آسیب میلین و گلیوزیس با استفاده از تکنیک ایمنوهیستوفلورسنت انجام شد.

یافته‌ها: پپتیدها به نواحی آسیب دیده در مدل حیوانی بیماری اماس (لیزولستین) متصل شدند. مطالعات *in vivo* نشان داد که تجمع نانوذرات طلا پوشیده شده با پپتید NIDPNAV (Pep-GNPs) در مقایسه با نانوذرات طلا فاقد پپتید (Bare GNPs) در نواحی آسیب دیده بیش‌تر بود. هم‌چنین Pep-GNPs باعث محافظت از میلین در برابر آسیب و کاهش آستروگلیوزیس و میکروگلیوزیس در نواحی آسیب دیده شدند.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که Pep-GNPs می‌تواند یک رویکرد مؤثر در هدف قرار دادن و درمان نواحی آسیب‌دیده در بیماران مبتلا به اماس با رویکرد انتقال هدفمند دارو باشد.

واژه‌های کلیدی: پپتید، نانوذره طلا، رسانش هدفمند، محافظت از میلین، بیماری اماس



# Targeted delivery of nanoparticles to demyelinating lesions in CNS for myelin protection and repair

Sahar Farhangi<sup>1,2</sup>, Mohammad Javan<sup>1,2\*</sup>

1- Department of Physiology, Faculty of Medical sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Institute for Brain and Cognition, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Mohammad Javan: mjavan@modares.ac.ir

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disorder of the central nervous system which develops in young adults. New drug development for MS clinical management focuses on both neuroprotection and repair strategies and is challenging due to the poor ability to pass the blood-brain barrier, off-target distribution, and the need for high doses. The changes in the extracellular matrix (ECM) components have been documented in various neurological disorders, including MS. It has been shown that the expression of nidogen-1 is increased in acute MS lesions. Laminin, an ECM component, forms a stable complex with nidogen-1 through a heptapeptide (NIDPNAV) in its structure. In addition, BBB disruption and fibrin deposition occur in MS lesions. Coagulation factor XIII binds to fibrin through a heptapeptide (NSEQVSP) in its structure.

**Methods and Materials:** Gold nanoparticles were chemically synthesized and modified with NIDPNAV and NSEQVSP peptides to target the lesion area in mice brain demyelinated with lysolecithin (LPC). Myelin damage and gliosis were measured using immunohistofluorescent.

**Results:** Here we showed that the peptide binding was specific to the injured area in LPC induced demyelinated lesions. In vivo data demonstrated enhanced delivery of the peptide (NIDPNAV)-functionalized gold nanoparticles (Pep-GNPs) in the lesion area compared to non-modified GNPs. In addition, Pep-GNPs administration significantly protected myelin damage and reduced astrogliosis and microgliosis in the damaged corpus callosum following LPC injection.

**Conclusion:** The results demonstrated the possibility of using Pep-GNPs as an effective approach to target and treat lesions in patients suffering from MS.

**Keywords:** Peptide, Gold nanoparticle, Targeted delivery, Myelin protection, Multiple sclerosis



## استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری به دنبال آسیب مغزی تروماتیک: از دیدگاه مکانیسمی تا فرصت‌های درمانی هدفمند

بهاره حکیمی نیا<sup>۱،۴</sup> (Pharm.D, BCPS)، بابک علی کیایی<sup>۳</sup> (M.D)، فریرز خورش<sup>۴</sup> (M.D)، سارا موسوی<sup>۱</sup> (Pharm.D, BCPS)

۱- گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، بیمارستان الزهرا، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- گروه نورولوژی، بیمارستان الزهرا، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

بهاره حکیمی نیا: baharehkhakimia@yahoo.com

### چکیده

هدف: آسیب مغزی تروماتیک (TBI) یکی از شایع‌ترین علل ناتوانی‌های جسمی و شناختی دائمی است. پاتولوژی TBI ناشی از عوامل آسیب‌رسان اولیه و یک فرآیند بیوشیمیایی چند مکانیسمی است که به عنوان آسیب مغزی ثانویه نامیده می‌شود. در حال حاضر هیچ عامل دارویی برای درمان قطعی بیماران مبتلا به TBI وجود ندارد. این مقاله با هدف بررسی مکانیسم‌های مولکولی دخیل در پاتولوژی TBI و همچنین راهکارها و عوامل بالقوه علیه مسیرهای پاتولوژیک ارائه شده است. روش جستجو: در این مقاله مروری، مطالعات در دسترس که راجع به مسیرهای مولکولی TBI و درمان‌های بالقوه علیه این مسیرها بود، در نظر گرفته شد. مطالعات با جستجو در PubMed، Scopus، Elsevier، Web of Science و Google Scholar به دست آمد. این جستجو بدون محدودیت زمانی انجام شد.

یافته‌ها: شواهد نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری دو واسطه کلیدی از آبخار آسیب ثانویه در پاتولوژی TBI هستند. آسیب اکسیداتیو ناشی از TBI منجر به اختلالات ساختاری و عملکردی اجزای سلولی و درون سلولی مانند میتوکندری می‌شود. اختلالات زنجیره انتقال الکترون میتوکندری و پتانسیل غشای میتوکندریایی منجر به چرخه معیوب تشکیل رادیکال‌های آزاد و آپوپتوز سلولی می‌شود. نتایج برخی از مطالعات پیش‌بالینی و بالینی ارزیابی‌کننده درمان‌های هدفمند میتوکندری، مانند آنتی‌اکسیدان‌های هدفمند میتوکندری و ترکیبات با اثرات پلئوتروپیک در TBI، امیدوارکننده است. نتیجه‌گیری: به عنوان یک راهکار پیشنهادی در سال‌های اخیر، درمان چند پتانسیلی با هدف میتوکندری امیدوارکننده است که در انتظار تأیید می‌باشد. علاوه بر این، بر اساس یافته‌های موجود، عوامل بیولوژیک، مانند درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی و پیوند میتوکندری، راهکارهای بالقوه نوین برای درمان TBI هستند. با این حال، مطالعات بیشتری برای تأیید ایمنی و اثربخشی این راهکارها مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: آسیب مغزی تروماتیک، استرس اکسیداتیو، میتوکندری، آنتی‌اکسیدان، درمان‌ها



# Oxidative stress and mitochondrial dysfunction following traumatic brain injury: from mechanistic view to targeted therapeutic opportunities

Bahareh Hakiminia<sup>1,2</sup> (Pharm.D, BCPS), Babak Alikiaii<sup>3</sup> (M.D), Fariborz Khorvash<sup>4</sup> (M.D), Sarah Mousavi<sup>1</sup> (Pharm.D, BCPS)

1- Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Department of Pharmacology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Department of Anesthesiology and Intensive Care, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Department of Neurology, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Bahareh Hakiminia: baharehahakiminia@yahoo.com

**Introduction:** Traumatic brain injury (TBI) is one of the most prevalent causes of permanent physical and cognitive disabilities. TBI pathology results from primary insults and a multi-mechanistic biochemical process, termed as secondary brain injury. Currently, there are no pharmacological agents for definitive treatment of patients with TBI. This article is presented with the purpose of reviewing molecular mechanisms of TBI pathology, as well as potential strategies and agents against pathological pathways.

**Search Method:** In this review article, all available studies regarding molecular pathways of TBI and potential therapies against these pathways were considered. Materials were obtained by searching PubMed, Scopus, Elsevier, Web of Science, and Google Scholar. This search was considered without time limitation.

**Results:** Evidence indicates that oxidative stress and mitochondrial dysfunction are two key mediators of the secondary injury cascade in TBI pathology. TBI-induced oxidative damage results in the structural and functional impairments of cellular and subcellular components, such as mitochondria. Impairments of mitochondrial electron transfer chain and mitochondrial membrane potential result in a vicious cycle of free radicals formation and cell apoptosis. Results of some preclinical and clinical studies, evaluating mitochondria-targeted therapies, such as mitochondria-targeted antioxidants and compounds with pleiotropic effects in TBI, are promising.

**Conclusion:** As a proposed strategy in recent years, mitochondria-targeted multi-potential therapy is a new hope, waiting to be confirmed. Moreover, based on the available findings, biologics, such as stem cell-based therapy and transplantation of mitochondria are novel potential strategies for the treatment of TBI; however, more studies are needed to clearly confirm the safety and efficacy of these strategies.

**Keywords:** Traumatic brain injury, Oxidative stress, Mitochondrion, Antioxidant, Therapies





## مروری بر آنتی‌اکسیدان‌های دارای اثرات محافظت عصبی بالقوه در آسیب مغزی تروماتیک

بهاره حکیمی نیا<sup>۱\*</sup> (Pharm.D, BCPS)

۱- متخصص فارماکو‌ترابی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

بهاره حکیمی نیا: bahareh.hakiminia@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماران مبتلا به آسیب مغزی تروماتیک (TBI) غالباً از طیف وسیعی از ناتوانی‌های جسمانی و شناختی رنج می‌برند. آسیب نورونی ناشی از استرس اکسیداتیو مکانیسم اصلی آسیب در TBI می‌باشد. در دهه‌های اخیر آنتی‌اکسیدان‌های زیادی به‌منظور تسکین آسیب نورونی و بهبود عملکرد مغز در TBI مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. این مطالعه با هدف مرور عوامل آنتی‌اکسیدان‌های دارای اثرات محافظت عصبی بالقوه در TBI ارائه شده است.

مواد و روش‌ها: در این مقاله مروری، مطالعات از طریق جستجو در PubMed, Scopus, Elsevier, Web of Science و Google Scholar به‌دست آمد. این جستجو بدون محدودیت زمانی انجام شد.

یافته‌ها: مکمل‌یاری با آنتی‌اکسیدان یک راهکار درمانی بالقوه است که طی آن عوامل آنتی‌اکسیدانی مستقیماً رادیکال‌های واکنشی را به دام می‌اندازند یا منجر به القای سیستم آنتی‌اکسیدانی دفاعی می‌شوند. با توجه به نقش ویژه استرس اکسیداتیو در مکانیسم‌های مولکولی TBI، محققین چندین ترکیب دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی را به‌عنوان عوامل بالقوه جهت درمان TBI معرفی کرده‌اند. گروهی از آن‌ها شامل کوآنزیم Q10، این‌استیل سیستئین، فلاونوئیدها، ویتامین E، آسکوربیک اسید و اسیدهای چرب امگا ۳ به‌عنوان عوامل محافظت عصبی در مطالعات پیش‌بالینی یا بالینی TBI گزارش شده‌اند. حفظ پایداری سد خونی مغزی، کاهش اِدِم و استرس اکسیداتیو و تخفیف ناکارآمدی شناختی به‌عنوان ویژگی‌های محافظت عصبی این عوامل گزارش شده است. به‌علاوه، تسکین علائم، کاهش در مرگ‌ومیر و بهبود معیارهای نورولوژیک، یافته‌های اصلی در مطالعات انسانی می‌باشد. نتیجه‌گیری: مکمل‌یاری با آنتی‌اکسیدان ممکن است یک راهکار محافظت عصبی بالقوه علیه آسیب اکسیداتیو در بیماران TBI باشد. البته مطالعات بیشتری جهت تأیید ایمنی و کارایی این عوامل نیاز است.

واژه‌های کلیدی: آسیب مغزی تروماتیک، آنتی‌اکسیدان



# A Review of Antioxidants with Potential Neuroprotective Effects in Traumatic Brain Injury

Bahareh Hakiminia\*<sup>1</sup> (Pharm.D, BCPS)

1- Clinical Pharmacist (Pharmacotherapy Specialist), Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Bahareh Hakiminia: baharehhakiminia@yahoo.com

**Introduction:** Patients with traumatic brain injury (TBI) often suffer from a wide range of physical and cognitive disabilities. Oxidative stress-induced neuronal damage is the main injury mechanism in TBI. In recent decades, several antioxidants have been evaluated to alleviate neuronal damage and improve brain function in TBI. This study is presented with the purpose of reviewing antioxidant agents with potential neuroprotective properties in TBI.

**Methods and Materials:** In this review article, materials were obtained by searching PubMed, Scopus, Elsevier, Web of Science, and Google Scholar. This search was considered without time limitation.

**Results:** Antioxidant supplementation is a potential treatment strategy, in which antioxidant agents directly lead to the scavenging of reactive radicals or contribute to the induction of antioxidant defense system. Considering the critical role of oxidative stress in the molecular mechanisms of TBI, researchers have introduced several agents with antioxidant properties as potential candidates for the treatment of TBI. A group of agents such as, coenzyme Q10 (CoQ10), N-acetylcysteine (NAC), flavonoids, vitamin E, ascorbic acid, and omega-3 fatty acids has been reported as neuroprotective agents in preclinical or clinical studies of TBI. Maintenance of blood-brain barrier stability, reduction in edema and oxidative stress, and mitigation of cognitive insufficiencies have been reported as neuroprotective features of these agents. Moreover, alleviation of symptoms, reduction in mortality, and improvement of neurologic scores are the main findings of human studies.

**Conclusion:** Antioxidant supplementation may be a potential neuroprotective strategy against oxidative damage in TBI patients. However, more studies are needed to clearly confirm the safety and efficacy of these agents.

**Keywords:** Traumatic brain injury (TBI), Antioxidants



## نقش محور اینفلامازوم-پروپتوز و ارتباط آن با میتوکندری در آسیب ایسکمیک قلبی: پیامدها برای محافظت قلبی

رضا بدل زاده<sup>۱\*</sup>

۱- استاد فیزیولوژی پزشکی، دانشکده فیزیولوژی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

رضا بدل زاده: reza.badalzadeh@gmail.com

### چکیده

هدف: آسیب ایسکمیک قلبی و انفارکتوس قلبی حاد برجسته ترین علت موارد مرگ و میر در سراسر جهان است. مولکول چند پروتئینی اینفلامازوم (inflammasome) که در پاسخ های ایمنی ذاتی دخالت دارد، فرآیند مرگ سلولی مرتبط با آن به نام پروپتوز (pyroptosis) به عنوان عامل تعیین گر در پاتوژنز آسیب ایسکمیک قلبی شناخته شده است. اینفلامازوم در پاسخ به سیگنال های خطر مختلف فعال می شود و منجر به فعال سازی مولکول های کاسپاز-۱ و گاسدرمین (gasdermin) و سپس پردازش و آزادسازی سایتوکین های پیش برنده التهابی شامل اینترلوکین یک بتا و اینترلوکین ۱۸ می شود. سپس پروپتوز به عنوان یک نوع التهابی از مرگ برنامه ریزی شده سلولی، به وسیله کاسپاز-۱/گاسدرمین آغاز گشته و با تشکیل منافذی در غشای سلول و آزادسازی الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMP) و سایتوکین ها، گسترش پاسخ التهابی را تسهیل می کند. در طی بیماری قلبی، اختلال در عملکرد میتوکندری رخ می دهد که منجر به آزادسازی DAMP های میتوکندری و فعال سازی سیگنالینگ اینفلامازوم وابسته به NLRP3 می شود. برعکس، فعال سازی محور اینفلامازوم-پروپتوز نیز ممکن است باعث آسیب میتوکندری و نقص عملکرد آن شود و بنابراین، چرخه ای معیوب از آسیب سلولی را ایجاد کند. به علاوه، تعامل پیچیده بین اینفلامازوم، پروپتوز و میتوکندری به ویژه در حضور عوامل خطر قلبی مانند فشار خون بالا، دیابت، چاقی و پیری، آسیب قلبی را تشدید می کند. حفظ عملکرد طبیعی میتوکندری، تنظیم فعال سازی اینفلامازوم و یا مهار پروپتوز، به صورت فارماکولوژیک یا ژنتیکی، اخیراً اثرات امیدبخشی در مدیریت آسیب ایسکمیک نشان داده است. درک تعامل پیچیده میان محور اینفلامازوم-پروپتوز و ارتباط آن با میتوکندری می تواند در توسعه راهکارهای درمانی نوین برای محافظت قلبی در برابر آسیب های ایسکمیک به ویژه در بیماران دارای عوامل خطر قلبی-عروقی کمک شایانی کند. رمزگشایی مکانیسم های دقیق این تعاملات، فرآیند ترجمان دانش و انتقال این یافته ها به کاربردهای بالینی را تسهیل خواهد کرد.

واژه های کلیدی: آسیب ایسکمیک قلبی، پروپتوز، سیگنالینگ اینفلامازوم وابسته به NLRP3



# The Role of Inflammasome/Pyroptosis Axis and its Link to Mitochondria in Myocardial Ischemic Injury: Implications for Cardioprotection

Reza Badalzadeh<sup>1\*</sup>

*1- Professor of Medical Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Molecular Medicine Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Iran*

Reza Badalzadeh: reza.badalzadeh@gmail.com

**Introduction:** Myocardial ischemic injury and acute myocardial infarction is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. The inflammasome, a multiprotein complex involved in the innate immune response, and its associated cell-death process, pyroptosis, have emerged as critical players in the pathogenesis of myocardial ischemic injury. The inflammasome is activated in response to diverse danger signals, and leads to the activation of caspase-1 and gasdermin and subsequent processing and release of pro-inflammatory cytokines interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-18. Then, pyroptosis as a highly inflammatory form of programmed cell death is mediated by caspase-1/gasdermin and involves the formation of plasma membrane pores, culminating in the release of danger-associated molecular patterns (DAMPs) and cytokines, thereby propagating the inflammatory response. During cardiac disease, mitochondrial dysfunction occurs, resulting in the release of mitochondrial DAMPs and the activation of NLRP3 inflammasome signaling. Conversely, inflammasome/pyroptosis activation can also cause mitochondrial damage and impair mitochondrial function, creating a vicious cycle of cellular injury. Additionally, the intricate interplay between the inflammasome, pyroptosis, and mitochondria further exacerbates the damages in the presence of cardiovascular comorbidities, such as hypertension, diabetes, obesity, and ageing. Preserving mitochondrial function, modulating the inflammasome activation, or inhibiting pyroptosis, either by pharmacological or genetic manipulations, has recently shown promising effects against ischemic injury. Understanding the complex interplay between the inflammasome/pyroptosis axis and its connection to mitochondria may provide valuable insights into the development of novel therapeutic strategies for myocardial ischemic injury and cardioprotection, especially in patients with comorbidities. Unraveling the precise mechanisms underlying these interactions would facilitate the translation of these findings into clinical applications.

**Keywords:** Myocardial ischemic injury, Pyroptosis, NLRP3 Inflammasome signaling



## گاما آمینوبوتیریک اسید مقاومت به انسولین را در بیماران دیابتی نوع ۲ کاهش می‌دهد و خطر مقاومت به انسولین را در فرزندان آن‌ها کاهش می‌دهد

حسین رضازاده<sup>۱</sup>، محمدرضا شریفی<sup>۱،۲</sup>، نیتون سلطانی<sup>۱\*</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نیتون سلطانی: rezazadeh.phy@gmail.com

### چکیده

هدف: نقش گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) در کاهش مقاومت به انسولین (IR) در بیماران دیابتی نوع ۲ (T2D) و کاهش خطر IR در فرزندان آن‌ها و عملکرد بیان ژن‌های GLUT4، IRS1 و Akt2 مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: T2D با رژیم غذایی پرچرب و ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین القاء شد. سپس موش‌های نر و ماده دیابتی به سه گروه CD، GABA و انسولین تقسیم شدند. گروه NDC رژیم غذایی معمولی دریافت کردند. تمام حیوانات به مدت شش ماه مورد مطالعه قرار گرفتند. فرزندان آن‌ها فقط به مدت چهار ماه با رژیم غذایی معمولی تغذیه شدند. گلوکز خون در بیماران و فرزندان آن‌ها به صورت هفتگی اندازه‌گیری شد. تست تحمل گلوکز داخل صفاقی (IPGTT)، حجم ادرار و مصرف آب در بیماران و فرزندان آن‌ها به صورت ماهانه انجام شد. هیپرانسولینمیک یوگلايسمیک کلمپ هم در والدین و هم فرزندان آن‌ها انجام شد و نمونه خون برای اندازه‌گیری هموگلوبین A1c (HbA1c) جمع‌آوری شد. بیان ژن‌های Akt، IRS1 و GLUT4 در عضله در همه گروه‌ها بررسی شد.

یافته‌ها: درمان با GABA یا انسولین باعث کاهش گلوکز خون، IPGTT و HbA1c در والدین و فرزندان آن‌ها در مقایسه با گروه DC شد. آن‌ها هم‌چنین GIR را در بیماران و فرزندان آن‌ها افزایش دادند. بیان ژن Akt، IRS1 و GLUT4 در والدین در مقایسه با گروه DC بهبود یافت.

نتیجه‌گیری: GABA اثرات مفیدی بر بیان ژن IRS1 و Akt در فرزندان تحت درمان با GABA دارد. درمان گابا با افزایش بیان GLUT4 باعث بهبود مقاومت به انسولین در والدین دیابتی شد. هم‌چنین GABA به‌طور غیرمستقیم قادر به کاهش مقاومت به انسولین در فرزندان، احتمالاً از طریق افزایش بیان ژن IRS1 و Akt می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: دیابت، گابا، مقاومت به انسولین، فرزندان، هیپرانسولینمیک یوگلايسمیک کلمپ



# Gamma-aminobutyric acid attenuates insulin resistance in type 2 diabetic patients and reduces the risk of insulin resistance in their offspring

Hossein Rezazadeh<sup>1</sup>, Mohammad Reza Sharifi<sup>1,2</sup>, Nepton Soltani<sup>1\*</sup>

1- Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Nepton Soltani: rezazadeh.phy@gmail.com

**Introduction:** The role of gamma-aminobutyric acid (GABA) in attenuates insulin resistance (IR) in type 2 diabetic (T2D) patients and the reduction of the risk of IR in their offspring, and the function of *GLUT4*, *IRS1* and *Akt2* genes expression were investigated.

**Methodes and Materials:** T2D was induced by high fat diet and 35 mg/kg of streptozotocin. The male and female diabetic rats were then divided into three groups: CD, GABA, and insulin. NDC group received a normal diet. All the animals were studied for a six-month. Their offspring were just fed with normal diet for four months. Blood glucose was measured weekly in patients and their offspring. Intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT), urine volume, and water consumption in both patients and their offspring were performed monthly. The hyperinsulinemic euglycemic clamp in both patients and their offspring was done and blood sample collected to measure Hemoglobin A1c (HbA1c). *IRS1*, *Akt* and *GLUT4* gene expressions in muscle were evaluated in all the groups.

**Results:** GABA or insulin therapy decreased blood glucose, IPGTT, and HbA1c in patients and their offspring compared to DC group. They also increased GIR in patients and their offspring. *IRS1*, *Akt* and *GLUT4* gene expressions improved in both patients in comparison with DC group. GABA exerts beneficial effects on *IRS1* and *Akt* gene expressions in GABA treated offspring.

**Conclusion:** GABA therapy improved insulin resistance in diabetic patients by increasing the expression of *GLUT4*. It is also indirectly able to reduce insulin resistance in their offspring possibly through the increased gene expressions of *IRS1* and *Akt*.

**Keywords:** diabetes, GABA, insulin resistance, offspring, hyperinsulinemic euglycemic clamp



## آزادسازی دگزامتازون برای میکروذرات اسید هیالورونیک و هیدروژل ژلاتین برای بازسازی بافت سیاتیک

کاظم جوانمردی<sup>۱</sup>، حمیده شهبازی<sup>۱</sup>، امیرعلی ابراهیم بابائی<sup>۲\*</sup>، آوا سلطانی حکمت<sup>۱</sup>، زهرا غلامی<sup>۲</sup>، علی عباسی<sup>۲</sup>، آرش گودرزی<sup>۲</sup>، مهدی خان محمدی<sup>۳</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

۳- مرکز تحقیقات مبتنی بر جامعه، موسسه تحقیقات سلامت پنج حس، دانشکده مهندسی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

امیرعلی ابراهیم بابائی: ebamirali@hotmail.com

### چکیده

هدف: ریزذرات زیست تخریب پذیر وسیله ای مفید در آزادسازی کنترل شده مولکول های فعال زیستی برای استفاده عملی از دستگاه در داروسازی، مهندسی بافت و کاربردهای بیودارویی است. مواد و روش ها: ما دگزامتازون بارگذاری شده در میکروذره اسید هیالورونیک جایگزین تیرامین را با پیوند عرضی با واسطه پراکسیداز ترب کوهی (HRP) با استفاده از دستگاه میکروفلوئیدیک و همچنین ژلاتین (Gela) با پیوند عرضی با پروآنتوسیانیدین (PA) به عنوان بستر هیدروژل سازنده در ترمیم بافت سیاتیک را ایجاد کردیم. یافته ها: مشخص شد که استفاده هم زمان از هیدروژل مبتنی بر Gela و Dex HA-Tyr Mp باعث بهبود خواص فیزیکی هیدروژل از جمله مقاومت مکانیکی و پایداری می شود. همچنین، کامپوزیت طراحی شده یک سیستم رهایش پایدار برای تحویل Dex به محیط اطراف ارائه می دهد که کاربرد کامپوزیت هیدروژل ساخته شده را برای مهندسی و بازسازی بافت عصب سیاتیک ثابت می کند. سلول های کپسوله شده زنده بودند و توانایی رشد و مورفوژنز مناسبی را در طول زمان طولانی انکوباسیون در هیدروژل Gela-Ca-PA/HA-Tyr Mp نسبت به شرایط کنترل نشان دادند. تجزیه و تحلیل بافت شناسی افزایش قابل توجهی در تعداد آکسون ها در اعصاب سیاتیک آسیب دیده پس از درمان با میکروذره اسید هیالورونیک حاوی Dex و باک هیدروژل Gela-Ca-PA در مقایسه با گروه کنترل منفی نشان داد. نتیجه گیری: به طور خلاصه، نتایج نشان داد که ریزذرات زیست تخریب پذیر کامپوزیت حاوی Dex و توده Gela-Ca-PA یک رویکرد مؤثر برای بهبود بازسازی عصبی در موش های بزرگ آزمایشگاهی است.

واژه های کلیدی: میکروذره هیالورونیک اسید، آزادسازی دگزامتازون، مهندسی بافت سیاتیک





## Dexamethasone release for hyaluronic acid microparticle and gelatin hydrogel for sciatic tissue regeneration

Kazem Javanmardi (Ph.D)<sup>1</sup>, Hamideh shahbazi (M.Sc)<sup>1</sup>, Amirali Ebrahim Babaei (M.Sc)<sup>2\*</sup>, Ava Soltani Hekmat (Ph.D)<sup>1</sup>, Zahra Gholami (M.Sc)<sup>2</sup>, Ali Abbasi (M.Sc)<sup>2</sup>, Arash Goodarzi (Ph.D)<sup>1</sup>, Mehdi Khanmohamadi (Ph.D)<sup>3</sup>

1- Department of Tissue Engineering, School of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

2- Student Research Committee, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

3- Skull based Research Center, Five Senses Health Research Institute, School of Engineering, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Amirali Ebrahim Babaei: ebamirali@hotmail.com

**Introduction:** Biodegradable microparticle is a useful vehicle in the controlled release of bioactive molecules for the practical use of the device in drug delivery, tissue engineering, and biopharmaceutical applications.

**Methods and Materials:** We developed dexamethasone (Dex) loaded in tyramine substituted hyaluronic acid microparticle (Dex HA-Tyr Mp) by horseradish peroxidase (HRP) mediated crosslinking using the microfluidic device as well as gelatin (Gela) with crosslinked with proanthocyanidin (PA) as a constructive hydrogel bed in the repair of sciatic tissue.

**Results:** It was found that simultaneous usage of crosslinked Gela-based hydrogel and Dex HA-Tyr Mp improved the physical properties of the hydrogel, including mechanical resistance and stability. Also, the designed composite provides a sustained release system for Dex delivery to the surrounding environment which proved the applicability of fabricated hydrogel composite for sciatic nerve tissue engineering and regeneration. The encapsulated cells were viable and showed suitable growth ability and morphogenesis during the extended time of incubation in Gela-Ca-PA/HA-Tyr Mp hydrogel compared to control conditions. Histological analysis revealed a significant increase in the number of axons in injured sciatic nerves following treatment by Dex-loaded hyaluronic acid microparticle and Gela-Ca-PA hydrogel buck compared to negative control groups.

**Conclusion:** In summary, the results showed that composite biodegradable microparticles containing Dex and bulk Gela-Ca-PA are an effective approach for improving nerve regeneration in rats.

**Keywords:** Hyaluronic acid microparticle, Proanthocyanate, hydrogelation, Dexamatasone release, Sciatic tissue engineering



## مواجهه مزمن مادر با مورفین و ناملایمات اوایل زندگی منجر به اختلال در شکل پذیری سیناپسی موش های بزرگ آزمایشگاهی نر نوجوان می شود

میشم فدایی کنار سری (Ph.D Candidate)، خدیجه اسماعیل پور (Ph.D)، محمد شعبانی (Ph.D)، وحید شیبانی (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نورو فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

وحید شیبانی: vsheibani2@yahoo.com

### چکیده

هدف: مواجهه مادر با مورفین پیامدهای منفی بر یادگیری و حافظه فرزندان دارد. از طرفی تعامل بین مادر و فرزندان تأثیر مهمی بر رشد پستانداران می گذارد. جدایی از مادر (MS) می تواند منجر به مشکلات رفتاری و عصبی-روانی در مراحل بعدی زندگی شود. به نظر می رسد که نوجوانان بیشتر در معرض اثرات استرس اولیه زندگی هستند. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی اثرات مصرف مزمن مورفین مادر (۲۱ روز قبل و بعد از جفت گیری و بارداری)، و MS (۱۸۰ دقیقه در روز از روز ۲۱-۱ پس از تولد) بر شکل پذیری سیناپسی فرزندان نر نوجوان انجام شد.

مواد و روش ها: گروه های MS، Control، Vehicle (V)، Morphine، V+MS، و Morphine+MS برای ثبت پتانسیل میدانی از ناحیه CA1 هیپوکامپ و القای LTP مورد آزمایش قرار گرفتند.

یافته ها: مواجهه مزمن مادر با مورفین، القای تقویت طولانی مدت زود هنگام (Early-LTP) را مختل کرد. MS باعث اختلال در میانگین fEPSPs، القاء و بقای LTP اولیه شد. مواجهه مزمن مورفین مادر در ترکیب با MS، القای LTP اولیه را مختل کرد، اما بقا و میانگین پتانسیل های پس سیناپسی تحریکی میدانی (fEPSPs) را مختل نکرد. نسبت های تسهیل پیش یالس دست نخورده باقی ماندند و در گروه ترکیبی منحنی های I/O کاهش شیب fEPSP را در شدت های تحریک بالا نشان دادند. نتیجه گیری: ما به این نتیجه رسیدیم که مواجهه مزمن مادر با مورفین در ترکیب با MS بر شکل پذیری سیناپسی در ناحیه CA1 هیپوکامپ در تولد های نر نوجوان تأثیر منفی می گذارد.

واژه های کلیدی: مورفین، جدایی از مادر، شکل پذیری سیناپسی، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Chronic maternal morphine exposure and early-life adversity induce Impairment in synaptic plasticity of adolescent male rats

Maysam Fadaei-kenarsary<sup>1</sup> (Ph.D Candidate), Khadijeh Esmaeilpour<sup>1</sup> (Ph.D), Mohammad Shabani<sup>1</sup> (Ph.D), Vahid Sheibani<sup>1</sup> (Ph.D)

*1- Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran*

Vahid Sheibani: vsheibani2@yahoo.com

**Introduction:** Maternal morphine exposure has negative consequences for learning and memory in the offspring. Maternal Separation (MS) can cause behavioral and neuropsychiatric problems later in life. It seems that adolescents are more susceptible to the effects of early life stress; evidence for the combinatory effects of oral chronic maternal morphine exposure and MS in the CA1 area of the hippocampus in the male adolescent offspring not found. Therefore, this study aimed to evaluate the effects of chronic maternal morphine consumption (21 days before and after mating, and gestation), and MS (180 min/day from postnatal day (PND) 1–21) on the synaptic plasticity of male offspring in mid-adolescence.

**Methods and Materials:** Control, MS, Vehicle (V), Morphine, V+MS, and Morphine+MS groups for in vivo field potential recording from the CA1 area of the hippocampus were tested.

**Results:** The current results demonstrated that chronic maternal morphine exposure impaired the induction of early long-term potentiation (early-LTP). MS impaired average fEPSPs, induction of early-LTP and maintenance. Chronic maternal morphine exposure in combination with MS impaired the induction of early LTP but did not deteriorate maintenance and the average field excitatory postsynaptic potentials (fEPSPs) measured in two hours. Prepulse facilitation ratios remained undisturbed and I/O curves showed decreased fEPSP slopes at high stimulus intensities in combinatory group.

**Conclusion:** We concluded that chronic maternal morphine exposure in combination with MS negatively affects synaptic plasticity in the CA1 area in male adolescent offspring.

**Keywords:** Morphine, Maternal Separation, Synaptic Plasticity, Rat



## بررسی درمان هم‌افزایی پی‌پرین و ممانتین در کاهش علائم افسردگی در مدل افسردگی اضطرابی ناشی از کورتیکوسترون در موش بزرگ آزمایشگاهی و بیان BDNF

امین عطایی<sup>۱\*</sup>

۱- دانشکده علوم پزشکی بابل، گروه سم‌شناسی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، بابل، ایران

امین عطایی: ataieamin@yahoo.com

### چکیده

هدف: اثر ضد افسردگی پی‌پرین، مورد بحث است. این مطالعه به بررسی اثر هم‌افزایی پی‌پرین و ممانتین در بهبود رفتاری علائم افسردگی در مدل حیوانی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی در گروه‌های ۶ عددی تقسیم شدند: الف- هیچ دارویی به آن‌ها تزریق نشد. ب- کورتیکوسترون ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت سه هفته به‌طور داخل صفاقی دریافت کردند. ج- کورتیکوسترون و پی‌پرین در دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت داخل به مدت سه هفته دریافت کردند. د- علاوه بر کورتیکوسترون، پی‌پرین ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و ممانتین ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت سه هفته دریافت کردند. پس از اتمام دوره، آزمون شنای اجباری جهت بررسی افسردگی و آزمون Plus-Maze جهت بررسی اضطراب و آزمون open-field جهت بررسی فعالیت لوکوموتیو صورت پذیرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها به روش One-way ANOVA انجام گرفت. جهت بررسی بیان ژن از بافت‌های مغزی از روش Real time PCR استفاده شد. یافته‌ها: نتایج آزمون شنای اجباری و Plus-Maze نشان داد که بین گروه درمانی (کورتیکوسترون+پی‌پرین+ممانتین) و گروه (کورتیکوسترون+پی‌پرین) تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0.05$ ). هم‌چنین نتایج Real-time PCR نشان داد که افزایش معنی‌دار بیان BDNF در گروه‌های پی‌پرین-کورتیکوسترون و پی‌پرین و کورتیکوسترون-ممانتین نسبت به گروه کورتیکوسترون تنها و کورتیکوسترون-پی‌پرین-ممانتین در مقایسه با کورتیکوسترون-پی‌پرین وجود دارد ( $P < 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: پی‌پرین و ممانتین می‌توانند به‌طور معنی‌داری باعث کاهش افسردگی و اضطراب و افزایش بیان BDNF به‌طور معنی‌دار شوند. هم‌چنین اثر هم‌افزایی بین پی‌پرین و ممانتین مشاهده شده است.

واژه‌های کلیدی: پی‌پرین، NMDA، افسردگی، کورتیکوسترون، ممانتین



# Evaluation of synergistic effects of Piperine with Memantine in reducing depression signs in a model of depression-induced with corticostron in rat and BDNF expression

Amin Ataie<sup>\*1</sup>

1- Babol University of Medical Sciences, Department of Toxicology and Pharmacology, Babol, Iran

Amin Ataie: ataieamin@yahoo.com

**Introduction:** There are some studies about antidepressant effect of piperine and this study is about synergistic effect of Piperine and Memantine in a model of depression-induced with corticostron in rats.

**Methods and Materials:** Sprague Dawley male rats divided in 4 groups of 5; 1) Negative control which no drug was injected and received only vehicle. 2) Positive control received only corticostron 20mg/kg for three weeks. 3) rats received corticostron and Piperine (10 mg/kg) for three weeks. 4) Rats received corticostron and Piperine (10 mg/kg) and Memantine (3 mg/kg) for three weeks. At the end of the drug treatments (3 weeks), the forced swimming test and the Plus-Maze test and Open field test have been done. Data analysis has been done by One-way ANOVA test with P value <0.05. Also for gene expression study of rat brain we have used real-time PCR method.

**Results:** The results of water swimming test and plus-maze have shown there are a significant difference between corticostron+piperine+Memantine group and corticostron+piperine group (p value<0.05). Also gene expression study revealed an increase in expression of BDNF gen in piperine-corticostron and piperine-Memantine-corticostron group compared with corticostron alone group and piperine-corticostron-Memantine group and piperine-corticostron group (P<0.05).

**Conclusion:** Piperine and Memantine can decrease depression and anxiety and increased BDNF expression significantly and a synergistic effects of Piperine and Memantine has been observed.

**Keywords:** Piperine, NMDA, Depression, Corticostron, Memantine



## اثر عصاره الکلی گیاه آرتمیزیا آنوا بر مسیر سیگنالینگ انسولین در بافت کبد موش‌های دیابتی نوع ۲ القاء شده با رژیم پرچرب و استرپتوزوتوسین

سید محمدرضا سیدی مقدم<sup>۱</sup>، محمد شکرزاده لموکی<sup>۱</sup>، فروزان صادقی محلی<sup>۲\*</sup>

۱- گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

فروزان صادقی محلی: sadeghi.f.ph@gmail.com

### چکیده

هدف: آرتمیزیا آنوا گیاهی ضد دیابتی است که در دیابت نوع ۲ اثر بهبوددهندگی در مقاومت به انسولین را نشان داده است، اما مکانیسم سلولی آن مشخص نیست. بنابراین هدف از این مطالعه یافتن نقش عصاره الکلی این گیاه در مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt در کبد موش‌های دیابتی نوع ۲ القاء شده با رژیم پرچرب و استرپتوزوتوسین می‌باشد. مواد و روش‌ها: موش‌ها تصادفی به این گروه‌ها تقسیم می‌شوند: کنترل، دیابتی درمان نشده، دیابتی درمان شده با دوزهای (۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) عصاره الکلی آرتمیزیا آنوا و متفورمین برای ۴ هفته. نوع ۲ دیابت از طریق غذای پرچرب و دوز پایین تزریق STZ القاء شده است. بعد از دوره آزمایش گلوکز، انسولین خون و نیز شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) اندازه‌گیری شده است و بافت کبد برای تعیین بیان ژن m-RNA مربوط به PI3K و Akt در مسیر سیگنالینگ انسولین جدا گردید.

یافته‌ها: متفورمین به صورت معنی داری سطح گلوکز خون و انسولین و نیز HOMA-IR در موش‌های دیابتی درمان شده نسبت به درمان نشده را کاهش داده است. عصاره‌های الکلی این گیاه به صورت بارزی هایپرگلیسمی، هایپراینسولینمی و HOMA-IR را در موش‌های دیابتی کاهش داده است. به علاوه آن‌ها بیان ژن RNA مربوط به PI3K و Akt را در بافت کبد موش‌های دیابتی به طور معنی داری کاهش داده‌اند که اثر دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم این عصاره‌ها با اثر متفورمین بر بیان Akt و PI3K مشابه بوده است. نتیجه‌گیری: عصاره الکلی آرتمیزیا آنوا مقاومت به انسولین را کاهش داده است و حساسیت به انسولین را از طریق فعال کردن مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt در کبد دیابتی افزایش داده است. بنابراین می‌تواند یک درمان جایگزین مناسب با عوارض کمتر برای داروهای آنتی‌دیابتیک در بهبودی مقاومت به انسولین در شرایط دیابتی نوع ۲ باشد.

واژه‌های کلیدی: آرتمیزیا آنوا، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین، سیگنالینگ PI3K/Akt



# The effect of alcoholic extract of *Artemisia annua* Leaf on insulin signaling pathway in liver of high-fat diet/Streptozotocin-induced type 2 diabetic mice

S.Mohammad Reza Seyedi Moqadam<sup>1</sup>, Mohammad Shokrzadeh Lamuki<sup>1</sup>, Forouzan Sadeghimahalli<sup>2\*</sup>

1- Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2- Department of Physiology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Forouzan Sadeghimahalli: sadeghi.f.ph@gmail.com

**Introduction:** *Artemisia annua* L. is an antidiabetic plant that was reported to exhibit an improving effect on insulin resistance in type 2 diabetes conditions but its cellular mechanisms was unclear. So, this study aims to explore the role of *Artemisia annua* extract in PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)/ AKt (serine/threonine kinase protein B) signaling pathway in liver of high-fat diet (HFD)/Streptozotocin (STZ)-induced type 2 diabetic mice.

**Methods and Materials:** Mice were randomly divided into groups: control, untreated diabetic mice, diabetic mice treated with various doses (100, 200, 400 mg/kg) of alcoholic extract of *Artemisia annua* and metformin for 4 weeks. Type 2 diabetes was induced by feeding high-fat diet and low dose of STZ injection. After experiment duration, all mice were sacrificed following a deep anesthesia to measure the level of blood glucose, insulin, homeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMA-IR), and liver tissues were isolated for to detect m-RNA expression of PI3K and Akt in insulin signaling pathway.

**Results:** Metformin significantly reduced the blood level of glucose, insulin and HOMA-IR in treated diabetic mice compared to untreated diabetic mic. Alcoholic extracts of this plant markedly reduced hyperglycemia, hyperinsulinemia, HOMA-IR in treated diabetic mice compared to untreated diabetic mice. In addition, they could up-regulate the expression of PI3K and AKt m-RNA in liver tissues in diabetic mice. Doses of 200 and 400 of extract were similar to metformin effect on AKt and PI3K m-RNA expression.

**Conclusion:** The alcoholic extract of *Artemisia annua* ameliorated insulin resistance and increased insulin sensitivity via activation of PI3K/Akt signaling pathway in diabetic liver. So, it can be a suitable alternative treatment with fewer complications to synthetic antidiabetic drugs to improve insulin resistance in type 2 diabetes condition.

**Keywords:** *Artemisia annua*, type 2 diabetes, insulin resistance, PI3K/Akt signaling





## سینامآلدئید با افزایش محتوای نیتریک اکساید نقش حفاظتی در سیستم قلبی - عروقی دارد

خدیجه فرخ فال<sup>\*۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

خدیجه فرخ فال: kfarrokhsfall@yahoo.com

### چکیده

هدف: رشد پیش‌رونده جمعیت سالخورده جهان و بیماری‌های قلبی عروقی که اصلی‌ترین علل مرگ‌ومیر در سالمندان است، چالش مهمی در علم پزشکی است. نشان داده شده است که بسیاری از فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک توسط سیستم اکسید نیتریک (NO) تعدیل می‌شوند و از این سیستم در درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده می‌شود. دارچین به‌طور گسترده در طب سنتی و مدرن به‌عنوان کاهش‌دهنده قند خون، کاهش چربی خون، آنتی‌اکسیدان و ضد انعقاد استفاده می‌شود. در این مطالعه، اثرات سینامآلدئید بر متابولیت NO در قلب و آئورت موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: در مجموع ۲۰ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار در ۱۲ هفتهگی به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. حیوانات پیر: یک رژیم غذایی استاندارد دریافت کردند، حیوانات سینامآلدئید: یک رژیم غذایی استاندارد به‌همراه مصرف سینامآلدئید ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه از طریق گاواژ. پس از ۱۰ ماه درمان، موش‌ها بیهوش شدند، نمونه خون برای شمارش گرفته شد، سپس آئورت و قلب جدا شد. قلب وزن شد و هر دو بافت بلافاصله برای سنجش متابولیت نیتریک اکساید (نیتريت+نیترات=NOx) و آنالیز استرس اکسیداتیو به ۸۰-درجه منتقل شد. سطوح NOx و استرس اکسیداتیو/پراکسیداسیون لیپیدی (TBRS) به ترتیب توسط تست گریس و واکنش TBA اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: مشاهده کردیم که مصرف سینامآلدئید به‌طور قابل توجهی غلظت NOx را در قلب و آئورت را در مقایسه با گروه کنترل سالمند سالم افزایش داد (۵۰/۲۹-۸۰) ۵۹/۰۱ در مقابل (۲۸/۳۲-۴۷/۵۳) ۴۳/۳۶،  $p < 0.001$  و آئورت (۵۰/۴۷-۷۶/۴۶) ۶۶/۱ در مقابل (۲۲/۴۷-۵۲/۴۷) ۴۳/۱۷،  $p < 0.001$  در حالی که پراکسیداسیون لیپیدی با افزایش سن بدون تغییر بین دو گروه باقی ماند. در آئورت، غلظت NOx با وزن قلب در دو گروه به‌خصوص در حیوانات سینامآلدئید همبستگی منفی داشت ( $r = -0.66$ ،  $p < 0.05$ ). شمارش سلول‌های خونی در تمام حیوانات مشابه بود. نتیجه‌گیری: سینامآلدئید بدون اثرات نامطلوب هماتولوژیک می‌تواند نقش حفاظت قلبی با کاهش استرس اکسیداتیو همراه با افزایش سن داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: سینامآلدئید، رت، نیتریک اکساید، سالمندی



# Cinnamaldehyde as a protective factor of the cardiovascular system via nitric oxide supply in aged rat

Khadijeh Farrokhfall<sup>1\*</sup>

1- Cardiovascular diseases Research Centre, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Khadijeh Farrokhfall: kfarrokhfall@yahoo.com

**Introduction:** progressive growth of the world's senile population and cardiovascular diseases are the most leading causes of death in the elderly implying that cardiovascular aging itself may be a major risk factor for the phenomenon. Many of these pathophysiological processes are modulated in the nitric oxide (NO) system and nitric oxide metabolite is frequently used for the treatment of the disease. Cinnamon is not only the most popular spice used worldwide but also widely used in traditional and modern medicines as a hypoglycemic, hypolipidemic, antioxidant, and anticoagulant. In this study, the effects of Cinnamaldehyde on NO metabolite in heart and aorta 13-month rats were investigated.

**Methods and Materials:** A total of 20 male Wistar rats at 12 weeks were randomly divided into two groups; aging animals: received a standard diet, cinnamaldehyde animals: a standard diet plus cinnamaldehyde ingestion 20 mg/kg daily by gavage. After 10 months of treatment the rats were anesthetized, a blood sample for the count was taken then the aorta and heart were isolated. The heart was weight and both tissues were immediately transferred to  $-80^{\circ}$  for nitric oxide metabolite (nitrite+nitrate=NOx) and oxidative stress analysis. NOx and oxidative stress/lipid peroxidation (TBRS) were measured by griess and TBA reaction respectively.

**Results:** We observed that cinnamaldehyde consumption significantly increased NOx concentration in the heart (median 59.01 [50.29-80] vs 43.36 [28.32-47.53],  $p<0.001$ ) and aorta (median: 66.1 [50.47-76.46] vs 43.17 [22.47-52.47],  $p<0.01$ ) compared with control while lipid peroxidation remained unchanged with advance age. In the aorta, the NOx concentration had a negative correlation with heart weight in two groups especially in cinnamaldehyde animals ( $r=-0.66$ ,  $p<0.05$ ). Blood count in all animals was similar.

**Conclusion:** Therefore, cinnamaldehyde without hematologic adverse effects could be useful in the prevention of some cardiovascular events associated with oxidative damage along with aging.

**Keywords:** Cinnamaldehyde, rat, nitric oxide metabolites, aging



## اثرات محافظتی روغن دانه انار در برابر مدل پیری ایجاد شده با D-گالاکتوز در موش بزرگ آزمایشگاهی نر

آذر حسینی<sup>۱،۲</sup>، لیلا ضیایی برسلان<sup>۱</sup>، آرزو رجیبیان<sup>۳</sup>، محمدطاهر بروشکی<sup>۱،۲\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- گروه طب داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

محمدطاهر بروشکی: boroushakimt@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: پیری یک پدیده طبیعی است که می تواند باعث تغییراتی در اکثر اندامها و سلولها شود. مکانیسمهای متعددی از جمله استرس اکسیداتیو و تولید رادیکالهای آزاد در پیشرفت روند پیری نقش دارند. روغن هسته انار (PSO)، خواص درمانی متفاوتی از جمله اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی دارد. در این تحقیق اثر PSO بر پیری ناشی از دی گالاکتوز بررسی شده است. مواد و روشها: D-گالاکتوز، ۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم، به صورت زیرجلدی (S.C) برای القای پیری در موشها تزریق شد. حیوانات در گروههای تیمار PSO، ۰/۴ و ۰/۸ میلی لیتر/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی (i.p) دریافت کردند. پس از ۴۲ روز، آزمون رفتاری با اجتناب غیرفعال (PA) مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس حیوانات کشته شدند، نمونههای خون با سوراخ قلبی جمع آوری شد و مغز و کبد برداشته شد. سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) در سرم اندازه گیری شد. محتوای مالون دی آلدئید (MDA) و تیول نمونههای بافت همگن مغز و کبد تعیین شد. یافتهها: D-گالاکتوز باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در بافتهای کبد و مغز و همچنین افزایش ALT، AST شد، اما سطح محتوای تیول در بافتهای همگن کاهش یافت. هر دو دوز PSO باعث کاهش آسیب ناشی از دی گالاکتوز در کبد و مغز، کاهش ALT، AST، MDA و افزایش محتوای تیول شد. آزمون PA نشان داد که PSO زمان تأخیر ورود به محفظه تاریک را در مقایسه با گروه کنترل افزایش می دهد. نتیجه گیری: PSO از طریق پیش گیری از استرس اکسیداتیو، پیری ناشی از D-گالاکتوز را در موشها کاهش داد. این اثر ممکن است مربوط به وجود ترکیبات مختلف و خواص آنتی اکسیدانی آنها باشد که در PSO یافت می شود.

واژه های کلیدی: پیری، اکسیداسیون چربی، استرس اکسیداتیو، روغن دانه انار



## Protective Effect of Pomegranate Seed Oil against D-Galactose-Induced Aging in Rats

Azar Hosseini (Ph.D)<sup>1,2</sup>, Leila Ziaee-barsalan (M.D)<sup>2</sup>, Arezoo Rajabian (Ph.D)<sup>3</sup>, Mohammad Taher Boroushaki (Ph.D)<sup>1,2\*</sup>

1- Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Dept. of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Dept. of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Mohammad Taher Boroushaki: boroushakimt@mums.ac.ir

**Introduction:** Aging is a natural phenomenon which can cause changes in most organs and cells. Numerous mechanisms including oxidative stress and free radical generation is involved in the progression of the aging process. Pomegranate seed oil (PSO), has different therapeutic properties including antioxidant and anti-inflammatory effects. In this research, the effect of PSO against D- galactose-induced aging is investigated.

**Methods and Materials:** D-galactose, 500 mg/kg, injected subcutaneously (S.C.) to induce aging in rats. Animals in treatment groups received PSO, 0.4 and 0.8 ml/kg intraperitoneally (i.p.). After 42 days, behavioral test was evaluated by passive avoidance (PA). Then animals killed, blood samples collected by cardiac puncture, and brain and liver removed. Levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) measured in serum. Malondialdehyde (MDA) and thiol contents of brain and liver homogenized tissue samples were determined.

**Results:** D-galactose increased lipid-peroxidation in liver and brain tissues as well as elevation of ALT, AST, but the level of thiol contents decreased in homogenized tissues. Both doses of PSO attenuated d-galactose-induced injury in liver and brain by decreasing ALT, AST, MDA and elevation of thiol content. The PA test showed that PSO increased the latency time to enter the dark chamber compared to the control group.

**Conclusion:** PSO decreased D-galactose-induced aging in rats via prevention of oxidative stress. This effect may be related to the presence of various compounds and their anti-oxidant properties, which is found in PSO.

**Keywords:** Aging, Lipid peroxidation, Oxidative stress, Pomegranate seed oil



## اثر ملاتونین در آسیب آکسونی منتشره: یک کار آزمایشی بالینی

نازنین ثابت<sup>۱\*</sup>، علیرضا قائد امینی<sup>۲</sup>، سعید کارآموزیان<sup>۲</sup>، محمد خاکساری<sup>۳</sup>، زهرا سلطانی<sup>۳</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی افضلی یور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم پایه و بالینی فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

نازنین ثابت: nazanin\_5157@yahoo.com

### چکیده

هدف: اثر محافظت عصبی ملاتونین در آسیب مغزی تروماتیک (TBI) در بسیاری از مطالعات حیوانی نشان داده شده است. این کار آزمایشی بالینی به منظور بررسی اثر ملاتونین بر پیامد عصبی در آسیب آکسون منتشره (DAI) طراحی شده است. مواد و روش‌ها: ۷۰ بیمار مرد ۶۰-۱۸ ساله با DAI متوسط تا شدید که در ۴ ساعت اول آسیب بستری شده بودند، به طور تصادفی به دو گروه کنترل و ملاتونین تقسیم شدند. گروه ملاتونین در زمان بستری، ۳ میلی گرم ملاتونین خوراکی دریافت کردند که علاوه بر درمان استاندارد تا پانزدهمین روز متوالی ادامه یافت. ارزیابی مقیاس کمای گلاسکو (GCS) در زمان بستری، پانزده روز پس از آسیب و روز ترخیص، در حالی که معیار استقلال عملکردی (FIM) و مقیاس کما گلاسکو (GOS) در زمان بستری و ماه‌های سوم و ششم بعد از آسیب دیدگی انجام شد.

یافته‌ها: پانزده روز پس از آسیب بین گروه کنترل و ملاتونین تفاوت معنی داری وجود داشت و GCS در گروه ملاتونین افزایش یافت ( $P < 0.01$ ). نمرات GOS و FIM در گروه ملاتونین در مقایسه با گروه کنترل در سه و شش ماه بعد از DAI افزایش یافت ( $P < 0.05$ ). این امتیاز در گروه ملاتونین در شش ماه پس از آسیب نسبت به سه ماه پس از آسیب افزایش یافت ( $P < 0.001$ ). برخلاف گروه کنترل، هیچ مرگی در گروه ملاتونین رخ نداد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که درمان ملاتونین احتمالاً می‌تواند پیامد عصبی را در بیماران مرد مبتلا به DAI بهبود بخشد. مطالعه‌ای با حجم نمونه بزرگ‌تر برای تأیید اثربخشی ملاتونین در DAI مورد نیاز است. مکانیسم اثر ملاتونین در DAI در مطالعه آینده مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

واژه‌های کلیدی: ملاتونین، پیامد عصبی، آسیب آکسونی منتشره، مقیاس کمای گلاسکو، اندازه گیری استقلال عملکردی



# The Effect of Melatonin in Diffuse Axonal Injury: A Clinical Trial

Nazanin Sabet<sup>1\*</sup> (Ph.D), Alireza Ghaed amini<sup>2</sup> (M.D), Saeed Karamouzian<sup>2</sup> (M.D), Mohammad Khaksari<sup>3</sup> (Ph.D), Zahra Soltani<sup>3</sup> (Ph.D)

1- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Endocrinology and Metabolism Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Nazanin Sabet: nazanin\_5157@yahoo.com

**Introduction:** Neuroprotective effect of melatonin in traumatic brain injury (TBI) has been shown in many animal studies. This clinical trial was designed to investigate the effect of melatonin on neurological outcome in diffuse axonal injury (DAI).

**Methods and Materials:** Seventy male patients 18-60 years with moderate to severe DAI admitted within the first 4 hours of injury were randomly divided into control and melatonin groups. The melatonin group received orally 3 mg melatonin at the time of admission, and it continued until the 15th day consecutive in addition to standard treatment. Glasgow coma scale (GCS) assessment was performed at the time of admission, fifteen days after injury and the day of discharge, while functional independence measure (FIM) and Glasgow coma scale (GOS) at the time of admission and the third and sixth months after injury.

**Results:** There was significant difference in GCS between the control and melatonin groups at fifteen days post injury and GCS increased in the melatonin group ( $P<0.01$ ). There was an increase in GOS and FIM scores in the melatonin group compared to the control group at three and six months after DAI ( $P<0.05$ ). This score increased in the melatonin group at six months after injury compared to three months after injury ( $P<0.001$ ). Unlike the control group, no death occurred in the melatonin group.

**Conclusion:** The findings of this study showed the treatment of melatonin could probably improve neurological outcome in male patients with DAI. A study with larger sample size is needed to confirm the efficacy of melatonin in DAI. The mechanism of the effect of melatonin in DAI will be examined in a future study.

**Keywords:** Melatonin; Neurological Outcome; Diffuse Axonal Injury; Glasgow coma scale; Functional Independence Measure



## اثرات بالقوه و سیستمیک سلول‌های بنیادی به دنبال آسیب مغزی تروماتیک (TBI)

زهرا سلطانی<sup>۱\*</sup>، نازنین ثابت<sup>۲</sup>، سعید کارآموزیان<sup>۳</sup>، محمد خاکساری<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم پایه و بالینی فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

زهرا سلطانی: soltani@yahoo.com

### چکیده

هدف: در سال‌های اخیر استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به عنوان یک رویکرد جدید در اختلالات عصبی مانند آسیب مغزی تروماتیک (TBI) مطرح شده است. تولید عوامل التهابی توسط TBI، باعث ایجاد یک پاسخ التهابی می‌شود که به سایر سیستم‌های بدن از جمله قلب، کبد، ریه و کلیه‌ها هدایت می‌شود. در این مطالعه، اثر استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق از مزانشیم مخاط دهان (OMSCs) پس از TBI در بهبود عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو این اندام‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: ۲۴ موش بزرگ آزمایشگاهی نر به طور تصادفی در گروه‌های شام، TBI، Vehicle (Veh) و سلول‌های بنیادی (SC) قرار گرفتند. OMSCها، ۱ و ۲۴ ساعت پس از TBI به صورت داخل وریدی تزریق شدند. استرس التهابی و اکسیداتیو این بافت‌ها ۴۸ ساعت پس از TBI اندازه‌گیری و ارزیابی شد.

یافته‌ها: TBI باعث افزایش سطح اینترلوکین  $\beta 1$  (IL-1 $\beta$ )، اینترلوکین ۶ (IL-6)، مالون دی‌آلدئید (MDA) و پروتئین کربونیل (PC) این بافت‌ها نسبت به گروه شام شد. سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (TAC)، کاتالاز (CAT) و اینترلوکین ۱۰ (IL-10) پس از TBI کاهش یافت. استفاده از OMSCها بعد از TBI باعث کاهش سرعت تغییرات IL-6، IL-1 $\beta$ ، MDA، PC، SOD، TAC، CAT و IL-10 در تمام این بافت‌ها شد.

نتیجه‌گیری: استفاده از OMSCs بعد از TBI می‌تواند التهاب و استرس اکسیداتیو بافت‌های قلب، کبد، ریه و کلیه را کاهش دهد که منجر به کاهش آسیب می‌شود. بنابراین، این روش در مطالعات آتی در بیماران TBI قابل ارزیابی است.

واژه‌های کلیدی: آسیب مغزی تروماتیک، سلول‌های بنیادی مزانشیمی دهان، ریه، قلب، کلیه، کبد





# Multipotential and Systemic Effects of Stem Cells Following Traumatic Brain injury (TBI)

Zahra Soltani<sup>1\*</sup> (Ph.D), Nazanin Sabet<sup>2</sup> (Ph.D), Saeed Karamouzian<sup>3</sup> (M.D), Mohammad Khaksari<sup>1</sup> (Ph.D)

1- Endocrinology and Metabolism Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Zahra Soltani: soltaniy@yahoo.com

**Introduction:** In last years, the using of mesenchymal stem cells (MSCs) has been proposed as a new approach in neurological disorder such as traumatic brain injury (TBI). Producing of inflammatory agents by TBI, elicit an inflammatory response that conducts to other systems of body, such as heart, liver, lung, and kidneys. This study, the using of oral mucosal mesenchymal-derived stem cells (OMSCs) after TBI in improvement of inflammatory and oxidative stress agents of these organs evaluated.

**Methods and Materials:** 24 male rats were randomly located in groups follows as: sham, TBI, Vehicle (Veh) and stem cell (SC). OMSCs were injected intravenously 1 and 24 hours after TBI. Inflammatory and oxidative stress of these tissues were measured and evaluated 48 hours after TBI.

**Results:** TBI caused an increase in level of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), malondialdehyde (MDA) and carbonyl protein (PC) of these tissues compared to sham group. Superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (TAC), catalase (CAT) and interleukin-10 (IL-10) decreased after TBI. The use of OMSCs after TBI reduced the rate of changes in IL-1 $\beta$ , IL-6, MDA, PC, SOD, TAC, CAT, and IL-10 in all these tissues.

**Conclusion:** Application of OMSCs after TBI can decrease inflammation and oxidative stress of heart, liver, lung, and kidneys tissues leading to the reduction of damage. Therefore, this method can be evaluated in the TBI patients in future studies.

**Keywords:** Traumatic brain injury, Oral mesenchymal stem cells, Lung, Heart, Kidney, Liver



## نقش گیرنده‌های دوپامینی در واسطه‌گری اثرات تحریک عمقی مغز بر شدت تشنج و اختلال حافظه و یادگیری در مدل آزمایشگاهی تشنج

محمود رضایی<sup>۱</sup>، اعظم صادقیان<sup>۱</sup>، زهرا سالاری<sup>۳</sup>، امیر شجاعی<sup>۱،۲</sup>، سید جواد میرنجفی زاده<sup>۱،۲</sup>

۱- دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- دکتری تخصصی، مرکز تحقیقات مغز و شناخت، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳- کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

amshoja@gmail.com امیر شجاعی:

### چکیده

هدف: تحریک الکتریکی عمقی مغز (DBS) به‌عنوان یک روش درمانی نوین برای بیماران صرعی مقاوم به درمان دارویی مورد توجه قرار گرفته، اما مکانیسم عمل آن به‌طور کامل مشخص نشده است. DBS ممکن است از طریق تغییر عملکرد برخی تعدیل‌کنندگان نورونی مانند دوپامین اثرات ضد تشنجی خود را اعمال کند. در این مطالعه نقش گیرنده‌های دوپامینی در واسطه‌گری اثرات تحریک عمقی مغز بر شدت تشنج و اختلال یادگیری و حافظه در مدل کیندلینگ تشنج مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ابتدا مدل کیندلینگ شیمیایی پنتیلن‌تترازول (PTZ) و یا کیندلینگ الکتریکی در موش‌ها ایجاد شد. در گروه‌های DBS در زمان‌های ۵ دقیقه، ۶، ۲۴ و ۳۰ ساعت پس از آخرین تحریک کیندلینگ و یا آخرین تزریق PTZ، DBS با الگوی تونیک (۱ هرتز) و یا فازی (۱۰۰ هرتز) به ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) حیوانات اعمال شد و اثر آن بر شدت تشنج، حافظه و یادگیری (در آزمون‌های بارنز و ماز Y شکل)، بر تقویت ناشی از کیندلینگ و جریان‌های سیناپسی در ناحیه CA1 هیپوکمپ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: فقط اعمال تحریک با الگوی تونیک اثرات ضد تشنجی نشان داد. اعمال تحریکات تونیک، اختلال در حافظه کاری را در حیوانات کیندل کاهش داد و تغییر ناشی از تشنج در جریان‌های سیناپسی تحریکی و مهارتی در نورون‌های هرمی ناحیه هیپوکمپ را نیز به مقادیر کنترل نزدیک کرد. این اثرات زمانی که هالوپریدول قبل از اعمال تحریک تونیک به‌صورت داخل بطن مغزی تزریق گردید، مشاهده نشدند.

نتیجه‌گیری: تحریک با الگوی تونیک در ناحیه VTA اثرات ضد تشنجی داشته و اختلال ناشی از تشنج در یادگیری و حافظه را بهبود می‌دهد. حداقل بخشی از این اثرات از طریق فعال کردن گیرنده‌های دوپامینی شبه D<sub>2</sub> اعمال می‌شود.

واژه‌های کلیدی: صرع، تشنج، تحریک عمقی مغز، گیرنده‌های دوپامینی، ناحیه تگمنتوم شکمی



# The role of dopamine receptors in mediating the effects of deep brain stimulation on seizure severity and learning and memory impairment in a laboratory model of seizures

Mahmoud Rezaei<sup>1</sup>, Azam Sadeghian<sup>1</sup>, Zahra Salari<sup>3</sup>, Amir Shojaei<sup>1,2</sup>, Javad Mirnajafi-Zadeh<sup>1,2</sup>

1- Ph.D, Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Ph.D, Institute for Brain and Cognition, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3- M.Sc, Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Amir Shojaei: amshoja@gmail.com

**Introduction:** Deep brain stimulation (DBS) has gained attention as a novel therapeutic approach for patients with refractory epilepsy, but its mechanism of action is not fully understood. DBS may exert its anti-seizure effects by modulating the function of certain neuromodulators such as dopamine. In this study, the role of dopamine receptors in mediating the effects of DBS on seizure severity and learning and memory impairment in a kindling model of seizures was investigated.

**Methods and Materials:** First, a chemical kindling model using pentylenetetrazol (PTZ) or electrical kindling was induced in animals. In the DBS treating groups, DBS with tonic (1 Hz) or phasic (100 Hz) patterns was applied to the ventral tegmental area (VTA) of animals at 5 minutes, 6, 24, and 30 hours after the last kindling stimulation or PTZ injection. Its effects on seizure severity, learning and memory (in Barnes and Y-maze tests), kindling-induced potentiation, and synaptic currents in the CA1 hippocampal region were examined.

**Results:** Only stimulation with tonic pattern showed anti-seizure effects. Tonic stimulation reduced the working memory impairment in kindled animals and restored the changes in synaptic inhibitory and excitatory currents in pyramidal neurons of the ventral hippocampal region to control values. These effects were not observed when haloperidol was injected intraventricularly into brain before tonic stimulation.

**Conclusion:** Tonic pattern stimulation in the VTA has anti-seizure effects and improves seizure-induced impairment in learning and memory. At least a part of these effects is mediated through the activation of D<sub>2</sub>-like dopamine receptors.

**Keywords:** epilepsy, seizure, deep brain stimulation, dopamine receptors, ventral tegmental area



## نقش خارهای گلیکوپروتئینی ویروس هاری بر قدرت سیناپسی هیپوکمپ

محمد سیاح<sup>۱\*</sup>، سهیل قاسمی<sup>۱</sup>، تارا عسگری<sup>۱</sup>، هادی میرزاپور دلاور<sup>۱</sup>، حمید غلامی پوربدیع<sup>۱</sup>، کریستوف پرهود<sup>۲</sup>، مونیک لافون<sup>۲</sup>

۱- بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۲- بخش ایمنولوژی ویروسی، انستیتو پاستور پاریس، پاریس، فرانسه

محمد سیاح: sayyahm2@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماری هاری توسط ویروس هاری ایجاد می‌شود. این ویروس به‌طور اختصاصی و فقط به سلول‌های عصبی تمایل دارد. ساختار ویروس هاری از پنج پروتئین تشکیل شده است. گلیکوپروتئین G یکی از این پروتئین‌ها است که بخشی از خارهای سطح خارجی ویروس را ایجاد نموده و با اتصال و هم‌جوشی به غشای سلول موجب ورود ویروس به داخل سلول عصبی می‌شود. بخشی از انتهای کربوکسیل گلیکوپروتئین G با فعال کردن آبخارهای سیگنالینگ داخل سلولی باعث تغییر عملکرد سلول میزبان و بیماری‌زایی ویروس هاری می‌گردد. در این سمپوزیوم نتایج حاصل از بررسی تأثیر این گلیکوپروتئین بر هر دو نوع شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت و بلندمدت در مسیر پرفورانت در هیپوکمپ را مرور خواهیم نمود. به این منظور با استفاده از وکتورهای ویروسی نسل ۳، ژن گلیکوپروتئین را در ناحیه هیپوکمپ موش بزرگ آزمایشگاهی درج نمودیم و پس از بیان ژن در سلول‌های هرمی، قدرت سیناپسی را در ناحیه شکنج دندان‌های اندازه گرفتیم. گلیکوپروتئین ویروس هاری هر دو نوع شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت و بلندمدت را تسهیل نمود. این یافته پنجره جدیدی از نحوه عملکرد ویروس هاری بر عملکرد مغز برای ما ایجاد می‌کند.

واژه‌های کلیدی: ویروس هاری، هیپوکمپ، انتقال سیناپسی، خارهای گلیکوپروتئینی



## Role of Rabies glycoprotein thorns in synaptic strength of hippocampus

Mohammad Sayyah<sup>1\*</sup>, Soheil Ghassemi<sup>1</sup>, Tara Asgari<sup>1</sup>, Hadi Mirzapour Delavar<sup>1</sup>, Hamid Gholami Pourbadie<sup>1</sup>, Christophe Prehaud<sup>2</sup>, Monique Lafon<sup>2</sup>

1- Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

2- Institut Pasteur, Unité de Neuroimmunologie Virale, UMR 3569, CNRS, Paris, France

Mohammad Sayyah: sayyahm2@yahoo.com

**Introduction:** Rabies is caused by the rabies virus. This virus is a neurotropic virus. The structure of rabies virus consists of five proteins. Glycoprotein G is one of these proteins that creates a part of the spines on the external surface of the virus, and by connecting and fusing with the cell membrane, it causes the virus to enter the nerve cell. A part of the carboxyl end of glycoprotein G changes the function of the host cell by activating the intracellular signaling cascades and therefore, determines the virulence of the rabies virus. In this symposium, we will review the results of investigating the effect of this glycoprotein on both short-term and long-term synaptic plasticity in the perforant pathway in the hippocampus. For this purpose, using 3rd generation viral vectors, we inserted the glycoprotein gene into the rat hippocampus and after expressing the gene in the pyramidal cells, we measured the synaptic strength in the dentate gyrus. Rabies virus glycoprotein facilitated both short-term and long-term synaptic plasticity. This finding creates a new window on how the rabies virus affects brain function.

**Keywords:** Rabies, Glycoprotein thorns, Synaptic strength, Hippocampus



## تأثیر استرس احتباسی حاد بر رتبه‌های اجتماعی: نقش احتمالی نورون‌های تولیدکننده نیتریک اکساید

زینب پروین<sup>۱\*</sup> (Pharm.D)، ژیلا بهزادی<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

زینب پروین: zeinab.parvin@gmail.com

### چکیده

هدف: سلسله مراتب اجتماعی به شدت بر سلامت جسمی و روانی تأثیر می‌گذارد، اما رابطه بین رتبه اجتماعی و اضطراب و مکانیسم‌های نورونی مؤثر نامشخص است. افزایش نورون‌های نیتریک در هسته پاراونتریکولار (PVN)؛ در مبدأ محور HPA، هسته سوپرااپتیک (SON)؛ تنظیم اختلال هموستاز و هسته‌ی بازولترال آمیگدال (BLA)؛ مرکز ترس و اضطراب پس از القای استرس احتباسی حاد (ARS) مشاهده شده است. در مطالعه حاضر، تأثیر ARS بر نورون‌های نیتریک در دو دسته غالب و مغلوب بررسی شد.

مواد و روش‌ها: برای تعیین رتبه اجتماعی، آزمون لوله در موش‌های نر ویستار در قفس که از یک مادر متولد شده‌اند، استفاده شد. رفتارهای اضطرابی توسط آزمون میدان باز (OFT) و ماز به علاوه مرتفع (EPM)، قبل و بعد از القای ARS یک ساعته، در گروه غالب و مغلوب (هرکدام ۷ عدد) استفاده شد. بلافاصله، پس از ARS، گروه غالب و مغلوب (هرکدام ۳ عدد) تحت روش هیستوشیمیایی NADPH-diaphorase قرار گرفتند. تعداد کل نورون‌های دارای NADPH، در هسته‌های PVN، SON و BLA در هر حیوان، در شش مقطع شمارش شد.

یافته‌ها: قبل و یک روز پس از استرس، گروه غالب اضطراب بیشتری نسبت به گروه مغلوب داشت شامل کمتر بودن درصد زمان بازوی باز (\*) و تعداد ورود (\*) در تست EPM و مدت‌زمان در مرکز (\*) در تست OFT است. ARS باعث افزایش در نورون‌های NADPH-d در هسته‌های PVN (\*)، SON (\*\*\*) و BLA (\*\*) در گروه غالب و مغلوب در مقایسه با گروه کنترل هم‌رتبه خود شد. نتایج نشان داد که افزایش نورون‌های نیتریک، در گروه غالب، قبل و بعد از استرس در هسته‌های PVN (\*،\*\*)، SON (\*،\*\*) و BLA (\*\*\*) نسبت به گروه مغلوب می‌شود (\*=P<0.05, \*\*=P<0.01, \*\*\*=P<0.001).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاضر، نیتریک اکساید می‌تواند در افزایش اضطراب نقش داشته باشد، همان‌طور که در رفتار موش‌های غالب مشاهده شد.

واژه‌های کلیدی: سلسله مراتب اجتماعی، استرس حاد احتباسی، اضطراب، نیتریک اکساید، موقعیت اجتماعی، هیستوشیمی، موش بزرگ آزمایشگاهی



## The influence of acute restraint stress on social ranks: possible role of nitergic neurons

Zeinab Parvin<sup>\*1</sup> (Pharm.D), Gila Behzadi<sup>1</sup> (Ph.D)

1- Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Zeinab Parvin: zeinab.parvin@gmail.com

**Introduction:** Social hierarchy greatly impacts physical and mental health, but the relation between social hierarchy and anxiety and the underlying neuronal mechanisms remains unclear. To note that, an increase in the number of nitergic neurons in the paraventricular nucleus (PVN); at the origin of the HPA-axis, supraoptic nucleus (SON); regulating hemostasis impairment, and basolateral amygdala (BLA); center of fear and anxiety, after induction of acute restraint stress (ARS). In the present study, the effect of ARS upon these nitergic neurons was investigated in two categories of social ranks: dominant (Dom) and subordinate (Sub) subjects.

**Methods and Materials:** The tube test was used to determine the social hierarchy status of home-caged sibling male Wistar rats. Anxiety-like behavior in the open-field test (OFT) and elevated plus-maze (EPM) in Dom and Sub groups (n=7 each), were assessed before and one day after induction of ARS (1 hour). Immediately, after ARS, Dom and Sub (n=3 each) underwent NADPH-diaphorase histochemical technique. The total number of NADPH-positive neurons in PVN, SON, and BLA nuclei were counted in six sections/ animal.

**Results:** Before and one day after stress, Dom had significantly higher anxiety-like behaviors compared to Sub group, with a lower percentage of open arm time (\*) and number of entries (\*) in the EPM and center time (\*) in the OFT. ARS induced a significant increase in the density of neurons expressing NADPH-d in the PVN (\*), SON (\*\*), and BLA (\*\*), in both Dom and Sub group in comparison to their intact counterparts. Our data elicits significantly higher number of nitergic neurons in Dom, before and after stress in the PVN (\*\*, \*), SON (\*\*, \*), and BLA (\*\*\*, \*) compared to Sub group (\*= P<0.05, \*\*=P<0.01, \*\*\*=P<0.001).

**Conclusion:** Upon the present experimental results, NO may involve in heightening anxiety-like behavior as observed in Dom rats.

**Keywords:** Social hierarchy, Acute restraint stress, Anxiety, Nitric oxide, Social status, Histochemistry, Rat





## پتیدهای محافظت کننده عصبی: رویکردی جدید برای درمان سکنه مغزی ایسکمیک

دکتر حمید معدنچی<sup>۱\*</sup>

۱- استادیار زیست فناوری دارویی، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی سیستم عصبی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

حمید معدنچی: hamidmadanchi@yahoo.com

### چکیده

هدف: با افزایش طول عمر انسان، بروز بیماری‌های دژنراتیو مرتبط با افزایش سن نیز به سرعت در حال افزایش است، از جمله بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون، سرطان، سکنه، اسکروز جانبی آمیوتروفیک و پوکی استخوان. سکنه مغزی ایسکمیک همچنان یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی در جمعیت بزرگسال در سراسر جهان است. روش‌های دارویی مورد استفاده در حال حاضر برای درمان سکنه مغزی ایسکمیک به اندازه کافی مؤثر نیستند و نیازمند جستجوی ابزارها و رویکردهای جدید برای شناسایی اهداف درمانی و محافظ‌های عصبی بالقوه هستند. امروزه در توسعه داروهای محافظت کننده عصبی برای درمان سکنه مغزی، توجه ویژه‌ای به پتیدها می‌شود. پتیدها یک کلاس منحصر به فرد از ترکیبات دارویی با قدرت بالا، ویژگی شفاف، ایمنی‌زایی کم، زیست سازگاری، عملکرد خفیف و بدون عوارض جانبی هستند. امروزه، در توسعه داروهای محافظت کننده عصبی برای درمان سکنه مغزی، توجه ویژه‌ای به پتیدهایی می‌شود که در چندین زمینه کلیدی عمل می‌کنند: (۱) در مسدود کردن آبشار فرآیندهای پاتولوژیک ناشی از محدودیت جریان خون به بافت‌های مغز، (۲) در جلوگیری از نقض مکرر خون‌رسانی به مغز و عوارضی که سیر بیماری را تشدید می‌کند، و (۳) در بازیابی بافت عصبی و عملکرد مغز پس از ایسکمی. برخی از داروهای پتیدی می‌توانند به بازیابی عملکرد مغز پس از حوادث حاد عروق مغزی (سکنه مغزی) کمک کنند. یعنی، عمل پتیدی با هدف مسدود کردن آبشار فرآیندهای پاتولوژیک ناشی از کاهش جریان خون به بافت‌های مغز انجام می‌شود. گروه‌های مختلف پتیدها دارای پتانسیل درمانی در ایسکمی هستند. به عنوان مثال، پتیدهای مداخله‌گر کوچک (IPs) که تعاملات پروتئین-پروتئین (PPI) را مسدود می‌کنند مانند پتیدهای مصنوعی (SETQDTMKTGSSTNNNEEEKSR) R1-Pep و PP2A-Pep و پتیدهای غنی از آرژنین کاتیونی (CARPs) با ترکیبی از خواص محافظت کننده عصبی مختلف مانند پتیدهای پلی آرژنین R18D و R18، پتیدهای شاتل که نفوذپذیری محافظ‌های عصبی را از طریق سد خونی مغزی (BBB) تضمین می‌کنند مانند (H-Gly-Cys-Phe-OH tripeptide)، و پتیدهای مصنوعی که پتیدها و هورمون‌های تنظیم کننده طبیعی را تقلید می‌کنند مانند آدروپین مصنوعی، دینورفین A، پتید شبه گلوکاگون-۱، سماگلوتااید، لیراگلوتااید و سمکس. در این جا به برخی از مهم ترین ویژگی‌های پتیدهای محافظت کننده عصبی و مکانیسم اثر آن‌ها در پیش گیری و درمان سکنه مغزی اشاره می‌کنیم و برای هر یک از آن‌ها مثال می‌زنیم.

واژه‌های کلیدی: پتیدها، پتیدهای محافظ عصب، سکنه مغزی، پتیدهای شاتل، پتیدهای کاتیونی غنی از آرژنین، پتیدهای مداخله‌گر کوچک



# Neuroprotective Peptides: A New Approach to Treating Ischemic Stroke

Dr. Hamid Madanchi<sup>\*1</sup>

1- Assistant Professor (Ph.D) in Pharmaceutical Biotechnology, Nervous System Stem Cells Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Hamid Madanchi: hamidmadanchi@yahoo.com

**Introduction:** With an increase in human longevity, the incidence of degenerative diseases related to aging is also rapidly increasing, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cancer, stroke, amyotrophic lateral sclerosis, and osteoporosis. Ischemic stroke continues to be one of the leading causes of death and disability in the adult population worldwide. The currently used pharmacological methods for the treatment of ischemic stroke are not effective enough and require the search for new tools and approaches to identify therapeutic targets and potential neuroprotectors. Today, in the development of neuroprotective drugs for the treatment of stroke, special attention is paid to peptides. Peptides are a unique class of pharmaceutical compounds with high potency, clear specificity, low immunogenicity, biocompatibility, mild action, and no side effects. Today, in the development of neuroprotective drugs for the treatment of stroke, special attention is paid to peptides that act in several key areas: (1) in blocking the cascade of pathological processes caused by the restriction of blood flow to the brain tissues, (2) in preventing repeated violations of the blood supply to the brain and complications that aggravate the course of the disease, and (3) in restoring nerve tissue and brain function after ischemia. Some of the peptide drugs can contribute to the restoration of brain functions after acute cerebrovascular accidents (stroke). Namely, peptide action is aimed at blocking the cascade of pathological processes caused by a decrease in blood flow to the brain tissues. Different groups of peptides have therapeutic potential in ischemia. For example, small interfering peptides (IPs) that block protein-protein interactions (PPI) such as synthetic R1-Pep (SETQDTMKTGSSTNNNEEEKSR) and PP2A-Pep (FQFTQNQKKEDSKTSTSV) peptides, and cationic arginine-rich peptides (CARPs) with a combination of various neuroprotective properties such as polyarginine peptides R18D and R18, shuttle peptides that ensure the permeability of neuroprotectors through the blood-brain barrier (BBB) (H-Gly-Cys-Phe-OH tripeptide), and synthetic peptides that mimic natural regulatory peptides and hormones such as synthetic adropine, dynorphin A, Glucagon-Like Peptide-1, Semaglutide, Liraglutide, and Semax. Here we mention some of the most important features of neuroprotective peptides and their mechanism of action in the prevention and treatment of strokes and give examples for each of them.

**Keywords:** Peptides, Neuroprotective Peptides, stroke, shuttle peptides, cationic arginine-rich peptides, small interfering peptides



## رویکردهای نوین سلولی و مهندسی در درمان آسیب‌های نخاعی ناشی از تروما

سحر کیانی\*<sup>۱،۲</sup>

۱- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، تهران، ایران

۲- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه مغز و علوم شناختی، تهران، ایران

سحر کیانی: skiani2536@gmail.com

### چکیده

هدف: آسیب نخاعی شرایطی ویران‌گر است که می‌تواند منجر به تغییرات موقت یا دائمی در عملکرد حسی، حرکتی و خودمختار طناب نخاع و باعث ناتوانی و نقص عصبی شدید شود. درمان‌های فعلی دارویی و فیزیوتراپی ظرفیت بازسازی محدودی دارند. با این حال، درمان‌های جدید در زمینه علوم زیستی و پزشکی، شامل درمان دارویی، درمان ایمنی‌شناسی و سازه‌های مهندسی می‌توانند با درمان سلول بنیادی ترکیب شوند تا اثرات درمانی آن را افزایش دهند. سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) یکی از کاندیدهای قابل استفاده برای روش فعلی هستند. مهندسی بافت گزینه دیگر است که شامل سازه‌ها، سلول‌هایی با منشأ اتولوگ و عوامل رشد است. این گزینه توسعه‌ای امیدبخش در درمان آسیب‌های نخاعی است که هدف آن جایگزین کردن و بازسازی ساختار آناتومیکی و عملکردی نخاعی آسیب دیده است. مسیر پژوهش ما در طول پانزده سال گذشته نشان داد که سلول‌های بنیادی عصبی مستخرج از بافت مغز در درمان‌های مبتنی بر سلول استفاده می‌شوند و ترکیب این سلول‌ها با داربست‌های مهندسی شده باعث افزایش کارایی سلول درمانی خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: آسیب نخاعی، سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs)، مهندسی بافت



# Novel cellular and engineering approaches to the treatment of traumatic spinal cord injury

Sahar Kiani<sup>1,2\*</sup>

1- Department of Stem Cell and Developmental Biology, Cell Science Research Center, ROYAN Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran 193954644, Iran

2- Department of Brain and Cognitive Sciences, Cell Science Research Center, ROYAN Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran 193954644, Iran

Sahar Kiani: skiani2536@gmail.com

**Introduction:** Spinal cord injury (SCI) is a devastating condition that can lead to temporary or permanent changes to the cord's normal motor, sensory and autonomic function, resulting in calamitous neurological deficiency and disability. The current pharmacological and physiotherapy interventions have limited regenerative capacity. However, new biological therapies including pharmacological therapy, immunotherapy and engineered scaffolds can be combined with stem cell therapy to enhance its therapeutic effects. Neural stem cells (NSCs) one of the applicable candidates for current approach. Tissue engineering is another approach that integrates scaffolds, autologous cells, and growth factors. It is an encouraging development in the treatment of SCI which aims to replace and restore the anatomical and functional structure of the damaged spinal cord. The path of our research over fifteen years has shown that NSCs derived from endogenous sources were employed in cell-based therapies and combination of these cells with engineered scaffolds increased the cell therapy efficacy.

**Keywords:** Spinal cord injury (SCI), Neural stem cells (NSCs), Tissue engineering



## بررسی مقایسه‌ای تقویت سیناپسی در ناحیه CA1 در امتداد محور طولی هیپوکمپ در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی سالم و کیندل شده

مریم شریفی<sup>۱،۲</sup>، شهربانو عریان<sup>۱</sup>، علیرضا کمکی<sup>۳</sup>، جواد میرنجفی زاده<sup>۴</sup>، عبدالرحمن صریحی<sup>۳</sup>

۱- گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۳- گروه علوم اعصاب، دانشکده علوم و فناوری پیشرفته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۴- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

مریم شریفی: my.sharifi89@gmail.com

### چکیده

هدف: تحقیقات اخیر شواهد فزاینده‌ای ارائه می‌کند که نشان می‌دهد هیپوکمپ یک ساختار همگن نیست، بلکه از مدارهای عصبی متمایز تشکیل شده است که تغییرات طولی در خواص آناتومیکی و عملکردی خود نشان می‌دهند. بررسی انعطاف‌پذیری عصبی در شرایط عادی و بیماری، مانند صرع، در امتداد این محور ممکن است بینش مهمی در مورد مدارهای عصبی خاص تحت تأثیر تشنج ارائه دهد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیکی سیناپس نورون‌های هرمی شافر-CA1 در نواحی مختلف هیپوکمپ مورد بررسی قرار گرفت. مختصات طولی برای تعیین موقعیت سیناپس‌ها استفاده شد. برای ارزیابی انتقال پایه، منحنی‌های ورودی/خروجی تجزیه و تحلیل شده در حالی که شکل‌پذیری کوتاه‌مدت در پاسخ به تحریک پالس زوجی در سه بازه بین پالسی (۲۰، ۸۰ و ۱۶۰ میلی‌ثانیه) اندازه‌گیری شد. پتانسیل طولانی مدت نیز با استفاده از تحریک انفجاری اولیه (PBS) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که در موش‌های سالم و دریافت‌کننده PTZ تفاوت‌هایی در انتقال سیناپسی پایه بین نواحی پشتی و شکمی هیپوکمپ مشاهده می‌شود. در گروه‌های سالم، نسبت پالس زوجی (PPR)، کاهش سیستماتیک از قسمت پشتی به سمت قسمت شکمی هیپوکمپ نشان داد و هم‌چنین تقویت طولانی‌مدت (LTP) در هیپوکمپ پشتی قوی‌تر بود و به تدریج در هیپوکمپ شکمی کاهش یافت. در موش‌های کیندل شده در هر سه ناحیه هیپوکمپ اختلالاتی در زمینه تسهیل سیناپسی کوتاه‌مدت و تقویت بلندمدت به وجود آمد، اما تفاوت قابل توجهی بین این گروه‌ها با هم مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: بر این اساس، تشنج، تفاوت منطقه‌ای بین سه قسمت هیپوکمپ را از بین می‌برد و در نتیجه فعالیت الکتروفیزیولوژیکی مشابهی را در هر سه ناحیه در حیوانات کیندل شده ایجاد می‌کند.

واژه‌های کلیدی: پتانسیل‌های میدانی، تشنج، PTZ کیندلینگ، هیپوکمپ



# Comparative Investigation of Synaptic Potentiation in CA1 Region along the Longitudinal Axis of the Hippocampus in Normal and Kindled Rats

Maryam Sharifi<sup>1,2</sup> M.Sc, Shahrbanoo Oryan<sup>1</sup> Ph.D, Alireza Komaki<sup>2,3</sup> Ph.D, Javad Mirnajafi-Zadeh<sup>4</sup> Ph.D, Abdolrahman Sarihi<sup>2,3</sup> Ph.D

1- Department of Animal Biology, Faculty of Biological Science, Kharazmi University, Tehran, Iran

2- Neurophysiology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3- Department of Neuroscience, School of Sciences and Advanced Technology in Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

4- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Maryam Sharifi: my.sharifi89@gmail.com

**Introduction:** Recent research has provided mounting evidence that the hippocampus is not a homogenous structure but instead consists of distinct neural circuits that exhibit longitudinal variation in their anatomical and functional properties. Investigating neuronal plasticity under both normal and disease conditions, such as epilepsy, along this axis of the hippocampus, may offer critical insights into the specific neural circuits affected by seizures.

**Methods and Materials:** In this study, we investigated the electrophysiological properties of Schaffer collateral-CA1 pyramidal neuron synapses in different dorso-ventral regions of the hippocampus. Longitudinal coordinates were used to define the position of the synapses. To assess basal transmission, we analyzed input/output curves, while short-term plasticity was measured by recording field excitatory postsynaptic potentials (fEPSPs) in response to paired-pulse stimulation at three different inter-pulse intervals (20 ms, 80 ms, and 160 ms). Long-term plasticity was evaluated using primed burst stimulation (PBS), which induced changes in synaptic strength.

**Results:** We found that both control and PTZ-kindled rats displayed differences in basal synaptic strength between the dorsal and ventral hippocampus. Additionally, in control groups, the paired-pulse ratio (PPR) showed a systematic reduction from the dorsal to the ventral hippocampus, as well as long-term potentiation (LTP) was most pronounced in the dorsal hippocampus and decreased gradually in the intermediate and ventral regions of the hippocampus. Interestingly, PTZ-kindled rats exhibited impairments in both short-term facilitation and long-term potentiation across all three hippocampal regions, with no significant difference in synaptic plasticity between them.

**Conclusion:** Our results suggest that seizures eliminate the regional difference between the dorsal, intermediate, and ventral parts of the hippocampus, resulting in similar electrophysiological activity in three regions in kindled animals.

**Keywords:** Field potentials, Seizure, PTZ kindling, Hippocampus



## تأثیر عصاره دارچین بر بیان ژن‌های گلوکز ترانسپورتر ۱ و ۳ در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ با اختلالات شناختی ناشی از تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین

الهام سجادی (دانشجوی دکتری)\*<sup>۱</sup>، جواد ساجدیان فرد (دانشیار)<sup>۱</sup> و سعید حسین زاده (استاد)<sup>۲</sup>

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۲- گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

الهام سجادی: e.sajadi90@gmail.com

### چکیده

هدف: بیماری آلزایمر، پنجمین عامل مرگ و میر در افراد بالای ۶۵ سال است و تاکنون درمان قطعی نداشته است. به نظر می‌رسد که ترکیبات فعال بیولوژیک عصاره دارچین دارای پتانسیل پیش‌گیری و درمانی برای بیماری‌های عصبی هستند. هدف از این مطالعه بررسی اثر مصرف خوراکی عصاره دارچین بر بیان ژن‌های گلوکز ترانسپورتر ۱ و ۳ در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مدل آلزایمری بود.

مواد و روش‌ها: بیست و هشت موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ نژاد اسپراگ داوولی (۲۰±۲۸۰ گرم) به چهار گروه هفت‌تایی شاهد، دارچین (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۴ روز)، استرپتوزوتوسین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل بطن مغزی، ۱۰ میکرولیتر) و استرپتوزوتوسین همراه با دارچین تقسیم شدند. سطح بیان mRNA گلوکز ترانسپورتر با روش Real time-PCR ارزیابی شد. داده‌های به دست آمده در هر مرحله در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در تمامی موارد، سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  برای مقایسه داده‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بیان ژن گلوکز ترانسپورتر ۱ و ۳ در گروه استرپتوزوتوسین نسبت به شاهد و دارچین افزایش یافته است، در حالی که مصرف دارچین خوراکی بیان ژن را بهبود می‌بخشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به این داده‌ها به نظر می‌رسد که عصاره دارچین (به صورت خوراکی) بیان ژن در مدل آلزایمری ایجاد شده به وسیله استرپتوزوتوسین را تعدیل می‌کند و ممکن است اثرات بهبود دهنده‌ای بر پیشرفت بیماری آلزایمر داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، Cinnamomum cassia، استرپتوزوتوسین، گلوکز ترانسپورتر، بیان ژن



# Effect of cinnamon extract on gene expression of GLUT1 and 3 in male adult rats with cognitive impairment induced by intracerebroventricular injection of streptozotocin

Elham Sajadi (Ph.D. student)\*<sup>1</sup>, Javad Sajedianfard (Associate Professor)<sup>1</sup>, Saeid Hosseinzadeh (Professor)<sup>2</sup>

1- Department of Basic Science, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

2- Department of Hygiene and Public Health, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

Elham Sajadi: e.sajadi90@gmail.com

**Introduction:** Alzheimer's disease is the fifth leading cause of death for people over 65 years old and has no definitive treatment until now. The biologically active compounds of cinnamon extract have been shown to have preventive and therapeutic potential for neurological diseases. The goal of this study was to investigate the effect of oral administration of *Cinnamomum cassia* extract on GLUT 1 and 3 gene expression in the (AD) rat model.

**Materials and Methods:** Twenty-eight adult male Sprague-Dawley rats (280±20g) were divided into four groups (n=7), control, cinnamon (200 mg/kg for 14 days), STZ (4 mg/kg, i.c.v., 10µL) and STZ+cinnamon. The level of GLUTs mRNA expression was assessed by the Real time-PCR method. The obtained data in each step were analyzed in SPSS software ver 23. In all cases, a significance level of P <0.05 was considered to compare the data.

**Results:** GLUT1 and 3 gene expression in the STZ group were increased compared to control and cinnamon, while consumption of oral cinnamon modulated the gene expression.

**Conclusion:** It seems that cinnamon extract (orally) modulated the gene expression of the STZ-icv AD model and may have ameliorating effects in the progression of Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease, *Cinnamomum cassia*, Streptozotocin, GLUT, Gene expression





## تأثیر انسولین بر یادگیری و حافظه فضایی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ مبتلا به اختلال شناختی ناشی از تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین

الهام سجادی (دانشجوی دکتری)\*، جواد ساجدیان فرد (دانشیار)<sup>۱</sup>، مهناز طاهریان فرد (استاد)<sup>۱</sup>

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

الهام سجادی: e.sajadi90@gmail.com

### چکیده

هدف: بیماری آلزایمر (AD) یک بیماری شایع سیستم عصبی مرکزی است که تاکنون درمان قطعی نداشته است. از آنجایی که کاهش سیگنال‌دهی انسولین در هیپوکامپ منجر به اختلال حافظه می‌شود، احتمالاً مقاومت به انسولین با بیماری آلزایمر (AD) مرتبط است. هدف از این مطالعه بررسی اثر تزریق داخل بطن مغزی انسولین در مدل موش بزرگ آزمایشگاهی آلزایمری بود. مواد و روش‌ها: بیست و هشت موش نر بالغ نژاد اسپراگ داوولی (۲۸۰±۲۰ گرم) به چهار گروه ۷ تایی کنترل، انسولین ۵ میلی‌واحد ۰/۵ میکرولیتر (داخل بطن مغزی برای ۱۴ روز)، استرپتوزوتوسین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل بطن مغزی، ۱۰ میکرولیتر) و استرپتوزوتوسین همراه با انسولین تقسیم شدند. یادگیری و حافظه فضایی در موش‌ها توسط آزمون ماز آبی موریس (MWM) ارزیابی شد. داده‌های به دست آمده در هر مرحله در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در تمامی موارد، سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  برای مقایسه داده‌ها در نظر گرفته شد. یافته‌ها: عملکرد حیوانات در گروه استرپتوزوتوسین در مقایسه با کنترل و انسولین کاهش یافت، در حالی که تجویز انسولین به صورت داخل بطن مغزی، عملکرد حیوانات را در تست ماز آبی موریس بهبود داد. نتیجه‌گیری: با توجه به این داده‌ها، به نظر می‌رسد انسولین به صورت داخل بطن مغزی، عملکرد مغزی را در مدل آلزایمری استرپتوزوتوسین بهبود داده و ممکن است اثرات درمانی در برابر بیماری آلزایمر داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، انسولین، استرپتوزوتوسین، حافظه فضایی، MWM



# Effect of insulin on learning and spatial memory in male adult rats with cognitive impairment induced by intracerebroventricular injection of streptozotocin

Elham Sajadi (Ph.D. student)\*<sup>1</sup>, Javad Sajedianfard (Associate Professor)<sup>1</sup>, Mahnaz Taherianfard (Professor)<sup>1</sup>  
1- Department of Basic Science, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

Elham Sajadi: e.sajadi90@gmail.com

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is a prevalent central nervous system disease with no definitive treatment. Since the diminished hippocampal insulin signaling leads to memory impairment, probably insulin resistance is linked with Alzheimer's disease (AD). The goal of this study was to investigate the effect of intracerebroventricular administration of insulin in the AD rat model.

**Methods and Materials:** Twenty-eight adult male Sprague-Dawley rats (280±20g) were divided into four groups (n=7), control, insulin 5 mIU/5µL (icv for 14 days), STZ (4 mg/kg, i.c.v., 10µL) and STZ+insulin. Learning and spatial memory of rats evaluated by Morris water maze. The obtained data in each step were analyzed in SPSS software ver 23. In all cases, a significance level of P <0.05 was considered to compare the data.

**Results:** The performance of animals in the STZ group was decreased compared to control and insulin, while consumption of icv insulin improves the performance of animals in the MWM test.

**Conclusion:** According to these data, it seems that insulin (icv) improves the function of the STZ-icv AD model and maybe has therapeutic effects against the AD progression.

**Keywords:** Alzheimer Diseases, Insulin, Streptozotocin, Spatial memory, MWM



## تری متیل تین کلراید به عنوان سم اعصاب، بیماری آلزایمر را در مطالعات نورودژنراتیو القا می کند

سمیرا ملک زاده (دکتری تخصصی)<sup>۱\*</sup>، فرزانه کتابچی (دانشیار)<sup>۲</sup>، نرگس کربلایی (دانشیار)<sup>۲</sup>، پروین بابایی (دانشیار)<sup>۳</sup>

۱- گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

سمیرا ملک زاده: samira\_malekzade@yahoo.com

### چکیده

هدف: تری متیل تین کلراید، یک سم عصبی قوی است که باعث اختلالات شناختی، تغییرات رفتاری و تخریب عصبی در سیستم لیمبیک، قشر مغز و هیپوکامپ می شود. هم چنین این ماده باعث نقص یادگیری و حافظه در مدل های حیوانی می شود. تری متیل تین، بیان پرسینیلین ۱ را تغییر می دهد، پروتئین پیش ساز آمیلوئید که نقشی کلیدی در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر دارد و در مدل تجربی بیماری آلزایمر باعث زوال عقل می شود.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۴۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۲۲۰ گرم، به طور تصادفی به پنج گروه شامل کنترل، شم و تری متیل تین ۱،۲،۳ در سه دوز (۱۵، ۱۲، ۸ میلی گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. تغییرات رفتاری و دژنراسیون هیپوکامپ سه هفته پس از تزریق تری متیل تین بررسی شد. داده ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و آنالیز توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: تغییرات رفتاری متعددی بلافاصله پس از تزریق تری متیل تین رخ داد که شامل بی حسی، فلج موقت خفیف در یک پا و گوشه گیری بود. پس از چند روز رفتار پر خاشگری بارز بود به نحوی که حیوانات روی اندام عقبی خود ایستاده و با حرکات سریع دست به طرف مقابل حمله می کردند. این امر گاهاً منجر به صدمات و خونریزی جزئی می شد. پس از دو هفته، کاهش اشتها و ناتوانی در یافتن غذا مشاهده شد که متعاقب آن کاهش وزن حیوان رخ می داد. مشاهده تمام علائم در دوزهای بالا مشهود بود (۱۲ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم). در مطالعه میکروسکوپی پارامترهای بافت شناسی، از بین رفتن سلول های عصبی در دوز ۱۲ و ۱۵ به طور قابل توجهی افزایش یافته بود ( $P \leq 0.01$ ).

نتیجه گیری: تری متیل تین به صورت وابسته به دوز باعث مسمومیت عصبی، از بین رفتن نورون، اختلال یادگیری و حافظه می شود. تکرار دوز تزریقی در روز سوم به بهبود مدل سازی بیماری آلزایمر در موش بزرگ آزمایشگاهی کمک می کند. از تری متیل تین برای درک بهتر مکانیسم بیماری آلزایمر و درمان آن استفاده می شود.

واژه های کلیدی: تری متیل تین، بیماری آلزایمر، نقص حافظه، مدل حیوانی



## Trimethyltin chloride as a neurotoxin induces Alzheimer's disease in neurodegenerative studies.

Samira Malekzadeh (Ph.D)\*<sup>1</sup>, Farzaneh Ketabchi (Associated professor)<sup>2</sup>, Narges Karbalaei (Associated professor)<sup>2</sup>, Parvin Babaei (Professor)<sup>3</sup>

1- Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

2- Department of Physiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Samira Malekzadeh: samira\_malekzade@yahoo.com

**Introduction:** Trimethyltin (TMT) is a potent neurotoxicant that causes cognitive impairment, behavioral changes, and neurodegeneration in the limbic system, cerebral cortex and hippocampus. It causes learning and memory deficits in animal models. TMT alters the expression of presenilin 1, an amyloid precursor protein (APP) that play a key role in the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD) and induces dementia in experimental AD model .

**Methods and Materials:** In this study, 40 male Wistar rats weighing  $220 \pm 20$  gr with available food and water ad libitum condition, were randomly divided into five groups including; Control, Sham and three dosages of TMT 1,2,3 (8, 12, 15 mg/kg). Behavioral changes and hippocampal degeneration were assessed three weeks after TMT injection. The data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey analysis with SPSS (Chicago, IL, USA) software.

**Results:** Several behavioral changes occurred immediately after TMT injection, including numbness, mild temporary transient paralysis in one leg, and withdrawal. After a few days, the aggressive behavior was evident in such a way that they stand on their hind limbs and attack the other party with quick hand movement, which led to minor injuries and bleeding. After two weeks, loss of appetite and inability to find food was observed, which led to severe weight loss. Note that all these symptoms are more pronounced at the higher dose (12, 15 mg/kg). In the microscopic study of histological parameters, the loss of neural cells significantly increased at a dose of 12 and 15 mg/kg ( $P \leq 0.001$ ).

**Conclusions:** TMT in a dose-dependent manner causes neurotoxicity, neuronal loss, learning and memory impairment. Repeating the injection dose on the third day helps to improve Alzheimer's disease modeling in large laboratory rat. TMT is used to better understand the mechanism of AD and AD treatment in scientific research.

**Keywords:** Trimethyltin, Alzheimer's disease, Dementia, Animal model



## تشعشعات یونیزان کم، تکثیر سلول‌های بنیادی را بهبود بخشد

سمیرا ملک زاده (دکتری تخصصی)<sup>۱\*</sup>، سودابه شهید ثالث (دانشیار)<sup>۲</sup>، محمد امین عدالت منش (دانشیار)<sup>۱</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۲- دانشیار انکولوژی پرتوشناسی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سمیرا ملک زاده: samira\_malekzade@yahoo.com

### چکیده

درمان با سلول‌های بنیادی در بسیاری از شاخه‌های پزشکی، صنعت دارو و پزشکی بازساختی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اشعه ایکس و سطوح بالای تابش باعث ایجاد آپوپتوز، تولید گونه‌های اکسیژن فعال و استرس ژنوتوکسیک مانند شکستگی‌های دو رشته‌ای در دی‌اکسی‌ریبونوکلئیک می‌شود. اگرچه، تشعشعات یونیزان کم (کمتر از یک Gray) تمایز سلول‌های بنیادی و ترمیم دی‌اکسی‌ریبونوکلئیک را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، تابش با سطح پائین به سلول‌های بنیادی مزانشیمی چربی، بیان Stat3 را افزایش و بیان g-H2AX و RAD51 را در ۲۴ ساعت پس از تابش کاهش داد. به دلیل حساسیت بافتی در برابر تشعشع، بیماران در معرض حتی دوز کم، به‌ویژه سلول‌های بنیادی خون‌ساز و سیستم خونی، به یکی از اولویت‌های شبکه تحقیقاتی اروپایی تبدیل شده است. علاوه بر این، تابش با دوز پائین به‌ویژه در روده و مغز باعث افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال، سوپراکسید دیسموتاز ۲ و فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای کاپا- زنجیره سبک- تقویت کننده سلول‌های بتا فعال شده است. سلول‌های بنیادی دارای ظرفیت چند توانی برای تمایز سلول‌ها هستند و به سمت سلول‌های میزبان مهاجرت می‌کنند. درمان طولانی مدت با سلول‌های بنیادی می‌تواند در آسیب خفیف مغز موثر باشد. به نحوی که تزریق سلول‌های بنیادی به مایع مغزی نخاعی به‌طور قابل توجهی باعث افزایش انعطاف پذیری سیناپسی، بهبود حافظه فضایی و کاهش آپوپتوز در ناحیه شاخ آمون ۱ هیپوکامپ می‌شود. مدارک نشان می‌دهد تقویت تمایز سلول‌های بنیادی با اشعه ابزاری قوی برای مهندسی سلول‌های بنیادی است. تابش مستقیم اشعه عوارض جانبی بیش از حدی دارد. تعیین دوز مناسب اشعه باعث تحریک حداکثر تمایز سلول‌های بنیادی و کاهش شدید اثرات ژنوتوکسیک می‌شود. اشعه یونیزان سال‌هاست به‌عنوان ابزاری قوی در درمان سرطان کاربرد دارد. پرتودهی به سلول‌های بنیادی، در مقایسه با تابش مستقیم، می‌تواند اثرات نامطلوب کمتری ایجاد کند.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های بنیادی، اشعه، مایع مغزی نخاعی، آپوپتوز



## Low ionizing radiation improved proliferation of stem cells

Samira Malekzadeh\*<sup>1</sup>, Soudabeh Shahid Sales<sup>2</sup>, Mohammad Amin Edalatmanesh<sup>1</sup>

1- Ph.D of Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

2- Associate Professor of Radiation Oncology, Cancer Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Samira Malekzadeh: samira\_malekzade@yahoo.com

Stem cell therapy used in many branch of medicine, drug industry and regenerative medicine. X-ray and high level of radiation induces apoptosis, reactive oxygen species (ROS) production, and genotoxic stress like double-strand breaks (DSBs) in deoxyribonucleic (DNA). Although, low ionizing radiation (IR; about less than 1 Gray) increased the differentiation of stem cells repair DSBs in DNA. In addition, low level radiation to adipose mesenchymal stem cells (ADSCs) increased Stat3 expression and decreased g-H2AX and Rad51 at 24 hours after radiation. Due to tissue sensitivity against radiation, even low dose in patients, especially the blood system and hematopoietic stem cells, it has become a European Research Network priority. Furthermore, low dose radiation especially in gut and brain increased ROS, superoxide dismutase 2 (SOD2), and activation of nuclear factor kappa-light chain- enhancer of activated B cells (NFkB). Stem cell have multipotent capacity to differentiation cells and migrated into host cells. The long term therapy of stem cell could effective in mild brain injury. Injection of stem cells into the cerebrospinal fluid (CSF) significantly decrease the number of hippocampus dark neurons, enhanced synaptic plasticity, improved the spatial memory, and decreased apoptosis in the CA1 region hippocampus. Evidence shows that enhancing stem cell differentiation with radiation is a powerful tool for stem cell engineering. Direct radiation has too many side effects. Determining the appropriate dose of radiation stimulates the maximum differentiation of stem cells and greatly reduces the genotoxic effects. Ionizing radiation has been used as a powerful tool in cancer treatment for years. Irradiation to stem cells, against direct radiation, can reduce its adverse effects.

**Keywords:** Stem cell, radiation, cerebrospinal fluid, apoptosis



## آیا دوز مکمل روزانه ۱ میلی گرم اسید فولیک می تواند در بیماران سرپایی مبتلا به افسردگی، از شدت بیماری بکاهد؟

مینا اسلامبولچیلار<sup>۱</sup>، معصومه مروتی<sup>۲</sup>، یوسف مرسلی<sup>۳</sup>، سعید رضایی<sup>۴</sup>، عبدالرضا اسماعیل زاده<sup>۵</sup>

۱- استادیار، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران

۲- داروساز، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، ایران

۳- استادیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، ایران

۴- دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، ایران

۵- دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، ایران

مینا اسلامبولچیلار: islambulchilar.mina@gmail.com

### چکیده

هدف: سطح پایین فولات سرم با شیوع بیشتر اختلالات افسردگی مرتبط است. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تجویز روزانه ۱ میلی گرم اسید فولیک بر شدت علائم افسردگی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده است که در سازمان ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT20180115038373N1) ثبت شده است. این مطالعه در کلینیک هفت تیر زنجان، ایران انجام شد. بیست و چهار بیمار سرپایی مبتلا به افسردگی ماژور (با نمره پرسش‌نامه افسردگی بک (BDI) بالاتر از ۱۵ و با نمره مقیاس درجه‌بندی افسردگی همیلتون (HDRS) بالاتر از ۱۰ در هنگام ورود به مطالعه) به‌طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. هر دو گروه سیتالوپرام (۲۰ میلی گرم در روز) را به‌عنوان درمان استاندارد دریافت کردند. گروه مداخله مکمل اسید فولیک (۱ میلی گرم در روز) را نیز دریافت کردند. سطوح فولات سرم، امتیاز BDI و HDRS اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری‌ها قبل از شروع مطالعه و در روزهای ۴۵ و ۹۰ پیگیری انجام شد.

یافته‌ها: سطح سرمی فولات در گروه مداخله افزایش یافت. نمرات HDRS و BDI در هر دو گروه پس از ۹۰ روز پیگیری به‌طور قابل توجهی کاهش یافت. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه در کاهش نمره افسردگی وجود نداشت. در گروه مداخله، کاهش نمره HDRS با افزایش سطح فولات سرم رابطه منفی داشت. نتیجه‌گیری: استفاده از اسید فولیک ۱ میلی گرم در روز در کاهش علائم افسردگی در بیماران مبتلا به افسردگی ماژور مؤثر نبود.

واژه‌های کلیدی: فولات، اختلالات افسردگی، سیتالوپرام، مکمل، سطح سرمی فولات



## Could one-milligram daily folic acid supplementation change the intensity of the disorder in outpatients with depression who use citalopram?

Mina Islambulchilar<sup>1</sup>, Masume Morovati<sup>2</sup>, Yousef Morsali<sup>3</sup>, Saeed Rezaee<sup>4</sup>, Abdolreza Esmailzadeh<sup>5</sup>

1- Assistant Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

2- Pharm D., Student Research Committee, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

3- Assistant Professor, Department of Psychiatry, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

4- Associated professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

5- Associated professor, Immunology Department, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

Mina Islambulchilar: islambulchilar.mina@gmail.com

**Introduction:** Low serum folate level was related to the higher prevalence of depressive disorders. This study aimed to assess the effect of folic acid (1mg/day) on the intensity of depression symptoms.

**Methods and Materials:** This randomized-controlled clinical trial was registered to the Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT20180115038373N1). The study was conducted at the Zanjan Haft-Tir Clinic, Zanjan, Iran. Twenty-four outpatients with major depression (a Beck Depression Inventory (BDI) score higher than 15 and a Hamilton depression rating scale (HDRS) score higher than 10 at enrolment) were randomly assigned to two groups. Both groups received citalopram (20mg/day) as their standard treatment. The intervention group received folic acid supplements (1mg/daily). The folate levels of serum, BDI, and HDRS scores were measured. The measurements were conducted before the intervention and in 45 and 90 days of follow-ups.

**Results:** The serum level of folate was increased for the intervention group. The HDRS and BDI Scores were reduced significantly in both groups after 90 days of follow-up. There were no significant differences between the two study groups in the reduction of depression scores. In the intervention group, the decrease in HDRS score was negatively correlated to the increase in serum folate level.

**Conclusion:** The use of 1mg/d folic acid was not significantly effective in the reduction of depression symptoms in patients with major depression.

**Keywords:** Folate, Depressive disorder, Citalopram, Supplement, Blood Folate Level





## ارزیابی تأثیرات پیشگیرانه عسل منطقه سیه‌رود (تبریز) و کتوتیفن بر دردهای نوروپاتیک حاصل از وین کریستین در موش سوری

مینا اسلامبولچیلار<sup>۱</sup> (M.D, Ph.D)، مسلم نجفی<sup>۱</sup> (Pharm.D, Ph.D)، بهلول حبیبی اصل<sup>۱</sup> (Pharm.D, Ph.D)، حسین سرخانی<sup>۲</sup> (Pharm.D)

۱- گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

مینا اسلامبولچیلار: islambulchilar.mina@gmail.com

### چکیده

هدف: مکانیسم‌های مختلفی در نوروپاتی وینکریستین مطرح هستند (فعال شدن استرس اکسیداتیو، التهاب و...). عسل با داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی و کتوتیفن با داشتن خاصیت ضدالتهابی باعث بهبود عملکرد سیستم عصبی می‌شوند. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر پیش‌گیرانه عسل و کتوتیفن بر دردهای نوروپاتی ناشی از وین کریستین در موش سوری بود.

مواد و روش‌ها: ۸۱ سر موش سوری نر در محدوده‌ی وزنی ۲۵-۳۵ گرم به‌طور تصادفی در ۹ گروه ۹ تایی (سالمین، وینکریستین، عسل، تزریق IP با دوز ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم؛ کتوتیفن، تزریق IP با دوز ۲، ۴ و ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم؛ عسل و کتوتیفن هم‌زمان، تزریق IP دوزهای ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم عسل و ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم کتوتیفن) تقسیم شده و به‌مدت ۲۵ روز، تحت رژیم‌های درمانی قرار گرفتند. دوزهای مختلف عسل و کتوتیفن سه روز قبل از تجویز وین کریستین تزریق شدند و در روز چهارم تجویز وین کریستین (IP، ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) به‌صورت تک دوز صورت گرفت. در ادامه ۳ روز تزریق عسل و کتوتیفن و ۳ روز استراحت در نظر گرفته شد. روز بعد تست‌های پللیت انجام گرفت. این روند ۳ بار تکرار شد. در پایان روز ۲۵ ام خون‌گیری جهت انجام تست‌های MDA و TAC انجام گرفت

یافته‌ها: نتایج حاکی از تأثیر معنی‌دار دوزهای مختلف عسل و کتوتیفن در پیش‌گیری از افزایش حساسیت به درد ناشی از وینکریستین بود. گروه توأم نسبت به دوزهای مشابه، فاقد تأثیر معنی‌دار بود. تجویز عسل ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و کتوتیفن ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم، توانست سطح TAC را به‌طور معنی‌داری افزایش دهد. تجویز عسل ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و کتوتیفن ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم سطح MDA را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد. در تجویز توأم عسل با کتوتیفن تغییر معنی‌دار هر دو بیومارکر را شاهد بودیم.

نتیجه‌گیری: عسل و کتوتیفن به تنهایی و توأم در پیش‌گیری از افزایش حساسیت به درد ناشی از وینکریستین مؤثر بودند ولی مکانیسم کاهش نوروپاتی را نمی‌توان به سرکوب استرس اکسیداتیو نسبت داد.

واژه‌های کلیدی: وین کریستین، نوروپاتی، عسل، کتوتیفن، استرس اکسیداتیو



## Evaluation of preventive effects of honey from Siehroud region (Tabriz) and ketotifen on neuropathic pain caused by vincristine in mice

Mina Islambulchilar<sup>1</sup>(M.D, Ph.D), Moslem Najafi<sup>1</sup> (Pharm.D, Ph.D), Bohoul Habibi Asl<sup>1</sup> (Pharm.D, Ph.D), Hosein Sarkhani<sup>2</sup> (Pharm.D)

1- Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

2- Student Research Committee of Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Mina Islambulchilar: islambulchilar.mina@gmail.com

**Introduction:** Various mechanisms are involved in vincristine neuropathy (including activation of oxidative stress, inflammation, etc.). Honey's antioxidant-rich composition and ketotifen's anti-inflammatory effects could potentially improve the performance of the nervous system. This study sought to explore the potential of honey and ketotifen to prevent neuropathic pain induced by vincristine in mice.

**Materials and methods:** Eighty-one male mice, weighing between 25 and 35 grams, were randomly divided into nine groups (saline, vincristine, honey 5, 10, 20 mg/kg, IP; ketotifen 2, 4, 8 mg/kg, IP; and honey 5mg/kg plus ketotifen 2mg/kg, IP) and treated for 25 days. Different doses of honey and ketotifen were injected three days before the vincristine. On the fourth day, vincristine (1 mg/kg, IP) was injected. Then the honey and ketotifen treatment was continued for 3 days. After that, animals have 3 days for rest. The next day, hot plate test performed. This 7-day cycle was repeated 3 times for all groups. On day 25, blood samples were collected for MDA and TAC estimation.

**Result:** The results indicated a significant protective effect of different doses of honey and ketotifen on vincristine-induced neuropathic pain. Treatment with both honey and ketotifen didn't have a significant protective effect. Also, treatment with honey (5mg/kg, IP) and ketotifen (8mg/kg, IP) could significantly increase the TAC level. Additionally, treatment with honey (20mg/kg, IP) and ketotifen (2mg/kg, IP) together, could significantly decrease the MDA levels. Interestingly, treatment with both honey and ketotifen significantly changed both biomarkers levels.

**Conclusion:** Honey and ketotifen alone and together were effective in preventing vincristine-induced neuropathic pain, but the mechanism could not be completely attributed to the suppression of oxidative stress.

**Keywords:** Vincristine, Neuropathy, Honey, Ketotifen, Oxidative stress



## بررسی تأثیر نسفاتین-۱ بر عملکرد قلبی، در نارسایی قلبی القا شده توسط ایزوپروترونول در موش بزرگ آزمایشگاهی نر

مهدی صابری پیروز (M.D)<sup>۱\*</sup>، کامران رخششان (Ph.D)<sup>۲</sup>، یاسر عزیزی (Ph.D)<sup>۳</sup>

۱- مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

مهدی صابری پیروز: mahdisaberi.md@gmail.com

### چکیده

هدف: نارسایی قلبی به دنبال آسیب‌های ایسکمیک، از طریق کاهش برون‌ده قلبی باعث کاهش خون‌رسانی به سایر ارگان‌ها و القا آسیب به آن‌ها می‌شود. نسفاتین-۱، پپتید آدیپوکرینی و دارای خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی در مغز بوده که ممکن است با مکانیزم‌های مشابه، در قلب نیز بتواند آسیب‌های ناشی از بیماری نارسایی قلبی را کاهش دهد.

مواد و روش‌ها: ۳۶ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر در ۳ گروه کنترل (CTL)، نارسایی قلبی (HF) و نارسایی قلبی + نسفاتین-۱ (HF+Nesf-1) تقسیم شدند. نارسایی قلبی با تزریق زیرپوستی ۱۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایزوپروترونول در چهار روز متوالی صورت گرفت. ۲۸ روز پس از آخرین تزریق، نسفاتین-۱ (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ip) به مدت ۵ روز به موش‌ها تزریق شد. نسبت وزن قلب به وزن بدن، میزان EF و FS به‌عنوان شاخص عملکردی قلب (اکوکاردیوگرافی)، میزان فیبروز قلبی (رنگ آمیزی ماسون تری کروم)، تغییرات بافت شناختی (رنگ آمیزی H&E) و میزان سرمی cTnI (الایزا) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: عملکرد قلبی (%EF, %FS) در موش‌های HF در مقایسه با گروه CTL کاهش معنی‌داری نشان داد ( $P < 0.001$ ). درمان با نسفاتین-۱ باعث افزایش این شاخص‌ها در مقایسه با گروه HF گردید ( $P < 0.05$ ). سطح سرمی cTnI در موش‌های گروه HF از گروه کنترل به میزان قابل توجهی بالاتر بود ( $P < 0.01$ ) و این میزان در گروه HF+Nesf-1 کاهش مشهودی داشت ( $P < 0.05$ ). میزان بافت فیبروزی قلبی در گروه HF از موش‌های سالم به‌صورت معنی‌داری بیشتر بود ( $P < 0.001$ )، و در گروه HF+Nesf-1، تجمع فیبرهای کلاژنی به‌طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه HF کاهش یافت ( $P < 0.05$ ). تغییرات تخریبی بافتی در گروه HF+Nesf-1 در مقایسه با گروه HF به وضوح کاهش یافته بود.

نتیجه‌گیری: نسفاتین-۱ با بهبود تغییرات مخرب بافتی، کاهش فیبروز قلبی و افزایش قدرت انقباضی بطن چپ دارای اثرات محافظت قلبی می‌باشد و می‌تواند باعث کاهش آسیب ناشی از ایزوپروترونول شود.

واژه‌های کلیدی: نارسایی قلبی، نسفاتین-۱، عملکرد قلبی، ایزوپروترونول



## Evaluating Effect of Nesfatin-1 on cardiac function in heart failure induced by Isoproterenol in male Wistar rat.

Mahdi Saberi Pirouz M.D.<sup>1\*</sup>, Kamran Rakhshan Ph.D.<sup>2</sup>, Yaser Azizi Ph.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>-Electrophysiology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>-Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup>- Department of Physiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mahdi Saberi Pirouz: mahdisaberi.md@gmail.com

**Introduction:** Heart failure following ischemic injuries, by reducing cardiac output, reduces blood supply to other organs and induces damage to them. Nesfatin-1, as an adipocrine peptide, with antioxidant and anti-inflammatory effects in brain tissue might also reduce cardiac injuries in heart failure.

**Methods and Materials:** 36 male Wistar rats were divided into 3 groups of control (CTR), nesfatin-1 (Nesf-1), heart failure (HF) and heart failure+nesfatin-1 (HF+Nesf-1). Heart failure was induced by subcutaneous injection of 130 mg/kg isoproterenol in four consecutive days. 28 days after the last injection, Nesfatin-1 (10 mg/kg, ip) was injected into the subjects for 5 days. Heart weight to body weight ratio, Ejection Fraction (EF) and Fractional shortening (FS) as heart functional indices (by echocardiography), cardiac fibrosis (Masson trichrome staining), histological changes (H&E staining) and serum cTnI (ELISA) were evaluated.

**Results:** Cardiac function in HF group showed a significant decrease compared to CTL group ( $P<0.001$ ). Treatment with nesfatin-1 increased these indices compared to HF group ( $P<0.05$ ). The serum level of cTnI in HF group was significantly higher than the control group ( $P<0.01$ ), and this level was evidently decreased in HF+Nesf-1 group ( $P<0.05$ ). The amount of cardiac fibrotic tissue in HF rats was clearly higher than healthy rats ( $P<0.001$ ), that in HF+Nesf-1, the accumulation of collagen fibers decreased significantly compared to the HF group ( $P<0.05$ ). Destructive tissue changes in HF+Nesf-1 rats were clearly reduced compared to the heart failure group.

**Conclusion:** It seems that Nesfatin-1 has cardioprotective effects by improving tissue destructive changes, reducing cardiac fibrosis and increasing left ventricular contractility and can reduce the damage caused by isoproterenol.

**Keywords:** Heart failure, Nesfatin-1, Cardiac function, Isoproterenol



## تهیه فرمولاسیون خود نانو امولسیون شونده (Self-nano emulsifying) داروی فلوتامید و ارزیابی نفوذپذیری روده‌ای آن (SNEDDs)

زیبا اسلامبولچیلار<sup>۱</sup>، پروین ذاکری میلانی<sup>۱</sup>، هادی ولی‌زاده<sup>۱</sup>، هاجر حیدر نژاد<sup>۱</sup>

۱- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

زیبا اسلامبولچیلار: islambulchilarz@gmail.com

### چکیده

هدف: فلوتامید یک داروی آنتی‌آندروژن غیراستروئیدی است که برای درمان هیپر تروفی پروستات و سرطان پروستات وابسته به آندروژن به کار می‌رود. این دارو محلولیت پایین و نفوذپذیری بالایی دارد و متعلق به کلاس ۲ سیستم طبقه‌بندی بیوفارماسی می باشد. هدف از مطالعه حاضر تهیه سامانه خود نانو امولسیون شونده بارگذاری شده با فلوتامید (SNEDDS) و تعیین و مقایسه نفوذپذیری روده‌ای آن با محلول فلوتامید، با استفاده از روش single pass intestinal perfusion بود.

مواد و روش‌ها: فرمولاسیون SNEDDS با درصدهای مختلف روغن، سورفکتانت و کوسورفکتانت طراحی و تهیه شد. ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی فرمولاسیون شامل اندازه قطرات، شاخص پراکندگی پلی و پتانسیل زتا مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تعیین نفوذپذیری روده‌ای از روش SPIP استفاده شد. یک قطعه ژژنوم ۱۰ سانتی‌متری جدا شده و در هر دو انتها کانوله شد. هر دو محلول فلوتامید یا پراکندگی SNEDDS از بخش کانوله شده پرفیوژن شد. نمونه‌های خروجی هر ۱۰ دقیقه تا ۹۰ دقیقه جمع‌آوری و با HPLC آنالیز شدند. ضرایب نفوذپذیری (Peff) محاسبه و مقایسه شد.

یافته‌ها: ترکیب SNEDDS بهینه شده ۱۰٪ میگیول ۸۱۲، ۳۰٪ ترانسکیوتول P و ۶۰٪ توپین ۲۰ بود. میانگین قطر قطرات، شاخص پراکندگی و پتانسیل زتا فرمول SNEDDS بهینه به ترتیب: ۱۲۰/۵ نانومتر، ۰/۱۶۸ و ۱۵/۵- میلی‌ولت بود. میانگین نفوذپذیری مؤثر محلول فلوتامید ۰/۰۰۲۵۴۶ ± ۰/۰۱۷۶۹۸۶۴۸ سانتی‌متر بر دقیقه و میانگین نفوذپذیری مؤثر پراکندگی SNEDDS بارگذاری شده با فلوتامید ۰/۰۰۲۹ ± ۰/۰۲۵۲ سانتی‌متر بر دقیقه بود. ارزیابی آماری با استفاده از آزمون t-student نشان داد که نفوذپذیری روده‌ای فلوتامید در فرمول SNEDDS در مقایسه با محلول آن به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است ( $P < ۰/۰۵$ ). نتیجه‌گیری: فرمولاسیون SNEDDS با توجه به افزایش مشاهده شده در نفوذپذیری روده‌ای و محلولیت دارو برای دارورسانی فلوتامید مناسب است که در نتیجه می‌تواند فراهمی زیستی خوراکی را افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی: SPIP، فلوتامید، SNEDDs، نفوذپذیری مؤثر روده‌ای



# Preparation of self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) of flutamide and evaluation of its intestinal permeability

Ziba Islambulchilar<sup>1</sup>, Parvin Zakeri-Milani<sup>1</sup>, Hadi Valizadeh<sup>1</sup>, Hajar Heydarnejad<sup>1</sup>  
1- Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences

Ziba Islambulchilar: islambulchilarz@gmail.com

**Introduction:** Flutamide is a non-steroidal anti-androgen drug that is used to treat prostate hypertrophy and androgen-dependent prostate cancer. This drug has low solubility and high permeability and belongs to class II of Biopharmaceutical classification system. The aim of the presents study was preparing flutamid loaded self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), to determine and to compare the intestinal permeability of flutamide loaded SNEDDS formulation and flutamide solution using the single pass intestinal perfusion (SPIP) method .

**Methods and Materials:** SNEDDS formulations were designed and prepared using different percentages of oil, surfactant and cosurfactant. Physicochemical characteristics of SNEDDS formulations including droplet size, poly dispersity index and zeta potential were evaluated.

SPIP technique was applied to determine intestinal permeability. A jejunal segment of 10 cm was isolated and cannulated in both ends. Either flutamide solution or flutamide SNEDDS dispersion was perfused through the cannulated segment. Outlet perfusates were collected every 10 min to 90 min and were analyzed by HPLC. Permeability coefficients (Peff) were calculated and compared.

**Results:** The composition of optimized SNEDDS was Mygliol<sub>812</sub> 10%, Transcutol P 30% and Tween 20, 60%. The mean droplet diameter, polydispersity index and zeta potential of optimized SNEDDS formulation were respectively; 120.5 nm, 0.168 and -15.5 mV. The mean effective permeability coefficients of flutamide solution was found to be  $0.0177 \pm 0.0025$  cm/min and the mean effective permeability of flutamide loaded SNEDDS dispersion was found to be  $0.02523 \pm 0.0029$  cm/min. Statistical evaluation using t-test showed that the intestinal permeability of flutamide in SNEDDS formulation is significantly increased in comparison with its solution ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** SNEDDS is suitable for the delivery of Flutamide according to observed increase in intestinal permeability and solubility of the drug, which could consequently enhance the oral bioavaibility.

**Keywords:** SPIP, flutamide, SNEDDS, effective intestinal permeability



## تهیه و تعیین خصوصیات فیزیکوشیمیایی و ارزیابی نفوذپذیری روده‌ای نانوذرات جامد لیپیدی داروی گلی کلایزید با متد یک بار عبور از روده موش بزرگ آزمایشگاهی

زیبا اسلامبولچیلار (PhD)<sup>\*</sup>، پروین ذاکری میلانی (PhD)<sup>۱</sup>، هادی ولی‌زاده (PhD)<sup>۱</sup>، اکبر ساعی (Pharm D)

۱- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

islambulchilarz@gmail.com : زیبا اسلامبولچیلار

### چکیده

هدف: گلیکلایزید دارویی از دسته سولفونیل اوره‌ها بوده و برای درمان دیابت غیروابسته به انسولین استفاده می‌شود. این دارو به علت محلولیت پایین و متابولیسم عبور اول، فراهمی زیستی خوراکی پایینی دارد. هدف مطالعه حاضر تهیه و ارزیابی خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات جامد لیپیدی حاوی گلیکلایزید، هم‌چنین تعیین و مقایسه نفوذپذیری روده‌ای آن با گلیکلایزید آزاد، توسط متد یک بار عبور از روده (SPIP) در موش بزرگ آزمایشگاهی بود.

مواد و روش‌ها: نانوذرات لیپیدی جامد با نسبت‌های مختلف اجزا، طراحی و تهیه شدند. ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون شامل اندازه قطرات، شاخص پراکندگی، پتانسیل زتا، ظرفیت بارگذاری و بازده محبوس‌سازی و رهش دارو مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تعیین نفوذپذیری روده‌ای از روش SPIP استفاده شد. گلیکلایزید آزاد و نانوذرات حاوی گلیکلایزید از بخش کانوله شده‌ای در ژژنوم رت پرفیوژن شد. نمونه‌های خروجی هر ۱۰ تا ۹۰ دقیقه جمع‌آوری و با HPLC آنالیز شدند. ضرایب نفوذپذیری (P<sub>eff</sub>) محاسبه و مقایسه شد.

یافته‌ها: نانوذرات لیپیدی جامد بهینه حاوی ۳۰۰ میلی‌گرم استئاریل الکل، ۳۳۰ میلی‌گرم بریج ۵۸ و ۷۰ میلی‌گرم ترنسکیوتول P بود. اندازه ذره‌ای و شاخص پراکندگی ذرات به ترتیب: ۸۱ نانومتر و ۰/۱۳ بود. بازده محبوس‌سازی فرمولاسیون ۸۷/۵٪ بوده و نانوذرات در مدت ۲۰ ساعت، بیش از ۹۰٪ محتوای دارویی خود را آزاد کردند. نفوذپذیری مؤثر روده‌ای گلیکلایزید آزاد و نانوذرات گلیکلایزید به ترتیب  $10^{-4} \times 1/34$  و  $10^{-4} \times 2/78$  سانتی‌متر بر ثانیه بود. بنابراین بارگذاری در نانوذرات جامد لیپیدی باعث افزایش معنی‌داری در نفوذپذیری روده‌ای گلیکلایزید شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به خصوصیات فیزیکوشیمیایی مناسب و افزایش مشاهده شده در نفوذپذیری روده‌ای، نانوذرات جامد لیپیدی ابزار امیدبخشی برای دارورسانی خوراکی گلیکلایزید و متعاقباً افزایش فراهمی زیستی آن می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: گلیکلایزید، نانوذرات لیپیدی جامد، نفوذپذیری، یک‌بار عبور روده‌ای





# Gliclazide-loaded Solid Lipid Nanoparticles: Development, Physicochemical characterization and in-situ single-pass intestinal permeability evaluation

Ziba Islambulchilar (PhD)\*<sup>1</sup>, Parvin Zakeri-Milani (PhD)<sup>1</sup>, Hadi Valizadeh (PhD)<sup>1</sup>, Akbar Saei (Pharm D)<sup>1</sup>  
1- Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences

Ziba Islambulchilar: islambulchilarz@gmail.com

**Introduction:** Gliclazide, a sulfonylurea specifically used for the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus, exhibits low oral bioavailability due to its poor aqueous solubility and first pass metabolism. The aim of the present study is to develop, prepare and evaluate the physicochemical characteristics of gliclazide loaded solid lipid nanoparticles (SLN) and to determine and to compare the intestinal permeability of gliclazide loaded SLNs and free gliclazide using the single pass intestinal perfusion (SPIP) method in rat.

**Methods and Materials:** Solid lipid nanoparticles (SLN) were designed and prepared using different proportions of formulation components. Physicochemical characteristics of formulations including droplet size, poly dispersity index and zeta potential, encapsulation efficiency, drug loading and drug release were evaluated. SPIP technique was applied to determine intestinal permeability. Both free gliclazide and gliclazide loaded nanoparticles were perfused through a cannulated segment of rat jejunum. Outlet perfusates were collected every 10 min to 90 min and were analyzed by HPLC. Permeability coefficients (Peff) were calculated and compared.

**Results:** The optimized SLN formulation consists of 300 mg stearyl alcohol, 330 mg Brij 58 and 70 mg Transcutol P. Droplet size and PDI of optimized formulation were 81 nm and 0.13 respectively. The encapsulation efficiency of optimized SLN was 87.5 % and it has released more than 90 % of its drug content during 20 hours. The effective intestinal permeability of free gliclazide and gliclazide loaded SLNs were  $1.34 \times 10^{-4}$  and  $2.78 \times 10^{-4}$  cm/s. Therefore loading in solid lipid nanoparticles led to a significant increase in intestinal permeability of gliclazide.

**Conclusion:** Solid lipid nanoparticles could be considered as promising tools for oral delivery of gliclazide according to appropriate physicochemical properties and observed increase in its intestinal permeability which could consequently enhance its oral bioavailability.

**Keywords:** Gliclazide, Solid lipid nanoparticle, Permeability, SPIP





## اثرات درمانی تزریق داخل بینی رسوراترول بر مدل موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ایسکمی مغزی

مریم اوج فرد<sup>۱،۲</sup>، فرزانه کریمی<sup>۳</sup>

۱- مرکز تحقیقات نورولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- دانشگاه علمی و کاربردی شیراز (UAST)، شیراز، ایران

۳- دانشکده علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

مریم اوج فرد: maryam.owjward@yahoo.com

### چکیده

هدف: رسوراترول یک ترکیب فنلی طبیعی است که به طور گسترده در گیاهان یافت می‌شود. مطالعات قبلی نقش محافظت کننده‌ی عصبی آن را در ایسکمی مغزی به دلیل فعالیت‌های ضد اکسیداتیو، ضد التهابی و ضد آپوپتوز نشان داده‌اند. تجویز به صورت داخل بینی رسوراترول، قابلیت انتقال مغزی، اثربخشی درمانی و ایمنی را افزایش می‌دهد. هدف ما بررسی پتانسیل درمانی تجویز داخل بینی رسوراترول در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به ایسکمی مغزی بود.

مواد و روش‌ها: سی و نه سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر به سه گروه تقسیم شدند؛ گروه شم، که تنها در معرض استرس جراحی بودند، گروه کنترل و رسوراترول که vehicle یا رسوراترول (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را به صورت داخل بینی به مدت ۷ روز پس از انسداد شریان مغزی میانی (MCAO) دریافت کردند. نتایج حاصل از آزمون رفتاری wire hanging، و حجم انفارکتوس مورد ارزیابی قرار گرفتند. سطح بیان mRNA ماتریکس متالوپروتئیناز-۹ (MMP-9)، فاکتور هسته‌ای کاپا بی (NF-κB)، پروتئین لنفوم سلول B2 (Bcl-2) و Bax مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: موش‌های تحت درمان با رسوراترول به صورت تزریق داخل بینی، حجم انفارکتوس مغزی کمتری نسبت به موش‌های تحت درمان با vehicle داشتند. موش‌های تحت درمان با رسوراترول به صورت داخل بینی، عملکرد قابل توجه بهتری (زمان تست طولانی تر) در تست wire-hanging نسبت به گروه vehicle داشتند. هم‌چنین در گروه رسوراترول بیان MMP-9 و NF-κB نسبت به گروه vehicle کمتر شد، در حالی که بیان ژن‌های Bax و Bcl-2 تغییری نداشت.

نتیجه‌گیری: تجویز داخل بینی رسوراترول با مهار التهاب وابسته به NF-κB و تخریب BBB وابسته به MMP-9، اثرات محافظت کننده عصبی بر سکنه مغزی ایسکمیک نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: سکنه مغزی ایسکمیک، رسوراترول، تجویز داخل بینی، MMP-9، NF-κB



# Therapeutic Effects of Intranasal Administration of Resveratrol on the Rat Model of Brain Ischemia

Maryam Owjifard<sup>1, 2\*</sup> (Ph.D), Farzaneh Karimi<sup>3</sup> (Ph.D)

1- Clinical Neurology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2- Shiraz University of Applied Science and Technology (UAST), Shiraz, Iran

3- Behbahan Faculty of Medical Sciences, Behbahan, Iran

Maryam Owjifard: maryam.owjifard@yahoo.com

**Introduction:** Resveratrol is a natural phenolic compound widely found in plants. Previous studies have suggested its neuroprotective role in cerebral ischemia due to its anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities. Intranasal administration of resveratrol increases its brain transfer ability, therapeutic efficacy and safety. We aimed to examine the therapeutic potential of intranasal administration of resveratrol in rats with cerebral ischemia.

**Method and Materials:** Thirty-nine male rats were divided into three groups: the sham group, which exposed to only surgical stress; the vehicle and resveratrol groups, which received intranasal vehicle or 50 mg/kg resveratrol for 7 days following middle cerebral artery occlusion (MCAO). The wire hanging tests and infarct volume were assessed. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), nuclear factor-kappa beta (NF-κB), B-cell lymphoma protein 2 (Bcl-2), and BCL2 associated X (Bax) mRNA expression levels were analyzed.

**Results:** Intranasal resveratrol-treated rats had lower cerebral infarct volume than vehicle-treated rats. Rats treated with intranasal resveratrol had significantly better performance in the wire-hanging test than the vehicle group. The resveratrol group had lower MMP-9 and NF-κB expression than the vehicle group, while Bax and Bcl-2 expression did not alter.

**Conclusion:** Intranasal administration of resveratrol exhibits neuroprotective effects on ischemic stroke by inhibiting the NF-κB-dependent inflammation and MMP-9-dependent BBB breakdown.

**Keywords:** Ischemic stroke, Resveratrol, Intranasal administration, MMP-9, NF-κB



## اثرات تجویز داخل بینی رسوراترول بر عملکرد عصبی رفتاری، یکپارچگی BBB، ادم و حجم انفارکتوس مغز در مدل موش بزرگ آزمایشگاهی ایسکمی مغزی

فرزانه کریمی<sup>۱\*</sup>، مریم اوج فرد<sup>۲</sup>

۱- دانشکده علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

۲- مرکز تحقیقات نورولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

فرزانه کریمی: farzanehkarimi@behums.ac.ir

### چکیده

هدف: سکته مغزی ایسکمیک (IS) به طور کلی زمانی اتفاق می افتد که یک رگ در مغز توسط ترومبها یا آمبولی مسدود می شود و انتقال اکسیژن و خون به مغز کاهش می یابد. رسوراترول (۳،۴،۵-تری هیدروکسی استیلبن) یک ترکیب فنلی با فعالیت های ضد آپوپتوز، ضد التهابی و آنتی اکسیدانی است. در این مطالعه از مدل انسداد شریان مغزی میانی (MCAO) برای بررسی اثرات درمانی تجویز داخل بینی رسوراترول بر ایسکمی مغز استفاده شد.

مواد و روش ها: پنجاه و چهار سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر به سه گروه تقسیم شدند: گروه تحت عمل جراحی، که تنها در معرض استرس جراحی قرار داشتند. گروه کنترل و رسوراترول که vehicle یا رسوراترول (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را به صورت داخل بینی به مدت ۷ روز پس از MCAO دریافت کردند. نمرات شدت نورولوژیک اصلاح شده (mNSS) در ۲ ساعت، ۷۲ ساعت و ۷ روز پس از MCAO مورد بررسی قرار گرفت. تست اوانس بلو مغزی، برای ارزیابی اختلال سد خونی مغزی (BBB) استفاده شد. حجم انفارکتوس نیز علاوه بر اندازه گیری محتوای آب مغزی اندازه گیری شد.

یافته ها: درمان داخل بینی با رسوراترول به مدت ۷ روز پس از ایسکمی مغز باعث بهبود عملکرد عصبی رفتاری، اختلال BBB، ادم مغزی و حجم انفارکتوس شد.

نتیجه گیری: تجویز داخل بینی رسوراترول می تواند یک جایگزین درمانی برای سکته مغزی ایسکمیک باشد.

واژه های کلیدی: سکته مغزی ایسکمیک، رسوراترول، تزریق داخل بینی، اختلال BBB، ادم مغزی



# Effects of Intranasal Administration of Resveratrol on the Neurobehavioral Function, BBB Integrity, Edema and Infarct Volume of the Brain in Rat Model of Brain Ischemia

Farzaneh Karimi<sup>1\*</sup> (Ph.D), Maryam Owjifard<sup>2</sup>(Ph.D),

1- Behbahan Faculty of Medical Sciences, Behbahan, Iran

2- Clinical Neurology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Farzaneh Karimi: farzanehkarimi@behums.ac.ir

**Introduction:** Ischemic stroke (IS) generally occurs when a vessel in the brain becomes blocked by thrombi or emboli, reducing the supply of oxygen and blood to the brain. Resveratrol (3,4,5-trihydroxystilbene) is a phenolic compound with anti-apoptosis, anti-inflammatory, and antioxidant activities. This study used the middle cerebral artery occlusion (MCAO) model to investigate the effects of resveratrol intranasal treatment on brain ischemia.

**Methods and Materials:** Fifty-four male rats were divided into three groups: the sham-operated group, which was exposed to only surgical stress; the vehicle and resveratrol groups, which received intranasal vehicle or 50 mg/kg resveratrol for 7 days following MCAO. The modified neurologic severity scores at 2 hours, 72 hours, and 7 days after MCAO were examined. Evans blue extravasation was applied to assess blood brain barrier (BBB) disruption. Infarct volume was also measured in addition to the brain water content measurement.

**Results:** Intranasal treatment with resveratrol for 7 days after brain ischemia improved neurobehavioral function, BBB disruption, cerebral edema, and infarct volume.

**Conclusion:** Intranasal administration of resveratrol can be an alternative treatment method for ischemic stroke.

**Keywords:** Ischemic stroke, Resveratrol, Intranasal administration, BBB disruption, edema



## تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو هیپوکامپ به دنبال مصرف اتانول در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

سارا شیرازپور<sup>۱</sup>، غلامرضا سپهری<sup>۱</sup> (Ph.D)، فرحناز طاهری<sup>۲</sup> (Ph.D)، آزاده شاهرخی رائینی<sup>۱</sup> (Ph.D)، مصطفی زنگی‌آبادی<sup>۳</sup> (D.V.M)، سارا شیخی<sup>۳</sup> (D.V.M)

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۲- پژوهشکده نوروفارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۳- دانشجوی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران.

سارا شیرازپور: shirazpour1400@gmail.com

### چکیده

هدف: مطالعات نشان داده‌اند که ورزش باعث بهبود حافظه می‌شود و مصرف الکل روند حافظه را مختل می‌کند. اما تاکنون مطالعه‌ای در مورد تأثیر ورزش تناوبی با شدت بالا بر حافظه به دنبال مصرف اتانول انجام نشده است. از آنجایی که استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث اختلال حافظه شود، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر استرس اکسیداتیو هیپوکامپ به دنبال مصرف اتانول در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر انجام شد.

مواد و روش‌ها: حیوانات به ۴ گروه SAL (سالین، ۱ میلی‌لیتر در روز) ET (اتانول ۱ میلی‌لیتر/روز)، EX (ورزش) و ET+EX (اتانول و ورزش) تقسیم شدند. اتانول به صورت گاوآژ ۵ روز در هفته در ماه اول و ۳ روز در هفته در ماه دوم دریافت شد. گروه‌های تمرینی، تمرین تناوبی با شدت بالا را دو ماه، ۵ روز در هفته و به مدت ۶۰ دقیقه انجام دادند. بعد از نمونه‌برداری فاکتورهای GPX، MDA، TAC و NO در هیپوکامپ اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: گروه ET افزایش معنی‌داری در سطح MDA ( $P < 0/001$ ) نسبت به گروه SAL نشان داد، در حالی که کاهش معنی‌داری در سطح MDA ( $P < 0/001$ ) در گروه EX نسبت به گروه SAL ( $P < 0/05$ ) وجود داشت. ET+EX توانست سطوح MDA را به صورت معنی‌داری نسبت به گروه ET ( $P < 0/05$ ) کاهش دهد. تفاوت معنی‌داری در فعالیت NO و GPX در بین گروه‌ها نشان داده نشد. سطوح TAC در گروه ET در مقایسه با گروه SAL کاهش یافت ( $P < 0/001$ ) و ورزش توانست سطوح TAC را در گروه ET به طور معنی‌داری افزایش دهد ( $P < 0/001$ ).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های ما نتیجه می‌گیریم که ورزش تناوبی با شدت بالا به دنبال مصرف اتانول می‌تواند در بهبود استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ و در نتیجه بهبود حافظه مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: اتانول، ورزش تناوبی با شدت بالا، حافظه، استرس اکسیداتیو



# The effects of high-intensity interval training on oxidative stress indices in the hippocampus following ethanol consumption in male rats.

Sara shirazpour ( Ph.D)<sup>1</sup>, Gholamreza Sepehri (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Farahnaz Taheri(Ph.D)<sup>2</sup>, Azadeh Shahrokhi raeini(Ph.D)<sup>1</sup>, Mostafa Zangiabadi(D.V.M)<sup>3</sup>, Sara Sheikhi(D.V.M)<sup>3</sup>

1- Department of Physiology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2 -Institute of Neuropharmacology, Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Veterinary Medicine Student, School of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

Sara shirazpour: shirazpour1400@gmail.com

**Introduction:** Studies have shown that exercise improves memory and alcohol consumption impairs memory. But so far, no study has been conducted on the effect of high-intensity interval training on memory following ethanol consumption. Since oxidative stress can cause memory impairment, the present study aimed to investigate the effect of 8 weeks of high-intensity interval training on hippocampal oxidative stress following ethanol consumption in male rats.

**Methods and Materials:** Male rats were divided into 4 groups: SAL (salin, 1ml/day), ET (ethanol, 1ml/day), EX (exercise) and ET+EX (ethanol and exercise). SAL, ET and ET+EX groups received intragastric gavage, 5 days a week in the first month and 3 days a week in the second month. EX and ET+EX groups do high-intensity interval training 5 days a week for 60 days. The hippocampus was isolated 48 hours after the last training session and the GPX, MDA, TAC and NO factors were measured in it.

**Results:** ET group showed a significant increase in MDA level ( $P<0.001$ ) compared to SAL group, whereas a significant decrease in MDA level ( $P<0.001$ ) was shown in EX group compared to SAL group ( $P<0.05$ ). ET+EX group showed significant decrease in MDA level compared to ET levels ( $P<0.05$ ). No significant difference in NO and GPX activity among groups. TAC levels in ET group decreased compared to SAL group ( $P<0.001$ ) and exercise could significantly increase TAC levels in ET group ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** Based on our findings, we conclude that High intensity interval exercise following the consumption of Ethanol was able to reduce the levels of oxidants and increase the levels of antioxidants and was effective in improving oxidative stress in the hippocampus, followed by memory and learning.

**Keywords:** Ethanol, High-intensity interval training, Memory, Stress oxidative



## بررسی تأثیر تحریک الکتریکی پا با شدت ۰/۲ میلی آمپر بر مهار صرع در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تازه کیندل شده با پنتیلن تترازول

ناهید خدایاری (M.Sc)\*، نسترن رشد رشیدی (Ph.D)¹، محمدرضا پالیزوان (Ph.D)²

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

ناهید خدایاری: khodayari.nahid1994@gmail.com

### چکیده

هدف: نتایج قبلی نشان داده است که تحریک الکتریکی پا با فرکانس ۳ هرتز و شدت تحریک ۰/۲ میلی آمپر می‌تواند روند کیندلینگ را در موش‌ها مهار کند. با این حال، این نوع تحریک الکتریکی روی موش‌های کیندل شده تأثیری ندارد. هدف از این تحقیق بررسی نوع جدیدی از تحریک الکتریکی با فرکانس ۱۰۰ هرتز و شدت ۰/۲ میلی آمپر بر مهار صرع در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تازه کیندل شده با پنتیلن تترازول است.

مواد و روش‌ها: مدل کیندلینگ استاندارد PTZ با تزریق PTZ (۳۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) ۱۳ بار در فواصل زمانی هر ۴۸ ساعت القا شد. برای بررسی رفتارهای تشنجی در حیوانات، رفتار آن‌ها تا ۲۰ دقیقه پس از تزریق دارو ارزیابی می‌شد. برای این منظور، موش‌های نر نژاد ویستار به ۳ گروه از حیوانات شامل: کنترل، گروهی که ۲۰ دقیقه تحریک الکتریکی با شدت ۰/۲ میلی آمپر و فرکانس ۱۶۰ هرتز دریافت کردند و گروهی که ۲۰ دقیقه تحریک الکتریکی با شدت ۰/۲ میلی آمپر و فرکانس ۱۰۰ هرتز دریافت کردند، تقسیم شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تحریک الکتریکی پا، با شدت ۰/۲ میلی آمپر و فرکانس ۱۰۰ هرتز به‌طور قابل توجهی شروع مرحله ۲ تشنج را به تأخیر انداخت ( $p < 0.05$ ) و زمان لازم برای رسیدن به مرحله ۵ تشنج را افزایش داد ( $p < 0.05$ ). در حالی که تأثیری بر مرحله ۱ حمله و مدت زمانی که موش‌ها در مرحله ۵ تشنج می‌گذرانند نداشت.

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که تحریک الکتریکی پا، با شدت ۰/۲ و فرکانس ۱۰۰ هرتز در مقایسه با تحریک الکتریکی با شدت ۰/۲ و فرکانس ۳ هرتز و ۲۰ دقیقه می‌تواند در موش‌های کیندل شده با پنتیلن تترازول باعث مهار شود.

واژه‌های کلیدی: صرع، تحریک الکتریکی، PTZ



# Investigating the effect of feet electrical stimulation with an intensity of 0.2 milliamperes on the inhibition of epilepsy in newly pentylenetetrazol kindled rats

Nahid Khodayari (M.Sc)<sup>\*1</sup>, Nastaran Roshd Rashidi (Ph.D)<sup>1</sup>, (Ph.D)<sup>1</sup>

*1- Department Of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran*

Nahid Khodayari: khodayari.nahid1994@gmail.com

**Introduction:** Previous results have shown that feet electrical stimulation with a frequency of 3 Hz and a stimulation intensity of 0.2 mA can inhibit the process of kindling in rats. However, this type of electrical stimulation has no effect on kindled rats. The purpose of this research is to investigate a new type of electrical stimulation with a frequency of 100 Hz and an intensity of 0.2 mA on the control of newly developed epilepsy by pentylenetetrazol in rats.

**Methods and Materials:** Standard PTZ kindling model was induced by PTZ injection (37.5 mg/kg), 13 times at intervals of every 48 hours. To investigate seizure behaviors in animals, their behavior was evaluated up to 20 minutes after drug injection. To this end, male Wistar rats were assigned to 3 groups of animals including control, the group that received 20 minutes of feet electrical stimulation at an intensity of 0.2 and a frequency of 3 Hz and the group that received 20 minutes of feet electrical stimulation at an intensity of 0.2 and a frequency of 100 Hz.

**Results:** This results showed that the feet electrical stimulation with an intensity of 0.2 milliamps and a frequency of 100 Hz significantly delayed the onset of the 2nd stage of seizures ( $p<0.05$ ) and increased the time required to reach the 5th stage of seizures ( $p<0.05$ ). While it had no effect on the stage of attack and the time duration that rats spend in stage 5.

**Conclusion:** Our findings showed that foot electrical stimulation with intensity of 0.6 and frequency of 100 Hz compared to electrical stimulation with intensity of 0.6 and frequency of 3 Hz and 20 minutes can make inhibition in rats kindled with pentylenetetrazol.

**Keywords:** Epilepsy, electrical stimulation, PTZ





## بررسی اثرات هیستولوژیک، رفتاری و مولکولی آستاگزنتین بر مدل سکنه مغزی MCAO در موش بزرگ آزمایشگاهی

مهرنوش مقدسی<sup>۱\*</sup>، فروغ طاهری<sup>۲،۱</sup>، احسان ستاری<sup>۱</sup>، مریم هرمزی<sup>۱</sup>، حسن احمدوند<sup>۱</sup>، محمد رضا بیگدلی<sup>۳</sup>، پرستو کردستانی مقدم<sup>۱</sup>، خاطره عنبری<sup>۴</sup>

۱- مرکز تحقیقات دارهای گیاهی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، دانشکده پزشکی، خرم آباد، ایران

۲- مرکز تحقیقات هیپاتیت، دانشکده پزشکی، دانشکده علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۳- دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

مهرنوش مقدسی: m\_moghaddasi@hotmail.com

### چکیده

هدف: سکنه مغزی یکی از عوامل اصلی ناتوانی و مرگ‌ومیر در جهان به‌شمار می‌رود. استرس اکسیداتیو و آگزوسیتوتوکسیستی نقش کلیدی در پاتوفیزیولوژی سکنه مغزی دارند. هدف از این مطالعه بررسی اثرات آستاگزنتین، یک آنتی‌اکسیدان قوی بر عوارض ناشی از سکنه مغزی (استروک) بود.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق ۶۰ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به ۵ گروه تقسیم شد: (۱) گروه شم، (۲) گروه کنترل ایسکمی و گروه ۳، ۴ و ۵ گروه‌های ایسکمی که آستاگزنتین با دوزهای ۲۵، ۴۵ و ۶۵ میلی‌گرم/کیلوگرم دریافت کردند. در مدل ایسکمی شریان مننژی میانی برای یک ساعت بسته گردید و بعد از ۳۰ ساعت حیوانات تحت آنالیز رفتاری، هیستولوژی، شیمیایی و مولکولی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که آستاگزنتین سبب کاهش حجم استروک، نقص نورولوژیک، پراکسیداسیون لیپید و فعالیت کاسپاز ۳ گردید. آستاگزنتین فعالیت آنتی‌اکسیدانی کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز را افزایش داد. همچنین آستاگزنتین سبب افزایش بیان  $\text{BCI2}$  و کاهش بیان Bax گردید.

نتیجه‌گیری: در موارد ذکر شده آستاگزنتین یک اثر وابسته به دوز را نشان داد. در مطالعه حاضر دوز ۴۵ آستاگزنتین بیشترین حفاظت را در برابر آسیب بافتی و نقص نورولوژیک نشان داد. مطالعات بیشتری برای مکانیسم دقیق آستاگزنتین مورد نیاز می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: آستاگزنتین، بیان ژن، انسداد شریان مغزی میانی، نقص عصبی، سکنه مغزی



## Investigating the histological, behavioral and molecular effects of astaxanthin on MCAO stroke model in rats

Mehrnoush Moghaddasi<sup>1-2\*</sup>, Forough Taheri<sup>1-2</sup>, Ehsan Sattari<sup>1</sup>, Maryam Hormozi<sup>1</sup>, Hassan Ahmadvand<sup>1</sup>, Mohammad Reza Bigdeli<sup>3</sup>, Parastou Kordestani-Moghadam<sup>1</sup>, Khatereh Anbari<sup>4</sup>

1- Razi Herbal Medicines Research Center, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

2- Hepatitis Research Center, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

3- Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

4- Community Medicine Department, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

Mehrnoush Moghaddasi: m\_moghaddasi@hotmail.com

**Introduction:** Stroke is one of the main causes of disability and death in the world. Oxidative stress and exocytotoxicity play a key role in the pathophysiology of stroke. The purpose of this study was to investigate the effects of astaxanthin, a strong antioxidant, on complications caused by stroke.

**Methods and Materials:** In this study, 60 male Wistar rats were divided into 5 groups as follow: the sham group (vehicle), the ischemic control group (vehicle), and the ischemic groups treated by three dosages of astaxanthin (25, 45, and 65 mg/kg). In the ischemic groups, middle cerebral artery occlusion (MCAO) method was performed. Thirty hours after the surgery, the animals were assessed behaviorally. Then stroke volume, biochemical, and molecular studies were carried out.

**Results:** The obtained results indicated that astaxanthin could significantly reduce stroke volume, neurological deficits, and lipid peroxidation. Moreover, it was able to restore total oxidant status (TOS) and caspase 3 level to the normal level. The activity of antioxidant enzyme glutathione peroxidase (GPX), and the expression of GPX and catalase genes, which were reduced after ischemia, were increased. Furthermore, astaxanthin decreased the augmented pro-apoptotic gene Bax and restored the reduced Bcl2 expression to the normal level.

**Conclusion:** In the mentioned cases, astaxanthin showed a dose-dependent effect. In the present study, the dose of 45 astaxanthin showed the greatest protection against tissue damage and neurological defects. More studies are required to better understand the precise mechanism of astaxanthin.

**Keywords:** Astaxanthin, Gene expression, Middle cerebral artery occlusion, Neurological deficit, Stroke



## بررسی فاصله زمانی تزریق دوزهای مختلف نیکوتین تا آغاز لرزش بدن در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

رهام مظلوم<sup>۱\*</sup>، هلیا اسمعیلی دهج<sup>۲</sup>، سعیده ملکی دهنوی<sup>۱</sup>، محدثه زاهدی نژاد<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی-فارماکولوژی-فیزیکی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۲- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

رهام مظلوم: rohammazloom@abzums.ac.ir

### چکیده

هدف: از اثرات شناخته شده دوزهای بالای نیکوتین بر بدن، ایجاد لرزش می‌باشد. به طور معمول شاخص‌های مختلفی از جمله مدت زمان لرزش و شدت لرزش مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در عین حال، فاصله زمانی بین تجویز نیکوتین و شروع لرزش مورد ارزیابی قرار نگرفته است. لذا در پژوهش حاضر به بررسی فاصله زمانی تزریق دوزهای مختلف نیکوتین تا آغاز لرزش بدن در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: در پژوهش حاضر ۴ گروه ۶ تایی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار دسته بندی و نیکوتین با دوزهای ۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. سپس، فاصله زمانی بین تزریق و آغاز لرزش بر مبنای ثانیه مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج حاصل نشان داد که با افزایش دوز تزریقی، فاصله زمانی تا آغاز لرزش کوتاه‌تر می‌شد و این روند از دوز ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم تا دوز ۱/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت کاهشی وجود داشت ( $P < 0.05$ ). این در حالی بود که فاصله زمانی مورد اندازه‌گیری، بین دوز ۱/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم، تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده نشان داد که علاوه بر اثرات شناخته شده دوزهای مختلف نیکوتین بر مدت زمان لرزش و شدت لرزش، که به طور معمول در پژوهش‌های مختلف مورد ارزیابی قرار می‌گیرد، مدت زمان آغاز لرزش نیز می‌تواند مورد ارزیابی قرار گیرد. قابل ذکر است که این فرآیند وابسته به دوز، در دوزهای پایین‌تر مؤثر است.

واژه‌های کلیدی: نیکوتین، لرزش، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Investigating the time interval between the injection of different doses of nicotine and the onset of body tremors in rats

Roham Mazloom (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Helia Esmaeeli Dehaj (Pharm.D)<sup>2</sup>, Saeideh Maleki Dehnavi (Pharm.D)<sup>2</sup>, Mohadese Zahedi Nejad (Pharm.D)<sup>2</sup>

1- Department of Physiology-Pharmacology-Medical Physics, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

2- Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Roham Mazloom: rohammazloom@abzums.ac.ir

**Introduction:** One of the known effects of high doses of nicotine on the body is tremor. Usually, various indicators are evaluated, including the duration of the tremor and the intensity of the tremor. At the same time, the time interval between the application of nicotine and the onset of tremors has not been evaluated. Therefore, in the present study, the time interval between the injection of different doses of nicotine and the onset of body tremors in rats will be investigated.

**Methods and Materials:** In the present investigation, 4 groups of 6 male Wistar rats were divided and nicotine was injected intraperitoneally with doses of 0.5, 1, 1.5 and 2 mg per kilogram of body weight for each group. Then, the time interval between the injection and the onset of tremor was analyzed and compared based on seconds.

**Results:** The results showed that with the increase of the injection dose, the time interval until the onset of tremors became shorter and this trend was decreasing from the dose of 0.5 mg/kg to the dose of 1.5 mg/kg ( $P < 0.05$ ). While the measured time interval between the dose of 1.5 mg/kg and 2 mg/kg did not show a significant difference.

**Conclusion:** The results showed that different doses of nicotine, in addition to the well-known effects of duration of tremors and intensity of tremors, which are usually evaluated in different studies, also affect the duration of tremor onset. It can be evaluated that this dose-dependent process is effective at lower doses.

**Keywords:** Nicotine, tremor, rat



## نقش کموکاین‌ها در بیماری‌های قلبی عروقی و اثر درمانی کورکومین بر CXCL8 و CCL2 به‌عنوان کموکاین‌های پاتولوژیک در آترواسکلروز

نجمه افشارپور<sup>۱</sup>، مهدیه هدایتی مقدم<sup>۱،۲\*</sup>، یوسف باغچقی<sup>۱</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران

مهدیه هدایتی مقدم: bio\_ph85@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: کورکومین به‌عنوان یک فلاونوئید گیاهی نقش محافظتی و درمانی مؤثری در اکثر شرایط نامطلوب مانند استرس اکسیداتیو و التهاب دارد. خواص درمانی این ماده در بیماری‌های مزمن مختلف از جمله سرطان‌ها (میلوم، پانکراس، سینه، کولورکتال)، ویتیلیگو، پسوریازیس، دردهای نوروپاتی، اختلالات التهابی (آرتروز، یوئیت، کولیت اولسراتیو، آلزایمر) اختلالات قلبی عروقی و دیابت گزارش شده است. اختلالات قلبی عروقی شامل آترواسکلروز و تظاهرات بالینی یا اختلالات قلبی مانند سکته مغزی و انفارکتوس میوکارد (MI) دلیل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان است. مطالعات نشان داد سطح و فعالیت کموکاین‌ها و گیرنده کموکاین‌های التهابی و غیرالتهابی در بیماری‌های قلبی عروقی تغییر کرده‌اند که برای اولین بار در این مقاله به آن اشاره شده است. در واقع، تغییر در ترشح کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاین نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی اختلالات مرتبط با قلب و عروق دارد. کموکاین‌ها به‌عنوان سیتوکین‌هایی با وزن مولکولی کم (۱۲-۸ کیلو دالتون) واکنش‌های کموتاکتیک گلبول‌های سفید (WBC)، مهاجرت و تکثیر سلول‌های عروقی را که باعث اختلال عملکرد اندوتلیال، آتروژنز و هیپر تروفی قلب می‌شود، واسطه‌گری می‌کنند. با توجه به این که بسیاری از مطالعات گزارش کرده‌اند که کورکومین از طریق اثرات ضدالتهابی و تعدیل ترشح کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی، می‌تواند در بهبود بیماری‌های قلبی عروقی مفید باشد، تمرکز این مطالعه بر دو کموکاین CXCL8 (IL-8) و CCL2 (MCP-1) قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: در آینده مطالعات بیشتری جهت تعیین مکانیسم دقیق اثرات کورکومین بر کموکاین‌ها در تنظیم فعالیت سیستم قلبی عروقی یا درمان‌های مبتنی بر کموکاین موردنیاز خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: کورکومین، اختلالات قلبی عروقی، CCL2، CXCL8، آنژیوتانسین



# The role of chemokines in Cardiovascular Diseases and the therapeutic effect of curcumin on CXCL8 and CCL2 as pathological chemokines in atherosclerosis

Najmeh Afshari pour<sup>1</sup>, Mahdiyeh Hedayati-Moghadam<sup>\*1,2</sup>, Yousef Baghcheghi<sup>1</sup>

1- Student Research Committee Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran

2 - Department of Physiology, School of Medicine, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran

Mahdiyeh Hedayati-Moghadam: bio\_ph85@mums.ac.ir

**Introduction:** Curcumin as a vegetative flavonoid has effective protective and therapeutic role in the most of adversity conditions such as oxidative stress, inflammation. Remedial properties of this component have been reported in the different chronic diseases including cancers (myeloma, pancreatic, breast, colorectal), vitiligo, psoriasis, neuropathic pains, inflammatory disorders (osteoarthritis, uveitis, ulcerative colitis, Alzheimer) cardiovascular disorders, and diabetes. Cardiovascular disorders contain atherosclerosis and atherosclerosis clinical manifestation or cardiac disorders such as stroke and myocardial infarction (MI) are main worldwide reason of mortality. Different studies showed that level and activity of inflammatory and non-inflammatory chemokines and chemokine receptors have changed in cardiovascular disease which had highlighted first in this review. Actually, alteration in chemokines secretion and chemokine receptors possess a main important role in pathophysiology of disturbances which associated with heart and vessels. Chemokines as cytokines with low molecular weight (8–12 kDa) mediate white blood cells (WBC) chemotactic reactions, vascular cell migration and proliferation that induce endothelial dysfunction, atherogenesis and heart hypertrophy. A lot of studies reported that curcumin could be advantageous in attenuation of cardiovascular diseases via anti-inflammatory effects and redress of chemokines secretion and chemokine receptors. We present these studies with focus on two chemokines CXCL8 (IL-8) and CCL2 (chemo-attractant protein-1 or MCP-1).

**Conclusion:** Further studies are needed to determine the exact curcumin effects mechanism on the chemokines regulatory activities in the cardiovascular system, as well as chemokine-based therapies.

**Keywords:** Curcumin, Cardiovascular disorders, CCL2, CXCL8, Angiotensin



## جداسازی سلول‌های دربرگیرنده بویایی از مخاط بویایی و پیاز بویایی بر اساس یک رویکرد جدید

فاطمه تیرگر<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، زهرا عزیزی<sup>۲</sup> (Ph.D)، محمودرضا حاجی قاسم<sup>۱،۳</sup> (Ph.D، M.D)

۱- گروه علوم اعصاب و مطالعات اعتیاد، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه پزشکی مولکولی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز مطالعات ضایعات مغزی و نخاعی، موسسه علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

فاطمه تیرگر: serah086@yahoo.com

### چکیده

هدف: علاوه بر استفاده فراوان در مطالعات پیوند، سلول‌های دربرگیرنده بویایی (OECs) موجود در مخاط بویایی (OM) و پیاز بویایی (OB)، ممکن است به‌عنوان حامل برای رساندن عوامل درمانی به مناطق هدف خاص مورد استفاده قرار گیرند. این سلول‌ها که آکسون‌های بدون میلین نورون‌های بویایی را دربر می‌گیرند، دارای منبع قابل دسترسی برای جداسازی، ظرفیت مهاجرت بالا، ترشح عوامل ضدالتهابی و نوروتروفیک هستند که آن‌ها را کاندیدای مناسبی برای سلول‌درمانی می‌کند. اگرچه پیشرفت‌های اخیر در تکنیک‌های جداسازی سلول‌های OEC نویدبخش عصر جدیدی در این زمینه است؛ نرخ زنده‌مانی و کارایی خلوص هم‌چنان چالش این حوزه است. پرکاربردترین راهکارهای جداسازی OEC را می‌توان با توجه به خواص چسبندگی آن‌ها، به‌ویژه برای جداسازی سلول‌های OEC از OB طبقه‌بندی کرد. با توجه به ماهیت تهاجمی جداسازی سلول‌های OEC از OB انسان، خالص‌سازی کارآمد از OM ممکن است از نظر بالینی مفید باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، سلول‌های OEC را از هر دو منبع OB و OM موش جداسازی و با توجه به ویژگی‌های چسبندگی متفاوت آن‌ها را مقایسه کردیم. توسط روش ایمونوسیتوشیمی و تجزیه و تحلیل وسترن‌بلات، نشان‌گرهای اختصاصی سلول‌های OEC با آنتی‌بادی‌های NGFRp75 و S100 $\beta$  شناسایی شدند. ریخت‌شناسی و زنده‌مانی سلول‌های OEC در طول زمان با استفاده از میکروسکوپ و تست MTT ردیابی شدند.

یافته‌ها: مشاهدات نشان داد که با استفاده از روش پیشنهادی ما، سلول‌های OEC را می‌توان از OM به همان کارآمدی OB خالص کرد. سلول‌های OEC از هر دو منبع، سطوح بالایی از بیان NGFRp75 و S100 $\beta$  را نشان دادند؛ اگرچه بیان S100 $\beta$  در سلول‌های OEC مشتق‌شده از OM بالاتر بود ( $P < +/0.05$ ). علاوه بر این، تفاوت معنی‌داری در زنده‌مانی سلولی بین دو منبع وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: بنابراین، با این روش، سلول‌های OEC جداسازی شده از OM به‌صورت غیرتهاجمی به‌دست می‌آیند و از نظر بالینی برای مطالعات پیوند مناسب هستند.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های دربرگیرنده بویایی، خالص‌سازی سلولی، پیاز بویایی، مخاط بویایی



# Isolation of Mucosal and Bulbar Olfactory Ensheathing Cells Based on a Novel Approach

Fatemeh Tirgar<sup>1\*</sup> (Ph.D), Zahra Azizi<sup>2</sup> (Ph.D), Mahmoudreza Hadjighassem<sup>1,3</sup> (M.D, Ph.D)

1- Department of Neuroscience and Addiction Studies, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Molecular Medicine, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Fatemeh Tirgar: serah086@yahoo.com

**Introduction:** In addition to being frequently used in transplant studies, olfactory ensheathing cells (OECs) within the olfactory mucosa (OM) and olfactory bulb (OB), may be used as carriers to deliver therapeutic agents to specific target areas. These cells that encompass the unmyelinated axons of the olfactory neurons, have an accessible source for isolation, high migratory capacity and ability to secrete anti-inflammatory and neurotrophic factors. The mentioned features making them reasonable candidates for cell therapy. Although recent advancements in OEC isolation techniques heralded a new era in the field, the viability rate and efficacy of purification are still need to be considered. The most widely used OEC isolation strategies can be classified according to their adhesive properties, especially for isolating OECs from the OB. Considering the invasive nature of harvesting OECs from the human OB, highly efficient purification from the OM may be clinically beneficial.

**Methods and Materials:** In this study, we isolated and compared OECs from both OB and OM of rat, due to their different adherence characteristics. By immunocytochemistry and western blot analysis, specific markers of OEC cells were identified with NGFRp75 and S100 $\beta$  antibodies. OECs morphology and viability were tracked over time using microscopy and MTT assay.

**Results:** We discovered that using our proposed strategy, OECs can be purified from the OM as efficiently as the OB. OECs from both sources exhibited high levels of NGFRp75 and S100 $\beta$  expression, although the S100 $\beta$  expression was higher in OEC preparations derived from the OM ( $P < 0.05$ ). Furthermore, there was no significant difference in cell viability between the two sources.

**Conclusion:** Therefore, OECs extracted from the OM are obtained in a non-invasive manner and are clinically suitable for transplantation studies.

**Keywords:** Olfactory ensheathing cells, Cell purification, Olfactory bulb, Olfactory mucosa





## اثرات حفاظت کلیوی ریموت ایسکمیک پره کاندیشنینگ زودرس و دیررس در برابر آسیب حاد کلیوی القاء شده توسط ایسکمی - خون‌رسانی مجدد

خجسته ملک محمد (دانشجوی دکتری)<sup>۱</sup>، فیروزه غلامپور (PhD)<sup>۲\*</sup>، زینب کریمی (PhD)<sup>۲</sup>

۱- گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

فیروزه غلامپور: gholampour@shirazu.ac.ir

### چکیده

هدف: آسیب حاد کلیوی ایسکمیک، یک سندرم بالینی با اختلال سریع در عملکرد کلیه است و منجر به تجمع محصولات نهایی حاصل از متابولیسم نیتروژن و کراتینی در خون بیمار می‌شود. ریموت ایسکمیک پره کاندیشنینگ یکی از روش‌های ایمن کاهش آسیب به سلول‌ها و بافت کلیه با پتاسیل درمانی بالقوه می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات حفاظت کلیوی روش‌های ریموت ایسکمیک پره کاندیشنینگ زودرس و دیررس در مقابل اختلالات عملکردی کلیوی، آسیب‌های بافتی القا شده توسط ایسکمی خون‌رسانی مجدد می‌باشد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد Sprague-Dawley به چهار گروه (۷ موش در هر گروه) تقسیم شدند؛ گروه شم، گروه تحت ایسکمی خون‌رسانی مجدد که در این گروه پدیکل‌های کلیوی به مدت ۶۰ دقیقه کلمپ و سپس باز شدند، و گروه‌های تحت ریموت ایسکمیک کاندیشنینگ زودرس و دیررس که در این گروه‌ها، به ترتیب ۳۰ دقیقه و ۲۴ ساعت قبل از القاء ایسکمی چهار سیکل پنج دقیقه ایسکمی - پنج دقیقه خون‌رسانی بر روی شریان فمورال چپ، به‌دنبال ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد اعمال گردید. به‌منظور ارزیابی عملکرد کلیه غلظت کراتینی و نیتروژن اوره در نمونه‌های پلاسمایی و ادراری اندازه‌گیری شد. در نهایت آنالیزهای بافت‌شناسی و تحلیل‌های آماری نیز انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ایسکمی خون‌رسانی مجدد کلیوی منجر به افزایش اختلالات عملکردی و آسیب‌های بافتی کلیه شده است. روش‌های ریموت ایسکمیک پره کاندیشنینگ زودرس و دیررس سبب کاهش معنادار ( $P < 0.01$ ) غلظت کراتینی و نیتروژن اوره پلازما و ادرار و همچنین کاهش آسیب‌های بافت کلیه شده است. نتیجه‌گیری: به‌طور کلی هر دو روش ریموت ایسکمیک پره کاندیشنینگ زودرس و دیررس سبب کاهش اختلالات عملکردی و آسیب‌های بافت کلیه شده ولی روش دیررس مؤثرتر بوده و مکانیسم تأثیر آن‌ها متفاوت از یکدیگر است.

واژه‌های کلیدی: آسیب حاد کلیوی، ایسکمی-خون‌رسانی مجدد، ریموت ایسکمیک پره کاندیشنینگ زودرس، ریموت ایسکمیک پره کاندیشنینگ دیررس



# Renoprotective effects of early- and late remote ischemic preconditioning against acute kidney injury induced by ischemia- reperfusion

Khojasteh Malekmohammad (PhD student)<sup>1</sup>, Firouzeh Gholampour (PhD)<sup>1</sup>, Zeinab Karimi (PhD)<sup>2</sup>

1- Department of Biology, School of Science, Shiraz University, Shiraz, Iran.

2- Shiraz Nephro-Urology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Firouzeh Gholampour: gholampour@shirazu.ac.ir

**Introduction:** Ischemic acute kidney injury is a clinical syndrome with a rapid impairment of kidney function. It leads to the accumulation of end products of nitrogen metabolism and creatinine in the patient's blood. Remote ischemic preconditioning is one of the safe methods of reducing damage to kidney cells and tissue with potential therapeutic effects. The aim of this study was to investigate the renoprotective effects of early and late remote ischemic preconditioning (rIPreC) methods against renal functional disorders and tissue damage induced by ischemia reperfusion.

**Methods and Materials:** 28 Male Sprague-Dawley rats were divided into four groups (n=7 per group); Sham group, the ischemia- reperfusion (I/R) group that in this group renal pedicles were clamped for 60 minutes, in early and late rIPreC+I/R groups, respectively, 30 minutes and 24 hours before the inception of renal ischemia, four similar cycles of ischemia (5 min) and perfusion (5 min) were applied on the left femoral artery, followed by 24 hours of reperfusion. In order to evaluate kidney function, creatinine and urea nitrogen concentrations were measured in plasma and urine samples. Finally, histological assessments and statistical analyzes were also performed.

**Results:** The results showed that renal I/R led to an increase in renal functional disorders and kidney tissue damage. Early and late rIPreC methods caused significant decrease ( $P<0.01$ ) in the concentration of creatinine and urea nitrogen in plasma and urine, as well as reducing kidney tissue damage.

**Conclusion:** In general, our findings revealed that both early and late rIPreC methods reduce renal functional disorders and kidney tissue damage after IR, but the late rIPreC method is more effective. Their protecting mechanisms are different from each other.

**Keywords:** Acute kidney injury, Ischemia/reperfusion, early remote ischemic preconditioning, late remote ischemic preconditioning



## اثر حفاظتی ویتامین C بر پارامترهای اسپرمی در موش‌های تیمار شده با ملفالان

عادلۀ عظیمی<sup>۱\*</sup>، منیره محمودی<sup>۲</sup>

۱- کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۲- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران

عادلۀ عظیمی: adazimi76@gmail.com

### چکیده

هدف: L-سارکولیزین یا ملفالان از جمله داروهای شیمی درمانی است که علی‌رغم کاربرد گسترده آن در درمان برخی از سرطان‌ها دارای اثرات سائتوتوکسیک بر سیستم تولیدمثلی نر می‌باشد که ممکن است منجر به ناباروری شود. این پژوهش به منظور بررسی تاثیر ویتامین C بر پارامترهای اسپرمی در موش‌های تحت درمان با ملفالان صورت پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی، ۲۴ سر موش نر بالغ نژاد NMRI (با میانگین وزنی  $1/04 \pm 35/56$  گرم) به گروه‌های کنترل، ویتامین C (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم روزانه)، ملفالان (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم روزانه) و ملفالان + ویتامین C تقسیم و از طریق تزریق داخل صفاقی به مدت ۲۸ روز تیمار شدند. ۲۴ ساعت پس از آخرین تیمار ناحیه دمی اپی‌دیدیم بریده شد و پارامترهای اسپرمی (قابلیت حیات، تعداد، تحرک، تولید روزانه و طول دم اسپرم) بررسی شد. هم‌چنین سطح مالون‌دی‌آلدئید و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها با روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و تست Tukey تجزیه و تحلیل و تفاوت میانگین‌ها در سطح  $p < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: کاهش معنی‌داری در پارامترهای اسپرمی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم در گروه ملفالان در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. در حالی که سطح مالون‌دی‌آلدئید در گروه ملفالان در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد ( $p < 0/05$ ). در گروه تیمار هم‌زمان، ویتامین C با کاهش اثرات سمی ملفالان بر سیستم تولیدمثلی نر، پارامترهای نام‌برده را بهبود بخشید. نتیجه‌گیری: طبق نتایج به‌دست آمده، ویتامین C به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت قوی احتمالاً از طریق مهار رادیکال‌های آزاد و جلوگیری از استرس اکسیداتیو توانسته است، اثرات محافظتی خود را در برابر آسیب‌های ایجاد شده توسط ملفالان در دستگاه تولید مثلی نر القا کند.

واژه‌های کلیدی: ملفالان، ویتامین C، استرس اکسیداتیو، اسپرم، موش



# Protective effect of vitamin C on sperm parameters in mice treated with melphalan

Adeleh Azimi<sup>1\*</sup>, Monireh Mahmoodi<sup>2</sup>

1- M.Sc, Department of Biology, Faculty of Science, Arak University, Arak, Iran

2 - Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Science, Arak University, Arak, Iran

Adeleh Azimi: adazimi76@gmail.com

**Introduction:** L-sarcosylsin or melphalan is one of the chemotherapy drugs that, despite its widespread use in the treatment of some cancers, has cytotoxic effects on the male reproductive system, which may lead to infertility. This study was conducted to investigate the effect of vitamin C on sperm parameters in rats treated with melphalan.

**Materials and Methods:** In this experimental research, 24 adult male NMRI mice (with an average weight of  $35.56 \pm 1.04$  gr) were divided to the control, vitamin C (100 mg/kg daily), melphalan (5 mg/kg daily) and melphalan + vitamin C groups and treated through intraperitoneal injection for 28 days. 24 hours after the last treatment, the caudal region of the epididymis was cut and sperm parameters (viability, number, motility, daily production and sperm tail length) were examined. Malondialdehyde level and total serum antioxidant capacity were also evaluated. The data were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test, and the difference of means was considered significant at the  $p < 0.05$  level.

**Results:** A significant decrease in sperm parameters and total serum antioxidant capacity was observed in the melphalan group compared to the control group. While the level of malondialdehyde in the melphalan group showed a significant increase compared to the control group ( $p < 0.05$ ). In the simultaneous treatment group, vitamin C improved the mentioned parameters by reducing the toxic effects of melphalan on the male reproductive system.

**Conclusion:** According to the obtained results, vitamin C, as a strong antioxidant, has probably been able to induce its protective effects against the damage caused by melphalan in the male reproductive system by inhibiting free radicals and preventing oxidative stress.

**Keywords:** Melphalan, Vitamin C, Oxidative Stress, Sperm, Mice



## اثرات ویتامین C بر آسیب بیضه ناشی از ملفالان در موش

عادلۀ عظیمی<sup>۱\*</sup>، منیره محمودی<sup>۲</sup>

۱- کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۲- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران

عادلۀ عظیمی: adazimi76@gmail.com

### چکیده

هدف: ملفالان یکی از رایج ترین داروهای شیمی درمانی است و توانایی القای آپوپتوز در سلول های زیای بیضه را دارد که منجر به نابرابری می شود. هدف این مطالعه بررسی تاثیر ویتامین C بر ساختار بافت بیضه در موش های تحت درمان با ملفالان بود. مواد و روش ها: ۲۴ سر موش نر بالغ نژاد NMRI ( $1/04 \pm 35/56$  گرم) به چهار گروه کنترل، ویتامین C (۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم)، ملفالان (۵ میلی گرم/کیلوگرم) و ملفالان + ویتامین C تقسیم و به مدت ۲۸ روز به صورت داخل صفاقی تیمار شدند. ۲۴ ساعت پس از تیمار، موش ها بیهوش و بیضه چپ خارج و بعد از طی فرایند پاساژ بافتی و رنگ آمیزی به روش H&E، پارامترهای بافتی از قبیل حجم کل بیضه، طول، قطر و ارتفاع اپی تلیوم لوله های منی ساز و حجم بافت بینابینی و هم چنین تعداد سلول های جنسی و سرتولی) با روش های استریولوژی تخمین زده شد. میزان هورمون تستوسترون سرم نیز سنجیده شد. نتایج با روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و تست Tukey تجزیه و تحلیل و تفاوت میانگین ها در سطح  $p < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد. یافته ها: کاهش معنی داری در وزن و حجم کل بیضه، قطر و ارتفاع اپی تلیوم لوله های منی ساز و سطح تستوسترون در گروه ملفالان در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ( $p < 0/05$ ). در حالی که حجم بافت بینابینی افزایش معنی داری نشان داد ( $p < 0/05$ ). در گروه تیمار هم زمان، ویتامین C پارامترهای فوق الذکر را در مقایسه با گروه ملفالان جبران کرد ( $p < 0/05$ ). نتیجه گیری: مطالعه ما نشان داد که ویتامین C احتمالاً با خاصیت آنتی اکسیدانتی خود می تواند از تخریب بافت بیضه جلوگیری کند.

واژه های کلیدی: ملفالان، ویتامین C، بیضه، موش



# The effects of vitamin C on melphalan-induced testicular injury in mice

Adeleh Azimi<sup>1\*</sup>, Monireh Mahmoodi<sup>2</sup>

1- M.Sc, Department of Biology, Faculty of Science, Arak University, Arak, Iran

2 - Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Science, Arak University, Arak, Iran

Adeleh Azimi: adazimi76@gmail.com

**Introduction:** Melphalan is one of the most common chemotherapeutic drugs and has the ability to induce apoptosis in testicular germ cells, which leads to infertility. The aim of this study was to investigate the effect of vitamin C on the structure of testicular tissue in rats treated with melphalan.

**Materials and Methods:** 24 adult male NMRI mice ( $35.56 \pm 1.04$  g) were divided into four groups; control, vitamin C (100 mg/kg), melphalan (5 mg/kg) and melphalan + vitamin C and treated intraperitoneally for 28 days. 24 hours after the treatment, the mice were anesthetized and the left testicle was removed, and after tissue processing and H&E staining, tissue parameters such as the total volume of the testis, the volume, length, diameter and height of the epithelium of the seminiferous tubules and the volume of interstitial tissue as well as The number of germ cells and Sertoli) was estimated by stereological methods. Serum testosterone levels were also measured. The results were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test, and the difference of means was considered significant at the  $p < 0.05$  level.

**Results:** A significant decrease in the weight and volume of the testis, the volume, diameter and height of the epithelium of the seminiferous tubules and the testosterone level was observed in the melphalan group compared to the control group ( $p < 0.05$ ), while the volume of interstitial tissue showed a significant increase ( $p < 0.05$ ). In the simultaneous treatment group, vitamin C compensated the above parameters compared to the melphalan group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our study showed that vitamin C can probably prevent the destruction of testicular tissue with its antioxidant properties.

**Keywords:** Melphalan, Vitamin C, Testis, Mice



## دایمریزاسیون و الیگومریزاسیون گیرنده اپلین

یاسمین موسوی سعید (دانشجوی پزشکی)<sup>۱</sup>، محبوبه یگانه حاج احمدی (Ph.D)<sup>۲</sup>، فرزانه رستم زاده (Ph.D)<sup>۳</sup>

۱- دانشکده پزشکی مهندس افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تحقیقات قلب و عروق، پژوهشکده علوم فیزیولوژی پایه و بالینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

یاسمین موسوی سعید: yas.93014.yms@gmail.com

### چکیده

هدف: آپلین و گیرنده آن در بسیاری از بافت‌ها بیان می‌شوند و نقش مهمی در حفظ هموستاز سیستم قلبی عروقی و مایعات بدن دارند. همچنین ارتباط این سیستم با بسیاری از بیماری‌ها مانند دیابت، فشار خون، چاقی، سرطان، رتینوپاتی دیابتی و ... مشخص شده است. این سیستم به‌عنوان یک هدف درمانی در بسیاری از بیماری‌های ذکر شده مطرح است.

روش جستجو: در مطالعه مروری روایتی حاضر (narrative review)، تمامی مقالاتی که در آن‌ها الیگومریزاسیون گیرنده اپلین بررسی شده باشد مرور شده‌اند. برای یافتن مقالات مرتبط PubMed، Scopus، ISI، Embase، Science Direct، web of sciences و Google Scholar تا ژانویه ۲۰۲۳ مورد بررسی قرار گرفتند. برای جستجوی بانک‌های اطلاعاتی، هیچ محدودیتی برای زمان انتشار و نوع طراحی مطالعات وجود نداشته است. برای جلوگیری از نادیده گرفتن مقالات مرتبط، رفرنس‌های مقالات جستجو شده نیز بررسی شدند.

یافته‌ها: APJ توانایی تشکیل همودایمر و هتروداایمر را دارد و با تشکیل آن‌ها مسیر سیگنال‌دهی تغییر می‌کند. این مطالعات عمدتاً (به جز سه مقاله) در سیستم‌های مصنوعی (سلول‌های ترانسفکت شده) انجام شده بودند. در غشای سلولی بافت‌های طبیعی، انواع مختلفی از گیرنده‌های مختلف وجود دارد که می‌توانند با سیستم آپلین/APJ تعامل داشته باشند. همچنین با توجه به اهمیت این سیستم در سلامت و بیماری، انجام این مطالعات در بافت‌های طبیعی و در شرایط پاتولوژیک ضروری به نظر می‌رسد. نتیجه‌گیری: گیرنده‌های آپلین (APJ) توانایی تشکیل الیگومرها و دایمرها را با خود و سایر گیرنده‌ها دارند. تشکیل این الیگومرها با تغییر در مسیرهای سیگنال‌دهی گیرنده‌ها همراه است.

واژه‌های کلیدی: گیرنده اپلین، APJ، دایمریزاسیون، الیگومریزاسیون، مسیر سیگنالینگ، همومریزاسیون



## Apelin receptor dimerization and oligomerization

Yasmin Moosavi-Saeed<sup>1</sup>(M.D. Student), Mahboobeh Yeganeh-Hajahmadi<sup>2</sup>(Ph.D.), Farzaneh Rostamzadeh<sup>3</sup>(Ph.D.)

1- Afzalipour medical school, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Cardiovascular Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Science, Kerman, Iran

Yasmin Moosavi-Saeed: yas.93014.yms@gmail.com

**Introduction:** Apelin and its receptor are expressed in many tissues and play an important role in maintaining the homeostasis of the cardiovascular system and body fluids. Also, the association of this system with many diseases such as diabetes, hypertension, obesity, cancer, diabetic retinopathy, etc. has been determined. This system is considered as a therapeutic goal in many mentioned diseases.

**Search method:** In the present narrative review, all the articles in which the oligomerization of the apelin receptor has been investigated have been reviewed. PubMed, Scopus, ISI, Embase, Science Direct, Web of Sciences, and Google Scholar were searched to find relevant articles up to January 2023. For searching the databases, there were no restrictions on the time of publication and the type of study design. To avoid missing any relevant articles, the references of the searched articles were also checked.

**Results:** APJ has the ability to form homo- and heterodimers, and with their formation, the signaling pathway changes. These studies were mainly (except for three articles) carried out in artificial systems (transfected cells). In the cell membrane of normal tissues, there are several types of different receptors that can interact with the apelin/APJ system. Also, considering the importance of this system in health and disease, it seems necessary to conduct these studies in natural tissues and in the pathological situations.

**Conclusion:** Apelin receptors (APJ) have the ability to form oligomers and dimers with themselves and other receptors. The formation of these oligomers is associated with a change in the signaling pathways of the receptors.

**Keywords:** Apelin receptor, APJ, dimerization, oligomerization, signaling pathway, homomerization





## بررسی اثر مهار کننده فسفودی استراز ۵ (سیلدنافیل) بر اختلال حافظه ناشی از مورفین در موش کوچک آزمایشگاهی نر

عادلہ ملکی<sup>۱،۲\*</sup>، احمد رضا دهپور<sup>۱،۲</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات طب تجربی

۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

عادلہ ملکی: a\_maleki84@yahoo.com

### چکیده

هدف: سیلدنافیل مهارکننده آنزیم فسفودی استراز ۵ می باشد. این دسته از مهارکننده‌ها می‌توانند با کمبود حافظه بلند مدت ناشی از عوامل دارویی یا افزایش سن مقابله کنند. بنابراین مطالعه‌ی حاضر با هدف عملکرد سیلدنافیل در اختلال حافظه‌ی ناشی از مورفین بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: مورفین (۳ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از مرحله acquisition جهت القا اختلال حافظه در موش‌ها در مدل‌های حیوانی Y-maze و Passive avoidance تزریق و سیلدنافیل ۱۵ دقیقه پس از دریافت مورفین، در گروه‌های درمان به صورت داخل صفاقی تجویز شد. جهت بررسی نقش گیرنده‌های اپیوئیدی و دخالت مسیر نیتریک اکساید (NO) در مکانیسم اثر داروها و عملکرد حافظه، به ترتیب از نالتروکسان (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) و L-NAME (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) استفاده گردید. یافته‌ها: نتایج نشان داد سیلدنافیل با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، اختلال در حافظه تشخیص فضایی ناشی از مورفین (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) در آزمون Y-maze و یادگیری مختل شده به وسیله مورفین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در آزمون Passive avoidance را بهبود بخشید. اگرچه سیلدنافیل (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) تاثیر معنی داری بر اختلال حافظه ناشی از مورفین (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) نداشت اما با تجویز نالتروکسان به این گروه حافظه تشخیص فضایی در آزمون Y-maze افزایش و میزان نیتریک اکساید پس از دریافت L-NAME در مقایسه با گروه مشابه کاهش یافت. همچنین مطالعات بیوشیمیایی بر روی هیپوکمپ حیوانات نشان داد سطوح NO و سیتوکین التهابی TNF- $\alpha$  که به وسیله مورفین (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) افزایش یافته بودند با تجویز سیلدنافیل (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) معکوس گردید. علاوه بر این اختلال حافظه ناشی از مورفین (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیان پروتئین p-ERK را در هیپوکمپ حیوانات کاهش داده بود، در حالی که پس از درمان با سیلدنافیل (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) افزایش معنی داری در سطح این پروتئین مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد سیلدنافیل در دوز پایین حافظه تشخیص فضایی و یادگیری را بهبود می‌بخشد و نالتروکسان و L-NAME با معکوس کردن اثر مورفین عملکرد حافظه کوتاه مدت را افزایش می‌دهند.

واژه‌های کلیدی: سیلدنافیل، مورفین، هیپوکمپ



## The effect of PDE5 inhibitor (sildenafil) on morphine-induced memory impairment in male mice

Adeleh Maleki<sup>1,2\*</sup> (M.Sc), Ahmad Reza Dehpour<sup>1,2</sup> (Ph.D)

1- Experimental Medicine Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Adeleh Maleki: a\_maleki84@yahoo.com

**Introduction:** Sildenafil is an inhibitor of the phosphodiesterase 5 enzyme. These inhibitors can counteract with long-term memory deficiency caused by pharmacological agents or aging. Therefore, the present study aimed to evaluate the function of sildenafil in morphine-induced memory impairment.

**Methods and Materials:** Morphine (3, 10 mg/kg; i.p.) was injected 30 minutes before the acquisition phase to induce memory impairment in mice, and in the treatment groups, sildenafil was administered intraperitoneally 15 minutes after morphine in Y-maze and passive avoidance behavioral tests. Also, naltrexone (3 mg/kg; i.p.) and L-NAME (10 mg/kg; i.p.) were used to investigate the role of opioid receptors and the involvement of the nitric oxide (NO) pathway in the mechanism of drugs action and memory function.

**Results:** The results showed that sildenafil at a dose of 1 mg/kg improved spatial recognition memory impairment caused by morphine (3 mg/kg) in Y-maze and learning impaired by morphine (10 mg/kg) in passive avoidance. Although sildenafil (5 mg/kg) had no significant effect on morphine-induced (3 mg/kg) memory impairment. Administration of naltrexone to this group increased spatial recognition memory in the Y-maze test and NO levels decreased after receiving L-NAME compared to the same group. Also, biochemical studies on animal hippocampus showed that levels of NO and inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ , which were increased by morphine (3 mg/kg), were reversed by sildenafil (1 mg/kg). In addition, morphine-induced (3 mg/kg) memory impairment decreased the expression of the p-ERK protein in the animal hippocampus, while after treatment with sildenafil (1 mg/kg) a significant increase in the level of this protein was observed.

**Conclusions:** Our study showed that sildenafil at a low dose improves spatial recognition memory and learning, and naltrexone and L-NAME increase short-term memory function by reversing the effect of morphine.

**Keywords:** Sildenafil; Morphine; Hippocampus



## پودرهای بیواکتیو به عنوان پانسمان‌های ترمیم زخم و سیستم‌های دارورسانی

شهرام امامی (PharmD, PhD)<sup>۱</sup>

۱- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

شهرام امامی: shahramemami67@gmail.com

### چکیده

هدف: پودرها معمولاً برای دارورسانی از ریه و دهان استفاده می‌شوند. اخیراً پودرهای بیواکتیو به‌عنوان پوشش‌های زخم و سیستم‌های دارورسانی مطرح شده‌اند. این مطالعه جنبه‌های فرمولاسیونی پودرهای بیواکتیو شامل خصوصیات جذب آب، تشکیل ژل، واکنش با محیط زخم، روش تهیه، استریلیزاسیون، بسته بندی، محصولات موجود در بازار، مطالعات بالینی، و پتنت‌ها را مرور می‌کند.

روش جستجو: برای گردآوری مطالعات در مورد فرمولاسیون و مطالعات حیوانی و انسانی انجام شده، دیتابیس‌ها جست و جو شد. به‌علاوه پتنت‌ها، مطالعات بالینی، و محصولات موجود در بازار خلاصه و به صورت جداول مرتب گردید. یافته‌ها: گیاهان دارویی، کلاژن، صدف، پوسته تخم مرغ، ماتریکس خارج سلولی، و داروها به‌صورت پودر فرموله شده‌اند. عملکرد پودر بیواکتیو توسط ویژگی‌های ذره‌ای و بیوفارماسیوتیکال آن تعیین می‌شود. بنابراین نیاز است که اجزای سازنده و نحوه ساخت آن به دقت انتخاب گردد. به‌علاوه استفاده از بیوپلیمرها در تهیه‌ی پودرها اهمیت دارد. تعداد زیادی محصول ترمیم زخم به‌صورت پودر در بازار موجود است که اکثر آن‌ها حاوی کلاژن یا ماتریکس خارج سلولی هستند. هم‌چنین تعداد زیادی پتنت در این زمینه ثبت شده است. مطالعات بالینی متعددی در مورد پودر وانکومایسین داخل زخم در جریان هستند. نتیجه‌گیری: پودرها برای زخم دارای مزایایی متعددی از جمله پایداری، اثر سریع، استفاده‌ی راحت، قابلیت استفاده در زخم‌های عمیق و با شکل نامنظم، قابلیت جذب ترشحات زخم، زمان ماندگاری بالا، و عدم نیاز به تعویض پانسمان هستند. هم‌چنین پودرهای ژل شونده در محل، حاوی بیوپلیمرهای زیست سازگار و زیست تخریب پذیر، استراتژی امیدبخشی است که مسیرهای جدیدی را برای توسعه پانسمان‌های چندعملکردی و سیستم‌های دارورسانی درمان زخم نوید می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: زخم، پودر، دارورسانی، ذره، پانسمان



# Bioactive wound powders as wound healing dressings and drug delivery systems

Shahram Emami (PharmD, PhD)<sup>1</sup>

*1- Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

Shahram Emami: shahramemami67@gmail.com

**Introduction:** Powders are commonly used for drug delivery through pulmonary, and oral routes. Recently, bioactive wound powders (BWPs) have attracted attention as wound dressings and drug delivery systems. This review outlines design aspects of BWPs including their composition, flowability, fluid uptake, in-situ hydrogel formation, adhesion to wound, and interaction of particles with wound environment, as well as their fabricating techniques, sterilization method, packaging, commercialized products, ongoing clinical trials, and patents.

**Search Methods:** Databases was searched to collect studies regarding formulating BWPs and evaluating their wound healing effects on animal models and human subjects. Furthermore, commercialized BWPs and their characteristics, patents, and clinical trials were collected and summarized as tables.

**Results:** Medicinal plants, collagen, mussel pearl, eggshell membrane, decellularized extracellular matrix and drugs have been developed and studied as BWPs. The function of a BWP as an efficient wound dressing and drug delivery carrier is determined by its particulate properties and biopharmaceutical properties. To fulfill these requirements, selecting appropriate formulation components and using appropriate processing method should be considered. Furthermore, we found that various biopolymers can be used to formulate BWPs with desired properties. There are several marketed products based on BWPs. Most of the available products are based on extracellular matrices and different types of collagen. Also, several patents have been filled describing BWPs. Intra-wound vancomycin powder is the subject of several clinical trials, showing the importance of its local delivery to prevent wound infections.

**Conclusion:** BWPs advantages are stability, rapid effect, easy to administer, applicability on deep or irregular-shaped wounds, exudate absorbing, high residence time, and no need for the dressing change. Also, in-situ hydrogel forming BWPs based on biocompatible and biodegradable polymers are a promising strategy that opens up opportunities to develop multifunctional dressings and drug delivery systems for wound therapy.

**Keywords:** Wound, Powder, Drug delivery, Particle, Dressing



## بررسی اثر رنگ زرد خوراکی و نقش حفاظتی کوآنزیم Q10 بر بافت بیضه و پارامترهای اسپرم موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

روح الله نظری\* (M.Sc)، سمیه اکبری (Ph.D)، مریم ناصح (Ph.D)، شایان یوسف زای (Ph.D)، سیده فاطمه حسینی (Ph.D)، فاطمه کریمی (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات هیستومورفومتری و استریولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۲- دپارتمان علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۳- مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۴- دانشکده پرستاری طبس، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

روح الله نظری: rmazari1622@gmail.com

### چکیده

هدف: نشان داده شده است که استفاده بیش از حد از رنگ‌های مصنوعی غذایی اثرات نامطلوبی بر روی اعضای مختلفی مانند معده، کبد، مغز و کلیه دارد، اما اثر رنگ زرد خوراکی بر بافت بیضه هنوز مشخص نیست. هدف: مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر محافظتی کوآنزیم Q10 بر تغییرات ساختاری بیضه که توسط رنگ زرد خوراکی ایجاد می‌شود، انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۶۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد Sprague-Dawley به‌طور تصادفی به ۶ گروه کنترل، کوآنزیم Q10 (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز)، دوز پایین رنگ زرد خوراکی (۲،۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، دوز بالای رنگ زرد خوراکی (۷۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، دوز پایین رنگ زرد خوراکی + کوآنزیم Q10 و دوز بالای رنگ زرد خوراکی (۷۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) + کوآنزیم Q10 تقسیم شدند. پس از ۶ هفته، بیضه با استفاده از روش استریولوژی مورد تحلیل قرار گرفت. یافته‌ها: در مقایسه با گروه کنترل، در موش‌هایی که دوز بالای رنگ زرد خوراکی دریافت کرده‌اند، درصد مورفولوژی طبیعی (۴۱،۱ درصد) و اسپرماتوزوآهای پیشرونده (۷۴،۸ درصد)، حجم بیضه (۳۳،۴ درصد)، حجم لومن (۳۸،۳ درصد)، حجم بافت بینابینی (۴۴،۷ درصد)، حجم لوله‌های اسپرم ساز (۴۰،۷ درصد)، تعداد اسپرماتوگونی‌ها (۵۳،۹ درصد) و سلول‌های لایدیگ (۷۰،۷ درصد) کاهش یافت. با این حال، با درمان کوآنزیم Q10 در گروه کوآنزیم Q10 + دوز بالای رنگ زرد خوراکی، تمام این تغییرات بهبود یافت. علاوه بر این، دوزهای پایین رنگ زرد خوراکی بر پارامترهای مختلف بیضه و اسپرم تأثیری نداشتند. نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان داد که کوآنزیم Q10 می‌تواند از تغییرات ساختاری بیضه ناشی از دوز بالای رنگ زرد خوراکی جلوگیری کند.

واژه‌های کلیدی: رنگ زرد خوراکی، کوآنزیم Q10، بیضه، اسپرم، استریولوژی



# Protective effect of Co-enzyme Q10 on testicular tissue and sperm parameters in adult male rats treated with Sunset Yellow FCF

Rohollah Nazari\* (M.Sc), Somayeh Akbari (Ph.D), Maryam Naseh (Ph.D), Shayan Yousufzai (Ph.D), Seyede Fatemeh Hosseini (Ph.D), Fatemeh Karimi (Ph.D)

1- Histomorphometry and Stereology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2- Anatomy Department, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3- Student Research Committee, Medical School, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4- Faculty of Tabas, School of Nursing, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Rohollah Nazari: rnazari1622@gmail.com

**Introduction:** It has been shown that excessive use of artificial food colors has adverse effects on different organs such as the stomach, liver, brain, and kidney, but the effect of sunset yellow on the testicular tissue is still unclear. The present study aimed to evaluate the protective effect of Co-enzyme Q10 on the structural changes of the testis induced by Sunset Yellow.

**Materials and Methods:** Sixty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 6 groups of control, CoQ10 (10 mg/kg/day), low dose of Sunset Yellow (2.5 mg/kg), high dose of Sunset Yellow (70 mg/kg), low dose of Sunset Yellow (2.5 mg/kg) + CoQ10, and high dose of Sunset Yellow (70 mg/kg) + CoQ10. After 6 weeks, the testis was analyzed using the stereological method.

**Results:** The normal morphology (41.1%) and progressive spermatozoa (74.8%) percentage, testicle volume (33.4%), lumen volume (38.3%), interstitial tissue volume (44.7%), seminiferous tubule volume (40.7%), and number of spermatogonia (53.9%) and Leydig cells (70.7%) reduced in the rats that received high doses of Sunset Yellows in comparison to the control group. Nonetheless, all these alterations were recovered by Q10 treatment in the CoQ10 + high dose of Sunset Yellow group. Furthermore, low doses of Sunset Yellow did not affect different parameters of the testis and sperm.

**Conclusion:** Our results showed that Co-enzyme Q10 could, to some extent, prevent structural changes of the testis induced by the high dose of Sunset Yellow.

**Keywords:** Sunset Yellow FCF, Co-enzyme Q10, testicle, sperm, stereology



## بازنمایی چهره‌های پوشیده در شبکه فرونتوتمپورال

جلال‌الدین نوروزی<sup>۱،۳</sup>، محمدرضا ا. دهقانی<sup>۲،۳</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- پژوهشگاه علوم شناختی، پژوهشگاه دانشهای بنیادی، تهران، ایران

۳- دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشکده فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

جلال‌الدین نوروزی: jalaledin.noroozi@gmail.com

### چکیده

هدف: تشخیص چهره علی‌رغم تغییرات زیاد در دنیای واقعی، به صورت دقیق توسط نخستین سنان انجام می‌شود. در این میان، پوشیده شدن چهره یک چالش بزرگ برای زندگی اجتماعی محسوب می‌شود. اگرچه تاکنون مطالعات بسیاری مکانسیم بازنمایی چهره را بررسی کرده‌اند، اما مکانسیم عصبی تشخیص موفقیت‌آمیز چهره‌های نیمه‌پوشیده بررسی نشده است. هدف از این مطالعه بررسی شبکه فرونتوتمپورال در بازنمایی تصاویر چهره‌های نیمه‌پوشیده می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر روی دو میمون ماکاک نر انجام و فعالیت عصبی دو قشر پیش‌پیشانی شکمی-جانبی (VIPFC) و قشر تحتانی-گیجگاهی (ITC) در زمان نمایش تصاویر چهره نیمه‌پوشیده ثبت شد. تجزیه و تحلیل داده‌های نورونی با استفاده از بررسی کدینگ و دی‌کدینگ برای پاسخ به سوال تحقیق انجام شد.

یافته‌ها: نورون‌ها در VIPFC پاسخ‌دهی بیشتری به تصاویر چهره‌های پوشیده‌شده نشان دادند. در حالی که پاسخ نورون‌ها در ITC به تصاویر بدون پوشش قوی‌تر بود. هم‌چنین، تجزیه و تحلیل پویایی پاسخ در قشر IT نشان داد که پاسخ مجموعه‌ای از نورون‌ها دارای دو فاز می‌باشد. زمان پاسخ این نورون‌ها در فاز دوم پس از پاسخ نورون‌های VIPFC بود که بیشتر در پردازش چهره‌های پوشیده نقش دارند. نتایج تجزیه و تحلیل علیت گرنجر، شواهدی برای ارتباط فیدبک بین ITC و VIPFC ارائه می‌کند که در حل پردازش چهره پوشیده در ITC نقش دارد.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر، بینش جدیدی در مورد ارتباط VIPFC و ITC در زمان تشخیص چهره‌های پوشیده ارائه می‌دهد. درک این مکانسیم‌های عصبی به دانش ما از فرآیندهای شناختی درگیر در ادراک چهره کمک می‌کند و ممکن است پیامدهایی برای توسعه سیستم‌های هوش مصنوعی پیشرفته با قابلیت تشخیص قوی چهره در محیط‌های بینایی پیچیده داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: قشر پیش‌پیشانی شکمی-جانبی، قشر تحتانی-گیجگاهی، تصاویر چهره



# Representation of Occluded Faces in the Frontotemporal Network.

Jalaledin Noroozi<sup>1,3</sup> (Ph.D. Candidate), Mohammad-Reza A. Dehaqani<sup>2,3</sup> (Ph.D)

1- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- School of Cognitive Sciences, Institute for Research in Fundamental Sciences (IPM), Niavaran, P.O. Box 193955746, Tehran, Iran

3- School of Electrical and Computer Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

Jalaledin Noroozi: jalaledin.noroozi@gmail.com

**Introduction:** Face recognition is a remarkable ability of primates, characterized by the ability to accurately identify faces despite variations. Among these variations, face occlusion represents a critical challenge to social life. Although a massive body of neural studies reveals the mechanism of face representation, the cognitive and neural mechanisms underlying the successful recognition of partially occluded faces remain poorly understood.

**Methods and Materials:** In this study, we presented a large number of occluded faces and simultaneously recorded neural activity from both the ventrolateral prefrontal cortex (vlPFC) and the inferotemporal cortex (ITC) to explore frontotemporal networks contributes in challenging occluded face representation.

**Results:** Our findings reveal that neurons in the vlPFC exhibit heightened responsiveness to occluded face images, while neurons in the ITC demonstrate enhanced responses to non-occluded images. Notably, analysis of IT response dynamics uncovered a subset of neurons displaying dual processing manners. These neurons exhibit late processing occurring after the onset of vlPFC response which is more engaged in proceeding of high occluded faces. The influential granger causality results provide evidence for retrograde communication between ITC and vlPFC that emphasize the role of feedback in resolving occluded face processing at ITC.

**Conclusion:** Our study provides novel insights into the intricate interplay between the vlPFC and ITC during face recognition under occlusion. Understanding these neural mechanisms contributes to our broader understanding of the cognitive processes involved in face perception and may have implications for the development of advanced artificial intelligence systems capable of robust face recognition in complex visual environments.

**Keywords:** ventrolateral prefrontal cortex, Inferotemporal cortex, Occlusion face stimulus





## وابستگی سن و جنس در پاسخ‌های عروقی کلیوی به تزریق آنژیوتانسین II در

### موش‌های بزرگ آزمایشگاهی: نقش گیرنده Mas

فاطمه اشراقی جزی\*<sup>۱</sup> (دانشجوی دکتری پژوهشی)، مهدی نعمت بخش<sup>۲</sup> (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات آب و الکترولیت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- مرکز تحقیقات آب و الکترولیت/گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

فاطمه اشراقی جزی: fateme.eshraghi@yahoo.com

### چکیده

هدف: سن و جنس هر دو قادرند هم عملکرد کلیه و هم سیستم رنین-آنژیوتانسین را تحت تأثیر قرار دهند و گیرنده Mas به‌عنوان یکی از اجزای بازوی دپرسور این سیستم، بیان بالاتری در جنس ماده دارد. ارتباط بین سن و این گیرنده در پاسخ‌های عروقی کلیوی به آنژیوتانسین II در موش‌های نر و ماده کاملاً روشن نیست. بنابراین، هدف مطالعه پیش‌رو بررسی اثرات سن و جنس بر پاسخ‌های عروقی سیستمیک و کلیوی به آنژیوتانسین II همراه و یا بدون مهارکننده گیرنده Mas (A779) است. مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار نر و ماده در دو رده سنی بالغ (۸ تا ۱۲ هفته) و پیر (۲۴ تا ۲۸ هفته)، پس از بیهوشی، تحت کانول‌گذاری شریانی و وریدی قرار گرفتند. فشار میانگین شریانی (MAP)، فشار پرفیوژن کلیوی (RPP)، مقاومت عروق کلیوی (RVR) و جریان خون کلیوی (RBF) در پاسخ به دوزهای مختلف آنژیوتانسین II، با و یا بدون A779 ثبت و ارزیابی شد.

یافته‌ها: یافته‌های مرتبط با RBF، MAP، RPP، RVR در مرحله قبل از تزریق A779 و آنژیوتانسین II بین حیوانات نر و ماده ۸ تا ۱۲ هفته تفاوتی نشان ندادند، اما RBF در این مرحله بین گروه‌های نر و ماده حیوانات ۲۴-۲۸ هفته تفاوت معنی‌داری نشان داد ( $P < 0.05$ ). تزریق A779 یا پلاسیبو نتوانست تغییرات معنی‌داری در پارامترهای اشاره شده در تمام گروه‌ها ایجاد کند. از طرف دیگر، یافته‌های RBF و RVR در پاسخ به آنژیوتانسین II در رده سنی ۸ تا ۱۲ هفته دریافت‌کننده A779 یا پلاسیبو، تفاوت معنی‌داری بین دو جنس نشان داد ( $P < 0.05$ ). هر چند که این تفاوت جنسیتی در گروه‌های ۲۴ تا ۲۸ هفته مشاهده نگردید. نتیجه‌گیری: افزایش سن می‌تواند تفاوت جنسیت در پاسخ‌های عروقی کلیوی به آنژیوتانسین II را تحت تأثیر قرار دهد و به نظر می‌رسد که گیرنده Mas دخالتی در این پاسخ‌ها ندارد.

واژه‌های کلیدی: سن، جنس، گیرنده Mas، سیستم رنین-آنژیوتانسین، پاسخ‌های عروقی کلیوی



# Age- and Gender-Related Differences in Renal Vascular Responses to Angiotensin II in Rat: The Role of Mas Receptor

Fatemeh Eshraghi-Jazi<sup>\*1</sup> (Ph.D by research student), Mehdi Nematbakhsh (Ph.D)<sup>2</sup>

1- Water & Electrolytes Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2 - Water & Electrolytes Research Center/Department of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Fatemeh Eshraghi-Jazi: fateme.eshraghi@yahoo.com

**Introduction:** Both age and gender can influence kidney function as well as renin-angiotensin system, and Mas receptor (MasR) as one of the components of depressor arm has more expression in female gender. The association between the receptor and age in renal vascular responses to angiotensin II (AngII) in male and female rats is completely unclear. Therefore, the aim of this study was to examine the effects of age and sex on systemic and renal vascular responses to AngII in Wistar rats with or without MasR antagonist (A779).

**Methods and Materials:** Anesthetized Wistar male and female rats with two age ranges of adult (8-12 weeks) and old (24-28 weeks) underwent arterial and venous cannulation. Mean arterial pressure (MAP), renal perfusion pressure (RPP), renal vascular resistance (RVR) and renal blood flow (RBF) in response to the infusion of AngII with or without A779 were recorded and evaluated.

**Results:** The baseline data (before A779 and AngII infusion) showed no significant changes in MAP, RPP, RBF, and RVR values between 8-12- week male and female groups. Although, RBF in the phase had a significant change between 24-28- week male and female groups ( $P < 0.05$ ). The administration of A779 or vehicle could not influence the mentioned parameters in all experimental groups. On the other hand, the gender difference was observed in RBF and RVR responses to AngII administration in 8-12- week groups receiving vehicle or A779 ( $P < 0.05$ ). However, the gender difference was not seen between 24-28- week groups.

**Conclusion:** Advancing age could impress sex difference in RBF and RVR responses to AngII infusion, and it seems that the MasR could not participate in the responses.

**Keywords:** Age, gender, Mas receptor, renin-angiotensin system, renal vascular responses



## اثر دوره‌های زمانی مختلف محرومیت از خواب بر یادگیری و حافظه فضایی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

مریم سالاری (دانشجوی دکتری)<sup>۱،۲</sup>، خدیجه اسماعیل پور (دکتری)<sup>۱،۳</sup>، لیلی محمدی پور قاسم آباد (دکتری)<sup>۱</sup>، وحید شیبانی<sup>۱</sup> (استاد)

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نورفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- دپارتمان فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- گروه فیزیک و نجوم، دانشگاه واترلو، واترلو، انتاریو، کانادا

مریم سالاری: maryamsalari92@gmail.com

### چکیده

هدف: مطالعات قبلی ما نشان داده است که محرومیت از خواب (SD) می‌تواند اثرات منفی بر عملکرد شناختی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده داشته باشد. هدف از این مطالعه تعیین تأثیر دوره‌های مختلف محرومیت از خواب بر یادگیری و حافظه فضایی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر به سه گروه سالین، 24 SD و 72 SD ساعته تقسیم شدند. موش‌ها به مدت ۲۴ و ۷۲ ساعت توسط سکوی چندگانه از خواب محروم شدند. آزمون ماز آبی موریس (MWM) برای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که گروه‌های 24 SD و 72 SD ساعته تفاوت معناداری در کل مسافت طی شده و زمان تأخیر تا رسیدن به سکوی هدف نسبت به گروه سالین در آزمون MWM نشان ندادند.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها نشان می‌دهد برخلاف موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده، یادگیری و حافظه فضایی در دوره‌های زمانی مختلف محرومیت از خواب در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر تغییر نمی‌یابد.

واژه‌های کلیدی: محرومیت از خواب، یادگیری و حافظه فضایی، ماز آبی موریس، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر



## The effect of different periods of sleep deprivation on the spatial learning and memory in male rats

Maryam Salari (PhD student)<sup>1,2</sup>, Khadijeh Esmailpour (PhD)<sup>1,3</sup>, Leily Mohammadipoor-ghasemabad (PhD)<sup>1</sup>,Vahid Sheibani (Professor)<sup>1</sup>

1- Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Physics and Astronomy Department, University of Waterloo, Waterloo, Ontario, Canada

Maryam Salari: maryamsalari92@gmail.com

**Introduction:** Our previous studies have shown that sleep deprivation (SD) can have negative effects on cognitive function on female rats. The aim of this study is to determine the effect of different periods of sleep deprivation on the spatial learning and memory of male rats.

**Methods and Materials:** Male rats were divided into three groups, including Saline, SD 24 hours and SD 72hours. Rats were sleep deprived by multiple platforms for 24 and 72 hours. Morris water maze (MWM) test was done to evaluate spatial learning and memory.

**Result:** The results indicated that SD 24 h and SD72 h groups showed no significant difference in total distance and escape latency compared to the Saline group in the MWM (Morris water maze) test.

**Conclusion:** These findings suggest that unlike female rats, spatial learning and memory does not change during different time periods of sleep deprivation in male rats.

**Keywords:** Sleep deprivation, Spatial learning and memory, Morris water maze, Male rats



## اثرات ضد اضطرابی و ضد افسردگی سیتی کولین و کلوزاپین در موش‌های سوری ماده

محدثه قلندری شمامی<sup>۱\*</sup>، فاطمه خاکپای<sup>۱</sup>، محمدرضا زرین دست<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

محدثه قلندری شمامی: mohadeseh.ghalandari@gmail.com

### چکیده

هدف: اضطراب و افسردگی با ناتوانی‌های عملکردی قابل توجهی همراه است. استفاده از داروهای جدید که بتوانند اثربخشی داروهای ضد افسردگی و ضد اضطرابی را افزایش داده و عوارض مصرف طولانی‌مدت آن‌ها را کاهش دهند ضروری به نظر می‌رسد. سیتی کولین و کلوزاپین به‌عنوان عوامل شیمیایی مؤثر برای بهبود علائم برخی از بیماری‌های عصبی استفاده می‌شود. بنابراین، در این بررسی، استفاده از آن‌ها به‌عنوان داروی کمکی در مدل اضطراب و افسردگی موش مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۴۰ موش ماده بالغ استفاده شد. سپس کلوزاپین (۰/۵ و ۱ میلی‌گرم/میلی‌لیتر) و سیتی کولین (۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/میلی‌لیتر) به‌صورت درون‌صفاقی تزریق شد. سپس آزمون "ماز به‌علاوه ضربدری" و آزمون "شنای اجباری" به ترتیب، برای ارزیابی علائم اضطرابی و افسردگی در گروه‌ها استفاده شدند. یافته‌ها: نتایج نشان داد که تنها سیتی کولین در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/میلی‌لیتر توانست سبب کاهش رفتارهای افسردگی در تست FST شود، و کلوزاپین در رفتارهای ضدافسردگی و ضداضطرابی نسبت به گروه کنترل تغییری ایجاد نکرد. نتیجه‌گیری: بر اساس این داده‌ها، می‌توان نتیجه گرفت که تجویز سیتی کولین به‌عنوان یک دارو، با فعال کردن سیستم دوپامینرژیک در کاهش افسردگی اثرات قابل توجه‌تری دارد.

واژه‌های کلیدی: اضطراب، افسردگی، کلوزاپین، سیتی کولین



## Anxiolytic and antidepressant effects of cytocholine and clozapine on adult female mice

Mohadeseh Ghalandari-Shamami<sup>\*1</sup>, Fatemeh Khakpai<sup>1</sup>, Mohammad-Reza Zarrindast<sup>2</sup>

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mohadeseh Ghalandari-Shamami: mohadeseh.ghalandari@gmail.com

**Introduction:** Anxiety and depression are associated with significant functional disabilities. It seems that use new drugs that can increase the effectiveness of antidepressants and anti-anxiety drugs. Citicoline and clozapine are used as effective chemical agents to improve the symptoms of some neurological diseases.

**Materials and Methods:** 40 adult female mice were used in this study, clozapine (0.5 and 1 mg/ml) and cytocholine with doses of 50 and 100 mg/ml were injected intraperitoneally. Then the elevated plus- maze (EPM) and forced swimming test (FST), respectively conducted to evaluate anxiety and depression symptoms.

**Results:** The results showed that only citicoline at a dose of 100 mg/ml could reduce depressive behaviors in the FST test, but clozapine did not change antidepressant and anti-anxiety behaviors compared to the control group.

**Conclusion:** Based on the results, it can be concluded Citicoline administration as a drug by activating the dopaminergic system has more significant effects in reducing depression like behaviors.

**Keywords:** Anxiety, depression, clozapine, Citicoline



## استرس جداسازی از مادر سبب تسهیل یادگیری فضایی، مقاومت به افسردگی و اختلال حافظه، به صورت مستقل از افزایش کورتیکوسترون در پاسخ به استرس social defeat مزمن در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ گردید

فرزانه اسکندری (Ph.D)<sup>۱\*</sup>، مینا سلیمی (Ph.D)<sup>۱</sup>، حمیرا زردوز (Ph.D)<sup>۱</sup>، مهدی هدایتی (Ph.D)<sup>۴</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات طب سنتی و آب درمانی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۴- مرکز تحقیقات سلولی مولکولی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

فرزانه اسکندری: farzaneeskandari86@yahoo.com

### چکیده

هدف: تجربیات نامساعد در دوران ابتدایی زندگی فاکتور محیطی مهمی است که در تعامل با عوامل ژنتیکی موجب شکل‌گیری تفاوت‌های فردی در پیشرفت اختلالات روانی ایجاد شده در نتیجه‌ی تماس مزمن و مداوم با عوامل استرس‌زای مختلف می‌شود. این تحقیق، اولین مطالعه‌ای است که اثر استرس جداسازی از مادر (MS) را بر وقوع هم‌زمان اختلالات شناختی و افسردگی تحت استرس مزمن social defeat (CSDS) در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ بررسی می‌کند.

مواد و روش‌ها: طی دو هفته اول پس از تولد، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر Wistar یا در معرض MS قرار گرفتند یا به صورت دست نخورده با مادرشان باقی ماندند (Std). سپس با شروع ۵۰ روزگی (PND ۵۰)، حیوانات یا تحت شرایط استاندارد گروهی (Con) نگهداری شدند، یا تحت CSDS به مدت ۳ هفته قرار گرفتند. حیوانات به ۴ گروه (۱۰ حیوان در هر گروه) تقسیم شدند: Std-MS-CSDS، MS-Con، Std-CSDS، MS-Con. تست Pup retrieval به مدت ۶۰ دقیقه روزانه از ۱-۱۴ PND برای ارزیابی تعامل مادر و زاده انجام شد. طی هفته آخر تماس با CSDS، در فاز روشنائی، تست‌های رفتاری و خون‌گیری از چشم، به منظور بررسی سطوح کورتیکوسترون پایه پلازما انجام شد.

یافته‌ها: تماس با CSDS سطوح پایه کورتیکوسترون پلازما را افزایش داد و سبب القای کناره‌گیری اجتماعی به همراه اختلال در حافظه فضایی گردید. در حالی که استرس جداسازی از مادر که سطوح پایه کورتیکوسترون پلازما را در پاسخ به CSDS تشدید می‌کرد، سبب تسهیل یادگیری فضایی و مقاومت به کناره‌گیری اجتماعی و اختلال حافظه گردید. تست pup retrieval افزایش معنی‌داری را در میزان مراقبت مادری در میان مادران MS نسبت به مادران کنترل نشان داد.

نتیجه‌گیری: هرچند استرس جداسازی از مادر سطوح پایه کورتیکوسترون پلازما را در پاسخ به CSDS افزایش داد، اما فرایند یادگیری را تسهیل، و سبب القای مقاومت به بروز افسردگی و اختلال حافظه شد، که احتمالاً این اثر از طریق افزایش جبرانی میزان مراقبت مادری رخ می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: جداسازی از مادر، شکست اجتماعی، افسردگی، حافظه فضایی



# Maternal separation facilitated spatial learning and promoted resilience to depression and memory deficit independent of corticosterone elevation in response to chronic social defeat stress in young adult male rats

Farzaneh Eskandari (Ph.D)<sup>\*1,2</sup>, Mina Salimi (Ph.D)<sup>1,3</sup>, Homeira Zardoos (Ph.D)<sup>1,2</sup>, Mehdi Hedayati (Ph.D)<sup>4</sup>

1- Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Neurophysiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Traditional Medicine and Hydrotherapy Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

4- Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Tehran, Iran

Farzaneh Eskandari: farzaneeskandari86@yahoo.com

**Introduction:** Early life adversity as an important environmental factor in interaction with genotype have been suggested to shape individual variability to develop stress related psychopathologies in chronic exposure to subsequent stressors. This is the first work to study the effects of maternal separation (MS) stress on the co-occurrence of depression and cognitive impairments under chronic social defeat stress (CSDS) in young adult male rats.

**Methods and Materials:** During the first two postnatal weeks, the male pups were either exposed to MS or left undisturbed with their mothers (Std). Subsequently, starting on postnatal day 50 (PND50), the animals of each group were either left undisturbed in the standard group housing (Con) or underwent CSDS for three weeks. Totally, there were four groups (n=10/group), namely Std-Con, Ms-Con, Std-CSDS, and MS-CSD. Pup retrieval test was performed for 60 min on daily basis from PND1 to PND14 to evaluate dam-pup interactions. During the last week of the CSDS exposure, in the light phase, the behavioral tests and the retro-orbital blood sampling were performed to assess basal plasma corticosterone levels.

**Results:** Exposure to CSDS increased the basal plasma corticosterone levels and induced social avoidance along with memory deficit. Maternal separation intensified the plasma corticosterone levels in response to CSDS. Meanwhile, it facilitated the spatial learning and potentiated resilience to social avoidance and memory deficit. Performance in the pup retrieval test revealed a significant increase in maternal care scores among the MS dam group than undisturbed dams.

**Conclusion:** Although maternal separation increased the basal plasma corticosterone levels, it could facilitate the learning process and induce resilience to the onset of depression and memory deficit in response to CSDS, probably through the compensatory increase in maternal care.

**Keywords:** Maternal separation, Social defeat, Depression, Spatial memory





## اثرات مفید برخی رژیم‌های غذایی بر آسیب حاد کلیوی در موش بزرگ آزمایشگاهی: استرس اکسیداتیو و ارزیابی آپوپتوز

علیرضا راجی امیرحسینی<sup>۱،۲</sup>، محمد خاکساری<sup>۲</sup>، زهرا سلطانی<sup>۱</sup>، فاطمه درویش زاده ماهانی<sup>۳</sup>، زهرا حاجیعلی زاده<sup>۳</sup>، احسان میرکماندار<sup>۳</sup>

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

علیرضا راجی امیرحسینی: Alirezaraji110@gmail.com

### چکیده

هدف: سبک زندگی و به‌ویژه عادات غذایی بر سلامت و عملکرد اندام‌های بدن از جمله کلیه‌ها تأثیر می‌گذارد. رژیم غذایی بر پاسخ سلول‌ها به شرایط استرس‌زا مانند آسیب حاد کلیه (AKI) تأثیر می‌گذارد. ما اثرات پیش شرطی چهار رژیم غذایی مختلف شامل: رژیم محدودیت کالری (CR)، محدودیت زمانی غذا خوردن (TR)، روزه‌داری متناوب (IF) و رژیم پرچرب (HF) را بر استرس اکسیداتیو کلیه و آپوپتوز در طول AKI تعیین کردیم.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ به مدت ۸ هفته تحت رژیم‌های CR، TR، IF و HF قرار گرفتند. سپس AKI با تزریق گلیسرول در حیوانات القا شد. عملکرد کلیوی، استرس اکسیداتیو و شاخص‌های آپوپتوز، قبل و بعد از AKI در حیوانات اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: پس از AKI، اوره سرم، کراتینین سرم، دفع آلبومین ادراری، MDA کلیه و نسبت Bax/Bcl-2 افزایش و GFR و TAC کلیه کاهش یافت. رژیم‌های CR و TR باعث بهبود شاخص‌های کلیوی، کاهش MDA و نسبت Bax/Bcl-2 و افزایش GFR و TAC بعد از AKI شدند. رژیم IF هم‌چنین پارامترهای کلیوی را تا حدودی بهبود بخشید اما فقط MDA را کاهش داد. در حالی که رژیم HF باعث بدتر شدن شاخص‌های کلیوی و افزایش نسبت Bax/Bcl-2 شد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که رژیم غذایی CR و TR می‌تواند در پیش‌گیری از AKI موثر باشد. این رژیم‌های غذایی احتمالاً می‌توانند مقاومت سلول‌های کلیه را در برابر آسیب بهبود بخشند و با افزایش TAC و کاهش MDA و نسبت Bax/Bcl-2 از پیشرفت AKI جلوگیری کنند.

واژه‌های کلیدی: آسیب حاد کلیه، محدودیت کالری، محدودیت زمانی در غذا خوردن، روزه‌داری متناوب، رژیم غذایی پرچرب



# Beneficial Effects of some dietary regimens on the Experimental Acute Kidney Injury in Rat: Oxidative stress and Apoptosis Evaluation

Alireza Raji-Amirhasani<sup>1,2\*</sup>, Mohammad Khaksari<sup>2</sup>, Zahra Soltani<sup>2</sup>, Fatemeh Darvishzadeh Mahani<sup>3</sup>, Zahra Hajializadeh<sup>3</sup>, Ehsan Mirkamandar<sup>3</sup>

1- Department of Physiology and Pharmacology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Endocrinology and Metabolism Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Alireza Raji-Amirhasani: Alirezaraji110@gmail.com

**Introduction:** Lifestyles and especially eating habits affect on health and the functioning of body organs, including the kidneys. Diet regimen affects the response of cells to stressful conditions such as acute kidney injury (AKI). We determined the preconditioning effects of four different diets: calorie restriction (CR) diet, time restriction (TR) eating, intermittent fasting (IF) and high-fat diet (HF) on kidney oxidative stress and apoptosis during AKI.

**Materials and Methods:** Adult male rats underwent CR, TR, IF and HF regimens for 8 weeks, then AKI was induced in animals by glycerol injection. Renal function, oxidative stress and apoptosis indices were measured before and after AKI in animals.

**Results:** After AKI, serum urea, serum creatinine, urinary albumin excretion, renal MDA and Bax/Bcl-2 ratio increased, while GFR and renal TAC decreased. CR and TR regimens improved renal indices, decreased MDA and Bax/Bcl-2 ratio, and increased TAC and GFR after AKI. The IF regimen also improved renal parameters somewhat but only reduced MDA. While the HF regimen worsened renal indices and increased the Bax/Bcl-2 ratio.

**Conclusion:** This study showed that CR and TR diet regimens can be effective in preventing AKI. These diet regimens can probably improve the resistance of kidney cells to damage and prevent the progression of AKI by increasing TAC and decreasing MDA and Bax/Bcl-2 ratio.

**Keywords:** Acute Kidney Injury, Calorie Restriction, Time- restriction Eating, Intermittent Fasting, High-fat Diet



## میکروبیوتای تناسلی و چسبندگی رحم

الهه اشتاد<sup>۱</sup>، عطیه یعقوبی<sup>۲</sup>، مجید خزایی<sup>۳</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- گروه میکروبیولوژی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

الهه اشتاد: el.eshtad@gmail.com

### چکیده

هدف: اکنون، به خوبی شناخته شده است که عدم تعادل در میکروبیوتای واژن می تواند منجر به اختلالات مختلف زنانه مانند چسبندگی داخل رحمی (IUA) شود که همگی بر سلامت باروری زنان تأثیر می گذارند. این عدم تعادل که دیس بیوز نامیده می شود می تواند به دلیل جراحی، ضربه، عفونت و درمان با آنتی بیوتیک ها رخ دهد که منجر به التهاب و سپس تشکیل IUA می شود. با این حال، محققان معتقدند که درک صحیح از نقش میکروبیوتا می تواند به درمان و پیش گیری از این بیماری ها کمک کند. بنابراین، قصد داریم دانش فعلی در مورد نقش میکروبیوتای واژن در چسبندگی های داخل رحمی را مورد بحث قرار دهیم. روش جستجو: ما موضوع را در PubMed، Scopus، EMBASE، Web of Knowledge و MeSH از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۳ ژوئن، ۲۰۲۳، برای مقالات و چکیده هایی که میکروبیوتای واژن و چسبندگی های داخل رحمی (IUA) را توصیف می کنند، جستجو کردیم. از ۲۷۶۰ مقاله مرتبط، هشتاد و شش مطالعه، معیارهای ورود ما را برآورده کردند. یافته ها: یافته ها نشان داد که حدود ۹ درصد از کل میکروبیوتا، میکروبیوتای سیستم تولیدمثل را تشکیل می دهد. با این حال، میکروبیوتای واژن تحت تسلط لاکتوباسیلوس است و دیس بیوز میکروبیوتای تناسلی عمدتاً با از دست دادن تسلط این گونه های باکتریایی و عدم تعادل تنوع میکروبی که دیس بیوزیس می باشد، مشخص می شود. پاسخ های التهابی غیرطبیعی و پاسخ های ایمنی منجر به بیماری های مختلف دستگاه تناسلی می شود. علاوه بر این، استفاده غیرمنطقی از آنتی بیوتیک ها باعث سطوح بالای pH می شود که می تواند تعادل میکروبیوتا را بر هم زده و منجر به چسبندگی شود. نتیجه گیری: همه این یافته ها نشان داد که دیس بیوز میکروبیوتای واژن به نفع سطح بالای گاردنرلا و پروتئوس است و سطح پایین لاکتوباسیلوس منجر به چسبندگی می شود. رژیم غذایی، سبک زندگی، داروها و عوامل محیطی می توانند بر تنوع و عملکرد میکروبیوتا تأثیر بگذارند.

واژه های کلیدی: میکروبیوتای واژن، میکروبیوتای رحم، چسبندگی داخل رحمی، دیس بیوز



## Genital Microbiota and Uterine Adhesions

Elahe Eshtad<sup>1</sup>, Atieh Yaghoubi<sup>2</sup>, Majid Khazaei<sup>3</sup>

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. (MSc)

2- Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. (Ph.D.)

3- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. (MD, Ph.D.)

Elahe eshtad: el.eshtad@gmail.com

**Introduction:** Now it is well known that imbalances in the vaginal microbiota can lead to different gynecological disorders like intrauterine adhesions (IUA) that all affect women's fertility health. This imbalance, which is called dysbiosis, can occur due to surgery, trauma, infections, and self-medication with antibiotics that result in inflammation and then IUA formation. However, researchers believe that a correct understanding of the microbiota's role can help treat and prevent these diseases. Therefore, here we aim to comprehensively discuss the current knowledge about the role of vaginal microbiota in intrauterine adhesions.

**Search Method:** We searched the literature in PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Knowledge, and MeSH from 2010 until June 20, 2023, for articles and abstracts describing vaginal microbiota and intrauterine adhesions (IUA). Out of the 2760 relevant articles, eighty-six studies met our inclusion criteria.

**Results:** Findings demonstrated that about 9% of the total microbiota constitutes the reproductive system microbiota. However, Lactobacillus-dominated vaginal microbiota and genital microbiota dysbiosis mostly are characterized by losing the dominance of these bacterial species and then an imbalance of the microbial diversity that dysbiosis, abnormal inflammatory responses, and immune responses result in various reproductive system diseases. Moreover, irrational use of antibiotics causes high levels of pH which also can disturb the balance of microbiota and lead to adhesions.

**Conclusion:** All these findings indicated that vaginal microbiota dysbiosis is in favor of a high level of Gardnerella and Proteus, and a low level of Lactobacillus leads to adhesions. Diet, lifestyle, medications, and environmental factors can affect the diversity and function of microbiota.

**Keywords:** Vaginal Microbiota; Uterine Microbiota; Intrauterine Adhesion; Dysbiosis



## اثرات درمانی pegylated-interferon- $\alpha$ 2a در مدل موشی مولتیپل اسکلروز

ساناز افراعی<sup>۱</sup>، سید جلال زرگر<sup>۱</sup>، رضا صداقت<sup>۲</sup>، فرزانه توفیقی زواره<sup>۳</sup>، زهرا آقازاده<sup>۴</sup>، پروین اختیاری<sup>۵</sup>، غلامرضا عزیزی<sup>۶</sup>، عباس میرشفیعی<sup>۷</sup>

۱- گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده زیست شناسی، دانشکدهگان علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- گروه ایمنولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- گروه تشریح و آسیب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۵- مرکز تحقیقات نقص ایمنی، مرکز عالی کودکان، مرکز پزشکی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

ساناز افراعی: sanaz\_afraei@yahoo.com

### چکیده

هدف: آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی (EAE) رایج‌ترین مدل حیوانی آزمایشی مولتیپل اسکلروز (MS) است. غالباً پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و ذاتی باعث EAE می‌شوند، که منجر به دمیلیناسیون التهابی و آسیب آکسون می‌شود. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر درمانی پگ اینترفرون آلفا ۲a (Peg-IFN  $\alpha$ -2a) به‌عنوان یک مهارکننده سرین پروتئاز بر مدل تجربی MS بود.

مواد و روش‌ها: تزریق زیرجلدی گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین (۳۵-۵۵) (MOG35-55) در امولسیون ادجوانت فروند کامل (CFA) برای القای EAE در موش ماده C57BL/6 انجام شد. برای درمان EAE، از تزریق زیرجلدی Peg-IFN  $\alpha$ -2a استفاده شد. در طول دوره مطالعه، ارزیابی بالینی، مورد بررسی قرار گرفت. در روز ۲۱ پس از ایمن‌سازی، نمونه خون از قلب موش‌ها برای ارزیابی IL-6 و آنتی اکسیدان‌های آنزیمی و غیرآنزیمی گرفته شد. تمام موش‌ها قربانی شدند و مغز و مخچه آن‌ها برای تجزیه و تحلیل بافت‌شناسی برداشته شد.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان داد که Peg-IFN  $\alpha$ -2a با کاهش شدت و تاخیر در شروع بیماری، اثرات مفیدی بر EAE دارد. تجزیه و تحلیل بافت‌شناسی نشان داد که درمان با Peg-IFN  $\alpha$ -2a می‌تواند معیارهای التهابی را کاهش دهد. علاوه بر این، در موش‌های تحت درمان با Peg-IFN  $\alpha$ -2a، سطح سرمی IL-6 به‌طور قابل توجهی کمتر از گروه شاهد بود و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل به‌طور قابل توجهی بیشتر از حیوانات گروه کنترل بود.

نتیجه‌گیری: این داده‌ها نشان می‌دهد که Peg-IFN  $\alpha$ -2a به‌عنوان یک پروتئاز ضد سرین با خواص تعدیل‌کننده ایمنی، ممکن است برای درمان ام‌اس مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی، مولتیپل اسکلروز، آنتی اکسیدان، پگ اینترفرون آلفا ۲a



## Therapeutic effects of pegylated-interferon- $\alpha$ 2a in a mouse model of multiple sclerosis

Sanaz Afraei<sup>1,2</sup>, Seyed Jalal Zargar<sup>1</sup>, Reza Sedaghat<sup>3</sup>, Farzaneh Tofighi Zavareh<sup>2</sup>, Zahra Aghazadeh<sup>2</sup>, Parvin Ekhtiari<sup>2</sup>, Gholamreza Azizi<sup>4,5</sup>, Abbas Mirshafiey<sup>2</sup>

1- Department of Cell & Molecular Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Department of Immunology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Anatomy and Pathology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

4- Non-Communicable Diseases Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

5- Research Centre for Immunodeficiencies, Paediatrics Centre of Excellence, Children's Medical Centre, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Sanaz Afraei: sanaz\_afraei@yahoo.com

**Introduction:** Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) is the most commonly used experimental animal model of multiple sclerosis (MS). For the most, adaptive and innate immune responses cause EAE that leads to inflammatory demyelination and axonal damage. The purpose of the present study was to investigate the therapeutic effect of Peg interferon alpha 2a (Peg-IFN  $\alpha$ -2a) as a serine protease inhibitor on the Experimental model of MS.

**Methods and Material:** We administered a subcutaneous injection of myelin oligodendrocyte glycoprotein (35-55) (MOG35-55) in Complete Freund's Adjuvant (CFA) emulsion to induce the EAE in female C57BL/6 mice. Subcutaneous injection of Peg-IFN  $\alpha$ -2a was used for the treatment of EAE. Clinical evaluation was assessed during the study period. On day 21 post-immunization, blood samples were taken from the heart of mice for assessment of IL -6, and enzymatic and non-enzymatic antioxidants. All mice were sacrificed and the brains and cerebellums were removed for histological analysis.

**Results:** The results obtained in this study demonstrated that Peg-IFN  $\alpha$ -2a had beneficial effects on EAE by reducing the severity and delay in the onset of the disease. Histological analysis demonstrated that treatment with Peg-IFN  $\alpha$ -2a can decrease inflammation criteria. Furthermore, in Peg-IFN  $\alpha$ -2a-treated mice the serum level of IL-6 was significantly less than in controls, and total antioxidant capacity was significantly more than in the control animals.

**Conclusions:** These data represent that Peg-IFN  $\alpha$ -2a as an anti-serine protease with immunomodulatory properties may be useful for the treatment of MS.

**Keywords:** experimental autoimmune encephalomyelitis, multiple sclerosis, antioxidant, Peg interferon alpha 2a



## بررسی اثرات کورکومین و نیوزوم کورکومین بر تغییرات بیان ژن NF-κB و پارامترهای استرس اکسیداتیو در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی آزایمری

الهه آسانی<sup>۱\*</sup>، حمیرا حاتمی<sup>۲</sup>، سمیه حاتمی<sup>۳</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۲- دانشیار گروه فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۳- دانشجوی دکتری فیزیولوژی، گروه علوم زیستی و بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

الهه آسانی: elaheasani77@gmail.com

### چکیده

هدف: آزایمر یک بیماری تخریب کننده عصبی است و قرار گرفتن در معرض کلرید آلومینیوم سبب فعال سازی مسیر سیگنالینگ TLR4/NF-κB و افزایش بیان ژن‌های التهابی TLR4 و NF-κB، التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و در نهایت آزایمر می‌شود. آنتی‌اکسیدان کورکومین با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی سبب بهبود آزایمر می‌شود، اما به دلیل فعالیت زیستی کم کورکومین، از نانوذراتی مانند نیوزوم استفاده شده است. در این مطالعه، اثر آنتی‌اکسیدانی کورکومین و نیوزوم کورکومین بر تغییرات بیان ژن NF-κB و پارامترهای استرس اکسیداتیو در قشر جلوی پیشانی رت آزایمری بررسی شد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۵۶ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به ۷ گروه (n=۸) تقسیم شدند: (۱) شاهد (۲۸ روز سالین)، (۲) شم (۱۴ روز اتانول)، (۳) آزایمر (کلرید آلومینیوم ۲/۴ mg/kg؛ ۲۸ روز)، (۴) آزایمر + کورکومین (۵ mg/kg کورکومین؛ ۲۰ mg/kg؛ ۱۴ روز)، (۵) آزایمر + نیوزوم کورکومین (۲۰ mg/kg؛ ۷ روز)، (۶) نیوزوم کورکومین (۲۰ mg/kg؛ ۷ روز)، (۷) آزایمر + نیوزوم کورکومین (تزریق تمام داروها به‌صورت داخل صفاقی بود). پس از دوره تیمار، حیوانات قربانی شدند و قشر جلوی پیشانی آن‌ها به‌منظور سنجش بیان ژن فاکتور هسته‌ای کاپا بی (NF-κB) با استفاده از RT-PCR و نیز آنالیز پارامترهای استرس اکسیداتیو شامل مالون دی‌آلدهید (MDA) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) برداشته شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از ANOVA یک‌طرفه استفاده شد. یافته‌ها: نتایج نشان داد که سطوح MDA و میزان بیان ژن NF-κB در گروه‌های آزایمری دریافت کننده کورکومین و نیوزوم کورکومین نسبت به گروه آزایمر کاهش معنی‌داری دارند ( $P < 0.001$ ،  $P < 0.05$ ). همچنین، سطوح SOD، در گروه‌های آزایمری دریافت کننده کورکومین و نیوزوم کورکومین نسبت به گروه آزایمر افزایش معنی‌داری دارند ( $P < 0.001$ ). نتیجه‌گیری: نشان داد که سطح بیان ژن NF-κB و سطوح MDA در هنگام القای بیماری آزایمر با کلرید آلومینیوم افزایش یافته و تیمار با کورکومین و نیوزوم کورکومین سبب بهبود این اثرات در رت‌های آزایمری می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آزایمر، مالون دی‌آلدهید، سوپراکسید دیسموتاز، فاکتور هسته‌ای کاپا بی، نیوزوم





# Investigating the effects of curcumin and Niosome curcumin on alterations in NF- $\kappa$ B gene expression and oxidative stress parameters in Alzheimer's rats

Elahe Asani<sup>1\*</sup>, Homeira Hatami<sup>2</sup>, Somayeh Hatami<sup>3</sup>

1- M.Sc. Student of Animal Physiology, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

2- Associate Professor of Animal Physiology, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

3- Ph.D. student in Animal Physiology, Department of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Elahe Asani: elaheasani77@gmail.com

**Introduction:** Alzheimer's is a neurodegenerative disease, and exposure to aluminum chloride causes the activation of the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway and increases the expression of TLR4 and NF- $\kappa$ B inflammatory genes, neuroinflammation, oxidative stress, and finally Alzheimer's. Curcumin antioxidant improves Alzheimer's disease by reducing oxidative stress and neuroinflammation, but due to curcumin's low biological activity, nanoparticles such as niosome have been used. In this study, the antioxidant effect of curcumin and niosome curcumin on alterations in NF- $\kappa$ B gene expression and oxidative stress parameters in the prefrontal cortex of Alzheimer's rats was investigated.

**Materials and methods:** In this study, 56 male Wistar rats were randomly divided into 7 groups (n=8): 1) control (28 days of saline), 2) sham (14 days of ethanol), 3) Alzheimer (aluminum chloride 2.4 mg/kg; 28 days), 4) Alzheimer + Curcumin, 5) Curcumin (20 mg/kg; 14 days), 6) Niosome Curcumin (20 mg/kg; 7 days), 7) Alzheimer + Niosome Curcumin (injection All drugs were intraperitoneal). After the end of the treatment period, the animals were sacrificed and their prefrontal cortex was removed to measure Nuclear Factor kappa B (NF- $\kappa$ B) gene expression using RT-PCR and to analyze oxidative stress parameters including Malondialdehyde (MDA) and Superoxide Dismutase (SOD). One-way ANOVA was used to analyze the data.

**Results:** The levels of MDA (unlike SOD) and the level of NF- $\kappa$ B gene expression in Alzheimer's groups receiving curcumin and niosome curcumin are significant reduction compared to the Alzheimer's group ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.0001$ ). Also, the levels of SOD in Alzheimer's groups receiving curcumin and Niosome Curcumin increased significantly compared to Alzheimer's group ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** showed that NF- $\kappa$ B gene expression level, and MDA levels increased during induction of Alzheimer's disease with aluminum chloride and treatment with curcumin and niosome curcumin improves these effects in Alzheimer's rats.

**Keywords:** Alzheimer, Malondialdehyde, Superoxide Dismutase, Nuclear factor kappa B, Niosome





## اثر محافظتی سینامالدئید بر نفروتوکسیسیته ناشی از آمینوگلیکوزیدها

سعیده نعیمی<sup>۱</sup>، سیده فاطمه انگشتان<sup>۲\*</sup>، علی کنی نژاد مقدم<sup>۲</sup>

۱- استادیار، عضو هیئت علمی گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان

۲- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان

سعیده فاطمه انگشتان: sf.angoshtan@semnan.ac.ir

### چکیده

هدف: نفروتوکسیسیته ناشی از داروها وضعیتی است که در آن آسیب کلیه به طور مستقیم یا غیرمستقیم توسط دارو رخ می‌دهد. این عارضه سومین علت معمول آسیب حاد کلیه است. شیوع نفروتوکسیسیته با داروها حدود ۲۰ درصد است. آمینوگلیکوزیدها آنتی بیوتیک‌های طبیعی یا نیمه ساختگی هستند که اثربخشی آن‌ها بر پاتوژن‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو و فعالیت باکتریسیدال رضایت بخش، آن‌ها را به دسته مفیدی از آنتی بیوتیک‌ها برای برخی از ارگانیزم‌های گرم منفی هوازی تبدیل کرده است. عوارض جانبی این آنتی بیوتیک‌ها شامل اوتوتوکسیسیته، نفروتوکسیسیته و به ندرت نوروپاتی محیطی، آنسفالوپاتی، انسداد انتقال عصبی عضلانی و اتونومیک می‌باشد. سینامالدئید ترکیب طبیعی با طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی است؛ مانند اثرات ضد میکروبی، خواص آنتی‌اکسیدانی، اثرات ضد توموری و ضد التهابی. در برخی از مطالعات اخیر اثرات محافظتی سینامالدئید مورد بررسی قرار گرفته است. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات دوزهای مختلف سینامالدئید بر کاهش ضایعات کلیوی ناشی از جنتامایسین در مدل حیوانی است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۲۴ موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار، به چهار گروه تقسیم شدند (n=۶). گروه اول (گروه کنترل) فقط نرمال سالین به صورت تزریقی دریافت کردند. گروه دوم به مدت ۱۰ روز از داروی جنتامایسین به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه سوم به مدت ۳۰ روز از سینامالدئید به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه چهارم به مدت ۳۰ روز به تنهایی سینامالدئید و سپس ۱۰ روز جنتامایسین دریافت کرد. اوره، کراتینین و سوپراکسیددیسموتاز در سرم آنالیز گردید.

یافته‌ها: آنالیز سرم گروه جنتامایسین، افزایش میزان اوره سرم، کراتینین و کاهش سوپراکسیددیسموتاز را نشان داد. در تجویز هم‌زمان سینامالدئید و جنتامایسین از افزایش اوره سرم و کراتینین به میزان چشمگیری جلوگیری شد ( $P < 0.05$ )، هم‌چنین در مقایسه با گروه دوم افزایش معناداری در فعالیت سرمی سوپراکسیددیسموتاز مشاهده گردید ( $P < 0.05$ ). نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان داد، تغییرات بیوشیمیایی ناشی از جنتامایسین در کلیه به‌طور چشمگیری توسط سینامالدئید کاهش یافت.

واژه‌های کلیدی: آنتی بیوتیک‌های گلیکوزیدی، نفروتوکسیسیته، سینامالدئید



## Protective effect of cinnamaldehyde on nephrotoxicity of aminoglycosides

Saeideh Naeimi<sup>1</sup>, Seyedeh Fatemeh Angoshtan<sup>\*2</sup>, Ali kani Nejad Moghadam<sup>2</sup>

1- Assistant Professor, Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran

2- Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran

Seyedeh Fatemeh Angoshtan: sf.angoshtan@semnan.ac.ir

**Introduction:** Drug-induced nephrotoxicity is a condition in which kidney injury occurs directly or indirectly by medication which is the third most common cause of acute kidney injury. Drugs can cause approximately 20% of nephrotoxicity. Aminoglycosides are natural or synthetic antibiotics discovered in 1944. Their effectiveness in multi-drug resistant Gram-negative pathogens and satisfying bactericidal activity make them a useful class of antibiotics across various aerobic gram-negative organisms. Ototoxicity, nephrotoxicity and rarely peripheral neuropathy, encephalopathy, neuromuscular and autonomic transmission blockade have been identified as some side effects of this class. Cinnamaldehyde is a natural compound with a wide range of biological activities such as antimicrobial, anti-oxidant, anti-tumor, and anti-inflammatory effects. The protective effects of cinnamaldehyde have been investigated in a few studies. There is evidence which shows that cinnamaldehyde has some renoprotective effects and it contains antioxidant properties. In this study, the effect of cinnamaldehyde on nephrotoxicity induced by gentamicin was evaluated.

**Methods and Materials:** In this study, 24 Wistar rats were divided into four groups (n=6). Group 1: control group (received only normal saline injections), Group 2: injected with gentamicin (100 mg/kg for the last ten days, i.p.), Group 3: injected with cinnamaldehyde (30 mg/kg, ip for 30 days), Group 4: was given cinnamaldehyde (alone for 30 days) and then injected with GM (for 10 days). Urea, creatinine, and superoxide dismutase (SOD) in serum were analyzed.

**Results:** Increased level of serum urea, creatinine, and decreased level of SOD was observed in the group that received gentamicin. Increasing serum urea and creatinine ( $p<0.05$ ) have been significantly prevented by coadministration of cinnamaldehyde and gentamicin; a significant increase in the serum activity of superoxide dismutase was observed as compared to the gentamicin group ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The results revealed that gentamicin-induced biochemical alterations in the kidney were decreased significantly by cinnamaldehyde.

**Keywords:** Aminoglycoside, Nephrotoxicity, Cinnamaldehyde



## miR-10a-5p و BDNF قشر پیش‌پیشانی اثر مهاری سیستم اندوکابینوئیدی پالیدوم شکمی را بر ترجیح مکان ناشی از مورفین میانجی‌گری می‌کند

صنم مقیمی پستکی<sup>۱</sup>، آمنه رضایوف<sup>۱</sup>، احسان عارفیان<sup>۲</sup>، لادن دلفی<sup>۱</sup>

۱- بخش زیست‌شناسی جانوری، دانشکده زیست‌شناسی، دانشکده‌گان علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- بخش میکروبیولوژی، دانشکده زیست‌شناسی، دانشکده‌گان علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

صنم مقیمی پستکی: sanam.moghimi77@gmail.com

### چکیده

هدف: پالیدوم شکمی (VP) نقش مشخصی در یادگیری وابسته به پاداش دارد. از آنجایی که گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1 و موآپینوئیدی در VP بیان می‌شوند، ممکن است گیرنده‌های CB1 پیش‌سیناپسی در فعالیت سیستم پاداش ناشی از موآپینوئیدی درون‌زا دخالت کنند. قشر پیش‌پیشانی (PFC) به تغییرات در شکل‌پذیری سیناپسی تحت سوء مصرف موآپینوئیدی کمک می‌کند و جالب است که از نظر نورواناتومی با VP ارتباط دارد. میکروRNAها (miRNAs) به‌عنوان بیومارکرها، سطح بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) را در PFC واسطه‌گری می‌کنند. مطالعه حاضر با این مطالعه با هدف بررسی نقش miR-10a-5p و BDNF قشر پیش‌پیشانی در ارتباطات بین سیستم‌های موآپینوئیدی و اندوکابینوئیدی در روش ترجیح مکان شرطی‌شده برای ارزیابی خواص پاداشی موآپینوئیدی انجام شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ‌نر ویستار توسط جراحی استرنوتاکسی به‌صورت دوطرفه داخل VP کانول‌گذاری شدند. تزریق داخل صفاقی مورفین از طریق یک برنامه سه‌روزه ترجیح مکان شرطی‌شده (CPP) انجام شد. مقادیر مختلف AM251، به‌عنوان آنتاگونیست انتخابی گیرنده‌های CB1، در مرحله شرطی‌سازی به VP تزریق شد. تکنیک Real-time PCR برای اندازه‌گیری سطح بیان miR-10a-5p و BDNF در ناحیه PFC استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مورفین باعث القای CPP قابل توجهی می‌شود. تزریق AM251 داخل ناحیه VP به تنهایی باعث ایجاد CPP نشد. جالب توجه است که تزریق داخل مغزی AM251 توانست CPP ناشی از مورفین را مهار کند. فعالیت حرکتی در همه گروه‌های آزمایشی تغییری نکرد. نتایج RT-PCR نشان داد که القای پاداش ناشی از مورفین و سرکوب آن با مهار سیستم اندوکابینوئیدی VP، سطح بیان BDNF و miR-10a-5p را تغییر می‌دهد.

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد که سیستم اندوکابینوئیدی VP ممکن است در CPP القا شده ناشی از مورفین دخالت داشته باشد. همچنین تغییرات بیان ژن BDNF و miR-10a-5p در قشر پیش‌پیشانی ممکن است با اثر مهاری گیرنده‌های CB1 VP بر پاداش ناشی از مورفین مرتبط باشد.

واژه‌های کلیدی: پالیدوم شکمی؛ گیرنده‌های CB1، miRNA، BDNF، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Prefrontal cortical miR-10a-5p and BDNF mediate the inhibitory effect of the ventral pallidal endocannabinoid system on morphine-induced place preference

Sanam Moghimi<sup>1</sup> (M.Sc), Ameneh Rezayof<sup>1</sup> (Ph.D), Ehsan Arefian<sup>2</sup> (Ph.D), Ladan Delphi<sup>1</sup> (Ph.D)

1- Department of Animal Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Department of Microbiology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

Sanam Moghimi: sanam.moghimi77@gmail.com

**Introduction:** The ventral pallidum (VP) plays a distinct role in reward-related learning. Since the cannabinoid CB1 and mu-opioid receptors are expressed in the VP, the presynaptic CB1 receptors may be involved in the activity of the endogenous opioid reward system. The prefrontal cortex (PFC) contributes to the changes in synaptic plasticity under drug abuse and interestingly, is neuroanatomically connected to the VP. MicroRNAs (miRNAs) as valuable biomarkers mediate the expression level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the PFC. The present study aimed to investigate the contributions of the PFC miRNA-10a-5p and BDNF in the interaction between the opioidergic and ventral pallidal endocannabinoid systems in the conditioned place preference procedure to assess the drugs' rewarding properties.

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats were bilaterally cannulated into the VP by stereotaxic surgery. Intraperitoneal administration of morphine was done via a 3-day schedule of conditioned place preference (CPP) paradigm. The different doses of AM251, as a selective antagonist of cannabinoid CB1 receptors, were injected into the VP during the conditioning phase. The real-time PCR technique was used to measure the expression levels of miR-10a-5p and BDNF mRNA under the drug administrations.

**Results:** The results showed that morphine produced a significant CPP during the conditioning phase. Intra-VP microinjection of AM251 did not induce CPP by itself. Interestingly, intra-ventral pallidal microinjection of AM251 inhibited the morphine-induced CPP. The locomotor activity did not change in all experimental groups. The RT-PCR results showed the induction of morphine-induced reward and its suppression by inhibiting the ventral pallidal endocannabinoid system changed the PFC BDNF mRNA and miR-10a-5p.

**Conclusions:** These results indicate that the ventral pallidal endocannabinoid system may be involved in morphine-induced CPP. The PFC expression changes of BDNF mRNA and miR-10a-5p may be associated with the inhibitory effect of the VP CB1 receptors on morphine reward.

**Keywords:** Ventral pallidum, CB1 receptors, miRNA, BDNF, Rat



## مواجهه تحت مزمن با دیازینون رفتارهای شناختی و بیان پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید در هیپوکامپ رت نر بالغ را تغییر می‌دهد

مهدی سرایلو (کارشناسی ارشد)<sup>۱</sup>، سلوی افشاری (دکتری داروسازی)<sup>۲</sup>، مهدی اصغری آذر (کارشناسی ارشد)<sup>۳</sup>، الهام صفرزاده (دکتری تخصصی)<sup>۴،۵\*</sup>، معصومه دادخواه (دکتری تخصصی)<sup>۶\*</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳- معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۴- دپارتمان میکروبیولوژی، انگل شناسی، و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۵- مرکز تحقیقات ایمونولوژی سرطان و ایمونوترابی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۶- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

معصومه دادخواه: m.dadkhal@arums.ac.ir

### چکیده

هدف: آفت‌کش‌های ارگانوفسفره مانند دیازینون در ایجاد علائم روانی و اختلال حافظه نقش دارند، اما اثرات آن‌ها بر بیان ژن‌های پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید (APP) نامشخص است.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار ( $180 \pm 200$  گرم) به‌طور تصادفی به دو گروه (هر گروه ۸ موش) تقسیم شدند. گروه دیازینون ( $2 \text{ mg/kg}$ ) را به مدت ۵ روز در هفته به مدت ۱۲ هفته ( $0.5$  میلی‌لیتر در روز) و گروه کنترل با همان حجم از نرمال سالین گاوآژ شدند. پس از ارزیابی حافظه تشخیص شیء جدید، رفتارهای شبه اضطرابی، میزان پروتئین و ژن‌های مرتبط با پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و APLP2 در هیپوکامپ با روش وسترن بلات و PCR مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad نسخه ۸ و آزمون t مستقل، به‌صورت میانگین  $\pm$  SEM نشان داده شد، تجزیه و تحلیل و سطح معنی‌داری کمتر از  $0.05$  در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: افزایش معنی‌داری به‌دنبال مواجهه تحت مزمن با دیازینون در رفتارهای شبه اضطرابی مشاهده شد ( $P=0.001$ ). به‌علاوه بیان پروتئین‌های APP و APLP2 و ژن‌های مرتبط با آن‌ها در هیپوکامپ که مرتبط با اختلالات روانی و عصبی و حافظه فضایی می‌باشد مشاهده شد ( $P=0.001$ ).

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان می‌دهد که قرار گرفتن تحت مزمن در معرض مقادیر پایین دیازینون، سبب تحریک تجزیه APP شده، که ممکن است اختلال در پیامدهای شناختی را در پی داشته باشد. با توجه به اینکه APP نقش مهمی در پاتوژنز بیماری آلزایمر ایفا می‌کند، تغییرات در بیان APP می‌تواند در پیشرفت زوال عقل موثر باشد.

واژه‌های کلیدی: دیازینون، هیپوکامپ، حافظه تشخیص شیء جدید، رفتارهای شبه اضطرابی، پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید



# Sub-chronic exposure to diazinon affects cognitive behaviors and amyloid precursor proteins expression in the hippocampus of male adult rats

Mehdi Sarailoo (M.Sc)<sup>1</sup>, Salva Afshari (MD)<sup>2</sup>, Medhi Asghari Azar (M.Sc)<sup>3, 5</sup>, Elham Safarzadeh (Ph.D)<sup>4,5\*\*</sup>, Masoomeh Dadkhah (Ph.D)<sup>6\*</sup>

1- Students Research Committee, School of Public Health, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2- Students Research Committee, Pharmacy School, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3- Deputy of Research & Technology, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

4- Department of Microbiology, Parasitology, and Immunology, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

5- Cancer Immunology and Immunotherapy research center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

6- Pharmaceutical Sciences Research center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

Masoomeh Dadkhah: m.dadkhah@arums.ac.ir

**Introduction:** Organophosphate pesticides such as diazinon (DZN) play a role in the development of psychological symptoms and memory deficits but their effects on the amyloid precursor proteins (APP) expression remain unclear.

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats ( $280 \pm 200$  gr) were randomly divided into control and DZN groups (n=8 per group). Fresh DZN was diluted in 0.9% saline and animals received DZN (2 mg/kg) by using a gavage tube (0.5 ml/day) for 5 days per week for 12 weeks. The control group animals received a similar volume of normal saline. We used novel object recognition memory (NORM), open field test (OFT), and elevated plus-mazes (EPM) to assess memory and anxiety-like behaviors in rats. We also evaluated alteration in the levels of amyloid precursor protein (APP) and APP-like protein-2 (APLP2) by western blotting method. The expression of related genes in the hippocampus was also evaluated by real-time quantitative PCR to evaluate the expression of the related genes in the hippocampus. Data were analyzed using GraphPad Prism version 8 and an independent t-student test, represented as the mean  $\pm$  SEM. P values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** Chronic low levels of oral exposure to DZN below the threshold during adulthood, significantly increased anxiety-like behaviors ( $P=0.001$ ). Furthermore, long-lasting exposure to DZN altered the APP and APLP2 expression ( $P=0.001$ ) and genes correlated with AD progression ( $P=0.01$ ), in brain areas associated with psychological and neurodegenerative disorders and spatial memory.

**Conclusion:** Our finding demonstrates that long-term exposure to low levels of DZN in adulthood stimulates APP degradation, which may contribute to poor cognitive outcomes. Given that APP plays a significant role in Alzheimer's disease pathogenesis, alterations in APP expression could contribute to dementia.

**Keywords:** Diazinon, Hippocampus, Novel object recognition memory, Anxiety-like behaviors; Amyloid precursor proteins



## استراتژی‌های درمانی برای اختلال استرس پس از سانحه: نقش سیستم دوپامینرژیک

معصومه دادخواه<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

معصومه دادخواه: m.dadkhan@arums.ac.ir

### چکیده

هدف: اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) شایع‌ترین اختلال عصبی روانپزشکی است که در اثر مواجهه با حوادث تهدید کننده زندگی ایجاد می‌شود. اختلال در خاموشی حافظه ترس ناشی از کاهش فعالیت قشر میانی پیش‌پیشانی (mPFC) است و یکی از ویژگی‌های کلیدی PTSD است. همچنین، نشان داده شده است که گیرنده‌های دوپامینی مغز در خاموشی حافظه ترس نقش دارند و باعث یادگیری و حافظه می‌شوند. از طرفی، اختلال عملکرد دوپامینرژیک در پاتوفیزیولوژی PTSD دخیل است. در نتیجه، داروهایی که سیستم مرکزی دوپامینرژیک را هدف قرار می‌دهند دارای ارزش درمانی برای مدیریت این اختلال هستند. مواد و روش‌ها: ما با استفاده از ترکیبی از کلمات کلیدی مانند "PTSD"، "سیستم دوپامینرژیک"، "خاموشی ترس" جستجوی کامل و روشمند برای مراجع مرتبط با استفاده از پایگاه‌های داده مختلف، از جمله MEDLINE، Embase، Pubmed، Scopus، Web of Science Core Collection و Google Scholar انجام دادیم. «تسهیل»، «روش‌های درمانی»، «داروشناسی»، «کلیدواژه‌هایی بودند که در قسمت «عنوان/چکیده» این پایگاه‌های اطلاعاتی جستجو شدند. سپس مقالات به‌دست آمده جهت ارتباط با موضوع مورد نظر به دقت انتخاب شدند.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که افراد مبتلا به PTSD اختلالات خاموشی ترس را نشان می‌دهند و این احتمال را افزایش می‌دهند که مدارهای کورتیکولیمبیک و سیستم دوپامینرژیک مربوطه ممکن است از طریق مکانیسم‌های زیربنایی باعث خاموشی حافظه ترس شوند. همچنین، مکانیسم‌های دوپامینرژیک مربوط به پاتوژنز PTSD، و همچنین دارودرمانی‌های بالقوه مبتنی بر سیستم دوپامینرژیک، در زمینه رسیدگی به نیاز پزشکی برآورده نشده برای داروهای جدید و مؤثر برای درمان PTSD، مورد بحث قرار گرفته‌اند.

نتیجه‌گیری: با توجه به دخالت مکانیسم‌های دوپامینرژیک در خاموشی ترس، دارودرمانی‌های مبتنی بر سیستم دوپامینرژیک، می‌تواند یک استراتژی امیدوارکننده در درمان PTSD، و نیز برطرف کننده نیازهای پزشکی برآورده نشده برای داروهای جدید و مؤثر در درمان PTSD باشد.

واژه‌های کلیدی: خاموشی ترس، PTSD، سیستم دوپامینرژیک، درمان دارویی





# Therapeutic strategies for post-traumatic stress disorder: Targeting the Dopaminergic System

Masoomeh Dadkhah (Ph.D) <sup>1\*</sup>

1- Pharmaceutical Sciences Research center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

Masoomeh Dadkhah: m.dadkhah@arums.ac.ir

**Introduction:** Post-traumatic stress disorder (PTSD) is the most prevalent neuropsychiatric disorder developed by vulnerable individuals exposed to life-threatening events. Fear extinction deficits results from decreased medial prefrontal (mPFC) activity and are a key feature of PTSD. Also, it has been shown that brain dopamine receptors are involved in fear extinction that drives learning and memory. Furthermore, dopaminergic (DAergic) dysfunction is implicated in the pathophysiology of PTSD and, as a consequence, drugs targeting the central DAergic system could have a therapeutic value for the management of this disorder.

**Methods and Materials:** We conducted a thorough and methodical search for pertinent references using different databases, including Pubmed, Embase, MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, and Google Scholar by using combinations of keywords such as "PTSD," "dopaminergic System," "Extinction," "Facilitation," "Therapeutic methods," "Pharmacological,." The keywords were searched in the "title/abstract" field of these databases. The resulting articles were then carefully selected for their relevance to the topic at hand.

**Results:** Findings revealed that individuals with PTSD display fear extinction deficits raises the possibility that corticolimbic circuitry and related dopaminergic system may mediate fear memory extinction via underlying mechanisms. Also, dopaminergic mechanisms relevant for the pathogenesis of PTSD, as well as potential dopaminergic-based pharmacotherapies are discussed in the context of addressing the unmet medical need for new and effective drugs for the treatment of PTSD.

**Conclusion:** Due to dopaminergic mechanisms' involvement in fear extinction, potential dopaminergic-based pharmacotherapies could be a promising strategy in PTSD treatment via addressing the unmet medical need for new and effective drugs for the treatment of PTSD.

**Keywords:** Fear extinction, PTSD, dopaminergic system, Pharmacological treatment





## بررسی مقایسه‌ای اثر رایحه درمانی با اسانس اسطوخودوس و سنبل‌الطیب بر سردرد ناشی از تزریق نیتروگلیسرین، علائم حیاتی و مصرف مواد مخدر در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر

لیلی یکه فلاح<sup>۱</sup>، ساره محمدی<sup>۲</sup>، مهناز مرادی<sup>۳\*</sup>

۱- دانشیار پرستاری، گروه پرستاری، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۲- کارشناس ارشد پرستاری مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد مراقبت‌های ویژه پرستاری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

ساره محمدی: sareh\_mohammadi@ymail.com

### چکیده

هدف: اکثر بیماران دریافت‌کننده انفوزیون نیتروگلیسرین در جاتی از سردرد را تجربه می‌کنند. این مطالعه با هدف تعیین تأثیر رایحه درمانی با اسانس اسطوخودوس و سنبل‌الطیب بر شدت سردردهای ناشی از تزریق نیتروگلیسرین، علائم حیاتی و مصرف مواد مخدر در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر بستری در بخش CCU انجام شد.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی سه‌سویه کور، با شرکت ۹۰ بیمار پس از اخذ رضایت انجام شد (IRCT20210516051316N1). بیماران به‌طور تصادفی به سه گروه (اسطوخودوس، سنبل‌الطیب و کنترل) تقسیم شدند. نمونه‌های گروه سنبل‌الطیب و اسطوخودوس پنبه آغشته به ۳ قطره اسانس را به مدت ۳۰ دقیقه استنشاق کردند. در گروه کنترل مداخله‌ای انجام نشد و فقط روش‌های معمول کنترل درد برای این بیماران انجام شد. شدت سردرد بیماران در ۴ دوره زمانی (قبل از مداخله ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از مداخله) با استفاده از مقیاس بینایی درد و علائم حیاتی قبل و بعد از مداخله اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که در هر سه گروه، بین مراحل مختلف اندازه‌گیری درد، تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت و نمره سردرد کاهش یافته بود ( $P < 0.05$ ). پس از مداخله بین میانگین نمرات میزان درد در دو گروه مداخله تفاوتی وجود نداشت. اما بین گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0.001$ ).

نتیجه‌گیری: رایحه درمانی با اسانس اسطوخودوس و سنبل‌الطیب می‌تواند در کاهش سردرد بیماران دریافت‌کننده انفوزیون نیتروگلیسرین و کاهش مصرف مسکن‌ها و مواد مخدر مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: اسطوخودوس، سنبل‌الطیب، سردرد، انفوزیون نیتروگلیسرین، رایحه درمانی



# Comparative study of the effect of aromatherapy with lavender and valerian essential oil on headache caused by Nitroglycerin infusion, vital signs, and narcotic use in patients with coronary artery disease

Leili Yeke Fallah<sup>1</sup>, Sare Mohammadi<sup>2</sup>, Mahnaz Moradi<sup>\*3</sup>

1- Associate Professor of Nursing, Department of Nursing, Social Determinants of Health Research Center, School of Nursing & Midwifery, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

2- Master of Intensive Care Nursing, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

3- Master student of Nursing Intensive Care, Student Research Committee, School of Nursing and Midwifery, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Sare Mohammadi: sareh\_mohammadi@gmail.com

**Introduction:** Most patients receiving nitroglycerin infusion experience some degree of headache. This study aimed to determine the effect of aromatherapy with lavender and valerian essential oil on the severity of headaches caused by nitroglycerin infusion, vital signs, and narcotic use in patients with coronary artery disease admitted to CCU wards.

**Methods and Materials:** This three-blind clinical trial was performed with the participation of 90 patients with consent (IRCT20210516051316N1). Patients were randomly divided into three groups (lavender, valerian, and control). Samples of lavender and valerian groups were inhaled cotton soaked in 3 drops of fragrance for 30 minutes. In the control group, no intervention was performed and only the usual methods of pain control were performed for these patients. The severity of patients' headaches in 4 time periods (before the intervention and 15, 30, and 60 minutes after the intervention) was measured using the visual scale of pain and vital signs before and after the intervention.

**Results:** The results showed that in all three groups, there was a statistically significant difference between the different stages of pain measurements and the headache score had reduced ( $P < 0.05$ ). There was no difference between the mean scores of the pain levels in the two fragrance groups after the intervention. But there was a significant difference between the fragrance and control groups ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Aromatherapy with lavender and valerian essential oils may be effective in reducing headaches in patients receiving nitroglycerin infusion and reducing their use of painkillers and narcotics.

**Keywords:** Lavender, Valerian, Headache, Nitroglycerin infusion, Aromatherapy



## قلب و شناخت: با نگاهی نو به مفهوم قلب در قرآن

سهراب حاجی زاده<sup>۱\*</sup>

۱- موسسه آموزش عالی علوم شناختی، شهر پردیس تهران ایران

سهراب حاجی زاده: hajizadeh@icss.ac.ir

### چکیده

در گذشته قلب را مرکز کنترل حرکات، عواطف و احساسات، و مصریان باستان آن را محل استقرار روح می دانستند. کلمه قلب و مترادف آن بیش از صد بار در قرآن کریم آمده است و با مفاهیمی چون اندیشه، ادراک، فهم، عقل و روح و یا عضوی از بدن به کار رفته است. در چند دهه اخیر پیشرفت های شگرف علمی پرده از رابطه گسترده قلب و مغز برداشتند و مجدداً قلب به عنوان یک عامل تاثیرگذار بر عواطف و احساسات و مؤثر در شناخت، مورد توجه قرار گرفته است. اکنون شبکه عصبی درونی قلب مشتمل بر چهل هزار نورون با انواعی از نوروترنسمیترها مشخص شده است. قلب به روش های مختلف عصبی، هورمونی، مکانیکی و انرژی با مغز در ارتباط است. تحقیقات نشان داده است که هشیاری از همکاری مغز و بدن با هم حاصل می شود و قلب در این فرایند نقش مهمی دارد. پیام های ورودی از قلب به مغز بر عملکرد مراکز بالاتر دخیل در ادراک، شناخت و پردازش عاطفی تأثیر دارد. میدان الکترومغناطیس قلب که به طور دائم تولید می شود پنج هزار بار بزرگتر از میدان مغز است و تمام بدن را تحت تأثیر قرار می دهد. پیام های نورولوژیک قلب بر فعالیت آمیگدال و هسته های مجاور آن اثر دارد. قلب می تواند وقایع آینده را قبل از وقوع و حتی اندکی زودتر از مغز ادراک نماید. در نهایت می توان نتیجه گیری کرد که با پیشرفت هایی که در شناخت تأثیر قلب بر مغز حاصل شده است، اهمیت استفاده مکرر از کلمه قلب در قرآن به عنوان اندامی که جایگاه روح و تعقل و عواطف ذکر شده است روشن می شود، و می توان گفت که مقصود از قلب در قرآن اگر نه در همه موارد بلکه در بسیاری از آیات همان قلب جسمانی درون سینه است.

واژه های کلیدی: قلب، شناخت، مغز



# Heart and cognition: With a new look at the concept of heart in the Quran

Sohrab Hajizadeh<sup>1\*</sup>

*1- Institute for Cognitive Science Studies, Tehran, Pardis I.R. Iran*

Sohrab Hajizadeh: hajizadeh@icss.ac.ir

In ancient times, the heart was the center of emotions and feelings, and the Egyptians considered it as the seat of the soul. The word "heart" appears more than a hundred times in the Quran and is used with concepts such as thought, perception, understanding, intellect, and soul, or a part of the body. In the last few decades, scientific advances revealed the extensive relationship between the heart and the brain, and once again the heart was considered an organ that affects emotions and feelings and is effective in cognition. Now, the inner brain of the heart consists of 40 thousand of neurons, and different neurotransmitters are recognized. The heart is connected with the brain in different ways, such as neuronal, hormonal, mechanical, and energetic communications. Research has shown that consciousness results from the cooperation of the brain and the body, and the heart plays an important role in this process. Afferent messages from the heart enter higher centers involved in perception, cognition, and emotional processing. The electromagnetic field of the heart is 5 thousand times larger than the brain field. The neurological messages of the heart have an effect on the activity of the amygdala and its adjacent nuclei. The brain of the heart can perceive future events before they happen and even a little earlier than the brain. It is concluded that with the progress in understanding the effect of the heart on the brain, the importance of the use of the heart in the Quran as the soul, perception, intellect, feelings, and emotions are clarified, and it can be said that what is meant by the heart in the Quran if not in all cases, but in many verses, is the physical heart inside the chest, which is also mentioned in the hadiths.

**Keywords:** Heart, Cognition, Brain



## اثر محافظت کننده خُرفه در برابر آسیب ناشی از دوکسوروبیسین در سلول‌های کاردیومیوسیت از طریق تنظیم استرس اکسیداتیو و آپوپتوز

آذر حسینی (دکترای تخصصی فارماکولوژی)\*<sup>۱</sup>، محدثه سادات علوی (دکترای تخصصی فارماکولوژی)<sup>۲</sup>، سروش محمدی (دکترای عمومی)<sup>۳</sup>، زهرا طیرانی نجاران (دکترای تخصصی فارماکولوژی)<sup>۴</sup>، آرزو رجبیان (دکترای تخصصی فارماکولوژی)<sup>۵</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی

۲- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

۳- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده داروسازی، دانشجویی داروسازی

۴- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده داروسازی، گروه فارماکودینامیک و سم شناسی

۵- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان امام رضا، بخش داخلی

آذر حسینی: hoseini.az@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: دوکسوروبیسین یک داروی شیمی درمانی مؤثر و رایج در درمان انواع سرطان‌ها بوده است. با این حال، امروزه استفاده از دوکسوروبیسین به دلیل عوارض قلبی-عروقی محدود گردیده است. مهم‌ترین مکانیسم آسیب قلبی دوکسوروبیسین، تولید رادیکال‌های آزاد می‌باشد، بنابراین ترکیبات آنتی‌اکسیدان می‌توانند سبب کاهش این عوارض شوند. مواد و روش‌ها: در این مطالعه اثرات محافظتی خُرفه علیه دوکسوروبیسین در سلول‌های H9c2 قلبی بررسی گردید. سلول‌ها به مدت دو ساعت با غلظت‌های مختلف از عصاره (۱۲-۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) یا رزورترول پیش‌درمانی شده، سپس دوکسوروبیسین به مدت ۲۴ ساعت اضافه گردید. یافته‌ها: شواهد بیانگر این هستند که دوکسوروبیسین از طریق افزایش مالون دی‌آلدهید، رادیکال‌های آزاد و آپوپتوز، بقا سلول‌ها را کاهش می‌دهد. عصاره و هم‌چنین رزورترول توانستند از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی اثرات سمی دوکسوروبیسین بر قلب را با کاهش فعالیت رادیکال‌های آزاد معکوس کنند. نتیجه‌گیری: در نتیجه، شاهد بودیم که خُرفه یک اثر محافظتی در برابر آسیب قلبی ناشی از دوکسوروبیسین دارد و می‌تواند به عنوان یک عامل محافظ طبیعی قلب در درمان با دوکسوروبیسین در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: محافظت کننده قلبی، دوکسوروبیسین، کاردیومیوسیت، سلول‌های قلبی، خُرفه



## Portulaca oleracea protects H9c2 cardiomyocytes against Doxorubicin-induced toxicity via the regulation of oxidative stress and apoptosis

Azar Hosseini<sup>1\*</sup> (Ph.D), Mohaddeseh Sadat Alavi<sup>2</sup> (Ph.D), Soroush Mohammadi<sup>3</sup> (M.D), Zahra Tayarani Najjaran<sup>4</sup> (Ph.D), Arezoo Rajabian<sup>5</sup> (Ph.D)

1- Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Student Research Committee, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Medical Toxicology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; Biotechnology Research Center, Pharmaceutical Technology Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Internal Medicine Department, Medicine Faculty, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran

Azar Hosseini: hoseiniaz@mums.ac.ir

**Introduction:** Doxorubicin, an effective chemotherapeutic agent, has been frequently used in the treatment of various cancers. However nowadays, its application is limited due to cardiotoxicity. The important mechanism involved in the cardiac injury of doxorubicin is the generation of reactive oxygen species; therefore, antioxidant compounds may reduce cardiotoxicity.

**Materials and methods:** In this research, we evaluated the protective effects of Portulaca oleracea against doxorubicin-induced damage in H9c2 cardiomyocytes. The H9c2 cells were pre-treated for 2h with different concentrations (12-200µg/ml) of extract or Resveratrol (positive control), then doxorubicin was added for 24h.

**Results:** The results reveal that doxorubicin extremely decreased cell viability via increasing Malondialdehyde, reactive oxygen species, and apoptotic cells. The extract could reverse doxorubicin-induced cardiotoxicity through anti-oxidant activity, as well as Resveratrol.

**Conclusion:** In conclusion, we witnessed that Portulaca oleracea has a protective effect against doxorubicin-caused cardiac damage and could be considered a natural cardio-protective agent in the treatment with doxorubicin.

**Keywords:** Cardio-protective, Doxorubicin, Cardiomyocytes, H9C2 cells, Portulaca oleracea



## نقش میکروبیوتای روده در بروز علائم رفتاری ناشی از تجویز مزمن مورفین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

نگین سعیدی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، نرگس حسین مردی<sup>۲</sup> (Ph.D)، مهیار جان احمدی<sup>۲</sup> (Ph.D)، ژیلا بهزادی<sup>۲</sup> (Ph.D)، فرشته پورعبدالاحسین<sup>۳</sup> (Ph.D)، مسعود داداشی<sup>۴</sup> (Ph.D)

۱- دانشجوی دکتری تخصصی، فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۴- گروه میکروبیوسنسای پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

نگین سعیدی: negin.saeedi1991@gmail.com

### چکیده

هدف: اهمیت محور روده-مغز در بسیاری از اختلالات عصبی شناخته شده است. در سال‌های اخیر تأثیر میکروبیوتای روده بر سیستم عصبی مورد توجه قرار گرفته است. جمعیت میکروارگانیسم‌های روده می‌تواند در فرایند پاداش و عوارض ناشی از مصرف مواد مخدر تأثیرگذار باشد. مرگومیر ناشی از مصرف مواد مخدر به‌خصوص اپیوئیدها که اغلب برای کنترل درد استفاده می‌شوند، عمدتاً در اثر وابستگی به این مواد رخ می‌دهد. مصرف اپیوئیدها و ترک آن‌ها می‌تواند باعث تغییر در جمعیت میکروبیوتای روده (دیس‌بیوزیس) شود. با توجه به تأثیر میکروبیوتای روده بر سیستم عصبی، تنظیم جمعیت این میکروارگانیسم‌ها می‌تواند در جلوگیری از عوارض ناشی از مصرف مخدر ضددرد مؤثر باشد.

مواد و روش‌ها: جهت جایگزینی میکروبیوتای روده حیوانات دریافت‌کننده مورفین با میکروبیوتای روده حیوانات دریافت‌کننده سالین، حیوانات اهداکننده مدفوع به‌مدت ۹ روز سالین دریافت خواهند کرد. سپس ۲۰۰ میلی‌گرم از مدفوع حیوانات اهداکننده جمع‌آوری گردیده، در PBS حل شده، سپس فیلتر و سانتریفیوژ می‌شود. ۲ میلی‌لیتر از سوسپانسیون حاصل، ۷ روز قبل از تجویز مورفین و هم‌چنین در طول تیمار با مورفین (۹ روز، هر ۱۲ ساعت، ۱۰ mg/kg، زیرجلدی) به‌مدت ۹ روز، هر ۲۴ ساعت به حیوانات دریافت‌کننده، گاوآژ گردید. در روز دهم، به‌وسیله تزریق داخل صفاقی ۱/۵ mg/kg نالوکسان، علائم وابستگی و سندرم ترک، القاء و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تزریق نالوکسان در گروه دریافت‌کننده مورفین باعث بروز علائم سندرم ترک مصرف از جمله chewing activity، head tremor، scratching، rearing، ptosis، penis licking، sniffing می‌شود. جایگزین کردن میکروبیوتای حیوانات تیمار شده با سالین در روده حیواناتی که مورفین زیرجلدی دریافت می‌کنند، علائم chewing activity، head tremor، scratching و rearing را کاهش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: دیس‌بیوزیس می‌تواند یکی از مکانیسم‌های دخیل در ایجاد وابستگی به مورفین باشد. جایگزینی میکروبیوتای روده و اصلاح دیس‌بیوزیس ناشی از مصرف مورفین می‌تواند علائم سندرم ترک مصرف را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: وابستگی به مورفین، محور روده-مغز، میکروبیوتای روده، سندرم قطع مصرف



# The role of intestinal microbiota in the occurrence of behavioral symptoms caused by chronic administration of morphine in rats

Negin Saeedi<sup>1\*</sup> (Ph.D), Narges Hosseinmardi<sup>2</sup> (Ph.D), Mahyar Janahmadi<sup>2</sup> (Ph.D), Gila Behzadi<sup>2</sup> (Ph.D), Fereshteh Pourabdolhossein<sup>3</sup> (Ph.D), Masoud Dadashi<sup>4</sup> (Ph.D)

1- Ph.D. candidate of Medical Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Physiology Department, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Physiology Department, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

4- Medical Microbiology Department, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

Negin Saeedi: negin.saeedi1991@gmail.com

**Introduction:** The importance of the gut-brain axis has been identified in numerous neurological disorders. In recent years, the effect of gut microbiota on the nervous system has been noticed. The population of gut microorganisms can be effective in reward systems and side effects of drug abuse. Deaths resulting from drug use, particularly opioids used for pain management, are due to dependence. Prescribing opioids and experiencing opioid withdrawal can lead to dysbiosis, which is a change in the population of gut microbiota. Considering the effect of gut microbiota on the nervous system, adjusting the population of gut microbiota can be effective in preventing opioid painkiller complications in the nervous system.

**Methods:** To transfer the gut microbiota from saline-treated animals to morphine-treated animals, donor animals are first treated with saline for 9 days. Then, 200mg fecal matter from the donor animals was collected, dissolved in PBS, and filtered and centrifuged before being given to the recipient animals ml of the suspension was administered to recipient animals by gavage 7 days before morphine treatment. During treatment, the animals were administered the same dose every 24 hours for nine days. On the 10th day, the symptoms of withdrawal syndrome induced by intraperitoneal injection of 1.5 mg/kg naloxone were assessed.

**Results:** Naloxone injection in morphine-treated animals causes withdrawal symptoms such as activity, chewing, head tremor, penis licking, ptosis, rearing, scratching, and sniffing. Recolonizing the microbiota of animals treated with saline in the intestine of animals receiving subcutaneous morphine reduces activity, chewing, head tremor, rearing, and scratching.

**Conclusions:** Dysbiosis can be one of the mechanisms involved in the development of morphine dependence. Recolonizing the gut microbiota and correcting dysbiosis due to morphine consumption can alleviate withdrawal symptoms.

**Keywords:** Morphine dependence, Gut-Brain axis, Gut microbiota, Withdrawal syndrome





## بررسی اثر محافظت کننده عصاره غنی از پلی فنول مغز فندق (*Corylus avellana*) بر سمیت عصبی ناشی از گلوتامات در سلول های PC12 و OLN-93

سحر فنودی<sup>۱\*</sup>، حمیدرضا صادق نیا<sup>۲</sup> (Ph.D)

۱- گروه علوم پایه پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سحر فنودی: fanoudis921@gmail.com

### چکیده

هدف: مطالعات نشان می دهند که رهایش کنترل نشده اسیدهای آمینه تحریکی (همانند گلوتامات) و تولید رادیکال های آزاد و پدیده سمیت تحریکی (excitotoxicity) در پاتوژنز بسیاری از بیماری ها و اختلالات سیستم اعصاب مرکزی از جمله تروماهای مغزی، ایسکمی، تشنج، بیماری آلزایمر و ... نقش دارند. مطالعات زیادی در مورد اثرات آنتی اکسیدانی و محافظت کنندگی عصبی گیاهان و یا ترکیبات آن ها به عنوان یک استراتژی درمانی انجام شده است. در طب سنتی ایرانی به اثرات سودمند میوه فندق بر بهبود یادگیری و حافظه اشاره شده است. مطالعات داروشناسی جدید نیز نشان داده اند که میوه فندق (*Corylus avellana*) دارای فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی می باشد.

مواد و روش ها: دو لاین سلولی PC12 و OLN-93، ۲ ساعت توسط غلظت های متفاوتی (۲۰۰-۶/۲۵) از HPE (عصاره غنی از پلی فنول فندق) تیمار شده و سپس ۲۴ ساعت در تماس با گلوتامات با غلظت ۸ میکرومول قرار گرفتند. سپس بقای سلول ها، پارامترهای آسیب اکسیداتیو (میزان رادیکال های آزاد درون سلولی [ROS]، پراکسیداسیون چربی ها [MDA] و آسیب اکسیداتیو DNA [Tail DNA %]) بررسی گردید.

یافته ها: HPE در محدوده غلظتی ۲۰۰-۶/۲۵ میکرومول اثرات سمی بر سلول های PC12 و OLN-93 ندارد. تیمار با HPE به صورت معنی داری از مرگ سلولی ناشی از مجاورت با گلوتامات در PC12 (۲۰۰ و ۱۰۰) و در OLN-93 (۲۰۰ میکرومول) جلوگیری کرده و سطح ROS، MDA و آسیب به DNA ناشی از گلوتامات را کاهش داد. نتیجه گیری: شواهد حاصل از این مطالعه بیانگر این هستند که عصاره غنی از پلی فنول فندق از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، از سلول های PC12 و OLN-93 در برابر آسیب القاء شده توسط گلوتامات محافظت می کند.

واژه های کلیدی: گلوتامات، فندق، آپوپتوز، گونه های فعال اکسیژن، استرس اکسیداتیو



## Protective effect of *Corylus avellana* against glutamate-induced toxicity in PC12 and OLN-93

Sahar Fanoudi (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Hamid Reza Sadeghnia (Ph.D)<sup>2</sup>

1- Department of Basic Medical Sciences, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran

2- Department of Pharmacology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Sahar Fanoudi: fanoudis921@gmail.com

**Introduction:** The uncontrolled release of glutamate, an important amino acid in the brain, plays an essential role in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, ischemia, and trauma. Different studies have shown that free radical production is involved in the glutamate-induced toxicity process. Anti-oxidant compounds from natural sources have attracted considerable attention in reducing glutamate-induced toxicity. Iranian traditional medicine has recommended the consumption of nuts such as hazelnut (*Corylus avellana*) because it has a key role in memory and learning. In this research neuroprotective effect of Hazelnut Polyphenol-rich Extract (HPE) was investigated against glutamate.

**Methods and Materials:** The PC12 and OLN-93 cells were pre-treated with different concentrations of HPE (6.25-200 µg/ml) for 2 hours and then exposed to 8 mM glutamate for 24 hours. Cell viability, ROS production, lipid peroxidation, and DNA damage were evaluated in both cell lines.

**Results:** Glutamate significantly decreased cell viability, while HPE enhanced it at 100 µg/ml and 200 µg/ml in PC12 and 200 µg/ml in OLN-93. Glutamate increased ROS production, lipid peroxidation, and DNA damage, while HPE reduced them in both cell lines.

**Conclusion:** Our data suggest that the protective effects of HPE against glutamate toxicity in PC12 and OLN-93 cells may be mediated through the amelioration of oxidative stress (reduction of stress oxidative parameters) and the resultant apoptosis.

**Keywords:** *Corylus avellana*; Hazelnut; glutamate-neurotoxicity; apoptosis; DNA damage; oxidative stress



## بررسی اثر سدرول بر آسیب ناشی از کینولینیک اسید در سلول‌های اولیگودندروسیتی OLN-93

سحر فنودی<sup>۱</sup> (Ph.D)، حمیدرضا صادق نیا<sup>۲</sup> (Ph.D)

۱- گروه علوم پایه پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سحر فنودی: fanoudis921@gmail.com

### چکیده

هدف: کینولینیک اسید از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو نقش مهمی در مرگ سلول عصبی و در نتیجه بیماری‌های نورودژنراتیو، از جمله ایسکمی مغزی، آلزایمر، پارکینسون و بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) ایفا می‌کند. ناقل‌های عصبی تحریکی با آسیب به الیگودندروسیت OLN-93 و آپوپتوز آن، در پاتوفیزیولوژی بیماری MS دخیل هستند. سدرول، یک سزکوئی‌ترین برگرفته از روغن سدر، دارای اثرات فارماکولوژیک متعددی همانند اثرات آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب و خواص محافظت‌کننده عصبی است. این مطالعه جهت بررسی اثرات محافظت‌کننده عصبی سدرول در مقابل آسیب کینولینیک اسید در سلول‌های OLN-93 طراحی و انجام گردید.

مواد و روش‌ها: در ابتدا، سمیت احتمالی سدرول بر بقا سلول‌های OLN-93 مورد بررسی قرار گرفت. سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت تحت تیمار هم‌زمان با غلظت‌های افزایشی سدرول (۱۰۰، ۵۰، ۲۵، ۱۰، ۵، ۲/۵، ۱، ۰/۵ میکرومولار) و کینولینیک اسید (۸ میلی‌مولار) قرار گرفتند. سپس بقا سلول‌ها با روش MTT مشخص گردیده و میزان ROS داخل سلولی و اکسیداسیون چربی با استفاده از روش‌های فلوریمتریک اندازه‌گیری شد. آپوپتوز نیز با استفاده از ظهور پیک sub-G1 در آنالیز چرخه سلولی propidium iodide ارزیابی شد.

یافته‌ها: سدرول در محدوده غلظت ۱۰۰-۰/۵ میکرومولار اثر سمی بر بقای سلول‌ها نداشت. درمان با سدرول در غلظت‌های بالاتر از ۱ میکرومولار به‌طور قابل توجهی باعث افزایش بقا سلول‌های در معرض کینولینیک اسید گردید. سدرول هم‌چنین با کاهش تجمع رادیکال‌های آزاد اکسیژن و پراکسیداسیون لیپید (سطح مالون دی‌آلدئید) و آپوپتوز ناشی از کینولینیک اسید همراه بود. نتیجه‌گیری: سدرول با استفاده از مهار پارامترهای ایجادکننده استرس اکسیداتیو و آپوپتوز، باعث محافظت از سلول‌های الیگودندروسیت در برابر آسیب ناشی از ناقلین عصبی تحریکی می‌شود. با این حال، برای شناخت مکانیسم‌های سلولی دخیل در اثرات محافظتی سدرول نیاز به مطالعات بیشتری است.

واژه‌های کلیدی: کینولینیک اسید، سدرول، الیگودندروسیت، سلول OLN-93، بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS)



## Effect of Cedrol on Quinolinic acid-induced Toxicity in OLN-93 Cells

Sahar Fanoudi (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Hamid Reza Sadeghnia (Ph.D)<sup>2</sup>

1- Department of Basic Medical Sciences, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran

2- Department of Pharmacology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Sahar Fanoudi: fanoudis921@gmail.com

**Introduction:** Quinolinic acid (QA)-induced oxidative stress plays a crucial role in neuronal cell death and consequently is associated with various neurodegenerative disorders, such as cerebral ischemia, Alzheimer's, Parkinson's, and Multiple sclerosis. Damage and apoptosis induced by excitatory neurotransmitters in oligodendrocytes are involved in the pathophysiology of MS disease. Cedrol, a natural sesquiterpene derived from cedar wood, has various pharmacological effects such as antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective properties. The present study was designed to investigate whether Cedrol has protective properties against QA-induced neuronal injury and to elucidate the underlying molecular mechanisms.

**Methods and Materials:** At first, the potential toxic effect of Cedrol on OLN-93 viability was evaluated. The cells were co-treated with Cedrol (0.5, 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100  $\mu$ M) for 24 h and simultaneously subjected to QA (8 mM) toxicity for 24 h. The cell viability was determined by MTT assay. Reactive oxygen species (ROS) and lipid peroxidation (LPO) levels were measured by Fluorimetric methods. The apoptotic cell death was assessed by the appearance of the sub-G1 peak in propidium iodide (PI) cell cycle analysis.

**Results:** Cedrol at concentration ranges of 0.5-100  $\mu$ M had no toxic effect on cell viability. Co-treatment with Cedrol at concentrations greater than 1mM restored the viability of OLN-93 cells under 8 mM QA toxicity. Treatment with Cedrol significantly reduced ROS production, LPO, and apoptosis induced by QA toxicity in cells.

**Conclusion:** Our data suggest that the protective effects of Cedrol against QA toxicity in OLN-93 were mediated through the amelioration of oxidative stress and apoptosis. Thus, Cedrol has the potential to be used in neuronal disorders. However, further investigations are needed to precisely understand the cellular mechanisms involved in the neuroprotective effects of Cedrol in neurological disorders.

**Keywords:** Quinolinic acid, Cedrol, Oligodendrocyte, OLN-93, Multiple sclerosis disease (MS)



## اثر درمانی عصاره هیدروالکلی گیاه سنتلا آسیاتیکا بر آسیب کلیوی ناشی از جنتامایسین

لیلا حفزه<sup>۱\*</sup>، سعید چنگیزی آشتیانی<sup>۲</sup>، فریده جلالی مشایخی<sup>۳</sup>، تینا رهجو<sup>۴</sup>، هوشنگ نجفی<sup>۴</sup>، سعید بابایی<sup>۵</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۴- مرکز تحقیقات زیست شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۵- گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

لیلا حفزه: lhafazeh@gmail.com

### چکیده

هدف: خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی عصاره هیدروالکلی *Centella asiatica* (Centella) در بیماری‌های متعددی ثابت شده است. این مطالعه با هدف بررسی اثر عصاره هیدروالکلی سنتلا بر آسیب کلیوی ناشی از جنتامایسین (GM) به انجام رسیده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۲۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار در ۴ گروه کنترل، شام، GM + نرمال سالین (NS) و عصاره GM+Centella استفاده شد. به منظور القاء آسیب کلیوی، جنتامایسین (۱۰۰ mg/kg) به مدت هفت روز به صورت داخل صفاقی تزریق شده (۱۰۰ mg/kg/IP) و سپس سنتلا به مدت ۷ روز متوالی تجویز گردید. در نهایت نمونه خون‌های جمع‌آوری شده از قلب به منظور اندازه‌گیری کراتینین (Cr) و نیتروژن اوره خون (BUN) مورد استفاده قرار گرفتند. سطوح شاخص‌های استرس اکسیداتیو نیز از طریق ارزیابی سطح مالون دی‌آلدئید (MDA) و کاهش قدرت آنتی‌اکسیدانی آهن (FRAP) اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، آسیب بافتی نیز با مطالعه نمونه کلیه چپ رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسیلین-ئوزین، مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: سطوح کراتینین، اوره، MDA و آسیب بافت کلیوی در گروه دریافت‌کننده GM+NS در مقایسه با گروه sham به طور معنی‌داری افزایش و سطح FRAP کاهش یافت. درمان با Centella منجر به کاهش قابل توجه سطح کراتینین، پلاسما، اوره، MDA و آسیب‌های بافتی در گروه GM+Centella در مقایسه با گروه GM+NS شد. علاوه بر این، سطح FRAP به طور قابل توجهی در گروه GM+Centella در مقایسه با گروه GM+NS افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: درمان با عصاره سنتلا در بهبود آسیب کلیوی ناشی از جنتامایسین در رت موثر است.

واژه‌های کلیدی: سنتلا آسیاتیکا، جنتامایسین، سمیت کلیوی، استرس اکسیداتیو



# The therapeutic effect of *Centella Asiatica* hydroalcoholic extract on gentamicin-induced nephrotoxicity

Leila Hafazeh Ph.D<sup>1\*</sup>, Saeed Changizi-Ashtiyani Ph.D<sup>2</sup>, Farideh Jalali-Mashayekhi Ph.D<sup>3</sup>, Tina Rahjo Ph.D<sup>1</sup>, Houshang Najafi Ph.D<sup>4</sup>, Saeed Babaei Ph.D<sup>5</sup>

1- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Traditional and Complementary Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3- Department of Clinical Biochemistry, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

4- Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

5- Department of Anatomy, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Leila Hafazeh: lhafazeh@gmail.com

**Introduction:** Antioxidant and anti-inflammatory properties of *Centella Asiatica* (*Centella*) hydroalcoholic extract are documented in various diseases. This study aimed to investigate the effect of *Centella* hydroalcoholic extract on gentamicin (GM) induced nephrotoxicity.

**Methods and Materials:** In this study, 28 male Wistar rats were studied in 4 groups; control, sham, GM+normal saline (NS), and GM+*Centella* extract. To induce nephrotoxicity, Gentamicin (100mg/kg) was injected intraperitoneally (IP) for seven days, followed by administration of *Centella* (100 mg/kg/IP) for 7 consecutive days. Finally, the blood samples were collected from the heart to measure the plasma creatinine (Cr) and urea nitrogen levels (BUN). Oxidative stress indices were also measured by assessing the malondialdehyde (MDA) and ferric reduction antioxidant power (FRAP) levels in the right kidney. Moreover, histological damages were assessed by studying hematoxylin-eosin-stained left kidney sections.

**Results:** There was a significant increase in Cr, urea nitrogen, and MDA levels, as well as renal tissue damage, while FRAP level was reduced in the group that received GM+NS compared to the sham one. Treatment with *Centella* resulted in a significant decrease in plasma Cr, urea nitrogen, MDA, and tissue damage in the GM+*Centella*-extract group compared to the GM+NS group. Moreover, the FRAP level increased significantly in the GM+*Centella* group compared to the GM+NS group.

**Conclusion:** Treatment with *Centella* extract is effective in ameliorating kidney damage in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats.

**Keywords:** *Centella Asiatica*; Gentamicin; Nephrotoxicity; Oxidative stress



## اثرات گیاه اقاچیا در دیابت

الناز دوست محمدی\*<sup>۱</sup>، هدیه فیروزیان<sup>۲</sup>، مهدی فیروزی<sup>۳</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی هوشبری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی هوشبری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- گروه اورژانس پیش بیمارستانی، دانشکده علوم پزشکی سرخه، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

الناز دوست محمدی: melnaz877@gmail.com

### چکیده

هدف: دیابت شایع ترین اختلال متابولیکی است که در نتیجه نارسایی یا اختلال عملکرد انسولین ایجاد می شود. بهترین روش برای مدیریت دیابت، رژیم غذایی و ورزش یا رژیم غذایی همراه با انسولین یا داروهای کاهنده قند خون است. لازم به ذکر است که داروهای مورد استفاده در دیابت مانند متفورمین و انسولین دارای عوارض جانبی هستند. بنابراین، درمان های گیاهی به عنوان جایگزین داروهای ضد دیابت توصیه می شود، چرا که اثرات منفی کمتری دارند. چندین مسیر دارویی توسط گیاهانی مانند اقاچیا برای کاهش سطح قند خون مورد استفاده قرار می گیرد. هدف از این مطالعه بررسی اثر اقاچیا بر دیابت می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه مروری با جستجوی کلیدواژه های اقاچیا، اقاچیا عربی، صمغ عربی و دیابت ملیتوس از طریق پلتفرم های پایگاه های داده مانند Google Scholar، Pubmed و ScienceDirect به عنوان موتورهای جستجو برای مجلات مرتبط با این مقاله بین سال های ۱۹۹۸ تا ۲۰۲۳ انجام شد. ۵۷ مقاله مورد مطالعه قرار گرفت، پس از حذف مقالاتی که با هدف این پژوهش هم خوانی نداشتند و مقالات تکراری، در مجموع از ۳۰ مقاله در این پژوهش استفاده شد.

یافته ها: تحقیقات نشان دادند که دانه اقاچیا حاوی ماده ای است که، از طریق آزادسازی انسولین از سلول های بتا پانکراس، سطح قند خون را در افراد نرموگلیسمیک کاهش می دهد. همچنین، در یک مدل حیوانی دیابت نوع ۲، پلی فنول های پوست درخت اقاچیا باعث کاهش قند خون، کاهش وزن بدن و بهبود حساسیت به انسولین گردید که بیانگر فواید بالقوه آن در دیابت است.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه و با توجه به در دسترس بودن مواد اولیه و هزینه کمتر این گیاهان نسبت به داروهای شیمیایی، بهتر است تحقیقات جامع تری در این حیطه صورت پذیرد.

واژه های کلیدی: درمان های گیاهی، ضد دیابت، گیاه اقاچیا



## The effect of acacia plant on diabetes

Elnaz Doostmohammadi<sup>\*1</sup>, Hedieh Firouzian<sup>2</sup>, Mehdi Firoozi<sup>3</sup>

1- Bachelor's student in Anesthesia, Student Research Committee, Faculty of Paramedicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Bachelor's student in Anesthesia, Student Research Committee, Faculty of Paramedicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Department of Prehospital Emergency Care, Sorkheh School of Allied Medical Sciences, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Elnaz Doostmohammadi: melnaz877@gmail.com

**Introduction:** Diabetes mellitus, the most common metabolic disorder, is a result of insulin insufficiency or dysfunction. The best methods for managing diabetes are diet and exercise, or diet combined with insulin or hypoglycemic medications. It should be noted that drugs used in diabetes such as metformin and insulin have side effects. Therefore, herbal treatments have been recommended as viable substitutes for antidiabetic medications since they have fewer negative effects. Several pharmacological pathways are used by herbs like acacia to lower blood sugar levels. The purpose of this study is to investigate the effect of acacia on diabetes.

**Materials and Method:** This review is conducted by searching the keywords of acacia, *Acacia arabica*, *Samghe arabi*, and diabetes mellitus through journal database platforms such as Google Scholar, Pubmed, and ScienceDirect as search engines for journals related to this article between 1998 and 2023. 57 articles were studied, and after removing the articles that were not consistent with the purpose of this study and removing the duplicates, a total of 30 articles were included.

**Result:** Studies have shown that acacia seeds contain a substance that can lower blood sugar levels in normoglycemic individuals, indicating that the action involves the release of insulin from pancreatic beta-cells. Furthermore, in an animal model of type 2 diabetes, polyphenols from the bark of *Acacia* showed hypoglycemic activity, reduced body weight, and improved insulin sensitivity, indicating their beneficial effects on DM.

**Conclusion:** According to the results obtained in this study, due to the availability of raw materials and the lower cost of these plants compared to chemical drugs, more comprehensive research should be considered.

**Keywords:** herbal treatments, Antidiabetic, acacia plant





## اثرات آرامبخشی گیاه دارویی سنبل الطیب

پارمیدا حجازی<sup>۱</sup>، الناز دوست محمدی<sup>۲\*</sup>، آرزو شریفی<sup>۳</sup>، ریحانه عظیمی<sup>۴</sup>، طاهره هاشمیان<sup>۱</sup>، مهدی فیروزی<sup>۳</sup>  
۱- دانشجوی کارشناسی هوشبری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران  
۲- دانشجوی کارشناسی اتاق عمل، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران  
۳- گروه اورژانس پیش بیمارستانی، دانشکده علوم پزشکی سرخه، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

الناز دوست محمدی: melnaz877@gmail.com

### چکیده

هدف: سنبل الطیب با نام علمی والریانا افسینالیس گیاهی علفی با خواص دارویی متعدد است. برای مثال ریشه این گیاه به عنوان مسکن و ضد اسپاسم به کار می رود و اسید والرینیک موجود در آن دارای خواص ضد انقباض عضلانی است. کاربرد دارویی سنبل الطیب شامل اثرات آرامبخش، خواب آور، ضد اضطراب، ضد اسپاسم، ضد افسردگی، ضد هیستریک، ضد فشارخون و دیورتیک است. به همین دلیل سنبل الطیب توسط سازمان غذا و دارو (FDA) به عنوان یک مکمل غذایی برای کاهش اضطراب معرفی شده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر آرامبخشی گیاه سنبل الطیب می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه مروری با جستجوی کلیدواژه های سنبل الطیب، گیاه علف گربه و آرامبخشی از طریق پلتفرم های پایگاه داده مجلات مانند Google Scholar، Pubmed و ScienceDirect به عنوان موتورهای جستجو، برای موضوعات مرتبط با این مقاله بین سال های ۲۰۰۱ تا ۲۰۲۳ انجام شد. ۳۷ مقاله مورد مطالعه قرار گرفت، پس از حذف مقالاتی که با هدف این پژوهش هم خوانی نداشتند و مقالات تکراری، در مجموع از ۲۱ مقاله در این پژوهش استفاده شد.

یافته ها: تحقیقات نشان دادند که این گیاه به عنوان آگونیست گیرنده های گاما آمینوبوتیریک GABA شناخته می شود. همچنین این گیاه، اسید والرینیک آنزیم مسئول کاتابولیسم گابا، را مهار نموده و با افزایش غلظت گابا در مغز، فعالیت هسته های مختلف مغزی را کاهش می دهد و موجب بروز آثار آرامبخشی می شود. لازم به ذکر است که خواص این گیاه شبیه به داروهای بنزودیازپین و باربیتورات است.

نتیجه گیری: طبق شواهد به دست آمده، محصولات طبیعی به دلیل عوارض جانبی کمتر و همچنین عدم تغییر مسیرهای فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی نسبت به داروهای صنعتی، برتری داشته و در نتیجه پیشنهاد می گردد که تحقیقات جامع تری در این راستا صورت پذیرد.

واژه های کلیدی: گیاه علف گربه، GABA، بنزودیازپین، باربیتورات



## The sedative effects of valerian medicinal plant

Parmida Hejazi<sup>1</sup>, Elnaz Dostmohammadi<sup>\*1</sup>, Arezoo Sharifi<sup>2</sup>, Reihaneh Azimi<sup>2</sup>, Tahere Hashemian<sup>1</sup>, Mahdi Firoozi<sup>3</sup>  
1- Bachelor's student in Anesthesiology, Student Research Committee, Faculty of Paramedicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran  
2- Bachelor's student in Operation Room Technology, Student Research Committee, Faculty of Paramedicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran  
3- Department of Prehospital Emergency Care, Sorkheh School of Allied Medical Sciences, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Elnaz Dostmohammadi: melnaz877@gmail.com

**Introduction:** Valerian, scientifically known as *Valeriana officinalis*, is a herbaceous plant with numerous medicinal properties. Its root serves as a painkiller and antispasmodic, containing valeric acid that has anti-muscle-contraction properties. Valerian has various medical uses, such as sedative, hypnotic, anti-anxiety, anti-spasmodic, antidepressant, anti-hysterical, anti-hypertensive, and diuretic effects. For this reason, valerian has been introduced by the Food and Drug Administration (FDA) as a food supplement to reduce anxiety. The purpose of this study is to investigate the sedative effect of the valerian plant.

**Methods and Materials:** This review was conducted by searching the keywords valerian, catnip, and sedation through journal database platforms such as Google Scholar, Pubmed, and ScienceDirect as search engines for journals related to this article between 2001 and 2023. 37 articles were studied, and after removing articles that did not match the purpose of this research and duplicates, a total of 21 articles were used in this research.

**Result:** The research showed that this plant is known as an agonist of gamma-aminobutyric GABA receptors. Studies also show that this plant inhibits valeric acid, the enzyme responsible for GABA catabolism, and increases the concentration of GABA in the brain, reduces the activity of different brain nuclei, and causes sedative effects. Also, the property of this plant is similar to benzodiazepines and barbiturates.

**Conclusion:** According to the attained results, natural materials are superior to synthetic drugs due to fewer side effects and no alterations in the physiological and biochemical pathways, so it is suggested to conduct more comprehensive research in this area.

**Keywords:** catnip, GABA, benzodiazepine, barbiturate



## عواقب پلی فارمسی در افراد مسن: یک مقاله مروری روایتی

راضیه بندری<sup>۱،۲\*</sup>، مهسا تیبانیان<sup>۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشکده علوم پزشکی سرخه، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

راضیه بندری: r.bandari2314@yahoo.com

### چکیده

هدف: پلی فارمسی، استفاده هم‌زمان از چندین دارو، مدتی است که در بیماران مسن رو به افزایش است. با این‌که برای مدیریت چندین بیماری مزمن دارودرمانی ضروری است، عواقب بالقوه پلی فارمسی نیز مستلزم بررسی دقیق است. هدف این مقاله بررسی متون موجود در رابطه با عواقب پلی فارمسی در افراد مسن است.

روش جست‌جو: برای این مطالعه، از پایگاه‌های داده PubMed، Scopus، CINAHL، Web of Science، EMBASE، PsycINFO، Proquest و Age Line برای جستجوی مقالاتی مرتبط با پیامدهای پلی فارمسی در افراد مسن استفاده شد. مقالاتی که بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۲ به زبان انگلیسی منتشر شده بودند، وارد مطالعه شدند. در مجموع ۵۰۰ مقاله در ابتدا شناسایی گردید که بعد از بررسی اولیه، در مجموع ۳۰ مقاله که مطابق با معیارهای ورود بودند استفاده شدند.

یافته‌ها: این مقاله مروری، پیامدهای چندوجهی پلی فارمسی را در افراد مسن بررسی می‌کند که شامل واکنش‌های نامطلوب دارویی، تداخلات دارو با دارو، عدم پایبندی به دارو، اختلال شناختی، افتادن و شکستگی، و کیفیت کلی زندگی می‌باشد. هدف مقاله افزایش آگاهی کادر درمان در مورد اهمیت بهینه‌سازی رژیم‌های دارویی در این افراد به‌منظور کاهش اثرات نامطلوب پلی فارمسی است.

نتیجه‌گیری: پلی فارمسی در سالمندان پیامدهای گسترده‌ای دارد که بر بیماران، سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی و جامعه تأثیر می‌گذارد. شناخت و کاهش خطرات مرتبط با پلی فارمسی برای بهینه‌سازی مصرف دارو و ترویج سالمندی سالم‌تر، حیاتی است. این مطالعه مروری اهمیت رویکرد بیمار محور، بررسی منظم داروها و همکاری بین‌رشته‌ای را در تضمین همسویی رژیم‌های دارویی با اهداف و اولویت‌های سالمندان نشان داده و بر نیاز کادر درمان به ارزیابی منتقدانه و بهینه‌سازی رژیم‌های دارویی در افراد مسن برای کاهش عواقب پلی فارمسی تأکید می‌کند. با اتخاذ استراتژی‌های مبتنی بر شواهد، متخصصان مراقبت‌های بهداشتی می‌توانند نتایج درمانی را بهبود بخشیده، و هم‌چنین ایمنی دارو، رفاه کلی و کیفیت زندگی سالمندان را افزایش دهند.

واژه‌های کلیدی: پلی فارمسی، سالمندان، مروری، پیامدها



# Consequences of Polypharmacy in Older Adults: A Narrative Review

Razieh Bandari<sup>\*1,2</sup>, Mahsa Tebyanian<sup>2</sup>

1-Social Determinants of Health Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2-Student Research and Technology Committee, Sorkheh School of Allied Medical Sciences, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Razieh Bandari: r.bandari2314@yahoo.com

**Introduction:** Polypharmacy, as in using multiple medications simultaneously, has become increasingly more common in older patients. Even though pharmacotherapy is essential for managing multiple concurrent chronic conditions, the potential consequences of polypharmacy warrant careful consideration. This paper aims to discuss the consequences of polypharmacy in older adults.

**Search Method:** For this narrative review, PubMed, Scopus, CINAHL, Web of Science, EMBASE, PsycINFO, Proquest, and Age Line databases have been used to search articles relating to the consequences of polypharmacy in older adults. We limited our search to articles published in English between 2010 and 2022. A total of 500 materials were initially identified to be relevant for the review but at the end, only 30 articles were found to match the inclusion criteria.

**Results:** This narrative review examines the multifaceted consequences of polypharmacy in older adults, encompassing adverse drug reactions, drug-drug interactions, medication non-adherence, cognitive impairment, falls and fractures, and overall quality of life. The aim is to raise awareness among healthcare providers about the importance of optimizing medication regimens to mitigate these effects.

**Conclusion:** Polypharmacy in older adults has a broad spectrum of consequences; impacting individual patients, healthcare systems, and society. Recognizing and mitigating the risks associated with polypharmacy is vital for optimizing medication use and promoting healthier aging. This review highlights the importance of a patient-centered approach, regular medication reviews, and interdisciplinary collaboration to ensure that medication regimens align with the goals and preferences of older adults and underscores the need for healthcare providers to critically assess and optimize medication regimens in older adults to mitigate the consequences of polypharmacy. By adopting evidence-based strategies, healthcare professionals can enhance medication safety, improve therapeutic outcomes, and enhance older adults' overall well-being and quality of life.

**Keywords:** Polypharmacy, elderly, older adults, narrative review, consequences



## تقویت سدخونی - مغزی و پیشگیری از سگته مغزی با استفاده از ان-استیل سیستئین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار

هانیه دهقانی<sup>۱\*</sup>، محمدرضا بیگدلی<sup>۲</sup>، سمیرا وحیدی<sup>۳</sup>، محمود رمدان<sup>۳</sup>

۱- کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشیار فیزیولوژی پزشکی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- دکتری فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

هانیه دهقانی: haniyed098@gmail.com

### چکیده

هدف: سگته مغزی ایسکمیک می‌تواند منجر به آپوپتوز و رهایی عوامل مسبب التهاب موضعی در ناحیه بافت آسیب‌دیده مغز شود. ان-استیل سیستئین یک ترکیب حاوی سولفیدریل است که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی می‌باشد. به گونه‌ای که در تعدادی از مطالعات گذشته نشان داده شده که این ترکیب قادر به کاهش سطح  $TNF\alpha$ ،  $IL-1\beta$ ،  $IL-6$  و افزایش سطح GSH و SOD است. هدف این مطالعه، شناسایی مسیرهای آسیب در سگته مغزی و بررسی اثر ان-استیل سیستئین بر نفوذپذیری سدخونی - مغزی و اِدِم مغزی ناشی از سگته ایسکمیک بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر در سه گروه کنترل، شم و گروه دریافت‌کننده داروی ان-استیل سیستئین (NAC) با تعداد ۵ موش در هر زیرگروه به‌صورت رندوم تقسیم شدند. گروه کنترل و گروه تیمار در معرض مدل انسداد شریان مغزی میان (MCAO) قرار گرفته و پس از ۲۴ ساعت، نفوذپذیری سدخونی - مغزی و اِدِم مغزی در آن‌ها بررسی شد. یافته‌ها: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که در اِدِم مغزی، گروه تیمار نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری در سطح کورتکس ( $P < 0/001$ )، پری‌فرم کورتکس - آمیگدال ( $P < 0/01$ ) و استریاتوم ( $P < 0/05$ ) داشت. و هم‌چنین گروه تیمار نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری در نفوذپذیری سدخونی - مغزی در سطح کورتکس ( $P < 0/0001$ )، پری‌فرم کورتکس - آمیگدال ( $P < 0/0001$ ) و استریاتوم ( $P < 0/001$ ) داشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که NAC می‌تواند آسیب‌های سگته مغزی از جمله اِدِم مغزی و نفوذپذیری سدخونی - مغزی را از طریق تأثیر بر التهاب و سایتوکین‌های التهابی کاهش داده و یک گزینه بالقوه برای مدیریت مناسب‌تر سگته مغزی باشد.

واژه‌های کلیدی: سگته مغزی، ان-استیل سیستئین، اِدِم مغزی، نفوذپذیری سدخونی - مغزی



## Strengthening the blood-brain barrier and preventing stroke using N-acetylcysteine in Wistar rats

Hanie Dehghani<sup>\*1</sup>, Mohammad Reza Bigdeli<sup>2</sup>, Samira Vahidi<sup>3</sup>, Mahmoud Ramdan<sup>3</sup>

1- M.Sc Animal physiology, Department of animal science-Physiology, Faculty of life science, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

2- Associate Professor of Medical physiology, Institute for cognitive and brain science, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

3- Ph.D. Animal physiology, Department of animal science-Physiology, Faculty of life science, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Hanie Dehghani: haniyed098@gmail.com

**Introduction:** Ischemic stroke can lead to apoptosis and the release of factors that ultimately cause local inflammation in the area of the damaged brain tissue. N-acetylcysteine is a compound containing sulfhydryl, which includes antioxidant and anti-inflammatory properties. As was shown in several past studies, this combination is able to reduce the levels of TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 and increase the levels of GSH and SOD. This study aimed to identify damage-pathways in stroke and investigate the effect of N-acetylcysteine on blood-brain barrier permeability and cerebral edema caused by ischemic stroke.

**Methods and Materials:** Male rats were randomly divided into three groups: control, sham, and group receiving N-acetylcysteine (NAC) drug, with 5 rats in each subgroup. The control group and the treatment group were exposed to the middle cerebral artery occlusion (MCAO) model, and after 24 hours, the permeability of the blood-brain barrier and cerebral edema were examined.

**Results:** The results of the studies showed that in cerebral edema, the treatment group had a significant difference compared to the control group at the level of cortex ( $P<0.001$ ), cortex-amygdala preform ( $P<0.01$ ), and striatum ( $P<0.05$ ). Also, the examination of blood-brain barrier permeability showed that the treatment group had a significant difference compared to the control group at the level of cortex ( $P<0.0001$ ), cortex-amygdala preform ( $P<0.0001$ ), and striatum ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** This study showed that NAC can reduce stroke damage by affecting inflammation and inflammatory cytokines, including cerebral edema and blood-brain barrier permeability. This could be a potential option for more appropriate stroke management.

**Keywords:** stroke, N-acetylcysteine, cerebral edema, blood-brain barrier permeability



## پولاریزاسیون میکروگلیا؛ هدف اگزوزومی نوین برای درمان سکته مغزی

سعیده خیری پور<sup>۱\*</sup>، مسعود فریدونی<sup>۱</sup>

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

سعیده خیری پور: s.kheiripour@gmail.com

### چکیده

هدف: براساس گزارشی که سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۲۰ منتشر کرد، سکته مغزی دومین عامل مرگ و میر در سراسر جهان است. ماهیت کشنده و ناتوان کننده سکته مغزی بار جامعه و خانواده‌ها را به شدت افزایش می‌دهد. درمان‌های اصلی آن شامل ترومبولیز داخل وریدی و ترومبکتومی مکانیکی است. هر دو استراتژی درمانی بازه زمانی مؤثر محدودی داشته و به‌طور کلی اثر آن‌ها هنوز ایده‌آل نیست. برای دستیابی به درمان بهتر، تحقیق در مورد اهداف جدید دارویی ضروری است. میکروگلیا اعضای اصلی سلول‌های تنظیم کننده سیستم عصبی مرکزی بوده که نقش مهمی در پاتوژنز و پیشرفت سکته مغزی دارند. میکروگلیا M1 باعث التهاب عصبی و القای سمیت عصبی می‌شود، در حالی که میکروگلیا M2 التهاب عصبی را مهار کرده و نورون‌ها را تقویت می‌کند، و در نتیجه سبب محافظت عصبی می‌شود. اکثر سلول‌های بدن انسان قادر به ترشح اگزوزوم هستند. اگزوزوم‌ها وسیله‌ای مهم برای سیگنال‌دهی بین سلول‌ها هستند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که miRNAهای مختلف منتقل شده توسط اگزوزوم‌ها، به تبدیل میکروگلیا به فنوتیپ‌های مختلف کمک می‌کنند.

روش جستجو: بعد از جستجوی اولیه پایگاه‌های اطلاعاتی، در مجموع ۱۰ مقاله به دست آمد که از این تعداد، ۵ مقاله به عنوان منبع برای این مقاله مروری انتخاب شدند.

نتیجه گیری: سکته مغزی تا به امروز یک بیماری عصبی مهم، کشنده و ناتوان کننده باقی مانده است. بنابراین، تحقیق در مورد روش‌ها و اهداف درمانی جدید از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. مطالعات اخیر نشان داده است که پولاریزاسیون میکروگلیا به شدت با پیشرفت سکته مغزی مرتبط است و میکروگلیا M1 آسیب مغزی ناشی از سکته را با القاء التهاب عصبی تشدید کرده و در مقابل میکروگلیاهای M2 اثر محافظت کننده عصبی قابل توجهی داشته و باعث ترمیم می‌شوند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که اگزوزوم‌ها از منابع مختلف، قادر به تنظیم پولاریزاسیون میکروگلیا هستند. این مطلب نشان می‌دهد که هدف قرار دادن ترشح اگزوزوم‌های خاص ممکن است بتواند قطبش میکروگلیا را تنظیم کند. علاوه بر این، توانایی اگزوزوم‌ها برای عبور از سد خونی مغزی، استفاده از آن‌ها را به عنوان وسیله‌ای ایده‌آل برای دارو رسانی به سیستم عصبی مرکزی می‌سازد. در مدل‌های حیوانی سکته مغزی، استفاده از اگزوزوم‌های درون‌زاد یا اگزوزوم به‌عنوان حامل برای انتقال مولکول‌های دارویی برای القاء پولاریزاسیون میکروگلیا M2، اثرات درمانی خوبی را نشان داده است و میکروگلیا پلاریزه شده نیز می‌تواند با ترشح اگزوزوم‌های منحصر به فرد، باعث محافظت عصبی شود. بنابراین، هدف قرار دادن اگزوزوم‌هایی که میکروگلیا را تنظیم می‌کنند و اگزوزوم‌هایی که توسط میکروگلیای پلاریزه شده ترشح می‌شوند، می‌تواند رویکرد جدیدی در درمان سکته مغزی و بهبود پیش‌آگهی آن باشد.

واژه‌های کلیدی: سکته مغزی، میکروگلیا، اگزوزوم، miRNA





# Microglia polarization; A novel exosome target for stroke therapy

Saeedeh Kheiripour<sup>1\*</sup>, Masoud Fereidoni<sup>1</sup>

*1- Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran*

Saeedeh Kheiripour: s.kheiripour@gmail.com

**Introduction:** According to a report by the World Health Organization in 2020, stroke is the second leading cause of death worldwide. The lethal and debilitating nature of stroke greatly increases the burden on society and families. The main treatments for stroke are intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. Both treatment strategies have limited time frames, and their effectiveness is still suboptimal. To achieve better results, research on new therapeutic targets is essential. Microglia are the main members of the regulatory cells of the central nervous system, which play an important role in the pathogenesis and progression of stroke. M1 microglia cause neuroinflammation and induce neurotoxic effects, while M2 microglia inhibit neuroinflammation and promote neurogenesis, thus exerting a series of neuroprotective effects. Most of the cells in the human body are able to secrete exosomes. Exosomes have become an important means of signaling between cells. Recent studies have shown that different miRNAs transferred by exosomes help to polarize microglia into different phenotypes.

**Search Method:** After conducting an initial search in the databases, 10 articles were found. From those, 5 articles were chosen as the source documents for this review.

**Result:** Stroke remains a serious, fatal, and debilitating neurological disease to this day. Therefore, research on new treatment methods and goals is of particular importance. Recent studies have shown that microglia polarization is strongly associated with stroke progression, and M1 microglia exacerbate stroke-induced brain damage by promoting neuroinflammation. On the other hand, M2 microglia have a significant neuroprotective effect and promote neuronal recovery.

**Conclusion:** Various studies have shown that exosomes from different sources regulate microglia polarization. This suggests that targeting the secretion of specific exosomes may enable us to regulate microglia polarization. In addition, the ability of exosomes to cross the blood-brain barrier makes them potentially an ideal vehicle for drug delivery to the central nervous system. In animal models of stroke, using endogenous exosomes or exosomes as carriers to transfer certain drug molecules and promote M2 microglia polarization has demonstrated effective therapeutic results and polarized microglia can also promote the secretion of unique exosomes which have a neuroprotective role. Therefore, targeting exosomes that regulate microglia and exosomes secreted by polarized microglia may be a new approach to treating stroke and improving its prognosis.

**Keywords:** stroke, microglia, exosome, miRNA





## پیامدهای مواجهه مزمن با مورفین در دوره نوجوانی بر خصوصیات نورون‌های ناحیه VIPAG

نسرین هوشمندی<sup>۱\*</sup>، حسین عزیزی<sup>۱</sup>، امیر شجاعی<sup>۱</sup>، سعید سمنانیان<sup>۱</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

نسرین هوشمندی: nasrin\_hushmand@yahoo.com

### چکیده

هدف: نوجوانی مرحله‌ی گذار از دوران کودکی به بزرگسالی است که در آن تغییرات ساختاری و کارکردی در مغز اتفاق می‌افتد. رفتارهای معمول نوجوانان مانند خطرپذیری و رفتارهای جستجوگرانه، منعکس کننده تغییرات عصبی در این دوره حساس می‌باشد که به شروع رفتارهای بالقوه مضر در نوجوانی از جمله استفاده از مواد مخدر کمک می‌کند. شواهد حاکی از آن است که مواجهه مزمن با مورفین در نوجوانی منجر به تغییر در سیستم اویپوئیدی، درک درد، تحمل به اثرات ضددرد اویپوئیدها و ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک نواحی مهم مغزی در سیستم اویپوئیدی در بزرگسالی و هم‌چنین زاده‌های این افراد می‌شود. ناحیه شکمی جانبی ماده خاکستری دور قنات مغزی (VIPAG) یکی از نواحی مغزی است که در ایجاد بی‌دردی و تحمل به مورفین نقش دارد. بنابراین با توجه به اهمیت ناحیه VIPAG در تعدیل درد و تحمل و شواهد مبنی بر اثرات ماندگار مصرف اویپوئیدها در این دوره، هدف این مطالعه بررسی اثرات مواجهه مزمن با مورفین در نوجوانی بر ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک ناحیه VIPAG در موش بزرگ آزمایشگاهی بزرگسال است.

مواد و روش‌ها: در راستای هدف مطالعه، موش‌های نوجوان در روزهای ۳۱ تا ۴۰ دوبار در روز، مورفین یا نرمال سالین دریافت کردند. سپس، در روزهای ۶۰ تا ۷۵ با استفاده از تکنیک ثبت داخل سلولی پیچ کلمپ، ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیکی فعال و غیرفعال نورون‌های VIPAG بررسی شد.

یافته‌ها: مواجهه مزمن با مورفین در نوجوانی منجر به افزایش جریان رنوباز و تاخیر در شلیک اولین پتانسیل عمل در نورون‌های ناحیه VIPAG شده و هم‌چنین در گروه مورفین در مقایسه با گروه سالین، افزایش فرکانس شلیک پتانسیل عمل مشاهده شد. نتیجه‌گیری: قرار گرفتن در معرض مورفین در نوجوانی می‌تواند باعث تغییرات الکتروفیزیولوژیک در نورون‌های ناحیه VIPAG شود. این تغییرات منعکس کننده افزایش تحریک‌پذیری در نورون‌های این ناحیه است.

واژه‌های کلیدی: ماده خاکستری دور قنات مغزی، مورفین نوجوانی، مواجهه مزمن مورفین، اثرات طولانی مدت مورفین



# The consequences of adolescent morphine exposure on the vIPAG neuronal characteristics

Nasrin Houshmandi<sup>\*1</sup> M.Sc, Hossein Azizi Ph.D<sup>1</sup>, Amir Shojaei Ph.D<sup>1</sup>, Saeed Semnanian Ph.D<sup>1</sup>  
1- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Nasrin Houshmandi: nasrin\_hushmand@yahoo.com

**Introduction:** Adolescence is the period of transition between childhood and adulthood, during which the brain undergoes structural and functional changes. Typical adolescent behaviors, such as risk-taking and exploratory behaviors, reflect neurological changes during this sensitive period, which help initiate potentially harmful behaviors in adolescence, including drug use. Evidence suggests that chronic exposure to morphine in adolescence leads to changes in the opioid system, pain perception, tolerance to the analgesic effects of opioids, electrophysiological characteristics of important brain areas in the opioid system in adulthood, and in the offspring of these individuals. The ventrolateral periaqueductal gray matter (vIPAG) is a brain region involved in analgesia and morphine tolerance. Therefore, considering the importance of the vIPAG region in modulating these characteristics and the evidence of the long-lasting effects of opioid consumption during this period, this study aimed to investigate the effects of chronic exposure to morphine in adolescence on the electrophysiological characteristics of the vIPAG region in adult rats.

**Methods and Materials:** To meet the objectives of the study, juvenile rats were administered morphine or normal saline twice daily from natal day 31 to 40. Subsequently, from days 60 to 75, the active and inactive electrophysiological properties of vIPAG neurons were studied using the patch clamp technique.

**Results:** The findings indicated that long-term exposure to morphine during adolescence caused an increase in the rheobase current and utilization time in neurons of the vIPAG area. Additionally, we noted a rise in the firing frequency of the action potential in the morphine group compared to the saline group.

**Conclusion:** Morphine exposure during adolescence can cause electrophysiological alterations in vIPAG neurons. These modifications indicate heightened excitability of the neurons in this region.

**Keywords:** vIPAG, adolescent morphine, chronic morphine exposure, long-lasting effects of morphine



## پتانسیل درمانی BHME در بیماری پارکینسون

بیبا فیروزان<sup>۱\*</sup>، رسول قاسمی<sup>۲</sup>، نادر مقصودی<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

بیبا فیروزان: bfirouzan@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماری پارکینسون (PD) یک اختلال نورودژنراتیو و ناتوان کننده است که عموماً در افراد پیر دیده شده و به طور معمول با تحت تاثیر قرار دادن مسیر نیگرواستریاتال سبب ایجاد اختلالات و علائم حرکتی و غیر حرکتی می شود. علت اصلی PD در اکثر موارد نامشخص است، اگرچه برخی شواهد حاکی از نقش احتمالی فاکتورهای نوروتروفیک (NTs) و آبشارهای سیگنالینگ مربوطه، به عنوان عامل اصلی زمینه ساز آسیب نورون دوپامینرژیک (DA) هستند. با این حال، استفاده بالینی از NTها دارای محدودیت های متعددی است. اخیراً در چندین مدل آزمایشگاهی گزارش شده است که BHME، یک مقلد دی پپتیدی فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF)، دارای خواص آنتی اکسیدانی و محافظت کنندگی از نورون می باشد. از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات BHME بر اختلالات رفتاری و بافت شناسی در مدل حیوانی سمیت نورونی ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) انجام شد.

مواد و روش ها: جهت القای مدل پارکینسون، 6-OHDA (۲۰ میکروگرم/رت) به ناحیه MFB سمت راست رت های نر بالغ نژاد ویستار تزریق شد. یک ساعت بعد، تزریق داخل صفاقی BHME (دوز ۰/۱ یا ۱ میلی گرم/کیلوگرم) آغاز گردید و به مدت ۱۲ روز ادامه یافت. پس از آن، رفتار حرکتی و میزان بقای نورون دوپامینرژیک به ترتیب با استفاده از تست های رفتاری و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی نورون های حاوی تیروزین هیدروکسیلاز (TH)، ارزیابی شد. یافته ها: درمان روزانه با دوز ۰/۱ میلی گرم BHME، اختلالات حرکتی ناشی از 6-OHDA را به طور معنی داری کاهش داد. داده های بافت شناسی مربوط به ناحیه هسته جسم سیاه نیز نشانگر آن هستند که BHME در مقایسه با گروه 6-OHDA به طور قابل توجهی بهتر از نورون های حاوی تیروزین هیدروکسیلاز محافظت کرد. نتیجه گیری: یافته های ما پیشنهاد می کند که BHME، به عنوان مقلد جدید BDNF، می تواند به عنوان درمان بالقوه برای مدیریت اختلالات عصبی مانند PD در نظر گرفته شود و از این رو ارزش بررسی های بیشتر را دارد.

واژه های کلیدی: بیماری پارکینسون، ۶-هیدروکسی دوپامین، نورون های دوپامینرژیک، فاکتورهای نوروتروفیک



## Therapeutic potential of BHME in Parkinson's disease

Bitra Firouzan<sup>\*1</sup> (Ph.D.), Rasoul Ghasemi<sup>2</sup> (Ph.D.), Nader Maghsoudi<sup>1</sup> (Ph.D.)

1- Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Bitra Firouzan: bfirouzan@yahoo.com

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is a debilitating, age-related neurodegenerative disorder that typically affects the nigrostriatal pathway, leading to motor and non-motor dysfunctions. The primary cause in most PD cases remains unclear; although some evidence suggests a possible role for neurotrophic factors (NTs) dysregulation and related signaling cascades as critical events underlying dopaminergic (DA) neuron damage. Yet, the clinical use of NTs has several limitations. Recently, BHME, a dipeptide mimetic of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), has been reported to exhibit anti-oxidant and neuroprotective properties in several experimental models. The goal of the study is to investigate if BHME can protect against behavioral and histological deficits in an animal model of 6-OHDA neurotoxicity.

**Methods and Materials:** 6-OHDA (20 µg/rat) was injected into adult male Wistar rats' right medial forebrain bundle (MFB) to induce the PD model. One hour later, an intraperitoneal (i.p.) injection of BHME (0.1 or 1 mg/kg) was started and continued for 12 days. Afterward, motor behavior and DA neuron survival were evaluated via behavioral tests and tyrosine hydroxylase (TH)-positive neuron immunohistochemistry (IHC), respectively.

**Results:** Daily treatment of 0.1 mg/kg of BHME significantly reduced 6-OHDA-induced motor impairments. In parallel, the histological data concerning substantia nigra (SN) also indicated that the BHME (0.1 mg/kg) group had significantly better preservation of TH-positive fibers compared to the 6-OHDA group.

**Conclusion:** Our findings suggest that BHME, as a new mimetic of BDNF, can be considered a potential therapeutic agent for managing neurodegenerative disorders such as PD and, therefore, merits further evaluation.

**Keywords:** Parkinson's disease, 6-hydroxydopamine, dopaminergic neurons, neurotrophic factors



## تفاوت جنسی در بیان فاکتورهای تنظیم کننده ژنهای ساعت هیپوتالاموسی و کلیوی در بیماری مزمن کلیوی تجربی

دکتر شهرزاد سادات افتخار واقفی<sup>۱،۲،۳،۴،۵\*</sup> (Ph.D.)، دکتر محمد خاکساری حداد<sup>۱،۶</sup> (Ph.D.)، دکتر زهرا سلطانی<sup>۱،۶</sup> (Ph.D.)، دکتر شهریار دبیری<sup>۱</sup> (M.D.)، دکتر فاطمه موسوی<sup>۵،۶</sup> (M.D.)، دکتر رضا ملک پور افشار<sup>۲</sup> (M.D.)، دکتر غلامرضا اسدی کرم<sup>۶</sup> (Ph.D.)، دکتر منظومه شمسی میمندی<sup>۱،۲</sup> (Ph.D.)

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۲- مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳- گروه فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان

۴- مرکز تحقیقات علوم اعصاب و نوروفارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۵- مرکز تحقیقات فیزیولوژی و نوروفارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۶- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی کرمان

شهرزاد سادات افتخار واقفی: shahrzadsadat.eftekhavarvaghefi@gmail.com

### چکیده

هدف: بیماری مزمن کلیوی، یک مشکل مهم بهداشتی می باشد که در سرتاسر جهان رو به افزایش است. اجزای دستگاه ژن ساعت از جمله فاکتورهای رونویسی (PER1 و BMAL1) در حفظ عملکرد مناسب ساعت محیطی (از جمله کلیه ها) نقش دارند و در بیماری هایی از جمله CKD، تغییراتی در این دستگاه گزارش شده است. استروژن به عنوان یک هورمون جنسی زنانه و تستوسترون به عنوان یک هورمون جنسی مردانه، نقش مهمی در پیشرفت و پروگنوز CKD ایفا کرده و بر میزان بیان فاکتورهای تنظیم کننده ژنهای ساعت هیپوتالاموسی و کلیوی در CKD مؤثر هستند. هدف این مطالعه بررسی اثر جنس و هورمون های جنسی زنانه بر بیان فاکتورهای تنظیم کننده رونویسی کننده از ژنهای ساعت هیپوتالاموسی و کلیوی در مدل تجربی بیماری مزمن کلیوی است.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، از ۲۴ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر و ۴۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی ماده نژاد Wistar با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد که به شش گروه ۱۲ تایی تقسیم شدند. در هر گروه، دو زیرگروه شش تایی برای بررسی متغیرهای مطالعه در دو زمان ۱۲ ظهر و ۱۲ شب مورد بررسی قرار گرفتند. CKD به وسیله گاواژ آدنین القا شد و فاکتورهای (PER1 و BMAL1) بررسی شدند.

یافته ها: به دنبال CKD، افزایش معنی داری در نسبت وزن کلیه به وزن بدن، میزان اوره و کراتینین پلاسما، میزان TGF- $\beta$ 1 کلیوی، شاخص های هیستوپاتولوژیک و میزان PER1 هیپوتالاموسی و کلیوی به همراه کاهش کمتری در ملاتونین پلاسما و BMAL1 هیپوتالاموسی و کلیوی مشاهده شد.

نتیجه گیری: اثرات و تغییرات تنظیم کننده های ژنهای ساعت در CKD در روز بیشتر از شب آشکار بوده و در حیوانات جنس نر و ماده ی فاقد تخمدان، بارزتر از ماده دست نخورده می باشند. هورمون های جنسی (استروژن و پروژسترون) نقش محافظتی در بهبود عملکرد کلیوی داشته، در حالی که میزان بالای تستوسترون برای عملکرد کلیه مضر است.

واژه های کلیدی: بیماری مزمن کلیوی، هیپوتالاموس، جنسیت، ملاتونین، ژنهای ساعت



# Investigating Sexual Differences on the Levels of Renal and Hypothalamic Clock Genes Regulator Factors in Experimental Chronic Kidney Disease

Shahrzad Sadat Eftekhari Vaghefi<sup>1,2,3,4,5</sup> (Ph.D.), Mohammad Khaksari Haddad<sup>1,6</sup> (Ph.D.), Zahra Soltani<sup>1,6</sup> (Ph.D.), Shahriar Dabiri<sup>2</sup> (M.D.), Fatemeh Mousavi<sup>5,6</sup> (M.D.), Reza Malekpour Afshar<sup>2</sup>(M.D.), Gholamreza Asadikaram<sup>6</sup> (Ph.D.), Manzume Shamsi Meymandi<sup>1,2</sup> (Ph.D.)

1- Department of Physiology and Pharmacology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Pathology and Stem Cell Research Center, Department of Pathology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Department of Physiology, Kerman Medical Science Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran

4- Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

5- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

6- Endocrine and Metabolism Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Shahrzad Sadat Eftekhari Vaghefi: shahzadsadat.eftekhari@kermu.ac.ir

**Introduction:** Chronic Kidney Disease (CKD) is a pressing health concern that is escalating across the world. The clock gene apparatus, which comprises transcription factors like PER1 and BMAL1, play a vital role in preserving the optimal functioning of peripheral clocks (such as kidney clock), which have been observed to fluctuate during diseases like CKD. Estrogen, a female sex hormone, and testosterone, a male sex hormone, have been shown to play an important role in CKD prognosis. This study aimed to investigate the effect of sex and the role of female sex steroids on the expression of clock genes transcription regulatory factors in the hypothalamus and kidney tissues in experimental CKD.

**Method and Materials:** In this experimental study, 24 male and 48 female Wistar rats weighing 200-250 g were used, which were divided into six groups containing 12 rats. Each group was divided into two subgroups containing six animals to investigate the study variables twice. CKD was induced by Adenine Gavage and factors (BMAL1 & PER1) were investigated.

**Results:** A significant elevation in renal to body weight ratio, plasma urea and creatinine, renal TGF- $\beta$ 1 levels, histopathological parameters, and hypothalamic and renal PER1 levels associated with a less reduction in plasma melatonin and hypothalamic and renal BMAL1 levels following CKD was observed.

**Conclusion:** The study revealed two main findings. Firstly, the effects and modifications of clock gene regulators in CKD are more noticeable during the daytime than at night. Secondly, these results and changes are more significant in males and those who have undergone ovariectomy than in intact females. Sex hormones (estrogen and progesterone) play a protective role in improving kidney function, while high levels of testosterone may harm it.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Hypothalamus, Sex, Melatonin, Clock Genes



## ورزش شنا، وابسته به نژاد و از طریق کورتیکوسترون بارداری و سروتونین مغز بر مراقبت مادرانه و رفتارهای مرتبط با افسردگی در دوره‌ی پس از زایمان حیوانات ماده تاثیر می‌گذارد

فرشته ابراهیمیان<sup>۱\*</sup>، علی اکبر سالاری<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲- انستیتوی اختلالات شناختی و رفتاری سالاری، البرز، کرج، ایران

فرشته ابراهیمیان: ebrahimian2013@yahoo.com

### چکیده

هدف: بارداری دوران بسیار پیچیده و پر استرسی است که به موجب آن زنان از نظر جسمی و عاطفی، آسیب پذیرتر شده و بنابراین، مادران با کاهش اعتماد به نفس و افزایش افسردگی پس از زایمان روبرو می‌شوند. علی‌رغم رواج زیاد افسردگی پس از زایمان، بیش از نصف موارد تشخیص داده نشده یا درمان نشده‌اند، که این امر نشان دهنده نیاز مبرم به کشف یک استراتژی پیش‌گیرانه موثر است. با توجه به نظرات مطرح شده، سبک زندگی سالم و فعالیت بدنی منظم با افزایش کیفیت زندگی زنان در بارداری و پس از زایمان مرتبط است. هدف از این مطالعه تعیین اثر شنا در دوران قبل از بارداری و در طی بارداری بر مراقبت مادرانه و رفتارهای مربوط به افسردگی پس از زایمان در حیوانات ماده است.

مواد و روش‌ها: به این منظور موش‌های ماده نژاد C57BL/6J و NMRI قبل از لقاح و در طول دوران بارداری به ورزش شنا وادار شدند. در روزهای اول و دوم پس از زایمان رفتارهای مادرانه از جمله لانه‌سازی، پرستاری، لیسیدن و تمیز کردن مورد بررسی قرار گرفت. مجموعه‌ای از آزمون‌های رفتاری نیز برای اندازه‌گیری علائم مرتبط با افسردگی از جمله رفتار شبه آنهدونیا (عدم توانایی درک لذت) و شبه اضطراب، رفتار اجتماعی و ناامیدی رفتاری استفاده شد. برای شناسایی مکانیسم‌های بنیادی، هورمون‌های کورتیکوسترون و سیتوکین‌های التهابی در اواخر بارداری و هورمون‌های کورتیکوسترون و سروتونین مغز در دوره پس از زایمان در حیوان ماده اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: ورزش شنا در دوره پس از زایمان در حیوان ماده C57BL/6J، باعث افزایش کورتیکوسترون بارداری و رفتارهای مرتبط با افسردگی شده و مراقبت مادرانه و سروتونین مغز را کاهش داد، در حالی که در حیوان ماده NMRI تنها باعث افزایش لیسیدن، تمیز کردن و رفتار اجتماعی و کاهش رفتار شبه آنهدونیا گردید.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشانگر این است که ورزش شنا قبل از بارداری و در طول دوران بارداری می‌تواند رفتار مادرانه و رفتار شبه افسردگی پس از زایمان را وابسته به نژاد تغییر دهد.

واژه‌های کلیدی: ورزش شنا، بارداری، سروتونین





# Swimming exercises affect maternal care and depression-related behaviors strain-dependently through gestational corticosterone and brain serotonin in postpartum dams

Fereshte Ebrahimian<sup>1\*</sup>, Ali Akbar Salari<sup>2</sup>

1- Department of Physiology, Faculty of medicine, Ahvaz Jundishapur university Of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- Salari Institute Cognitive and Behavioral Disorders (SIGBD)

Fereshte Ebrahimian: ebrahimian2013@yahoo.com

**Introduction:** Pregnancy is a very complex and highly stressful time during which women become more physically and emotionally vulnerable. Therefore, mothers are more likely to face decreased self-esteem and increased postpartum depression. Despite the high prevalence of postpartum depression, more than half go undiagnosed or untreated, showing an urgent need to explore an effective preventive strategy. Maintaining a healthy lifestyle and engaging in regular physical activity have been linked to improved quality of life for pregnant and postpartum women. The purpose of this study was to determine whether swimming exercises before and during pregnancy can affect maternal care and postpartum depression-related behaviors in dams.

**Materials and Methods:** Female NMRI and C57BL/6 J mice were subjected to swimming exercises before conception and throughout pregnancy. On postpartum days 1-2, maternal behavior including nest-building, active nursing, and licking/grooming were monitored. Several behavioral tests were also done to measure depression-related symptoms, including anhedonia- and anxiety-like behavior, social behavior, and behavioral despair. To identify the underlying mechanisms, corticosterone and inflammatory cytokines during late pregnancy, and corticosterone and brain serotonin during the postpartum period were measured in dams.

**Results:** The findings indicated that swimming exercises increased gestational corticosterone, all depression-related behaviors, and decreased maternal care and brain serotonin in postpartum C57BL/6 J dams, while only increased licking/ grooming and social behavior, and reduced anhedonia-like behavior in postpartum NMRI dams.

**Conclusion:** This study suggests that swimming exercises before and during pregnancy could alter maternal care and postpartum depression-like behavior in a strain-dependent manner.

**Keywords:** Swimming, Pregnancy, Serotonin





## نانوذره فولرن به عنوان یک عامل درمانی برای محافظت از واحد عصبی-عروقی در آسیب‌های ایسکمی-خون‌رسانی مجدد مغزی

محمدتقی محمدی (Ph.D)<sup>۱\*</sup>، مهسا صرامی فروشانی (Ph.D)<sup>۱</sup>، زینب السادات سبحانی (M.Sc)<sup>۱</sup>، مسیحا آریافر (M.Sc)<sup>۱</sup>، شمس‌داریابی (Ph.D)<sup>۲</sup>، جواد رسولی ونی (M.Sc)<sup>۱</sup>

۱- گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

محمدتقی محمدی: mohammadi.mohammad@yaho.com

### چکیده

هدف: فولرن (C<sub>60</sub>)، سومین آلوتروپ کروی اتم کربن، رادیکال‌های آزاد محیط‌های زیستی را به‌طور موثرتری نسبت به آنتی‌اکسیدان‌های سلولی حذف می‌نماید. به همین علت ما مطالعه‌ای را برای تعیین اثر محافظت‌کنندگی فولرن پلی‌هیدروکسیله C<sub>60</sub>(OH)<sub>18-22</sub> یا فولرنول در برابر آسیب‌های مغزی ایسکمی-خون‌رسانی مجدد (IR) در مدل تجربی سکتة مغزی ایسکمی طراحی کردیم.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی در گروه‌های شاهد، ایسکمی کنترل، ایسکمی پیش‌درمان و ایسکمی پس‌درمان قرار گرفتند. آسیب IR با انسداد شریان میانی مغزی (MCA) به مدت ۹۰ دقیقه وارد شده و سپس خون‌رسانی مجدد به مدت ۲۴ ساعت انجام گردید. موش‌های گروه پیش‌درمان و پس‌درمان به ترتیب، ۳۰ دقیقه قبل از القای IR و بلافاصله پس از انسداد MCA با فولرنول به میزان ۵ mg/kg به‌صورت داخل‌صفاقی تیمار شدند. پس از پایان خون‌رسانی مجدد، ضایعه و اِدم مغزی، نفوذپذیری سد خونی-مغزی (BBB) و سطوح بیان MMP-9، IL-6،  $\gamma$ -گلوتامیل ترانس‌پپتیداز (GGT)، P53 و آکوپورین-۱ به همراه شاخص‌های استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: یافته‌های ما بیانگر این است که فولرنول انفارکت ناشی را از ایسکمی در مغز موش کاهش داده است. این نانوذره همچنین از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، آسیب‌های اکسیداتیو مغز را کاهش داده و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی مغز ایسکمی یافته را تقویت کرد. فولرنول بیان GGT و P53 و همچنین aquaporin-1 در نواحی ایسکمی شده را کاهش داد. استفاده از فولرنول در طول IR توانست اِدم مغزی ناشی از ایسکمی را کاهش و از تمامیت BBB در برابر آسیب‌های IR، از طریق مهار بیان MMP-9 و IL-6 محافظت نماید.

نتیجه‌گیری: فولرنول قادر است از طریق محافظت از عروق ریز مغز و حفظ تمامیت BBB، ضایعه و ادم مغزی و همچنین تخریب BBB را در هنگام آسیب‌های IR کاهش دهد. با توجه به نتایج به دست آمده، استفاده درمانی این نانوذره برای کاهش آسیب‌های IR پس از وقوع سکتة مغزی ایسکمی پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سکتة مغزی ایسکمی، سد خونی-مغزی، التهاب، استرس اکسیداتیو، فولرنول



# Fullerene nanoparticle as a therapeutic agent for protection of neurovascular unit in cerebral ischemia-reperfusion injuries

Mohammad Taghi Mohammadi (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Mahsa Sarami Foroshani (Ph.D.)<sup>1</sup>, Zeinab Sadat Sobhani (M.Sc)<sup>1</sup>, Masiha Aryafar (M.Sc)<sup>1</sup>, Shamsi Darabi (Ph.D)<sup>2</sup>, Javad Rasoli Vani (M.Sc)<sup>1</sup>

1- Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

Mohammad Taghi Mohammadi: mohammadi.mohammadt@yahoo.com

**Introduction:** Fullerene (C60), the third spherical allotrope of carbon, can remove various free radicals in the biological milieu more efficiently than cellular antioxidants. We conducted a study to determine the effectiveness of polyhydroxylated fullerenes (C60 (OH) 18-22), also known as fulleranol, in protecting the brain from injury caused by cerebral ischemia-reperfusion (IR) during an experimental model of ischemic stroke.

**Methods and Materials:** We randomly assigned Male Wistar rats into sham, control ischemic, pre-treated ischemic, and post-treated ischemic groups. Cerebral IR injury was induced by occlusion of the middle cerebral artery (MCA) for 90 minutes followed by 24-hour reperfusion. Rats were administered fulleranol 5mg/kg, intraperitoneally, 30min before induction of IR in the pre-treated ischemic group and immediately after termination of MCA occlusion in the post-treated ischemic group. Brain infarction and edema, blood-brain-barrier (BBB) permeability, and mRNA expression levels of MMP-9, IL-6,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT), P53, and aquaporin-1 as well as oxidative stress markers were determined after the termination of reperfusion phase.

**Results:** Based on our research, it was discovered that fulleranol reduced brain infarction caused by ischemia in rats. Additionally, it reduced the amount of oxidative damage to the brain affected by ischemia and boosted the antioxidant system of the affected brain by increasing the activity of antioxidant enzymes. Fulleranol decreased GGT and P53 and aquaporin-1 expression in the ischemic areas in cerebral IR injuries. Using fulleranol nanoparticles during cerebral IR was found to attenuate the ischemia-induced brain edema and also protect the integrity of BBB against brain IR injuries through inhibition of MMP-9 and IL-6 expression.

**Conclusions:** Fulleranol nanoparticles can decrease brain infarction and edema as well as BBB disruption by protecting brain microvasculature and BBB integrity during IR injuries. Based on our findings, we recommend using this nanoparticle for therapeutic purposes to decrease cerebral IR injuries following an ischemic stroke.

**Keywords:** Ischemic stroke, Blood-brain barrier, inflammation, oxidative stress, Fulleranol



## پاسخ به درمان ضعیف و وابسته به جنسیت پلی مورفیسم *TYK2 rs2304256* در درمان بیماران کووید-۱۹ با اینترفرون بتا-آلفا

زینب چراغی<sup>۱\*</sup> (دانشجوی دکترای تخصصی)، سید علی ضیایی<sup>۱</sup> (دکترای تخصصی)، زهرا فاضلی<sup>۲</sup> (دکترای تخصصی)، عباس قیصوری<sup>۳</sup>  
(دکترای تخصصی)

۱- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- گروه بیماری های داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان شهید مصطفی خمینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

زینب چراغی: dr.cheraqi91@gmail.com

### چکیده

هدف: اینترفرون بتا-آلفا، از داروهای حاضر در پروتکل درمانی کووید-۱۹ است که برای درمان علامتی بیماری مالتیپل اسکلروزیس نیز استفاده شده است. در بیماران MS، پلی مورفیسم های *TYK2 rs2304256*، *HLA-DQA1 rs9272105* و *rs1448673* با پاسخ به درمان با اینترفرون مرتبط بوده است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی ارتباط این پلی مورفیسم ها و پاسخ درمانی به اینترفرون بتا-آلفا در بیماران کُرد مبتلا به کووید-۱۹ است.

مواد و روش ها: ۱۲۴ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ خفیف در این مطالعه شرکت کردند. شدت علائم بیماران با سیستم امتیازدهی WHO، تعریف شد. بیمارانی که امتیاز آن ها بین ۰-۴ بود وارد مطالعه شدند. به آن ها ۳ دوز داروی رسیژن (44 mcg/vial) (سیناژن، ایران)، یک روز در میان تزریق شد. پاسخ به درمان با تزریق امتیاز قبل و بعد از درمان، محاسبه شد و بیمارانی که حاصل تزریق در آنها کمتر از صفر بود پاسخ دهنده (تعداد = ۷۴) و بیمارانی که بالاتر یا مساوی صفر بود غیر پاسخ دهنده (تعداد = ۵۰) محسوب شدند. ژنوتایپ پلی مورفیسم های *rs2304256* و *rs9272105* با روش PCR-RFLP و پلی مورفیسم *rs1448673* به روش Tetra primer ARMS-PCR تعیین شدند.

یافته ها: ژنوتایپ AG *rs9272105* با کاهش پاسخ به درمان همراه بود (مدل هم بارز،  $OR = 0.37$ ،  $95\% CI 0.15-0.89$ ،  $P = 0.027$ ؛ مدل بیش بارز،  $OR = 0.33$ ،  $95\% CI 0.14-0.7$ ،  $P = 0.011$ ). بعد از طبقه بندی نتایج با جنسیت، آقایان با ژنوتایپ CC و AA پلی مورفیسم *rs2304256* در مدل بیش بارز، پاسخ بدتری به درمان دادند ( $OR = 0.16$ ،  $95\% CI 0.04 - 0.55$ ،  $P = 0.0094$ ). هم چنین آقایان با ژنوتایپ CC پلی مورفیسم ذکر شده در مدل بارز، ( $OR = 0.14$ ،  $95\% CI 0.04 - 0.51$ ،  $P = 0.0071$ ) پاسخ مشابهی دادند.

نتیجه گیری: پلی مورفیسم های *rs2304256* و *rs9272105* ممکن است در پاسخ به درمان با رسیژن در بیماران کووید-۱۹ موثر باشند.

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، *TYK2 rs2304256*، *HLA-DQA1 rs9272105*، *rs1448673*، IFN  $\beta$ -1a



# The Sex-specific effects of *TYK2* rs2304256 polymorphism on the poor response to interferon beta 1-alpha in the COVID-19 patients

Zeynab Cheraghi<sup>1\*</sup> (Ph.D. candidate), Seyed Ali Ziai<sup>1</sup> (Ph.D), Zahra Fazeli<sup>2</sup> (Ph.D), Abbas Gheisoori<sup>3</sup> (Ph.D)

1- Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahid Mostafa Khomeini Hospital, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Zeynab Cheraghi: dr.cheraghi91@gmail.com

**Introduction:** Interferon beta-1 $\alpha$ , one of the drugs recommended by the World Health Organization in the COVID-19 treatment protocol in early 2020, has been used to manage symptoms in patients with multiple sclerosis (MS). In these patients, *TYK2* rs2304256, HLA-DQA1 rs9272105, and rs1448673 polymorphisms have been associated with treatment response to interferon. The present study evaluates the association of the above polymorphisms and therapeutic response to interferon beta 1-alpha in Kurdish patients affected by COVID-19.

**Methods and Materials:** 124 mild COVID-19 patients participated in this study. RecigGen® (44 mcg/vial) (CinnaGen Company, Iran) was injected every other day. For this study, individuals with a score between 0-4 before treatment were considered having mild symptoms and were included. Symptom severity was assessed using the WHO scoring system, and the effectiveness of treatment was measured by subtracting the post-treatment score from the pre-treatment score. A difference of  $< 0$  was considered a responder ( $n = 74$ ), whereas a difference of  $\geq 0$  was defined as a non-responder ( $n = 50$ ). Subsequently, the genotype of rs2304256 and rs9272105 was determined using the PCR-RFLP method. The rs1448673 polymorphism was also genotyped using the Tetra primer ARMS-PCR.

**Results:** The rs9272105 AG genotype decreased response to RecigGen (codominant model, OR = 0.37, 95% CI 0.15-0.89,  $P = 0.027$ ; overdominant model, OR = 0.33, 95% CI 0.14-0.79,  $P = 0.011$ ). After stratification by sex, male rs2304256 CC and AA patients responded less to treatment in the overdominant model (OR = 0.16, 95% CI 0.04 - 0.55,  $P = 0.0094$ ). Also, in the dominant model, male rs2304256 CC patients responded poorly (OR = 0.14, 95% CI 0.04 - 0.51,  $P = 0.0071$ ), and females with rs2304256 AC and AA genotypes were less responsive (OR = 0.24, 95% CI 0.07 - 0.76,  $P = 0.0071$ ).

**Conclusions:** The rs2304256 and rs9272105 polymorphisms could be effective in response to IFN  $\beta$ -1a treatment in COVID-19 patients.

**Keywords:** COVID-19, *TYK2* rs2304256, HLA-DQA1 rs9272105, rs1448673, IFN  $\beta$ -1a



## بررسی نقش گیرنده‌های دوپامینی هیپوکمپ شکمی و سپتوم میانی در ایجاد حافظه اجتماعی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

ثنا م برقی<sup>۱\*</sup>، ضیاگل ابراهیمی<sup>۱</sup>، محمود رضایی<sup>۱</sup>، مهسا احمدی<sup>۱</sup>، سید جواد میرنجفی زاده<sup>۱،۲</sup>، امیر شجاعی<sup>۱،۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- موسسه مغز و شناخت، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

ثنا م برقی: sanabarghi@gmail.com

### چکیده

هدف: حافظه اجتماعی یکی از انواع حافظه‌های رویدادی و وابسته به هیپوکمپ است که نقش مهمی در بقای گونه‌ها بازی می‌کند. ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) نقش مهمی در ایجاد این نوع حافظه دارد. با توجه به اینکه این ناحیه با ارسال مستقیم فیبرهای دوپامینرژیک به ناحیه هیپوکمپ شکمی و یا با ارسال این فیبرها به ناحیه سپتوم جانبی فعالیت نورونی در ناحیه هیپوکمپ را تنظیم می‌کند، در این مطالعه دخالت هر یک از این دو مسیر در ایجاد حافظه اجتماعی بررسی شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بزرگسال تحت جراحی استریوتاکسی و کارگذاری الکتروود در نواحی هیپوکمپ شکمی (vHip)، قشر پیش‌پیشانی میانی (mPFC) و VTA در نیمکره راست قرار گرفتند تا پتانسیل‌های میدانی موضعی ثبت شود. در گروه سپتوم میانی (MS)، یک کانول راهنما در ناحیه MS و در گروه vHip یک کانول راهنما در ناحیه vHip کار گذاشته شد. پس از طی دوره ریکاوری، حیوانات گروه MS (۱۰۰ نانومولار، ۰/۵ میکرولیتر) هالوپریدول را در ناحیه MS و حیوانات گروه vHip آن را در ناحیه vHip دریافت کردند. بلافاصله، به منظور ایجاد حافظه اجتماعی، حیوانات به مدت ده دقیقه در مجاورت یک هم نوع جدید قرار گرفتند. سپس به منظور تثبیت حافظه به مدت دو ساعت به حیوان اجازه داده شد تا بخوابند. بعد از این زمان حافظه اجتماعی ارزیابی شد.

یافته‌ها: مهار گیرنده‌های دوپامینی در MS (و نه در ناحیه vHip) شاخص بازشناسی را به طور معنی‌داری کاهش داده و از افزایش توان امواج تتای هیپوکمپ و ارتباط عملکردی آن با mPFC و VTA در طی کدگذاری حافظه جلوگیری نموده و همچنین باعث افزایش وقوع رپل‌های هیپوکمپی در طی خواب NREM گردید.

نتیجه‌گیری: فیبرهای دوپامینی که از VTA به MS ارسال می‌شوند، نقش مهمی در ایجاد حافظه اجتماعی دارند. این فیبرها احتمالاً از طریق تنظیم امواج تتای هیپوکمپ که برای کدگذاری حافظه ضروری هستند، در ایجاد حافظه اجتماعی دخالت می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: حافظه اجتماعی، هیپوکمپ شکمی، ناحیه تگمنتوم شکمی، سپتوم میانی، قشر پیش‌پیشانی میانی، گیرنده‌های دوپامینی



# Investigating the role of ventral hippocampal and medial septal dopamine receptors in social memory formation in rats

Sana M. Barghi<sup>1\*</sup>, Ziaqull Ibrahim<sup>1</sup>, Mahmoud Rezaei<sup>1</sup>, Mahsa Ahmadi<sup>1</sup>, Javad Mirnajafi-Zadeh<sup>1,2</sup>, Amir Shojaei<sup>1,2</sup>

1- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Institute for Brain Sciences and Cognition, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Sana M. Barghi: sanabarghi@gmail.com

**Introduction:** Episodic memory, which is dependent on the hippocampus, is known as social memory and it plays a crucial role in the survival of animals. The ventral tegmental area (VTA) plays an important role in the formation of this type of memory. This area plays a crucial role in regulating the activity of neurons in the hippocampus. It does this by sending direct dopaminergic fibers to the ventral hippocampus or by projecting such fibers to the medial septum (MS). In this study, the involvement of these two pathways in social memory formation was investigated.

**Methods and Materials:** Adult male rats underwent stereotaxic implantation of electrodes in the ventral hippocampus (vHip), medial prefrontal cortex (mPFC), and VTA in the right hemisphere to record local field potentials. In the MS group, a guide cannula was placed in the MS, and in the vHip group, a guide cannula was implanted into the vHip. After the recovery period, the MS group of animals received haloperidol (100 nM, 0.5  $\mu$ L) in the MS, and the vHip group received this antagonist in vHip. Immediately, animals were placed in a box and exposed to a novel conspecific for ten minutes to form social memory. Then, the animals were allowed to sleep for two hours to consolidate their memory. After this period, social memory was tested.

**Results:** Inhibition of dopamine receptors in MS (and not in the vHip) significantly reduced the recognition index, and prevented the increase in hippocampal theta power and its functional connectivity with mPFC and VTA during memory encoding. It also increased the occurrence of hippocampal ripples during NREM sleep.

**Conclusion:** The VTA's dopaminergic fiber projections to the MS have a significant impact on the formation of social memory. These fibers likely regulate hippocampal theta rhythm, which plays a crucial role in episodic memory encoding.

**Keywords:** social memory, ventral hippocampus, ventral tegmental area, medial septum, medial prefrontal cortex, dopamine receptors



## تأثیر ترکیب پروپوفول و کتامین (کتوفول) در القای بیهوشی

هدیه فیروزیان<sup>۱</sup>، الناز دوست محمدی<sup>۱</sup>، مهدی فیروزی<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی هوشبری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- گروه اورژانس پیش بیمارستانی، دانشکده علوم پزشکی سرخه، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

هدیه فیروزیان: hf1379@gmail.com

### چکیده

هدف: کتامین دارای خواص آرام‌بخشی، بی‌دردی و بیهوشی است و از مهم‌ترین ویژگی‌های آن، عدم سرکوب تنفسی است. از این رو داروی ایده‌آلی برای انواع مختلف پروس‌یجرهاست. پروپوفول نیز یکی از شایع‌ترین داروها در القای بیهوشی است که کاهش بارز فشارخون شریانی را به همراه دارد. حفظ ثبات همودینامیکی، ایجاد بی‌دردی و آرام‌بخشی از اهداف مهم در حین بیهوشی است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر ترکیب دو دارو پروپوفول و کتامین (کتوفول) در القای بیهوشی است. روش جستجو: مطالعه مروری حاضر حاصل جستجو در پلتفرم‌های پایگاه داده مجلاتی مانند Google Scholar، Pubmed و ScienceDirect به عنوان موتورهای جستجو برای مجلات مرتبط با این مقاله بین سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۲۳ با کلید واژه‌های پروپوفول و کتامین، کتوفول، بی‌دردی و تغییرات همودینامیکی انجام شد. ۳۲ مطالعه مرتبط با این موضوع مورد بررسی قرار گرفت که پس از حذف موارد تکراری، ۲۱ مقاله در این مطالعه به کار گرفته شد.

یافته‌ها: اضافه کردن کتامین به پروپوفول (کتوفول) در مقایسه با پروپوفول، باعث طولانی شدن زمان آرام‌بخشی شده و نقش به‌سزایی در کاهش درد دارد. انفوزیون دوزهای خواب‌آور کتوفول منجر به افزایش فشارخون دیاستولیک و سیستولیک شده و حتی در دوزهای بالاتر در مقایسه با انفوزیون پروپوفول، فشارخون را پایدارتر می‌کند. ترکیب پروپوفول و کتامین باعث کاهش تغییرات همودینامیک ناشی از تزریق کتامین شده، دوز تزریقی پروپوفول را کم کرده، و بی‌دردی بیشتری ایجاد می‌کند. نتیجه‌گیری: طبق نتایج به‌دست آمده ترکیب پروپوفول و کتامین در پایداری وضعیت همودینامیکی و بی‌دردی نقش دارد و می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب نوین برای ایجاد آرام‌بخشی و بیهوشی عمومی در شرایط مختلف استفاده گردد.

واژه‌های کلیدی: کتوفول، بی‌دردی، آرام‌بخشی، تغییرات همودینامیکی





# The Effect of Propofol and Ketamine (ketofol) Combination in Induction of Anesthesia

Hedieh Firouzian<sup>\*1</sup>, Elnaz Doostmohammadi<sup>1</sup>, Mehdi Firoozi<sup>2</sup>

1- Bachelor's student in Anesthesia, Student Research Committee, Faculty of Paramedicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Department of Prehospital Emergency Care, Sorkheh School of Allied Medical Sciences, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Hedieh Firouzian: hf1379@gmail.com

**Introduction:** Ketamine has sedative, analgesic, and anesthetic properties, and one of its most important advantages is the absence of respiratory depression. Therefore, it is an ideal drug for various types of procedures. Propofol is also one of the most common drugs used for inducing anesthesia, which leads to a significant decrease in arterial blood pressure. Ensuring hemodynamic stability, providing analgesia, and administering sedation are crucial aspects of anesthesia. The purpose of this study is to investigate the effect of propofol and ketamine ("Ketofol") combination in the induction of anesthesia.

**Search Method:** The present review study is the result of a search through journal database platforms such as Google Scholar, Pubmed, and ScienceDirect as search engines for journals related to this article between 2018 and 2023 with the keywords propofol and ketamine, ketofol, analgesia, and hemodynamic changes. 32 studies related to the topic were examined, and after removing duplicates, 21 articles were used in this study.

**Results:** Adding ketamine to propofol ("ketofol") prolongs the sedation time compared to propofol and has a significant role in reducing pain. Infusion of hypnotic doses of ketofol resulted in increased diastolic and systolic blood pressure, and further induction improved blood pressure stability compared to propofol infusion. The combination of propofol and ketamine reduces the hemodynamic changes caused by the injection of ketamine. Additionally, it plays a part in minimizing the required dosage of propofol and provides enhanced analgesia.

**Conclusion:** According to the obtained results, it has been found that the mixture of propofol and ketamine can contribute to maintaining a stable hemodynamic state and providing analgesia. This combination can prove to be a valuable option for sedation and general anesthesia in a range of medical situations.

**Keywords:** Ketofol, analgesia, sedation, hemodynamic changes





## ارتباط بین مصرف پروبیوتیک و کاهش علائم بیماری اوتیسم

مجید اسلامی<sup>۱\*</sup>، بهمن یوسفی<sup>۲</sup>

۱- گروه باکتری شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- گروه ایمنی شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

مجید اسلامی: m.eslami@semums.ac.ir

### چکیده

هدف: رشد پس از تولد کودک به سلامت میکروبیوتای روده او بستگی دارد. عدم تعادل بین باکتری‌های سالم و ناسالم در دستگاه گوارش ممکن است به علائم اختلال اوتیسم کمک کند. شواهدی از ارتباط بین مواد شیمیایی تولید شده توسط باکتری‌ها در دستگاه گوارش و رفتار کودکان مبتلا به اوتیسم وجود دارد. از آنجایی که میکروبیوتای روده پس از تولد تا حد زیادی گسترش می‌یابد، قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک، چه در دوران بارداری و چه در اوایل زندگی، احتمالاً در ایجاد دیس‌بیوز نقش دارد. در واقع، آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی میکروبیوتای روده را مختل می‌کنند که این پدیده با سطوح پایین تر Bacteroidetes در گروه ASD همراه است.

مغز می‌تواند میکروبیوتای روده را از طریق تغییر در تحریک دستگاه گوارش، نفوذپذیری روده و آزاد شدن مولکول‌ها در لایه پروپریا تحت تأثیر قرار دهد. میکروبیوتای روده به نوبه خود بر ارتباطات عصبی مغز و هم‌چنین سیستم ایمنی و متابولیتهای فعال تأثیر گذاشته و از طریق سیستم عصبی روده‌ای (ENS) بر مغز تأثیر می‌گذارد. در مغز، SCFAها قادرند بر عملکرد سلول‌های گلیال تأثیر بگذارند، نورونز را افزایش داده، هموستاز عصبی را حفظ کرده، و عملکرد آن‌ها و سطوح انتقال دهنده‌های عصبی و عوامل نوروتروفیک را تعدیل کنند. در واقع، نشان داده شده است که پروبیوتات و بوتیرات بر سطح پتاسیم درون سلولی تأثیر می‌گذارند و بوتیرات سطوح انتقال دهنده‌های عصبی GABA، گلوتامین و گلوتامات را در هیپوتالاموس تغییر می‌دهد. بنابراین نشان داده شد که ترکیب میکروبیوم روده و متابولوم در بسیاری از اختلالات مغزی تغییر می‌کند و نشان می‌دهد که SCFAs نقش مهمی در سیگنال‌دهی محور روده-مغز بازی می‌کند، زیرا هر گونه اختلال در این سیگنال‌دهی ممکن است تأثیر مستقیمی بر CNS داشته و منجر به اختلالات رشد عصبی گردد.

واژه‌های کلیدی: اوتیسم، پروبیوتیک، میکروبیوتا، SCFAs



# The relationship between probiotic consumption and reduction of autism symptoms

Majid Eslami<sup>1\*</sup>, Bahman Yousefi<sup>2</sup>

1-Department of Bacteriology and Virology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

2-Department of Immunology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

Majid Eslami: m.eslami@semums.ac.ir

**Introduction:** A child's development after birth depends on the health of his gut microbiota. An imbalance of healthy and unhealthy bacteria in the digestive tract may contribute to the symptoms of autism. There is evidence of a connection between chemicals produced by bacteria in the digestive tract and the behavior of children with autism. Because the gut microbiota is greatly expanded after birth, exposure to antibiotics, either during pregnancy or early in life, may play a role in the development of dysbiosis. Indeed, oral antibiotics disrupt the gut microbiota, which is associated with lower levels of Bacteroidetes in the ASD group.

The brain can influence the gut microbiota through changes in gastrointestinal stimulation, gut permeability, and the release of molecules in the stratum propria. Gut microbiota through the enteric nervous system (ENS), in turn, influence brain-neuron communication as well as the immune system and active metabolites. In the brain, SCFAs can influence the function of glial cells, increase neurogenesis, maintain neuronal homeostasis, modulate their function, and modulate the levels of neurotransmitters and neurotrophic factors. Propionate and butyrate have been shown to affect intracellular potassium levels, and butyrate alters levels of the GABA, glutamine, and glutamate neurotransmitters in the hypothalamus. Therefore, it was shown that the composition of the gut microbiome and metabolome is altered in many brain disorders, suggesting that SCFAs play an important role in the signaling of the gut-brain axis; as any disruption in this signaling pathway may have a direct effect on the CNS and lead to neurodevelopmental disorders and neurological diseases.

**Keywords:** Autism, Probiotic, Microbiota, SCFAs



## اثرات حذف انسولین محیطی و تزریق داخل بطنی انسولین بر مسیر حس درد در دیابت کوتاهمدت

علی محمد بساطی نیا (دانشجوی دکتری)<sup>۱\*</sup>، جواد ساجدیان فرد (دانشیار)<sup>۱</sup>، سعید حسین زاده (استاد)<sup>۲</sup>

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۲- گروه بهداشت و سلامت عمومی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

علی محمد بساطی نیا: basatinya@gmail.com

### چکیده

هدف: درد یک رویداد پیچیده و شامل مؤلفه های متعددی از جمله حسی، شناختی و عاطفی است. افزایش پاسخ به درد یکی از عوارض کوتاهمدت دیابت است. این عارضه می تواند به دلیل اختلال در مسیر انتقال و پردازش سیگنال های درد ایجاد شود. دیابت می تواند با تغییرات نوروفیزیولوژیک و ساختاری در مغز همراه باشد. نقش انسولین در سیستم عصبی مرکزی کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است. این مطالعه با هدف بررسی مسیر درد در سیستم عصبی مرکزی در غیاب انسولین محیطی انجام گرفت. مواد و روش ها: ۶۰ موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ در شش گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. دیابت با استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) القا شده و انسولین (۵ میکرو واحد/حیوان، ۵ میکرولیتر) به بطن چپ گروه های ۲، ۳ و ۶ تزریق گردید. درد با تزریق زیر جلدی ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵٪ در پنجه عقب سمت راست القا شد. ۴ هفته پس از القای دیابت نمونه ها جمع آوری شد. سطح بیان ژن های پروتئین اسیدی فیبریلی گلیال (GFAP)، انولاز اختصاصی نورون (NSE) و گیرنده های محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (RAGE) با استفاده از RT-qPCR اندازه گیری گردید. یافته ها: در هسته های ذکر شده موش های دیابتی، سطح بیان ژن های انولاز اختصاصی نورون و گیرنده های محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته افزایش و سطح بیان پروتئین اسیدی فیبریلی گلیال کاهش یافت. این یافته ها، نتایج به دست آمده از آزمون فرمالین را در مورد اثر ضد درد انسولین در موش های بزرگ آزمایشگاهی غیر دیابتی، تایید می کند. نتیجه گیری: تزریق داخل بطنی انسولین احساس درد را کاهش می دهد، اما این اثر به دلیل آسیب سلولی در هسته های تالاموس، رافه مگنوس و خاکستری دور قناتی ناشی از دیابت در موش ها مشاهده نمی شود؛ هم چنین انسولین اثرات پاتولوژیک ناشی از دیابت در مغز را بهبود می بخشد.

واژه های کلیدی: سیستم عصبی مرکزی، درد، دیابت، RAGE، NSE



# Lack of peripheral insulin and intraventricular injection of insulin and its effect on pain sensation pathway in short-term diabetes

Ali Mohammad Basatinya (Ph.D. student)<sup>1\*</sup>, Javad Sajedianfard (associated professor)<sup>1</sup>, Saied Hosseinzadeh (professor)<sup>2</sup>

1- Department of Basic Sciences, School of Veterinary Science, Shiraz University, Shiraz, Iran

2- Department of Hygiene and Public Health, School of Veterinary Science, Shiraz University, Shiraz, Iran

Ali Mohammad Basatinya: basatinya@gmail.com

**Introduction:** Pain is a complex experience that involves various components, including sensory, cognitive, and emotional. Augmented response to pain is one of the short-term complications of diabetes. This complication can be caused by a disturbance in the transmission and processing of pain signals. Diabetes can be associated with neuro-physiological and structural changes in the brain. Insulin roles in the central nervous system have been less studied. This study aimed to investigate the pain pathway in the central nervous system in the absence of peripheral insulin.

**Methods and Materials:** Sixty adult male rats were studied in six groups. Diabetes was induced by Streptozotocin (STZ) (60 mg/kg, IP). Insulin (5 mU/animal, 5  $\mu$ L) was injected into the left ventricle of groups 2, 3, and 6. The pain was induced by subcutaneous injection of 50  $\mu$ L of 2.5% formalin in the right hind paw. Samples were collected at 4 weeks after diabetes induction. Glial fibrillary acidic protein (GFAP), neuron-specific enolase (NSE), and receptors of advanced glycation end products (RAGE) were measured using the RT-qPCR.

**Results:** In the indicated nuclei of diabetic rats, the expression levels of NSE and RAGE genes were increased, while the expression level of GFAP showed a decrease. These results confirm the results observed in the formalin test regarding the analgesic effect of insulin in non-diabetic rats.

**Conclusion:** We conclude that ICV injection of insulin reduces the sensation of pain, but this effect is not observed due to cell damage in the thalamus, raphe magnus, and PAG because of diabetes in those rats. Also, insulin improves the pathological effects of diabetes in the brain.

**Keywords :** CNS, Pain, Diabetes, NSE, RAGE



## پیتولیسانت تحریک‌پذیری سیناپسی و تقویت طولانی‌مدت را در ناحیه CA1 هیپوکمپ تخریب می‌کند

عادله بدیعی فرد (کارشناس ارشد)\*، سیامک بهشتی (دکترای تخصصی)<sup>۱</sup>، منصور عظیم زاده (دکترای تخصصی)<sup>۲</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی گیاهی و جانوری، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشکده پزشکی و علوم سلامت، دانشگاه پوترا، مالزی

عادله بدیعی فرد: adelehbadiyifard@gmail.com

### چکیده

هدف: نقش سیستم هیستامینرژیک در عملکرد حافظه به‌طور وسیعی بررسی شده است. اما مدارها و مکانیسم‌های سلولی مربوطه به خوبی درک نشده‌اند. پیتولیسانت یک آگونیست معکوس گیرنده H3 هیستامین است که برای درمان ناکولپسی استفاده گردیده و احتمالاً دارای خواص ضد تشنجی است. با این وجود، اثرات بالقوه پیتولیسانت بر تشکیل حافظه و/یا مکانیسم‌های محتمل آن بررسی نشده‌اند. در این مطالعه، ما اثرات پیتولیسانت را بر تحریک‌پذیری سیناپسی و القای تقویت طولانی‌مدت مسیر جانبی شافر هیپوکمپ بررسی کرده‌ایم.

مواد و روش‌ها: رت‌های ویستار نر در سه گروه توزیع شدند. دو گروه پیتولیسانت (۱۰ و ۱۰۰ نانوگرم/رت) را در ناحیه CA1 هیپوکمپ دریافت کرده و گروه شم نیز سالیان دریافت کرد. یک سیستم ثبت پتانسیل میدانی نیز استفاده شد. عملکرد ورودی/خروجی و القای تقویت طولانی‌مدت در ناحیه CA1 هیپوکمپ بررسی شدند.

یافته‌ها: گروه‌های دریافت‌کننده پیتولیسانت کاهش معنی‌داری در شیب و دامنه fEPSP منحنی‌های ورودی/خروجی مربوطه در مقایسه با گروه شم نشان دادند. هم‌چنین، شیب و دامنه fEPSP پس از القای تقویت طولانی‌مدت در گروه‌های دریافت‌کننده پیتولیسانت به‌طور معنی‌داری کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: در کل، یافته‌ها نشان می‌دهد که تزریق داخل CA1 پیتولیسانت بر تحریک‌پذیری سیناپسی و پلاستیسیته طولانی‌مدت نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکمپ اثرات تخریبی دارد، که این امر باید در هنگام استفاده از این دارو برای کنترل بیماری‌های مغزی مدنظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: پیتولیسانت، تقویت طولانی‌مدت، هیپوکمپ، پلاستیسیته سیناپسی



## Pitolisant impairs synaptic excitability and long-term potentiation in the hippocampal CA<sub>1</sub> area

Adeleh Badiyifard (MSc)<sup>\*1</sup>, Siamak Beheshti (PhD)<sup>1</sup>, Mansour Azimzadeh (PhD)<sup>2</sup>

1- Department of Plant and Animal Biology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Putra, Malaysia

Adeleh Badiyifard: adelehbadiyifard@gmail.com

**Introduction:** The role of the histaminergic system in memory performance has been widely assessed. However, the underlying circuit and cellular mechanisms are not well understood. Pitolisant is the histamine H<sub>3</sub> receptor inverse agonist, which has been used for the treatment of narcolepsy and is known to have potential anti-seizure properties. Yet, the potential effects of pitolisant in memory formation and/or the probable mechanisms have not been investigated. Here, we evaluated the effect of pitolisant on synaptic excitability and long-term potentiation (LTP) induction in the hippocampal Schaffer collateral pathway.

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats were used. Animals were distributed into three groups. Two groups received pitolisant (10 and 100 ng/rat) in the CA<sub>1</sub> area of the hippocampus. The corresponding sham group received saline. A field potential recording system was used. The input/output (I/O) functions and LTP induction were assessed in the hippocampal CA<sub>1</sub> area.

**Results:** Pitolisant-treated groups showed significant decreases in the fEPSP slope and amplitude of their associated I/O curves compared with the sham group. Also, fEPSP slope and amplitude after LTP induction significantly decreased in the experimental groups receiving pitolisant.

**Conclusion:** Overall, the results indicate detrimental effects of intra-CA<sub>1</sub> injection of pitolisant on synaptic excitability and long-term plasticity of the hippocampal CA<sub>1</sub> area neurons, which should be kept in mind for the use of this drug as a medication in the control of brain disorders.

**Keywords:** Pitolisant, Long-term potentiation, Hippocampus, Synaptic plasticity



## بررسی اثر عصاره آبی اسطوخودوس بر اضطراب و رفتارهای افسردگی در یک مدل موشی استرس خفیف مزمن

میر بهراد آقازاده قدیم<sup>۱\*</sup>، فاطمه خیراله زاده<sup>۲</sup>، محسن سی سخت<sup>۳</sup>، زهرا خوشدل<sup>۴</sup>

۱- دپارتمان بیوشیمی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، کارشناسی ارشد

۲- دپارتمان علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران، کارشناسی ارشد

۳- گروه پزشکی مولکولی، دانشکده علوم پزشکی پیشرفته و فن آوری‌ها، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران، دکتری

۴- دپارتمان بیوشیمی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، دانشیار

میر بهراد آقازاده قدیم: behradaghazadeh@gmail.com

### چکیده

هدف: افسردگی یک بیماری روانی شایع بوده که به سرعت در سطح جهان رو به افزایش است. این مطالعه با هدف نشان دادن خواص ضد اضطراب و ضد افسردگی عصاره آبی گل اسطوخودوس خوراکی در یک مدل موشی استرس خفیف مزمن انجام گرفت. مواد و روش‌ها: گروه‌های کنترل بدون استرس با آب مقطر و گروه استرس با اسطوخودوس در دو دوز (۲۰۰ یا ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) تیمار شدند. برای تأیید وجود استرس القا شده از تست‌های رفتاری مانند ترجیح سوکرز (SP)، تست زمین باز (OFT)، و تست پلاس ماز مرتفع (EPM) استفاده شده است. Real-Time PCR، وسترن بلات، آنالیز بیوشیمیایی، و همچنین بررسی آنزیم‌های ALT، AST، BUN و کراتینی نین در نمونه خون برای سنجش بیان ژن و سمیت احتمالی LAE انجام گردید. یافته‌ها: درصد تمایل به قند (SP) در گروه استرس ۲/۶ برابر از گروه بدون استرس کمتر بود. با این حال درمان با LAE (۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به ترتیب باعث افزایش ۲ و ۳ برابری تمایل به ساکارز در موش‌های استرس‌دار تیمار شده در مقایسه با گروه کنترل شد. آنالیز EPM نشان داد که برخورد ۵ هفته‌ای با CMS تعداد ورودی‌های بازوی باز (۰/۸) را در مقایسه با موش‌های بدون استرس به مقدار قابل توجهی کاهش داد (۶/۶ برابر). تجویز LAE (۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در گروه با استرس، با افزایش زمان صرف شده در بازوی باز (۱/۷۳٪ و ۱/۲۳٪) و ورود به بازوی باز (۵ و ۵/۷ مرتبه) در مقایسه با گروه بدون استرس، CMS را معکوس کرد. نتیجه‌گیری: CMS تعداد ورودی‌ها و زمان صرف شده در منطقه مرکزی OFT را کاهش داد. تجویز LAE (۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) همچنین مسافت کلی طی شده توسط موش‌ها را به ترتیب ۳/۳ و ۲/۶۵٪ نسبت به موش‌های کنترل افزایش داد. روی هم رفته، عصاره‌های آبی اسطوخودوس خوراکی اثرات خوبی در بهبود افسردگی و رفتارهای مربوط به اضطراب در موش‌ها از خود نشان دادند.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، لاوند، استرس خفیف مزمن، اضطراب، عصاره آبی



# *Lavandula angustifolia* aqueous extract ameliorates anxiety and depressive-like behaviors in chronic mild stress-treated male rats

Mir Behrad Aghazadeh Ghadim<sup>1\*</sup>, Fatemeh Kheirollahzadeh<sup>2</sup>, Mohsen Sisakht<sup>3</sup>, Zahra Khoshdel<sup>4</sup>

1- Department of Medical Biochemistry, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. MSc

2- Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. MSc

3- Department of Molecular Medicine, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, Ph.D.

4- Department of Medical Biochemistry, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran., Associate professor

Mir Behrad Aghazadeh Ghadim: behradaghazadeh@gmail.com

**Introduction:** Depression is a widespread mental illness that is rapidly increasing globally. The study aims to show the possible anxiolytic and antidepressant-like properties of an oral lavender's flower aqueous extract (LAE) in chronic mild stress (CMS) model of rats.

**Methods and Materials:** Test and control rats received LAE (200 or 400 mg/kg) and distilled water respectively. Tests of Sucrose preference (SP), elevated plus maze (EPM), and open field (OFT) were used to evaluate rats' behavioral changes. Real-time PCR, Western blot, biochemical analysis, Enzymes ALT, AST, as well as BUN and creatinine, were examined in the blood samples to assess the gene expression and the potential toxicity of LAE.

**Results:** The percentage of SP in the CMS group was 2.6 times less than that of the unstressed group ( $p < 0.05$ ). However, administration of LAE (200 and 400 mg/kg) increased the SP of CMS rats by 2.0 and 3.01 times respectively in comparison to those of the stressed animals. EPM analysis revealed that 5-week CMS exposure significantly reduced the number of entries in open arms (0.8 times) as compared to unstressed rats (6.6 times). LAE (200 and 400 mg/kg) reversed CMS by increasing both the total time spent (1.73 and 1.23% respectively) and the number of entries in the open arms (5 and 5.7 times respectively) compared to those related to the unstressed group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** CMS decreased the number of entries and time spent in the central zone of OFT. Administration of LAE (200 and 400 mg/kg) to stressed rats enhanced the total distance traveled by 3.30 and 2.65% to the control rats. Taken together, oral lavender aqueous extracts showed ameliorating effects on depression and anxiety-related behaviors in rats.

**Keywords:** Depression, lavender, chronic mild stress, anxiety, aqueous extract





## بررسی دانش داروسازان استان البرز در رابطه با نشانگان پیش از قاعدگی و شیوه مدیریت آن

مهديه صفري<sup>۱\*</sup>، دکتر شادی سرهرودی<sup>۱</sup>

۱- باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مهديه صفري: mahdijeh.safary78@gmail.com

### چکیده

هدف: نشانگان پیش از قاعدگی (PMS) یکی از اختلالات شایع است که حدود ۳۰-۴۰٪ بانوان در سنین باروری آن را تجربه می‌کنند. این اختلال عوارض روحی و جسمی متعددی ایجاد می‌کند که اغلب با استفاده از درمان‌های غیردارویی و حمایتی قابل کنترل می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در یک بررسی مقطعی، ۱۸۵ داروخانه مورد بررسی قرار گرفته و پرسش‌نامه ترجمه و بومی‌سازی شده (Kebangsaan، مالزی-۲۰۲۰) بین داروسازان توزیع شد و با نرخ پاسخ ۶۰٪، ۱۱۲ پرسش‌نامه معتبر دریافت شد. پرسش‌نامه‌ها توسط نرم‌افزار SPSS26 و با استفاده از آمار توصیفی و ضریب همبستگی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ۷۲٪ داروسازان شاغل در سطح شهر کرج خانم بوده و ۴۳٪ آن‌ها کمتر از ۳۰ سال سن داشتند. داروسازان خانم به طور معنی‌داری ( $P=0/001$ ) سطح دانش بالاتری نسبت به داروسازان آقا داشتند. هم‌چنین ارتباط معکوسی بین سابقه کار، سن و دانش داروسازان وجود داشت. داروسازان با کمتر از ۱۰ سال سابقه کار و کمتر از ۳۰ سال سن، سطح دانش بالاتری نسبت به سایر داروسازان داشتند. ۴۰٪ داروسازان از تفاوت بین PMS و PMDD آگاه بودند و ۶۷٪ آن‌ها به طور کلی سطح دانش قابل قبولی در رابطه با بیماری‌های شایع زنان داشتند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده، عمده داروسازان شاغل در سطح شهر کرج، خانم‌های جوان هستند و سطح دانش قابل قبولی در رابطه با مدیریت ناخوشی‌های ساده زنان دارند. هم‌چنین ۸۷٪ آن‌ها نگرش مثبتی در رابطه با ارائه مشاوره غیردارویی به بیماران داشتند. با توجه به نتایج حاصله، می‌توان به بهبود سلامت بانوان جامعه و ارتقاء کیفیت زندگی آن‌ها امیدوار بود. هم‌چنین با توجه به کاهش چشمگیر دانش داروسازان پس از چند سال، مطالعه مستمر و شرکت در دوره‌های بازآموزی جهت ارتقا سطح دانش داروسازان ضروری به نظر می‌رسد.

واژه‌های کلیدی: دانش، داروساز، نشانگان پیش از قاعدگی



# Examining the knowledge of Alborz Province's pharmacists regarding premenstrual syndrome (PMS) and its management

Mahdia Safari<sup>1\*</sup>, Dr. Shadi Sarroudi<sup>1</sup>

1- Young Researchers Club, Islamic Azad University of Tehran Medical Sciences Branch, Tehran, Iran

Mahdia Safari: mahdiyeh.safari78@gmail.com

**Introduction:** Premenstrual syndrome (PMS) is one of the common disorders that about 30-40% of women of reproductive age experience. This condition can lead to various mental and physical issues that can usually be managed through non-pharmacological and supportive therapies.

**Methods and Materials:** In a cross-sectional survey of 185 pharmacies using a translated and localized questionnaire (Kebangsaan, Malaysia, 2020) with a response rate of 60%, 112 valid questionnaires were received from pharmacists as respondents. The questionnaires underwent analysis using SPSS 26 software, utilizing descriptive statistics and correlation coefficients.

**Results:** 72 % of pharmacists working in Karaj city were women and 43% of them were less than 30 years old. Female pharmacists had a significantly ( $P=0.001$ ) higher level of knowledge than their male counterparts. Also, there was an inverse relationship between work experience, age, and the knowledge of pharmacists. Pharmacists with less than 10 years of work experience and less than 30 years of age had a higher level of knowledge than other pharmacists. % of pharmacists were aware of the difference between PMS and PMDD, and 67% of them generally had an acceptable level of knowledge regarding common diseases of women.

**Conclusion:** According to the obtained results, the majority of pharmacists working in Karaj City are young women and have an acceptable level of knowledge regarding the management of simple ailments of women. Also, 87% of them had a positive attitude regarding providing non-drug counseling to patients. According to the results, there is hope to improve the health of women in society and improve their quality of life. Considering the significant decrease in the knowledge of pharmacists after a few years, continuous study and participation in retraining courses seems necessary to improve the level of knowledge of pharmacists.

**Keywords:** Knowledge, Pharmacist, Premenstrual Symptoms



## بررسی نحوه عملکرد و میزان آگاهی داروسازان استان البرز در رابطه با کنترل نشانگان پیش از قاعدگی با استفاده از داروهای گیاهی و درمان‌های غیر دارویی

مهديه صفري<sup>۱\*</sup>، دکتر شادی سرهرودی<sup>۱</sup>

۱- باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مهديه صفري: mahdiyeh.safary78@gmail.com

### چکیده

هدف: سندرم پیش از قاعدگی (PMS) یکی از اختلالات شایع زنان است. فرم تشدید شده PMS سندرم پیش از قاعدگی (PMDD) نام دارد. برخلاف PMS، PMDD نیازمند مداخلات پزشکی است. مواد و روش‌ها: در یک بررسی مقطعی، پرسش‌نامه ترجمه شده-محلی (Kebangsaan، مالزی-۲۰۲۰) بین داروسازان توزیع شد. ۱۱۲ پرسش‌نامه معتبر دریافت و با نرم‌افزار SPSS 26 تجزیه و تحلیل شد. یافته‌ها: ۷۰٪ از پاسخ‌دهندگان خانم و ۴۳٪ آن‌ها زیر ۳۰ سال بودند. سطح آگاهی داروسازان خانم به‌طور معنی‌داری ( $P=0/001$ ) بیشتر از آقایان بود. داروسازان با کمتر از ۱۰ سال سابقه کار و زیر ۳۰ سال، سطح دانش بالاتری نسبت به سایر داروسازان داشتند. ۴۰٪ از داروسازان از تفاوت PMS و PMDD آگاه بودند و ۶۷٪ سطح آگاهی قابل‌قبولی در مورد بیماری‌های شایع زنان داشتند. ۸۳٪ داروسازان نگرش مثبتی نسبت به نقش خود در کنترل PMS داشتند. مفنامیک اسید، ایبوپروفن و روغن گل مغربی بیشتر توصیه شد. اگرچه ۷۲٪ داروسازان معتقد بودند که داروهای گیاهی اثربخشی لازم را دارند و می‌توانند جایگزین دمنوش‌های گیاهی شوند؛ ۵۳٪ آن‌ها از عوارض و تداخلات آن‌ها اطلاعی نداشتند. تنها ۱۲٪ داروسازان دمنوش‌های گیاهی مانند زعفران، اسطوخودوس و بابونه را توصیه کردند. دلیل اصلی مراجعه بیماران به جای پزشک به داروساز، صرفه‌جویی در هزینه و کم‌اهمیت دانستن PMS است، در حالی که دلیل اصلی مراجعه داروسازان به پزشک، نگرانی در از دست دادن زمان طلایی درمان است. نتیجه‌گیری: بر اساس دانش داروسازان در این پژوهش و پژوهش‌های گذشته، داروسازان به‌عنوان اولین خط درمان باید دانش خود را در مورد بیماری‌های زنان ارتقا دهند. مردم کشورهای آسیایی نسبت به مصرف گیاهان دارویی نظر مثبتی دارند و روغن گل مغربی در هر دو جامعه محبوب بود؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که صادرات داروهای گیاهی ایرانی به کشورهای آسیایی مورد استقبال قرار خواهد گرفت.

واژه‌های کلیدی: داروسازان، داروهای گیاهی، نشانگان پیش از قاعدگی



# Examining the performance and pharmacists' level of awareness in Alborz Province regarding the management of premenstrual symptoms using herbal medicines and non-pharmacological treatments

Mahdia Safari<sup>1\*</sup>, Dr. Shadi Sarroudi<sup>1</sup>

*1- Young Researchers Club, Islamic Azad University of Tehran Medical Sciences Branch, Tehran, Iran*

Mahdia Safari: mahdiyeh.safary78@gmail.com

**Introduction :** Premenstrual syndrome (PMS) is one of the common female disorders. The aggravated form of PMS is called premenstrual dysphoric syndrome (PMDD). Unlike PMS, PMDD requires medical interventions.

**Methods and Materials:** In a cross-sectional survey, the translated-localized questionnaire of (Kebangsaan, Malaysia-2020) was distributed among pharmacists; 112 valid questionnaires were received and analyzed by SPSS 26.

**Results:** 70% of the respondents were female and 43% were under 30 years. Female pharmacists had a significantly ( $P=0.001$ ) higher knowledge level than males. Pharmacists with less than 10 years of work experience and under 30 years had a higher level of knowledge than other pharmacists. 40% of pharmacists were aware of the difference between PMS and PMDD, and 67% of them had an acceptable level of knowledge regarding common women's diseases. 83% of pharmacists had a positive attitude towards their role in PMS management. Mefenamic acid, ibuprofen, and evening primrose oil were recommended more often. Although 72% of pharmacists believed that herbal medicines have the necessary effectiveness and can replace herbal teas; 53% of them did not know about the side effects and interactions. Only 12% of pharmacists recommended herbal teas, such as saffron, lavender, and chamomile. The main reason for patients to consult with a pharmacist instead of a doctor is to save money and because they consider PMS to be less important, while the main reason for pharmacists is their concern about losing the golden time of treatment.

**Conclusion:** According to this and the previous research, pharmacists, as the first line of treatment, should improve their knowledge about gynecological diseases. People of Asian countries have a positive opinion about consuming medicinal plants, and evening primrose oil is popular in both communities; In conclusion, it is likely that Asian countries will welcome the export of Iranian herbal medicines.

**Keywords:** Pharmacists, Herbal medicines, Premenstrual Symptoms



## تجویز متفورمین به مادران در دوران قبل از بارداری باعث بهبود حافظه در آسیب ایسکمیک مغزی گذرا در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نمی‌شود

قربانگل اصحابی<sup>۱\*</sup> (دکتری)، ریحانه والی<sup>۲،۱</sup> (کارشناسی ارشد)، فردین صحتی<sup>۱</sup> (دانشجوی دکتری)، مینا رنجبران<sup>۱</sup> (دکتری)، مرجان نیکبخت‌زاده<sup>۱</sup> (دکتری)، عباس زارعی<sup>۱</sup> (کارشناسی ارشد)، ایرج احمدی<sup>۳</sup> (دکتری)  
۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
۲- مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

قربانگل اصحابی: gh-ashabi@tums.ac.ir

### چکیده

هدف: اخیراً پژوهش بر روی مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک مانند متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون و تاثیر آن‌ها بر پاتوژنز سکته مغزی ایسکمیک متمرکز شده است. مطالعات نشان می‌دهند که تجویز متفورمین (Met) در دوره قبل از تولد، یک اثر طولانی مدت بر متابولیسم افراد مانند: کاهش وزن بدن جنین موش و تغییر تحمل گلوکز فرزندان دارد. در این مطالعه، ما اثر فعال شدن مسیر پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) مادر را با تجویز متفورمین بر ایسکمی مغزی در فرزندان بررسی کرده‌ایم.

مواد و روش‌ها: حیوانات به چهار گروه شم، انسداد ۲ رگ کاروتید مشترک (2VO)، گروه درمان با ایسکمی Met+2VO و گروه Met+compound c (مهارکننده AMPK (CC) 2VO تقسیم شدند. به موش‌های ماده در گروه دریافت کننده متفورمین به مدت ۲ هفته، متفورمین (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تجویز شد. پس از آن، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده با موش‌های نر جفت شدند. فرزندان ۶۰ روزه تحت ایسکمی مغزی قرار گرفته و سپس آزمایشات مربوط به حافظه انجام شد.

یافته‌ها: داده‌های فعلی نشان داد که در گروه Met+2VO نسبت به گروه VO۲ نقص عصبی کمتر ( $P < 0.001$ ) و حافظه بیشتر ( $P < 0.001$ ) بوده است. نسبت Bcl-2/Bax در گروه متفورمین کاهش یافته ( $P < 0.001$ )، در حالی که فاکتور نوروتروپیک مشتق از مغز (BDNF)، c-fos، نسبت p-AMPK/AMPK و استیلاسیون هیستون H3K9 در هیپوکامپ به طور قابل توجهی افزایش یافت ( $P < 0.001$ ).

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها بیانگر این است که متفورمین از طریق فعال‌سازی AMPK می‌تواند باعث بهبود ناتوانی حرکتی، تقویت حافظه فضایی، افزایش انعطاف‌پذیری عصبی و افزایش وضعیت بیوانرژتیک و شاخص اپی‌ژنتیک در هیپوکامپ فرزندان شود.

واژه‌های کلیدی: متفورمین ایسکمی، حافظه، فرزندان، AMPK، موش بزرگ آزمایشگاهی



## Maternal metformin administration during the pre-gestation period improves memory in transient cerebral ischemia injury in rats' male offspring

Ghorbangol Ashabi<sup>\*1,2</sup> (Ph.D), Reyhaneh Vaali<sup>1</sup> (M.Sc), Fardin Sehati<sup>1</sup> (Ph.D candidate), Mina Ranjbaran<sup>1</sup> (Ph.D), Marjan Nikbakhtzadeh<sup>1</sup> (Ph.D), Abbas Zareei<sup>1</sup> (M.Sc), Iraj Ahmadi<sup>3</sup> (Ph.D)

1- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Electrophysiology Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Physiology, School of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

Ghorbangol Ashabi: gh-ashabi@tums.ac.ir

**Introduction:** In recent times, research has been directed towards epigenetic mechanisms and their role in the development of ischemic stroke, including DNA methylation and histone modifications. Studies indicated that metformin (met) administration in the prenatal period had a long-term effect on the metabolic phenotype, such as decreased body weight of mice fetuses and altered glucose tolerance of offspring. We have investigated the effect of maternal Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) pathway activation by metformin administration on cerebral ischemia in offspring.

**Methods and Materials:** Animals were separated into four groups: sham, 2-vessels occlusion (2VO), Met+2VO, Met+compound c (AMPK inhibitor (CC)) +2VO. Female rats in the metformin group were given metformin at a dosage of 200mg/kg for a period of 2 weeks. Afterward, female rats were mated with male rats. Sixty-days-old offspring underwent cerebral ischemia and then memory-related tests were done.

**Results:** Current data revealed that the neurological deficits score was reduced in the Met+2VO group ( $P<0.001$ ), and the memory increased ( $P<0.001$ ) in comparison to the 2VO group. The Bcl-2/Bax ratio declined in the metformin group ( $P<0.001$ ) while the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), c-fos, p-AMPK/AMPK ratio and Histone H3K9 acetylation in the hippocampus augmented significantly compared to the 2VO group ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** These findings indicated that the metformin intervention via AMPK activation could improve movement disability, enhance spatial memory, increase neural plasticity, and augment the bioenergetics state and epigenetic index in the hippocampus of the offspring.

**Keywords:** Metformin, ischemia, memory, offspring, AMPK, rats



## تأثیر تجویز کورکومین بر درد نوروپاتیک ناشی از آسیب نخاعی در مدل موش بزرگ آزمایشگاهی

مریم حدادی (کارشناسی)<sup>۱</sup>، محمد مجتبی فرازی (کارشناسی ارشد)<sup>۱</sup>، زهرا بهروزی (دکتری)<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

زهرا بهروزی: behroozi\_2010@yahoo.com

### چکیده

هدف: درد نوروپاتیک (NP) یکی از مهم ترین چالش های درمانی در پزشکی است. امروزه از مسکن هایی مانند گاباپنتین برای کاهش NP استفاده می شود. مصرف کوتاه و طولانی مدت گاباپنتین می تواند عوارض جسمی و روانی ایجاد کند. کورکومین به عنوان ماده فعال اصلی زردچوبه دارای اثرات ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی قوی بوده و ممکن است بتواند درد ناشی از آسیب نخاعی (SCI) را کاهش دهد. هدف ما در این مطالعه بررسی اثر کورکومین بر درد نوروپاتیک ناشی از SCI می باشد. مواد و روش ها: ۴۰ موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ و بیستار، به صورت تصادفی به ۵ گروه کنترل، شم (فقط لامینکتومی)، SCI (لامینکتومی + فشردگی با کلیپس)، کورکومین ۱۰۰ (حیواناتی که کورکومین ۱۰۰mg/kg را بلافاصله بعد از SCI به صورت خوراکی دریافت کردند) و کورکومین ۲۰۰ (حیواناتی که کورکومین ۲۰۰mg/kg را بلافاصله بعد از SCI به صورت خوراکی دریافت کردند) تقسیم شدند. SCI در سطح T11-T12 القا شد. تست های رفتاری هر هفته پس از آسیب به مدت شش هفته انجام شد. آلودینیا (آزمون استون) و پردردی (تلنگر دم) برای سنجش NP استفاده شد. اندازه حفره با رنگ آمیزی H&E، و بیان GAD65 و گیرنده GABA-A با تکنیک وسترن بلات انجام شد. داده ها با نرم افزار PRISM بررسی شدند. یافته ها: دو گروه کورکومین نسبت به گروه SCI، آستانه درد بالاتری را در آلودینیا سرد و پردردی از خود نشان دادند ( $p < 0.0001$ ). کورکومین اندازه حفره را کاهش و بیان گیرنده های GABA-A و پروتئین GAD65 را افزایش داد. تفاوت بین دو گروه کورکومین معنی دار نبود. نتیجه گیری: شواهد نشان می دهند که کورکومین با تنظیم گیرنده GABA-A و GAD65، آلودینیا و پردردی ناشی از SCI را بهبود می بخشد. استفاده از کورکومین می تواند NP را پس از SCI بهبود بخشد و دوز مصرفی مسکن ها و عوارض جانبی آن ها را نیز کاهش دهد. بنابراین، کورکومین می تواند افق جدیدی در درمان NP به دنبال SCI باشد.

واژه های کلیدی: آسیب نخاعی، درد نوروپاتی، کورکومین



# The effect of curcumin administration on neuropathic pain following spinal cord injury in a rat model

Maryam Hadadi (BSc)<sup>1</sup>, Mohammad Mojtaba Farazi (MSc)<sup>1</sup>, Zahra Behroozi (Ph.D)<sup>1\*</sup>

*1- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran*

Zahra Behroozi: behroozi\_2010@yahoo.com

**Introduction:** Neuropathic pain (NP) is one of the most important medical challenges to treat. Today, painkillers such as gabapentin are used for reducing NP. Both short-term and long-term use of gabapentin can cause physical and psychological side effects. Curcumin, as the main active component in turmeric, has powerful anti-inflammatory and antioxidant effects and may treat and reduce pain following spinal cord injury (SCI). Our aim of this study is to investigate the effect of curcumin on neuropathic pain following SCI.

**Methods and Materials:** Forty adult male Wistar rats were randomly divided into 5 groups: control, sham (Only laminectomy), SCI (Laminectomy +Clip Compression), Curcumin100 (animals which orally received Curcumin 100 mg/kg immediately after SCI), and Curcumin200 (animals which orally received Curcumin 200 mg/kg immediately after SCI). SCI was induced at the T11-T12 level. Behavioral tests were conducted weekly after injury for six weeks. Allodynia (acetone test) and hyperalgesia (tail flick) were used to assess NP. Cavity size was determined by H&E stain, and the expression of GAD65 and GABA<sub>A</sub> Receptor were determined using the western blot technique. Data were analyzed using PRISM software.

**Results:** Both curcumin doses showed a higher pain threshold in cold allodynia ( $p < 0.0001$ ) and hyperalgesia ( $p < 0.0001$ ) than those in the SCI group. Animals treated with curcumin also reduced cavity size and increased GABA<sub>A</sub> receptors and GAD65 expression. The difference between the two groups of curcumin was not statistically significant.

**Conclusions:** The results showed that curcumin reduced SCI-induced allodynia and hyperalgesia by regulating the GABA<sub>A</sub> receptor and GAD65. Using curcumin can improve NP after SCI and reduce the dosage of painkillers. For this reason, the side effects of painkillers are also reduced. So, curcumin can be a new horizon in the treatment of NP following SCI.

**Keywords:** Spinal cord injury, Neuropathic pain, Curcumin





## ترکیب لوزارتان با پیرفیدون: یک ضد فیروتیک محافظ در برابر فیروز ریوی ناشی از بلئومایسین در موش بزرگ آزمایشگاهی

دکتر آرین امیرخسروی<sup>۱\*</sup>، دکتر مریم السادات میرتاجالدینی گوکی<sup>۱</sup>، دکتر محمودرضا حیدری<sup>۲</sup>، دکتر سمیه کرمی مهاجری<sup>۳</sup>، دکتر مریم ایرانپور<sup>۴</sup>، دکتر مریم ترشابلی<sup>۵</sup>، دکتر میترا مهربانی<sup>۶</sup>، دکتر علی ماندگاری<sup>۳،۱۷</sup>، دکتر مهرناز مهربانی<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
۲- گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
۳- مرکز تحقیقات داروسازی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
۴- گروه آسیب شناسی، مرکز تحقیقات آسیب شناسی و سلول های بنیادی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
۵- گروه بیومواد دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
۶- مرکز تحقیقات داروهای گیاهی و سنتی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
۷- گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

آرین امیرخسروی: arianamirkhosravi@yahoo.com

### چکیده

هدف: پیرفیدون (PFD)، تنها داروی قابل قبول برای درمان فیروز ریوی ایدئوپاتیک (IPF)، در دوز کامل توسط بیماران به خوبی تحمل نمی شود. از این رو، استفاده از برخی روش ها مانند درمان ترکیبی ممکن است برای افزایش اثربخشی درمانی PFD قابل استفاده باشد. لوزارتان (LOS)، یک آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین II، به دلیل اثر تثبیت کننده بر عملکرد ریوی بیماران IPF، می تواند کاندید مناسبی در درمان ترکیبی باشد. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی اثرات ترکیب LOS با PFD بر فیروز ریوی ناشی از بلئومایسین (BLM) در موش بزرگ آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش ها: موش های در معرض BLM تنها با LOS یا با ترکیب LOS و PFD تحت درمان قرار گرفتند. پارامترهای ادم، تغییرات پاتولوژیک، سطح (TGF- $\beta$ 1)، محتوای کلاژن و پارامترهای استرس اکسیداتیو در بافت های ریه مورد بررسی قرار گرفتند. یافته ها: پس از قرار گرفتن در معرض BLM، پاسخ التهابی، سطوح کلاژن، و نشانگرهای اکسیداتیو در بافت ریه موش به طور قابل توجهی توسط PFD تعدیل شد، و این اثرات با ترکیب LOS با PFD حتی بهتر نیز گردید.

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه *in vivo* نشان می دهند که درمان ترکیبی با PFD و LOS نسبت به درمان منفرد، از طریق تقویت اثرات ضد التهابی، ضد فیروتیک و آنتی اکسیدانی، اثر محافظت کننده قوی تری را در برابر IPF ایجاد می کند. این نتایج نویدبخش دستیابی به یک استراتژی درمانی موثرتر در درمان فیروز ریوی است.

واژه های کلیدی: فیروز ریوی ایدئوپاتیک، استرس اکسیداتیو، درمان ترکیبی، بلئومایسین، پیرفیدون، لوزارتان



# Combination of losartan with pirfenidone: a protective anti-fibrotic against pulmonary fibrosis induced by bleomycin in rats

Arian Amirkhosravi<sup>1,2\*</sup> (Ph.D.), Maryamossadat Mirtajaddini Goki<sup>1</sup> (Ph.D.), Mahmoud Reza Heidari<sup>2,3</sup> (Ph.D.), Somayyeh Karami-Mohajeri<sup>2,3</sup> (Ph.D.), Maryam Iranpour<sup>4</sup> (M.D.), Maryam Torshabi<sup>5</sup> (Ph.D.), Mitra Mehrabani<sup>6</sup> (Ph.D.), Ali Mandegary<sup>3,1,7</sup> (Ph.D.), Mehrnaz Mehrabani<sup>1</sup> (Ph.D.)

1- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Pharmaceutics Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- Department of Pathology, Pathology and Stem Cell Research Center, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

5- Department of Dental Biomaterials, School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- Herbal and Traditional Medicines Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

7- Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Arian Amirkhosravi: arianamirkhosravi@yahoo.com

**Introduction:** Pirfenidone (PFD), the one acceptable medication for treating idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), is not well tolerated by patients at full doses. Therefore, utilizing certain methods, like combination therapy, can potentially enhance the therapeutic effectiveness of PFD. Losartan (LOS), an angiotensin II receptor antagonist, could be a suitable candidate for combination therapy because of its stabilizing effect on the pulmonary function of IPF patients. Therefore, this study aimed to investigate the effects of LOS in combination with PFD on bleomycin (BLM)-induced lung fibrosis in rats

**Methods and Materials:** BLM-exposed rats were treated with LOS alone or in combination with PFD. Then the edema, pathological changes, level of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1), collagen content, and oxidative stress parameters were assessed in the lung tissues.

**Results:** Following BLM exposure, the inflammatory response, collagen levels, and oxidative markers in rat lung tissues were significantly modified by PFD, and these effects were enhanced by combination with LOS.

**Conclusions:** The findings of this in vivo study suggest that the combined administration of PFD and LOS may provide more potent protection against IPF than single therapy by boosting its anti-inflammatory, anti-fibrotic, and anti-oxidant effects. These results hold promise in developing a more effective therapeutic strategy for treating lung fibrosis.

**Keywords:** Idiopathic pulmonary fibrosis, Oxidative stress, Combination Therapy, Bleomycin, Pirfenidone, Losartan



## لوزارتان اثر سرکوب کننده پیرفیدون را بر انتقال اپی تلیال - مزانشیمی و استرس اکسیداتیو ناشی از بلئومایسین در رده سلولی A549 افزایش می دهد

دکتر آرین امیرخسروی<sup>۱\*</sup>، دکتر محمودرضا حیدری<sup>۲</sup>، دکتر سمیه کرمی مهاجری<sup>۳</sup>، دکتر مریم ترشابلی<sup>۴</sup>، دکتر علی ماندگاری<sup>۵</sup>، دکتر مهرناز مهربانی<sup>۵</sup>

۱- گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تحقیقات دارویی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تحقیقات دارویی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۴- گروه بیومواد دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

آرین امیرخسروی: arianamirkhosravi@yahoo.com

### چکیده

هدف: فیبروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF) یک بیماری کشنده است. با وجود اثر ضد فیبروتیک پیرفیدون (PFD)، دوز کامل آن توسط بیماران به خوبی تحمل نمی شود. درمان ترکیبی روشی برای افزایش اثرات درمانی PFD و کاهش دوز آن است. بنابراین، مطالعه حاضر اثر ترکیب لوزارتان (LOS) و PFD را بر پارامترهای استرس اکسیداتیو و فرآیند انتقال اپی تلیال-مزانشیمی (EMT) ناشی از بلئومایسین (BLM) در سلول های A549 آدنوکارسینوما ریوی انسان ارزیابی کرد. مواد و روش ها: غلظت غیر کشنده BLM، LOS، و PFD با روش MTT ارزیابی شد. پس از درمان های تکی و ترکیبی، EMT در سلول های A549 در معرض BLM با استفاده از روش های مهاجرت و وسترن بلات ارزیابی گردیدند. مالون دی آلدئید (MDA) و فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی شامل کاتالاز (CAT) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) پس از تیمار هم زمان بررسی شدند. یافته ها: درمان ترکیبی در مقایسه با گروه های درمان تکی و گروه در معرض BLM، کاهش قابل توجهی را در مهاجرت سلولی از خود نشان داد. علاوه بر این، درمان ترکیبی در مقایسه با گروه تحت درمان با BLM، نشانگرهای آنتی اکسیدانی سلولی را بهبود بخشیده، نشان گرهای اپی تلیال را افزایش و در عین حال نشانگرهای مزانشیمی را کاهش داد. نتیجه گیری: این مطالعه *in vitro* نشان داد که ترکیب PFD با LOS ممکن است بیشتر از درمان منفرد در درمان فیبروز ریوی (PF) کمک کننده باشد چرا که اثربخشی بیشتری در تنظیم فرآیندهای EMT و استرس اکسیداتیو از خود نشان می دهد. نتایج کنونی ممکن است یک استراتژی درمانی امیدوارکننده را در درمان آینده فیبروز ریوی فراهم کند.

واژه های کلیدی: فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، استرس اکسیداتیو، انتقال اپی تلیال-مزانشیمی، بلئومایسین، پیرفیدون، لوزارتان



# Losartan Enhances the Suppressive Effect of Pirfenidone on the Bleomycin-induced Epithelial-Mesenchymal Transition and Oxidative Stress in A549 Cell Line

Arian Amirkhosravi<sup>1\*</sup> (Ph.D.), Mahmoud Reza Heidari<sup>2</sup> (Ph.D.), Somayyeh Karami-Mohajeri<sup>3,1</sup> (Ph.D.), Maryam Torshabi<sup>4</sup> (Ph.D.), Ali Mandegary<sup>2</sup> (Ph.D.), Mehrnaz Mehrabani<sup>5</sup> (Ph.D.)

1- Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Pharmaceutical Research Center, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Pharmaceutical Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- Department of Dental Biomaterials, School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Arian Amirkhosravi: arianamirkhosravi@yahoo.com

**Introduction:** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a fatal pulmonary disease. Despite its promising anti-fibrotic effect, patients' toleration of Pirfenidone (PFD) in full dose is low. Combination therapy enhances PFD's therapeutic efficiency and reduces its dosage. The present study evaluated the effect of a combination of losartan (LOS) and PFD on oxidative stress parameters and the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process induced by bleomycin (BLM) in human lung adenocarcinoma A549 cells.

**Methods and Materials:** The non-toxic concentrations of BLM, LOS, and PFD were assessed by the MTT assay. After single and combined treatments, we evaluated EMT in BLM-exposed A549 using migration and western blot assays. We also assessed MDA and antioxidant enzyme activity, including CAT and SOD.

**Results:** The combination treatment led to a significant reduction in cellular migration compared to both single and BLM-exposed groups. Additionally, it markedly improved cellular antioxidant markers and increased epithelial markers while decreasing mesenchymal markers.

**Conclusions** This in vitro study suggest that combining PFD with LOS might be more protective against pulmonary fibrosis (PF) than single therapy because of its greater efficacy in regulating the EMT process and reducing oxidative stress. The current results might offer a promising therapeutic strategy for the treatment of lung fibrosis.

**Keywords:** Idiopathic pulmonary fibrosis, Oxidative stress, Epithelial-mesenchymal transition, Bleomycin, Pirfenidone, Losartan



## بررسی اثرات نیکوتین بر تغییرپذیری ضربانات قلب در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دریافت کننده دوز والپروئیک اسید القاء کننده سمیت کبدی حاد

هلیا اسمعیلی دهج<sup>۱\*</sup>، رهام مظلوم<sup>۲</sup>، سعید اکبرزاده کلاهی<sup>۱</sup>، امیرحسین عبدالغفاری<sup>۱</sup>، محدثه زاهدی نژاد<sup>۱</sup>، سعیده ملکی دهنوی<sup>۱</sup>، بهاره توکلی فر<sup>۱</sup>، آزاده خلیلی<sup>۲</sup>

۱- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی-فارماکولوژی-فیزیکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

هلیا اسمعیلی دهج: helia.esmaeli@yahoo.com

### چکیده

هدف: دوزهای بالای والپروئیک اسید موجب التهاب کبد می‌گردد. در عین حال نیکوتین به عنوان ماده‌ای پرمصرف، از طریق گیرنده‌های متنوع خود در بدن، اثرات ضد التهابی ایجاد می‌نماید. با توجه به اثرات التهاب بر ضربان قلب، در پژوهش حاضر به بررسی اثرات نیکوتین بر تغییرپذیری ضربانات قلب (HRV) در مدل آسیب حاد کبدی ناشی از والپروئیک اسید در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۶ گروه موش بزرگ آزمایشگاهی نر شامل گروه‌های حامل، والپروئیک اسید، نیکوتین ۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم استفاده شد. ابتدا از حیوان بیهوش الکتروکاردیوگرام گرفته و ثبت شد. سپس نیکوتین (به ترتیب نرمال سالین، ۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) داخل صفاقی تزریق شد. بعد از ۲۰ دقیقه الکتروکاردیوگرام دوم ثبت شد. ۳۰ دقیقه پس از تزریق نیکوتین، والپروئیک اسید (۵۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) هم داخل صفاقی تزریق شد و در نهایت، پس از ۱، ۲ و ۳ ساعت هم الکتروکاردیوگرام ثبت گردید. شاخص‌های خطی و غیرخطی HRV از الکتروکاردیوگرام‌ها استخراج گردید. پس از آخرین ثبت، حیوان قربانی شده و از قلب خون‌گیری انجام شد تا سایتوکاین‌های التهابی توسط الایزا بررسی شوند.

یافته‌ها: نیکوتین با دوز ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم موجب افزایش شاخص SampEn در موش‌های آن گروه نسبت به گروه کنترل شد (حداقل  $P < 0/05$ )، اما تفاوت معنی‌داری در شاخص‌های SD1، SD2، SD1/SD2، SDNN، RMSSD و DFA مشاهده نشد. با این وجود نیکوتین در دوزهای بالاتر توانست مقادیر افزایش یافته سایتوکاین پیش‌التهابی مانند IL-6 را در موش‌های دریافت کننده والپروئیک اسید کاهش دهد. علاوه بر این، والپروئیک اسید به تنهایی موجب کاهش معنادار TNF- $\alpha$  نسبت به گروه حامل شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد نیکوتین بر فاکتورهای التهابی و تعداد ضربانات قلبی مؤثر بوده ولی بر تغییرپذیری ضربانات قلبی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دریافت کننده دوز بالا والپروئیک اسید در کوتاه‌مدت تفاوت معنی‌داری ایجاد نموده است.

واژه‌های کلیدی: نیکوتین، تغییرات دینامیکی ضربان قلب، دوز بالای والپروئیک اسید



## Investigating the effects of nicotine on heart rate variability in rats receiving valproic acid-induced acute hepatotoxicity

Helia Esmaeeli Dahaj (Pharm.D)<sup>1\*</sup>, Roham Mazloom (Ph.D)<sup>2</sup>, Saeed Akbarzadeh Kolahi (Ph.D)<sup>1</sup>, Amir Hossein Abdolghaffari (Ph.D)<sup>1</sup>, Mohadese Zahedi Nejad (Pharm.D)<sup>1</sup>, Saeedeh Maleki Dehnavi (Pharm.D)<sup>1</sup>, Bahareh Tavakolifar (Ph.D)<sup>2</sup>, Azadeh Khalili (Ph.D)<sup>2</sup>

1-Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2-Department of Physiology-Pharmacology-Medical Physics, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

Helia Esmaeeli Dahaj: helia.esmaeeli@yahoo.com

**Introduction:** High doses of valproic acid cause liver inflammation. However, nicotine, a widely consumed substance, produces anti-inflammatory effects through its various receptors in the body. Considering the effects of inflammation on heart rate, the present study examined the impact of nicotine on heart rate variability in rats with acute liver injury caused by valproic acid.

**Methods and Materials:** In this study, 6 groups of male rats including vehicle, valproic acid, nicotine 0.5, 1, 1.5, and 2 mg/kg were used. An initial electrocardiogram was taken from anesthetized animals. Then, nicotine was administered intraperitoneally (normal saline, 0.5, 1, 1.5, and 2mg/kg respectively). After 20 minutes, a second electrocardiogram was taken. Valproic acid (500 mg/kg) was injected intraperitoneally 30 minutes after nicotine injection, and electrocardiograms were recorded after 1, 2, and 3 hours. Linear and non-linear indices of HRV were extracted from recorded electrocardiograms. Finally, the animals were sacrificed and Blood samples were taken from the heart using the ELISA method to measure inflammatory cytokines.

**Results:** Nicotine at a dose of 2mg/kg could increase the SampEn index in rats compared to the control group (at least  $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in SD1, SD2, SD1/SD2 SDNN, RMSSD, and DFA indices. However, nicotine at the highest dose was able to reduce the increased levels of IL-6 as a pro-inflammatory cytokine in rats receiving valproic acid. Moreover, valproic acid alone caused a significant decrease in TNF- $\alpha$  in comparison with the vehicle group.

**Conclusion:** It appears that nicotine has shown effectiveness in reducing inflammation factors and regulating heart rate. However, it did not significantly affect the variability of heartbeats in rats receiving a high dose of valproic acid in the short term.

**Keywords:** Nicotine, heart rate variability, high dose of valproic acid



## تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن Mir-133 و MiR-15 میتوکندری بافت قلب رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد

دکتر محمدعلی آذربایجانی<sup>۱</sup>، دکتر مقصود پیری<sup>۱</sup>، فاطمه بهشتی زاده<sup>۲\*</sup>

۱- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- فیزیوتراپیست، دانشجو دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

فاطمه بهشتی زاده: ptebi1994@gmail.com

### چکیده

هدف: هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های Mir-133 و MiR-15 در میتوکندری بافت قلب رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد است.

مواد و روش‌ها: ۲۴ رت نر نژاد ویستار در دو گروه سالم و بیمار قرار گرفته و سپس ۱۸ رت پس از ابتلا به انفارکتوس میوکارد با استفاده از تزریق درون صفاقی ایزوپروتونول به صورت تصادفی به دو گروه HIIT و کنترل بیمار تقسیم شدند تا مطالعه حاضر روی سه گروه انجام شود. گروه تمرین به مدت هشت هفته و ۵ روز در هر هفته، تمرینات HIIT با شدت ۸۵-۹۰٪ VO<sub>2</sub>max انجام دادند. بیان نسبی Mir-133 و MiR-15 با استفاده از روش Real-time PCR به دست آمد. داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی آنالیز شدند.

یافته‌ها: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه تفاوت معنی‌داری بین میانگین بیان ژن Mir-133 و MiR-15 عضله قلبی رت‌های نر در سه گروه نشان داد ( $p = 0.001$ ). نتایج آزمون تعقیبی بیان‌گر افزایش بیان ژن Mir-133 و کاهش بیان ژن MiR-15 عضله قلبی رت در گروه تمرین به نسبت گروه‌های کنترل سالم و بیمار بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثر مثبت HIIT در مقادیر ژن‌های مرتبط با انفارکتوس میوکارد، به نظر می‌آید درک فرایندهای سلولی و مولکولی متأثر از ورزش بتواند فعالیت بدنی را به یک گزینه درمانی ساده و هدف‌مند در آینده تبدیل کند.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی شدید، بیان ژن Mir-133 و MiR-15، انفارکتوس میوکارد





# The effect of high-intensity interval training on mitochondrial expression of Mir-133 and MiR-15 gene in the heart tissue of rats with myocardial infarction

Dr. Mohammad Ali Azarbaijani<sup>1</sup>, Dr. Maqsood Piri<sup>1</sup>, Fatemeh Beheshtizadeh<sup>2\*</sup>

1-Professor, Sports Physiology Department, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2- Physiotherapist, PhD student, Department of Sports Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Fatemeh Beheshtizadeh: ptebi1994@gmail.com

**Introduction:** This study aimed to investigate the effect of HIIT (high-intensity interval training) on the mitochondrial expression of Mir-133 and MiR15 genes in the heart tissue of rats with myocardial infarction.

**Methods and Materials:** 24 male Wistar rats were divided into healthy and ill groups. After inducing myocardial infarction in 18 male rats using isoproterenol injection, they were randomly assigned to either the HIIT or patient control group. So in total, the study was conducted in three groups. The exercise group underwent 8 weeks of HIIT training, performing at 85-90% VO<sub>2</sub> max, 5 days a week. Relative expression of the Mir-133 and MiR-15 genes was obtained by real-time PCR. The data were analyzed by one-way ANOVA and Tukey's post hoc test

**Result:** The results of a one-way ANOVA revealed a significant difference ( $p = 0.001$ ) in the mean expression of Mir-133 and MiR-15 genes in the heart muscle of male rats among the three groups. The post hoc test showed a rise in the expression of the Mir-133 gene and a decline in the expression of the MiR-15 gene in rats' heart muscles in the training group compared to that of the healthy and sick control groups ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** Given the positive effect of HIIT on the number of genes associated with myocardial infarction, it seems that understanding the cellular and molecular processes affected by exercise could make physical activity a simple and targeted treatment option in the future.

**Keywords:** HIIT, expression of Mir-133 and MiR-15 gene, myocardial infarction





## بررسی اثر نانوکریزین بر تغییرات هورمونی، صدمات اکسیداتیو و تغییرات پاتولوژیک بافت تیروئید در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر مواجه شده با کلرپیریفوس

بهزاد مصباح زاده<sup>۱\*</sup>، طاهره فرخنده<sup>۲</sup>، فاطمه احراری مقدم درمیان<sup>۳</sup>

۱-مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۲-مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۳-کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

بهزاد مصباح زاده: mesbahmoen@yahoo.com

### چکیده

هدف: سموم ارگانوفسفره به‌عنوان آلاینده‌های زیست‌محیطی شناخته شده و مواجهه با آن‌ها باعث اختلالات متابولیک می‌شود. از عوامل دخیل در اختلالات متابولیک، افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئیدی شامل T3, TSH, T4 و تغییرات شاخص‌های استرس اکسیداتیو (مالون دی آلدئید (MDA)، گلو تاتیون احیا (GSH)، نیتریک اکساید (NO) و آنزیم سوپراکساید دیسموتاز (SOD)) و تغییرات هیستوپاتولوژیک در تیروئید موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر مواجه یافته با کلرپیریفوس است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۳۶ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار در ۶ گروه (n=۶) به مدت ۱۵ روز مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه‌ها شامل: کنترل، به میزان ۰/۵ ml حلال کلرپیریفوس (روغن زیتون)، کلرپیریفوس (CPF) به تنهایی به میزان ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، کلرپیریفوس به‌علاوه نانوکریزین با دوزهای متفاوت (CPF+NCH5 و CPF+NCH10) نانوکریزین با دوزهای متفاوت به تنهایی (NCH5 و NCH10). مواد با گاوژ به حیوانات داده شدند. تیروئید حیوانات جهت ارزیابی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و تغییرات هیستوپاتولوژیک و نمونه سرم جهت بررسی هورمون‌های تیروئیدی مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها به‌صورت میانگین، خطای معیار و آنالیز آماری، تجزیه و تحلیل گردیدند.

یافته‌ها: نتایج حاکی از افزایش غلظت T3, T4 در تمامی گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد در حالی که TSH تغییر معنی‌داری نداشت. تیمار با نانوکریزین و کلرپیریفوس به تنهایی بر سطح بیومارکرهای اکسیداتیو اثری نداشت. علاوه بر این، تغییرات هیستوپاتولوژیک نیز در تمام گروه‌ها دیده شد. نتیجه‌گیری: نانوکریزین خوراکی نمی‌تواند مانع اثر توکسیک کلرپیریفوس با دوز بالا شود.

واژه‌های کلیدی: کلرپیریفوس، کریزین، استرس اکسیداتیو، تیروئید، موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار



# Investigation of the Effect of Nano-Chrysin on Hormonal Changes, Oxidative Damage, and Pathological Changes in Thyroid Tissue of Male Rats Exposed to Chlorpyrifos

Behzad Mesbahzadeh<sup>1\*</sup> (PhD), Tahereh Farkhondeh<sup>2</sup> (PhD), Fatemeh Ahrari Moghadam<sup>3</sup> (MD)

1- Cardiovascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

2- Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

3- Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

Behzad Mesbahzadeh: mesbahmoeen@yahoo.com

**Introduction:** Organophosphate pesticides are recognized as environmental pollutants that can cause metabolic disturbances. Metabolic disorders involve increased oxidative stress parameters as one of the contributing factors. The aim of this study was to measure thyroid hormones, including T4, T3, TSH, and changes in oxidative stress parameters {malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), nitric oxide (NO), and superoxide dismutase (SOD) enzyme}, as well as histopathological changes in the thyroid gland of male Wistar rats exposed to chlorpyrifos and nano-chrysin.

**Methods and Materials:** In this study, 36 male Wistar rats were divided into 6 groups (n=6) and studied for 15 days. The groups included: control with 0.5 ml of chlorpyrifos solvent (olive oil), chlorpyrifos alone at a dose of 30 mg/kg, chlorpyrifos plus nano-chrysin at different doses (CPF+NCH5, CPF+NCH10), and nano chrysin alone at different doses (NCH5, NCH10). The materials were administered by Gavage. The thyroid gland of the animals was evaluated for antioxidant enzyme activity and histopathological changes, while serum samples were evaluated for thyroid hormones. Data were analyzed using mean, standard error, and statistical analysis.

**Results:** The results showed an increase in T3 and T4 concentrations in all groups compared to the control group, while TSH did not show a significant change. Treatment with nano-chrysin and chlorpyrifos alone had no effect on the level of oxidative biomarkers. Furthermore, histopathological changes were observed in all groups.

**Conclusion:** Oral consumption of nano chrysin cannot prevent the toxic effects of high doses of chlorpyrifos.

**Keywords:** Chlorpyrifos, Chrysin, Oxidative stress, Thyroid, Wistar rats.



## بررسی اثر کریزین بر تغییرات هیستوپاتولوژیک و پارامترهای استرس اکسیداتیو در بافت مغز (هیپوکامپ) موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر در مواجهه با کلرپیریفوس

بهزاد مصباح زاده<sup>۱\*</sup>، طاهره فرخنده<sup>۲</sup>، ابوالفضل حاتمی مقدم<sup>۳</sup>

۱-مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۲-مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوءمصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۳-کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

بهزاد مصباح زاده: mesbahmoeen@yahoo.com

### چکیده

هدف: مواجهه با آلاینده‌های زیست‌محیطی از مهم‌ترین ریسک فاکتورهای بروز و پیشرفت بیماری‌های نورولوژیک است. آفت‌کش‌های ارگانوفسفره از جمله آلاینده‌های زیست‌محیطی هستند که مصارف فراوانی در سرتاسر دنیا دارند. هدف مطالعه حاضر ارزیابی تأثیرات احتمالی کلرپیریفوس بر هیپوکامپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی و بررسی فواید تجویز هم‌زمان کریزین در کاستن از این تأثیرات نامطلوب است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوعی تجربی بوده و در دانشگاه علوم پزشکی بیرجند انجام شد. ۴۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر به صورت تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند؛ گروه کنترل (C)، گروه دریافت‌کننده کلرپیریفوس (CPF)، گروه مواجهه داده‌شده با کلرپیریفوس و درمان شده با کلرپیریفوس و درمان شده با کریزین ۱۲/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (CPF+CH1)، گروه مواجهه داده‌شده با کلرپیریفوس و درمان شده با کریزین ۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (CPF+CH2)، گروه مواجهه یافته با کلرپیریفوس و درمان شده با کریزین ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم. پس از ۴۵ روز بافت هیپوکامپ تحت ارزیابی هیستوپاتولوژیک و بیوشیمیایی قرار گرفت. محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد. داده‌ها به صورت  $SEM \pm Mean$  نشان داده شدند.

یافته‌ها: ارزیابی‌های بیوشیمیایی نشان دادند که تجویز کلرپیریفوس یا تجویز هم‌زمان کلرپیریفوس و کریزین نتوانست به طور معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) فعالیت SOD و سطوح GSH، MAD و NO را در هیپوکامپ حیوانات مورد بررسی در مقایسه با گروه کنترل تغییر بدهد. یافته‌های هیستوپاتولوژیک ناشی از تأثیرات کلرپیریفوس بر بافت هیپوکامپ عبارت بودند از ارتشاح سلول‌های التهابی، دژنراسیون/نکروز و احتقان/پرخونی. کریزین نتوانست به صورت وابسته به دوز این تغییرات هیستوپاتولوژیک را بهبود ببخشد.

نتیجه‌گیری: در مطالعه ما تجویز کلرپیریفوس نتوانست باعث القای تغییرات هیستوپاتولوژیک در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر شود. کریزین با دوز بالا در برابر آسیب هیستوپاتولوژیک ایجادشده توسط کلرپیریفوس در هیپوکامپ مؤثر بود.

واژه‌های کلیدی: کلرپیریفوس، کریزین، شاخص‌های استرس اکسیداتیو، موش بزرگ آزمایشگاهی، هیپوکامپ



## Evaluation of the Protective Effect of Chrysin on Chlorpyrifos-Induced Hippocampal Damage in Male Rats

Behzad Mesbahzadeh<sup>1\*</sup> (PhD), Tahereh Farkhondeh (PhD), Abolfazl Hatami–Moghaddam(MD)

1-Cardiovascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

2-Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

3-Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

Behzad Mesbahzadeh: mesbahmoen@yahoo.com

**Introduction and Objective:** Exposure to environmental pollutants is one of the most important risk factors for the occurrence and progression of neurological disorders. Organophosphate pesticides, including chlorpyrifos, are environmental pollutants widely used worldwide. The aim of this study was to evaluate the potential effects of chlorpyrifos on the hippocampus of male rats and to investigate the potential benefits of co-administering chrysin in reducing these adverse effects.

**Methods and Materials:** Forty male rats were randomly assigned to 5 groups: control (C), chlorpyrifos (CPF), chlorpyrifos plus chrysin at 12.5 mg/kg (CPF+CH1), chlorpyrifos plus chrysin at 25mg/kg (CPF+CH2), and chlorpyrifos plus chrysin at 50mg/kg. After 45 days, hippocampal tissue was evaluated histopathologically and biochemically. Statistical analysis was performed using SPSS software and data were presented as SEM ± Mean.

**Results:** Biochemical evaluations showed that chlorpyrifos or co-administration of chlorpyrifos and chrysin did not cause significant changes ( $p < 0.05$ ) in SOD activity and levels of MAD, GSH, and NO in the hippocampus of rats compared to the control group. The histopathological findings resulting from the effects of chlorpyrifos on hippocampal tissue included infiltration of inflammatory cells, degeneration/necrosis, and congestion/hyperemia. Chrysin was able to improve these histopathological changes in a dose-dependent manner.

**Conclusion:** In our study, chlorpyrifos administration was able to induce histopathological changes in the hippocampus of male rats. Chrysin at high doses was effective in reducing the histopathological damage caused by chlorpyrifos in the hippocampus.

**Keywords:** chlorpyrifos, Chrysin, oxidative stress parameters, rat, Hippocampus



## اثرات پیتید هیدرولیز شده قارچ خوراکی بر فاکتورهای التهابی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD)

محمدحسین همتی<sup>۱</sup> (Ph.D)، محسن رشیدی (Ph.D)، نرگس مظلومی<sup>۳\*</sup> (Ph.D)

۱- دانشجو دکتری عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه

۲- استادیار داروشناسی (فارماکولوژی)، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳- استادیار علوم و صنایع غذایی، گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

محمدحسین همتی: mohohemmati@gmail.com

### چکیده

هدف: اخیراً پیتیدهای زیست فعال و غذاهای کاربردی به دلیل فواید آنها برای سلامتی مورد توجه قرار گرفته‌اند. قارچ‌های خوراکی جزء منابع غذایی با ارزش و حاوی مقادیر زیادی پروتئین، کربوهیدرات، فنول و... می‌باشد. Agaricus bisporus قارچی از خانواده Garygonyan و با کاربرد گسترده در صنایع غذایی جهان است که ارزش غذایی آن با ماهی و گوشت قابل مقایسه بوده و به همین دلیل مصرف آن رو به افزایش است.

مواد و روش‌ها: قارچ (Agaricus bisporus) با  $0.17 \pm 0.26\%$  پروتئین،  $0.15 \pm 0.3\%$  چربی،  $0.52 \pm 0.6\%$  رطوبت و  $0.12 \pm 0.7/66\%$  خاکستر تهیه و هیدرولیزات پیتیدی آن با استفاده از آنزیم آلکالاز و روش‌های شیمیایی آماده شد. موش‌ها نیز به شش گروه هشت تایی تقسیم شدند: (۱) شم (بدون دریافت اسید استیک  $0.3\%$  یا تیمار MPH)، (۲) کنترل (دریافت اسید استیک  $0.3\%$  بدون تیمار MPH)، مدل‌های موش IBD تحت درمان با ۱۰۰ (گروه ۳)، ۲۰۰ (گروه ۴) و ۴۰۰ (گروه ۵) میلی‌گرم/کیلوگرم از MPH. و در گروه شش مدل‌های موش IBD با دگزامتازون، به‌عنوان یک داروی استاندارد، تحت درمان قرار گرفتند. یافته‌ها: درمان با اسید استیک  $0.3\%$  منجر به افزایش قابل توجهی در بیان COX-2، iNOS،  $\beta$  IL-1، NF-kB و TNF- $\alpha$  شد. در حالی که، موش‌های IBD تحت درمان با MPH، کاهش قابل توجه و وابسته به دوزی را در این عوامل نشان دادند که با موش‌های تحت درمان با دگزامتازون مشابه بود. نتیجه‌گیری: فووکوگالاکتان، از اجزای A.bisporus، بیان COX-2 و iNOS را در سلول‌های ایلتوم کاهش می‌دهد. و علاوه بر این، مانوگالاکتان، پلی ساکارید اصلی موجود در A.bisporus، باعث القای بیان ژن‌های COX-2، TNF- $\alpha$  و  $\beta$  IL-1 می‌شود.

واژه‌های کلیدی: پیتید هیدرولیز شده، بیماری التهابی روده، فاکتورهای التهابی



# Effects of edible mushroom peptide hydrolysate (MPH) on inflammatory markers in rats with inflammatory bowel disease (IBD)

Mohammad Hosein Hemmati<sup>1</sup>, Mohsen Rashidi (Ph.D)<sup>2</sup>, Narges Mazloomi (Ph.D)<sup>3\*</sup>

1- D.V.M Student, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University

2- Assistant Professor of Pharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences

3- Assistant Professor of Nutritional Sciences & Food Technology, Department of Nutritional Sciences, School of Health, Mazandaran University of Medical Sciences

Mohammad Hosein Hemmati: mohohemmati@gmail.com

**Introduction:** Recently, there has been increased interest in the health benefits of bioactive compounds and functional foods. Edible mushrooms are among valuable nutritional resources and contain great amounts of proteins, carbohydrates, phenols, etc. *Agaricus bisporus* is a widely used mushroom in the food industry worldwide. It belongs to the *Garygonyan* family, and its nutritional value is comparable to that of fish and meat, so its consumption is on the rise.

**Methods and Materials:** Mushrooms (*Agaricus bisporus*) with  $26.6 \pm 0.17\%$  protein,  $3.8 \pm 0.15\%$  lipid,  $6.02 \pm 0.52\%$  moisture, and  $7.66 \pm 0.12\%$  ash and hydrolysate were prepared using alkalase enzyme and chemical methods. Rats were divided into six groups of eight: 1) sham (receiving no acetic acid 3% or MPH treatment), 2) control (receiving acetic acid 3% without MPH treatment), IBD rat models treated with 100 (group 3), 200 (group 4), and 400 (group 5) mg/kg MPH. In group six, the rat models of IBD were treated with dexamethasone as a standard drug.

**Result:** Treatment with acetic acid 3% led to a significant increase in the expression of COX-2, iNOS, IL-1  $\beta$ , NF- $\kappa$ B, and TNF- $\alpha$ ; however, IBD rat models treated with MPH revealed a significant dose-dependent reduction in these factors, which was comparable with dexamethasone-treated rats.

**Conclusion:** Fucogalactan, a component of *Agaricus bisporus*, has been shown to reduce the expression of iNOS and COX-2 in ileum cells. Additionally, mannogalactan, the primary polysaccharide found in *A. bisporus*, was found to induce the expression of the COX-2, TNF-, and IL1 genes.

**Keywords:** peptide hydrolysate, inflammatory bowel disease, inflammatory markers



## اثرات هیدرولیز پپتیدی قارچ خوراکی بر هیستوپاتولوژی کولون در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به التهاب روده (IBD)

محمدحسین همتی<sup>۱</sup>، محسن رشیدی (Ph.D)<sup>۲</sup>، نرگس مظلومی (Ph.D)<sup>۳\*</sup>

۱- دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه

۲- استادیار داروشناسی (فارماکولوژی)، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳- استادیار علوم و صنایع غذایی، گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

محمدحسین همتی: mohohemmati@gmail.com

### چکیده

هدف: مواد شیمیایی زیست‌فعال و غذاهای کاربردی اخیراً مورد توجه زیادی واقع شده‌اند. *Agaricus bisporus*، قارچی که به‌طور گسترده در صنعت خوراک جهان استفاده می‌شود، از اعضای خانواده Garygonyan است و محتوای غذایی آن با ماهی و گوشت قابل برابری است؛ از این رو محبوبیت آن در حال افزایش است.

مواد و روش‌ها: قارچ (*Agaricus bisporus*) با  $26/6 \pm 0/17\%$  پروتئین،  $3/8 \pm 0/15\%$  چربی،  $6/02 \pm 0/52\%$  رطوبت و  $7/66 \pm 0/12\%$  خاکستر تهیه و هیدرولیزات پپتیدی آن با استفاده از آنزیم آلکالاز و روش‌های شیمیایی آماده شد. موش‌ها نیز به شش گروه هشت تایی تقسیم شدند: (۱) شم (بدون دریافت اسید استیک  $3\%$  یا تیمار MPH)، (۲) کنترل (دریافت اسید استیک  $3\%$  بدون تیمار MPH)، مدل‌های موش IBD تحت درمان با ۱۰۰ (گروه ۳)، ۲۰۰ (گروه ۴) و ۴۰۰ (گروه ۵) میلی‌گرم/کیلوگرم از MPH. و در گروه شش، مدل‌های موش IBD با دگزامتازون، به‌عنوان یک داروی استاندارد، تحت درمان قرار گرفتند.

یافته‌ها: در موش‌هایی که فقط اسید استیک  $3\%$  دریافت کردند، آسیب مخاطی، نکروز، پرخونی و ادم قابل توجه‌ای مشاهده گردید. تیمار با MPH به‌طور قابل توجهی این تغییرات را در مقایسه با موش‌های شم (مخاط طبیعی) و دگزامتازون بهبود بخشید. از نظر میکروسکوپی، مشاهدات مشابه به همراه نفوذ گسترده سلول‌های التهابی ملاحظه شد. هم‌چنین، درمان با MPH امتیاز ماکروسکوپی کولیت، شاخص میکروسکوپی کولیت، آسیب کریپت، شدت و وسعت التهاب را نیز بهبود بخشید.

نتیجه‌گیری: نوتروفیل‌ها ممکن است با آزادسازی فاکتورهای التهابی و رگ‌زایی نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت ضایعات IBD داشته باشند. تحقیقات بیشتری برای درک واسطه‌های خاص تولید شده توسط این آنزیم‌ها و نحوه تأثیر آن‌ها بر IBD ضروری است.

واژه‌های کلیدی: پپتید هیدرولیز شده، بیماری التهابی روده، هیستوپاتولوژی کولون



# Effects of edible mushroom peptide hydrolysate (MPH) on Colon histopathology in rats with inflammatory bowel disease (IBD)

Mohammad Hosein Hemmati<sup>1</sup>, Mohsen Rashidi (Ph.D)<sup>2</sup>, Narges Mazloomi (Ph.D)<sup>3\*</sup>

1- D.V.M Student, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University

2- Assistant Professor of Pharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences

3- Assistant Professor of Nutritional Sciences & Food Technology, Department of Nutritional Sciences, School of Health, Mazandaran University of Medical Sciences

Mohammad Hosein Hemmati: mohohemmati@gmail.com

**Introduction:** Recently, there has been increased interest in the health benefits of bioactive compounds and functional foods. Agaricus bisporus is a widely used mushroom in the food industry worldwide and its nutritional content is comparable to that of fish and meat, hence its popularity is growing.

**Methods and Materials:** Mushrooms (Agaricus bisporus) with  $26.6 \pm 0.17\%$  protein,  $3.8 \pm 0.15\%$  fat,  $6.02 \pm 0.52\%$  moisture, and  $7.66 \pm 0.12\%$  ash, and in addition, alkalase enzyme and chemical procedures were used to prepare its hydrolysate. The rats were separated into six groups of eight each: 1) sham (no acetic acid 3% or MPH treatment), 2) control (acetic acid 3% treatment without MPH treatment), and IBD rat models treated with 100 (group 3), 200 (group 4), and 400 (group 5) mg/kg MPH. The rat models of IBD in group six were given dexamethasone as a conventional medication.

**Result:** We observed significant mucosal damage, necrosis, hyperemia, and edema in rats that received only 3% acetic acid. Treatment with MPH showed a dose-dependent improvement compared to sham (normal mucosa) and dexamethasone-treated rats. Microscopically, the same observations were confirmed along with extensive infiltration by inflammatory cells. Also, treatment with MPH significantly improved macroscopic colitis score, microscopic colitis index, crypt damage, inflammation severity, and inflammation extent.

**Conclusion:** Neutrophils may play a significant role in the development and progression of IBD lesions by releasing inflammatory and angiogenic factors. Further research is needed to comprehend the specific mediators generated by these enzymes and their impact on IBD.

**Keywords:** peptide hydrolysate, inflammatory bowel disease, colon histopathology





## تأثیر روش‌های مختلف تراشیدن موی حیوان بر رفتار کانیبالیسم موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار آلبینو

فاطمه محبی پورکانی<sup>۱</sup> (D.V.M)، احمد علیزاده<sup>۱</sup> (D.V.M)، محمد مهدی علینقی زاده<sup>۱</sup> (D.V.M)

۱- دانشجو دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران

احمد علیزاده: ahmad.alizadeh2013@gmail.com

### چکیده

هدف: کانیبالیسم وضعیت رفتاری و فیزیولوژیکی در بعضی از حیوانات از جمله پرندگان، خرگوش، همستر و موش‌های بزرگ آزمایشگاهی است و باعث جراحت یا تلفات در حیوانات می‌شود. از آنجایی که در بسیاری از تحقیقات آزمایشگاهی نیاز به تراشیدن موی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی است، در این تحقیق به بررسی تأثیر روش‌های مختلف شیوکردن بر رفتار کانیبالیسم موش‌های بزرگ آزمایشگاهی پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: در آزمایشگاه دانشکده دامپزشکی شهید باهنر کرمان، ۲۴ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار آلبینو از دانشگاه علوم پزشکی کرمان تهیه و در ۶ گروه چهارتایی در جعبه‌های تعیین شده از پیش قرار گرفتند. گروه‌های الف و ب به صورت دو طرفه تراشیده شدند و در مورد گروه‌های پ و ت علاوه بر دو طرف، ناحیه پشت و روی ستون مهره‌ها هم تراشیده شد. در گروه‌های ث و ج هم بدون تراشیدن مو، حیوانات کنار هم قرار گرفتند.

یافته‌ها: در گروه پ و ت که نواحی پشتی و طرفی آن‌ها تراشیده شده بود، در همه موش‌های بزرگ آزمایشگاهی رفتار کانیبالیسم مشاهده شد و ۵ سر از آن‌ها تلف شدند. در گروه‌هایی که فقط ناحیه طرفی تراشیده شد دو مورد رفتار کانیبالیسم مشاهده شد ولی تلفاتی نداشتیم و در گروه کنترل هیچ اثری از رفتار کانیبالیسم یافت نشد. هم‌چنین می‌توان گفت زمانی که نواحی روی ستون مهره موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تراشیده می‌شد، احتمال خراش به خاطر وجود زوائد ستون مهره بیشتر می‌شد و این زخم‌های ریز هم می‌تواند احتمال وقوع کانیبالیسم را افزایش دهد.

نتیجه‌گیری: بر اساس آزمایش‌های انجام شده، تراشیدن ناحیه پشتی و ستون فقرات موش بزرگ آزمایشگاهی احتمال رفتار کانیبالیسم را افزایش می‌دهد. بنابراین در پژوهش‌های علمی بهتر است ناحیه پشتی روی ستون مهره موش بزرگ آزمایشگاهی تراشیده نشود، یا در صورت لزوم به این کار پس از تراشیدن موی حیوانات، آن‌ها را در جعبه‌های جداگانه نگهداری کرد تا احتمال وقوع کانیبالیسم و جراحت و تلفات ناشی از آن کاهش یابد.

واژه‌های کلیدی: کانیبالیسم، موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار، تراشیدن مو، فیزیولوژی



# The effect of different shaving methods on the cannibalism behavior of Wistar albino male rats

Fatemeh Mohebbi Porkani<sup>1</sup> (D.V.M), Ahmad Alizadeh<sup>1\*</sup> (D.V.M), Mohammadmahdi Alinaghizadeh<sup>1</sup> (D.V.M)  
1- Veterinary student, Faculty of veterinary medicine, Shahid bahonar university, Kerman, Iran

Ahmad Alizadeh: ahmad.alizadeh2013@gmail.com

**Introduction:** Cannibalism is a behavioral and physiological state in some animals such as birds, rabbits, hamsters, and rats, which causes injury or death in animals. Since in many laboratory researches, it is necessary to shave their hair, thus we are going to investigate the effect of different shaving methods on cannibalism behavior in rats.

**Methods and Materials:** In the laboratory of Shahid Bahonar Faculty of Veterinary Medicine Kerman, 24 Wistar albino male rats from Kerman University of Medical Sciences were provided and placed in 6 groups of four in predetermined boxes, groups of A and B were shaved on both lateral areas and groups of C and D, were shaved lateral sides and the dorsal region on the vertebral column and groups of E and F were placed in the same place without shaving.

**Results:** According to the examination of the test results shaving both the lateral and dorsal areas, cannibalism was observed in all rats and 5 of them died two cases of cannibalism were observed in the groups where only the lateral area was shaved but we had no casualties, and groups without shaving, cannibalism were not found. Also, after shaving the areas on the vertebral column, the possibility of scratching increases due to the presence of the vertebral column spine, and these small wounds can also increase the probability of cannibalism.

**Conclusion:** According to the experiments, shaving the dorsal area of the rats in the spinal column increases the possibility of cannibalism. Therefore, in scientific researches, the dorsal region on the spinal column of rats should not be shaved, or if it is necessary, rats should be kept in separate boxes after shaving to reduce the possibility of cannibalism and injuries or death.

**Keywords:** Cannibalism, Rat, Shaving, Physiology



## مروری بر تاثیر گیاهان دارویی در طیور

احمد علیزاده<sup>۱\*</sup> (D.V.M)، هادی توکلی<sup>۲</sup> (Ph.D)

۱- دانشجو دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران

۲- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران

احمد علیزاده: ahmad.alizadeh2013@gmail.com

### چکیده

هدف: در سال‌های اخیر، مصرف گوشت طیور در ایران و دیگر کشورها رشد چشم‌گیری داشته است. با افزایش پرورش طیور، استفاده از داروها و مکمل‌های شیمیایی بیشتر شده است. به علت عوارض زیاد و هزینه بالای داروهای شیمیایی، نظر همگان به سمت استفاده از داروهای گیاهی جایگزین جلب شده است. بنابراین ما به بررسی تاثیر گیاهان دارویی و مکانیسم اثرشان در طیور می‌پردازیم. روش جستجو: در این مقاله از پایگاه‌های اطلاعاتی علمی و مقالات معتبر فارسی و لاتین و کتاب‌های معتبر استفاده گردیده است.

یافته‌ها: بررسی‌های زیادی روی گیاهان دارویی انجام دادیم که بعضی گیاهان را با خواص و مکانیسم اثر در ادامه بیان می‌نماییم. یوکا و کویلاجا به‌طورر سنتی به‌عنوان منابع ساپونین استفاده می‌شوند. ساپونین شوینده طبیعی یا سورفاکتانت است که در آب و چربی محلول می‌باشند. ساپونین دارای خواص ضد پروتوزوآ و ضد قارچی بوده، غشاء موکوسی روده را تغییر داده، کلسترول تخم‌مرغ را کاهش و چربی لاشه را کاهش می‌دهد. از ساپونین کویلاجا به‌عنوان حامل در برخی از واکسن‌های دام‌پزشکی هم استفاده می‌گردد. هم‌چنین یوکا دارای ترکیبات پلی‌فنلیک با فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. آویشن که از خانواده نعناع می‌باشد دارای ترکیبات اتری تیمول و کارواکرول می‌باشد. روغن‌های اتری آن دارای فعالیت ضد میکروبی، ضد قارچی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشند. شوید از خانواده جعفری که دارای خاصیت ضد میکروبی، کاهش دهنده چربی و کلسترول خون و دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. بنابراین می‌توان از این داروها در صنعت طیور استفاده بسیار زیادی کرد. نتیجه‌گیری: طبق پژوهش انجام شده مشخص شده است که گیاهان دارویی خواص بسیار زیادی از جمله مقابله با ویروس‌ها و باکتری‌ها و قارچ‌ها دارند. بنابراین با توجه به هزینه آماده‌سازی و عوارض بسیار کم گیاهان دارویی نسبت به داروهای شیمیایی، می‌توان این گیاهان را بیشتر مورد استفاده قرار داد.

واژه‌های کلیدی: گیاهان دارویی، طیور، فارماکولوژی، فیزیولوژی



## A review of the effect of medicinal plants in poultry

Ahmad Alizadeh<sup>1\*</sup> (D.V.M), Hadi Tavakkoli<sup>2</sup> (Ph.D)

1- Veterinary student, Faculty of veterinary medicine, Shahid bahonar university, Kerman, Iran.

2- Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University, Kerman

Ahmad Alizadeh: ahmad.alizadeh2013@gmail.com

**Introduction:** In recent years, the consumption of chicken meat in Iran and other countries has grown significantly. With the poultry farming growth, the use of drugs and chemical supplements has increased. They are often associated with undesirable side effects. Medicinal plants with lower costs and fewer side effects can be effective substitute and more acceptable. Therefore, we investigated the effect of medicinal plants and their mechanism in poultry.

**Search Method:** Scientific databases, authentic Persian and Latin articles, and authentic books have been used in this article.

**Results:** We have done a lot of research on medicinal plants, some plants with their properties and mechanisms are described below. Yucca schidigera and Quillaja Saponaria are traditionally used as sources of Saponin. Saponin is a natural detergent or surfactant that is soluble in water and fat. Saponin has anti-protozoal and anti-fungal properties, changes the intestinal mucous membrane, reduces egg cholesterol, and reduces carcass fat. Quillaja Saponin is also used as a carrier in some veterinary vaccines. Also, yucca has polyphenolic compounds with antioxidant activity. Thyme, which is from the mint family, contains ether thymol and carvacrol compounds. Its essential oils have antimicrobial, antifungal, and antioxidant activity. Dill is from the parsley family, which has antimicrobial properties, reduces blood fat and cholesterol, and has antioxidant properties. Therefore, these drugs can be used a lot in the poultry industry.

**Conclusion:** According to the research, it has been found that medicinal plants have many properties, including fighting against viruses, bacteria and fungi. Therefore, considering the cost of preparation and the very low side effects of medicinal plants compared to chemical drugs, we can use these plants more.

**Keywords:** Medicinal plants, Poultry, Pharmacology, Physiology



## نقش سیستم رنین-آنژیوتانسین در نفروپاتی دیابتی

فرزانه کریمی<sup>۱\*</sup>، مصطفی معظم فرد<sup>۲</sup>

۱- استادیار، دکتری، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

۲- کارشناسی ارشد اتاق عمل، دانشکده علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

مصطفی معظم فرد: moazamfard6695@gmail.com

### چکیده

هدف: نفروپاتی دیابتی (DN) یکی از علل اصلی بیماری کلیوی در مراحل پایانی و میزان مرگ و میر بالا در بیماران دیابتی نوع یک و نوع دو (T1D و T2D) است. سیستم رنین آنژیوتانسین (RAS) نقش اساسی در شروع و پیشرفت DN ایفا می کند. روش جستجو: پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar و WOS برای اثرات و مداخلات فعالیت های RAS در طول DN با استفاده از کلمات کلیدی "سیستم آنژیوتانسین رنین، نفروپاتی دیابتی، آنژیوتانسین، گیرنده نوع یک آنژیوتانسین دو (AT<sub>1</sub>R) و MasR" جستجو شدند.

یافته ها: فعال سازی RAS در مراحل اولیه DN و سپس نشت آلبومین از مویرگ های گломروولی، تولید بیش از حد ماتریکس سلولی مزانژیال، آسیب پودوسیت و آسیب لوله پروگزیمال نقش مهمی در بیماری زایی DN ایفا می کند. بنابراین، نشانگرهای RAS ممکن است به نشانگرهای زیستی مفیدی برای تشخیص و پایش DN تبدیل شوند. آنژیوتانسینوزن ادراری (uAGT) یک نشانگر در آسیب لوله ای مرحله اولیه DN در T2D است. دفع uAGT ارتباط زیادی با فعالیت Ang II داخل کلیوی و میکروآلبومین دارد و می تواند به عنوان نشانگر زیستی قابل اعتماد برای بررسی سیستم RAS داخل کلیوی در DN عمل کند. بیان mRNA ACE2 در گломروول ها و توبول های پروگزیمال افراد DN کاهش می یابد. افزایش سطح Ang II در DN، سلول های ایمنی را فعال کرده، باعث تولید کموکاین ها شده و منجر به آسیب کلیوی بیشتر می شود. بیان AT<sub>1</sub>R و AT<sub>2</sub>R در DN کاهش می یابد. مهارکننده های RAS کلیوی، مانند مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI)، مسدودکننده های گیرنده آنژیوتانسین (ARB) و مهارکننده های رنین، به عنوان عوامل محافظت کننده موثر در DN هستند. در حالی که حذف ژنتیکی MasR منجر به سندرم متابولیک و آسیب کلیوی می شود. Ang 1-7 مسیرهای پیام رسانی را در سلول های توبول پروگزیمال و مزانژیال فعال می کند و DN را در موش های چاق دیابتی Zucker کاهش می دهد.

نتیجه گیری: محور ACE2/ANG 1-7/MasR و ACE-I و ARB رویکرد درمانی امیدوارکننده برای درمان DN می باشند.

واژه های کلیدی: نفروپاتی دیابتی، آنژیوتانسین II، AT<sub>1</sub>R، MasR، سیستم رنین آنژیوتانسین



## Role of the Renin-Angiotensin System in Diabetic nephropathy

Farzaneh Karimi<sup>1\*</sup>, Mostafa Moazamfard<sup>2</sup>

1-Assistant Professor, Ph.D, Department of Physiology, Behbahan Faculty of Medical Sciences, Behbahan, Iran

2-Instructor of Operating Room, M.Sc, Behbahan Faculty of Medical Sciences, Behbahan, Iran

Mostafa Moazamfard: moazamfard6695@gmail.com

**Introduction:** Diabetic nephropathy (DN) is one of the main causes of end-stage renal disease and high mortality rate in type 1 and 2 diabetic patients (T1D and T2D). The RAS plays a pivotal role in the onset and progression of DN.

**Search Method:** PubMed, Google Scholar, and WOS databases were searched for the effects and interactions of RAS activities during DN with using key words; "renin angiotensin system", "diabetic nephropathy", "angiotensin", "angiotensin II type 1 receptor (AT<sub>1</sub>R)", and "MasR".

**Results:** RAS activation plays an important role, being present in the early stages of DN and then being exacerbated by albumin leakage from glomerular capillaries, over production of mesangial cell matrix, podocyte injury and proximal tubular injury. Therefore, activated RAS markers might be useful biomarkers for the diagnosis or monitoring of DN. Urinary angiotensinogen (uAGT) is a marker of tubular injuries of the early stage of DN in T2D. The uAGT excretion is highly correlated with intrarenal Ang II activity and microalbumin, and could serve as a reliable biomarker for monitoring intrarenal RAS status in DN. The ACE2 mRNA expression is decreased in glomeruli and proximal tubules of DN. The rise Ang II levels in DN activates immune cells and causes production of chemokines leading to further renal damage. The AT<sub>2</sub>R and AT<sub>1</sub>R expression is decreased in DN. The role of renal RAS inhibitors, like angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARB) and renin inhibitors, have been shown to be an effective reno-protective agent in DN. While genetic deletion of the MasR leads to metabolic syndrome and renal injury, Ang 1-7 activates signaling pathways in mesangial and proximal tubular cells and attenuates DN in Zucker diabetic fatty rats.

**Conclusion:** the ACE2/ANG 1-7/MasR axis and ACE-I and ARB represents a promising therapeutic approach to the treatment of DN.

**Keywords:** Diabetic nephropathy, Angiotensin II, AT<sub>1</sub>R, MasR, Renin angiotensin system



## بررسی اثر استاتین بر بیان ژن های PGC1- $\alpha$ و NRF2 بر سلول های بنیادین عصبی مشتق شده از سلول های بنیادین استرومائی مغز استخوان در شرایط آزمایشگاهی

رویا ورمزیار<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

رویا ورمزیار: roya.varmazyar@gmail.com

### چکیده

هدف: دانش سلول های بنیادین فرصت های جدیدی در استفاده از سلول های بنیادی مشتق از مغز استخوان و بافت های مشتق شده از آن در جایگزینی بافت های آسیب دیده فراهم آورده است. سلول های بنیادی عصبی نقش ویژه ای را در تحقیقات، جهت درمان آسیب بافت مغزی به خود اختصاص داده است. اما متأسفانه یکی از مشکلات این مسیر آسیب سلولی ناشی از رادیکال های آزاد اکسیژن است و یکی از عوامل اصلی تخریب سلولی محسوب می شود. مطالعات اخیر نشان می دهد سیموستاتین که دارویی ضدچربی است می تواند نقش مهمی در جلوگیری از مرگ سلولی به واسطه فعال کردن مسیرهای آنتی اکسیدانی داخلی سلولی ایفا نماید. در این مطالعه این تئوری را بررسی می کنیم که آیا سیموستاتین می تواند با اثر آنتی اکسیدانی مانع مرگ سلول ها در مجاورت پراکسید هیدروژن شود یا خیر.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت مطالعه آزمایشگاهی و بر سلول های بنیادی شبه عصبی (NLSCs) مشتق از سلول های بنیادی مغز استخوان صورت گرفت. در ابتدا سلول ها به سه گروه سلول های بنیادی شبه عصبی، سلول های بنیادی شبه عصبی +۱۰۰ میکرومولار هیدروژن پراکسید (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) و سلول های بنیادی شبه عصبی + ۱۰۰ میکرومولار هیدروژن پراکسید به همراه پیش تیمار به وسیله ۲ میکرومولار سیموستاتین ۴۸ ساعت قبل از مواجهه با هیدروژن پراکسید تقسیم شدند. سپس سلول ها از نظر میزان زنده ماندن به وسیله تست Viability ارزیابی شدند.

یافته ها: ابتدا برای شناسایی سلول ها از مارکرهای ایمونوهیستوشیمیایی سطح سلول ها استفاده شد. سپس سلول های بنیادی شبه عصبی به دست آمده در مجاورت دوز به دست آمده سیموستاتین قرار گرفتند. در محیط حاوی سیموستاتین ۲ میکرومولار و H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> با غلظت ۱۰۰ میکرومولار میزان بقای سلول ها ۷۶٪ بود، اما در گروه NSCs+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> که فاقد سیموستاتین بود میزان مرگ و میر سلول ها به صورت معنی دار ( $P < 0.05$ ) افزایش داشت و تنها ۴۰٪ سلول ها، زنده ماندند. هم چنین بیان ژن های PGC-1 $\alpha$  و NRF-2 در گروه NSCs+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> بیان نشدند در حالی که در گروه Simvastatin+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> بیان گردید.

نتیجه گیری: از مقایسه نتایج این مطالعه می توان دریافت در معرض قرار گرفتن سلول ها با سیموستاتین به طور معنی داری باعث افزایش بقای سلول ها و کاهش مرگ سلولی در برابر H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> می شود.

واژه های کلیدی: سلول بنیادی، استرس اکسیداتیو، سیموستاتین، سلول بنیادی شبه عصبی



# Investigating the effect of statin on the expression of PGC1- $\alpha$ and NRF2 genes on neural stem cells derived from bone marrow stromal stem cells in laboratory conditions

Roya Varmazyar (Ph.D.)<sup>1\*</sup>

*1- Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Roya Varmazyar: roya.varmazyar@gmail.com

**Introduction:** Stem cell knowledge provides new opportunities to scientists in using bone marrow stem cells and their derived tissue to replace damaged tissue. In this field neural stem cells had a specific role in research in traumatic brain injury and brain damage. Unfortunately, damage to newly derived cells due to oxidative stress secondary to free oxygen radicals after differential from bone marrow stem cells is one of the obstacles in this process. New research showed that simvastatin one of the anti-lipid agents can play an important role in inhibiting cell death due to its anti-oxidant effects and can activate gene transcription pathways to awake intrinsic antioxidant defense. In this study, we examine this theory by putting in place simvastatin and hydrogen peroxide as oxidant agents.

**Methods and Materials:** This experimental study was conducted on neural-like stem cells (NLSCs) derived from bone marrow stem cells. After cell differentiation and immune histochemical staining, cells were divided into three groups: neural-like stem cells (NLSCs), NLSCs+ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 100 micromolar, NLSCs+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 100 micromolar +simvastatin 2 micromolar. Then via viability test with triptan blue detect viable cells.

**Results:** Seventy-six percent of NLSCs+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+simvastatin and 40% of NLSCs+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> were alive after exposure to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> P<0/05. Thus NRF-2 and PGC-1 $\alpha$  gene expression was increased in NLSCs+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 100 micro molar +simvastatin 2 micro molar despite NLSCs+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**Conclusion:** Pretreatment of neural stem cells with simvastatin causes lower cellular death and more cellular survival in comparison to other cells.

**Keywords:** stem cell, oxidative stress, simvastatin, neural-like stem cells





## کریسین با حفظ عملکرد میتوکندریایی، آسیب ایسکمی/ریپرفیوژن مغزی را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد: نقش مسیر سیگنالینگ AMPK- PGC-1-SIRT3

مریم خمبی شوشتری<sup>۱،۳\*</sup>، P.h.d محمد امین دهقانی<sup>۲</sup>، M.Sc، یعقوب فرهود<sup>۱</sup>، P.h.d، سید اسماعیل خوشنام<sup>۱</sup>، P.h.d، سیده پریسا نوابی  
P.h.d

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲- گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳- مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

مریم خمبی شوشتری: shoostari91@gmail.com

### چکیده

هدف: مطالعات نشان داده‌اند که کریسین آسیب مغزی را در مدل‌های تجربی ایسکمی کاهش می‌دهد، اما مطالعات کمی بر تأثیر مستقیم کریسین بر اختلال عملکرد میتوکندری متمرکز شده‌اند. در این مطالعه فرض شده است که کریسین با حفظ عملکرد میتوکندری از طریق مسیر سیگنالینگ AMPK-PGC-1-SIRT3/p53 آسیب ایسکمی/ریپرفیوژن مغزی (I/R) را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد.

مواد و روش‌ها: ۴۵ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به سه گروه شاهد، I/R و I/R+کریسین (کریسین ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و حلال DMSO ۵٪ به‌صورت خوراکی، به‌مدت سه هفته پیش‌درمان شدند) تقسیم شدند. در پایان آزمایش، پتانسیل غشای میتوکندری و استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ مورد ارزیابی قرار گرفت و PCR برای ژن‌های AMPK- (PGC-1 و آنالیز وسترن بلات روی پروتئین‌ها (SIRT3-p53) انجام شد.

یافته‌ها: پیش‌درمان با کریسین به‌طور قابل‌توجهی استرس اکسیداتیو و تخریب پتانسیل غشای میتوکندری را کاهش داد و به‌طور قابل‌توجهی مسیر AMPK-PGC-1-SIRT3 را در مقایسه با گروه I/R افزایش داد. کریسین هم‌چنین به‌طور قابل‌توجهی بیان پروتئین آپوپتوز p53 را پس از القای I/R کاهش داد. هم‌چنین نتایج نشان می‌دهد کریسین عملکرد SIRT3 را به‌عنوان یک ژن هدف پایین‌دستی PGC-1 افزایش می‌دهد و اثرات PGC-1 را بر تولید ROS و پتانسیل غشای میتوکندریایی میانجی‌گری می‌کند. تنظیم مثبت SIRT3 و کاهش p53 بر اهمیت کریسین در برابر آسیب عصبی تأکید می‌کند. کریسین هم‌چنین مسیر پیام‌رسانی AMPK-PGC-1-SIRT3 را فعال می‌کند.

نتیجه‌گیری: روی هم رفته، نتایج نشان می‌دهند که کریسین با کاهش استرس اکسیداتیو میتوکندری، عملکرد میتوکندری را حفظ می‌کند و در نتیجه آسیب I/R را در موش‌های I/R بهبود می‌بخشد. محور AMPK-PGC1-SIRT3-P53 نقش اساسی در این فرآیند دارد.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی / ریپرفیوژن، AMPK-PGC-1، SIRT3/p53، استرس اکسیداتیو میتوکندری



## Chrysin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by preserving mitochondrial function: role of AMPK-PGC-1-SIRT3 signaling

Maryam Khombi Shoostari<sup>1,3\*</sup> Ph.D, Mohammad Amin Dehghani<sup>2</sup> M.Sc, Yaghoob Farbood<sup>3</sup> Ph.D, Seyed Esmail Khoshnam<sup>3</sup> Ph.D, Seyedeh Parisa Navabi<sup>3</sup> Ph.D

1- Persian Gulf physiology research center, medical basic sciences research institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- Department of Toxicology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Chronic Renal Failure Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Maryam khombi shoostari: shoostari91@gmail.com

**Introduction:** Chrysin (CH) has been reported to attenuate brain injury in experimental ischemia models, but few studies have focused on the direct effect of chrysin on mitochondrial dysfunction. It is hypothesized in this study that CH ameliorates I/R injury in rats by preserving mitochondrial function via the AMPK-PGC-1-SIRT3/p53 signaling pathway.

**Methods and Materials:** 45 male Wistar rats were randomly divided into three groups: sham group, I/R group, and I/R + Chrysin (30 mg/kg, gavage, vehicle: DMSO 5 %, for three weeks) pretreatment group. At the end of the experiment, mitochondrial membrane potential and oxidative stress in the hippocampus were evaluated and real-time PCR on the genes (AMPK-PGC-1) and western blot analysis on proteins (SIRT3-p53) were carried out.

**Result:** Chrysin pretreatment significantly decreased oxidative stress and the potential collapse of mitochondrial membrane, and it significantly augmented the AMPK-PGC-1-SIRT3 pathway compared to the I/R group. Chrysin also significantly decreased apoptotic protein p53 expression after I/R induction. Also, the results indicate that CH promotes SIRT3 functions as a downstream target gene of PGC-1, and mediates the effects of PGC-1 on ROS production and mitochondrial membrane potential. Upregulation of SIRT3 and downregulation of p53 further emphasizes the importance of CH against neuronal damage. CH also activated AMPK-PGC-1-SIRT3 signaling.

**Conclusion:** Taken together, it was concluded that CH preserves mitochondrial function by reducing mitochondrial oxidative stress thus ameliorating I/R injury in I/R rats. The AMPK-PGC1-SIRT3-P53 axis plays an essential role in this process.

**Keywords:** Ischemia/Reperfusion, AMPK-PGC-1, SIRT3/p53, Mitochondrial oxidative stress



## الایژیک اسید آسیب حاد کلیه ناشی از گلیسرول را با تنظیم التهاب بهبود می‌بخشد

مریم خمبی شوشتری<sup>۱،۲\*</sup>، P.hD<sup>۱،۲،۳</sup>، خجسته حسینی نژاد<sup>۱،۲،۳</sup>، P.hD<sup>۳</sup>، علیرضا سرکاکی<sup>۳</sup>، P.hD<sup>۴</sup>، محمد رشنو<sup>۴</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲- مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۴- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

مریم خمبی شوشتری: shooshtari91@gmail.com

### چکیده

هدف: تزریق گلیسرول در مدل‌های حیوانی باعث آسیب به بافت و عملکرد کلیه می‌شود. استرس اکسیداتیو و التهاب ناشی از آن می‌تواند سطوح نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینی نین را که از عوامل اصلی عملکرد کلیه در نظر گرفته می‌شوند، افزایش دهد. هدف از تحقیق تجربی فعلی بررسی اثر حفاظتی اسید الایژیک در مدل موش آسیب حاد کلیه (AKI) ناشی از گلیسرول است. مواد و روش‌ها: ۶۰ موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ سالم با وزن بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم به پنج گروه مساوی تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه AKI (تجویز ۸ میلی‌لیتر بر کیلوگرم گلیسرول) و سه گروه AKI که ۷۲ ساعت پس از دریافت گلیسرول، اسید الایژیک با دوزهای مختلف (۲۵، ۵۰، ۱۰۰) را به مدت ۱۴ روز متوالی دریافت کردند. سطوح سرمی نیتروژن اوره خون (BUN)، کراتینی نین، لاکتات دهیدروژناز، آکالین فسفاتاز، الکترولیت‌ها و سایتوکاین‌های التهابی (TNF- $\alpha$ , IL-10) در تمام موش‌ها بررسی شد. مطالعات هیستوپاتولوژیک با استفاده از رنگ آمیزی H&E روی بافت‌های کلیه در همه گروه‌ها انجام شد. یافته‌ها: تجویز الایژیک اسید منجر به افزایش قابل توجهی در بیومارکرهای عملکرد کلیه در مقایسه با موش‌های بزرگ آزمایشگاهی آسیب حاد کلیه شد. این افزایش با کاهش قابل توجه سطوح TNF- $\alpha$  و افزایش سطح IL-10 مشاهده شده در نمونه‌های خون سازگار بود. علاوه بر این، بهبود شاخص‌های هیستوپاتولوژیک مشاهده شده در موش‌هایی که با اسید الایژیک تیمار شده بودند، نقش محافظتی آن از کلیه را تأیید کرد. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه تجربی کنونی نشان می‌دهد، اسید الایژیک می‌تواند آسیب کلیه را پس از تزریق گلیسرول، به‌طور بالقوه با تعدیل فرآیند التهابی، بهبود بخشد.

واژه‌های کلیدی: AKI، اسید الایژیک، استرس اکسیداتیو، التهاب



## Ellagic acid ameliorates glycerol-induced acute kidney injury by regulating inflammation

Maryam Khombi Shoostari<sup>1,2\*</sup>, Khojasteh Hoseinynejad<sup>1,2,3</sup>, Alireza Sarkaki<sup>3</sup>, Mohammad Rashno<sup>4</sup>

1- Persian Gulf physiology research center, medical basic sciences research institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- Chronic Renal Failure Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

4- Department of Immunology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Maryam Khombi Shoostari: shoostari91@gmail.com

**Introduction:** Glycerol injection in animal models has been found to cause damage to kidney tissue and function. The resulting oxidative stress and inflammation can increase blood urea nitrogen (BUN) and creatinine levels, which are considered the main renal functional factors. The aim of the current experimental research is to investigate the protective efficacy of ellagic acid in a rat model of glycerol-induced acute kidney injury (AKI).

**Methods and Materials:** Sixty healthy adult male Wistar rats weighing between 250-300 g were divided into five equal groups: a control group, AKI group (administered 8 ml/kg of glycerol), and three AKI groups treated with various doses of ellagic acid (25, 50, and 100 mg/kg/day) for 72 hours after receiving glycerol for 14 days successively. Serum levels of blood urea nitrogen (BUN), creatinine, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, electrolytes, and inflammatory cytokines were evaluated in all rats. Histopathological studies using H&E staining were performed on kidney tissues from all groups.

**Result:** The administration of ellagic acid resulted in a significant increase in kidney function biomarkers when compared with acute kidney injury rats. This increase was consistent with notable reductions in TNF- $\alpha$  levels and increases in IL-10 levels observed in blood samples. Furthermore, the improvement in histopathological indexes observed in rats administered with ellagic acid confirmed its kidney-protective role.

**Conclusion:** The results of the current experimental study suggest that ellagic acid can improve kidney damage following glycerol injection, potentially by modulating the inflammatory process.

**Keywords:** AKI, Ellagic acid, Oxidative stress, Inflammation



## بررسی اثرات هیستوپاتولوژیک ترکیبات دیازپام کتامین و مدت‌میدین کتامین بر کبد موش‌های آزمایشگاهی

امیر حسین مترقی<sup>۱\*</sup>، بهنام پدرام<sup>۲</sup>، فروغ کجباف<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی شاخه شوشتر، ایران

۲- گروه دامپزشکی دانشکده شوشتر دانشگاه آزاد اسلامی

امیر حسین مترقی: amirhossein.motreghi@gmail.com

### چکیده

هدف: جراحی یکی از رایج‌ترین روش‌های درمان بیماری‌هاست و انجام آن بدون کمک بیهوشی تقریباً غیرممکن است. کتامین از جمله داروهای پرمصرف در بیهوشی، علاوه بر اثرات مفید خود می‌تواند اثرات جانبی بر بافت‌ها و اندام‌های بدن بر جای گذارند. هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر استفاده از کتامین به تنهایی و همچنین در ترکیب با داروهای دیازپام و مدت‌میدین بر ساختار بافتی کبد موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند (هر گروه ۸ موش). در گروه اول (کنترل) نرمال سالین، گروه دوم کتامین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه سوم کتامین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دیازپام (۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و در گروه چهارم کتامین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و مدت‌میدین (۰/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت درون‌صفاقی تزریق شد. طول دوره آزمایش ۷ روز بود و در این مدت تزریقات به صورت روزانه انجام می‌شد. ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق، موش‌ها کشته شده و نمونه‌های کبد آن‌ها استخراج گردید. نمونه‌های بافتی پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-آنوزین در زیر میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج حاکی از تغییرات بافت کبد در گروه‌های مورد مطالعه بود. در گروه کتامین التهاب پارانشیم کبد مشاهده گردید (p<۰/۰۱) در گروه‌های کتامین-دیازپام و کتامین-مدت‌میدین شدت آسیب بافتی بیشتر از گروه کتامین بود (p<۰/۰۱). علاوه بر این، دژنراسانس سلول‌های کبدی نیز مشاهده شد (p<۰/۰۱). بیشترین تخریب بافت کبد در گروه کتامین-مدت‌میدین ایجاد شده بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد استفاده از داروی کتامین می‌تواند موجب آسیب در بافت کبد گردد و استفاده هم‌زمان از کتامین با داروهای دیازپام و مدت‌میدین، سمیت ناشی از کتامین را افزایش می‌دهد. از این رو، در استفاده هم‌زمان این داروها باید عوارض کبدی مدنظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: جراحی، بیهوشی، کتامین، دیازپام، مدت‌میدین، کبد، بافت



# Evaluation of the histopathological effects of diazepam-ketamine and medetomidine-ketamine combination on the liver of laboratory rats

Amir hossein Motreghi<sup>1\*</sup>, Behnam Pedram<sup>2</sup>, Forough Kajbaf<sup>2</sup>

1- DVM Student of Veterinary, Shoushtar branch, Islamic Azad University, Shoushtar, Iran

2- Department of Veterinary, Shoushtar branch, Islamic Azad University, Shoushtar, Iran

Amir hossein Motreghi: amirhossein.motreghi@gmail.com

**Introduction:** Surgery is one of the most common methods of treating diseases. Surgery is almost impossible without anesthesia. Ketamine is one of the most commonly used drugs in anesthesia. The use of this medicine, in addition to its beneficial effects, can leave side effects on the tissues and organs of the body. The purpose of this study was to investigate the effect of using ketamine alone and also in combination with diazepam and medetomidine on the tissue structure of the liver of Wistar rats.

**Methods and Materials:** 32 adult male Wistar rats were selected and randomly divided into 4 groups of 8. In the first group (control) normal saline, in the second group ketamine (40 mg/kg), in the third group ketamine (40 mg/kg) and diazepam (2.5 mg/kg) and in the fourth group ketamine (40 mg/kg) (g/kg) and medetomidine (0.4 mg/kg) was injected intraperitoneally. The duration of the experiment was 7 days, and the injections were done daily. 24 hours after the last injection, the studied mice were euthanized and their liver samples were extracted. Tissue samples were examined under a light microscope after hematoxylin-eosin staining.

**Results:** The results indicated changes in the liver tissue in the studied groups. Inflammation of the liver parenchyma was observed in the ketamine group ( $p < 0.01$ ). In the ketamine/diazepam and ketamine/medetomidine groups, the severity of tissue damage was higher than in the ketamine group ( $p < 0.01$ ). In addition, degeneration of liver cells was also observed ( $p < 0.01$ ). The most destruction of liver tissue was caused in the ketamine/medetomidine group.

**Conclusion:** The results of this study showed that the use of ketamine can cause liver tissue damage and the simultaneous use of ketamine with diazepam and medetomidine increases the toxicity caused by ketamine. Therefore, in the simultaneous use of these drugs, liver complications should be considered.

**Keywords:** Surgery, Anesthesia, Ketamine, Diazepam, Medetomidine, Liver, Tissue



## طراحی و ساخت دستگاه خودتجویزی دارو برای مدل سازی اعتیاد در حیوانات آزمایشگاهی: از ایده تا محصول

اسماعیل ریاحی<sup>۱</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

اسماعیل ریاحی: riahi@tums.ac.ir

### چکیده

هدف: خودتجویزی داخل وریدی دارو به عنوان یک روش استاندارد برای مطالعات پیش بالینی اعتیاد در حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده بوده است. به دلیل عدم تولید دستگاه خودتجویزی در ایران و هزینه گزاف نمونه های خارجی، همواره نیازی برآورده نشده در زمینه استفاده از این مدل در پژوهش های کشور وجود داشته است. بنابراین در این پروژه تولید داخلی این دستگاه را در پیش گرفتیم .

مواد و روش ها: ابتدا مشخصات و ویژگی های دقیق فیزیکی و نرم افزاری، استانداردها، و قابلیت های عملکردی یک دستگاه خودتجویزی استاندارد را از وبسایت های شرکت های سازنده خارجی و کتب و مقالات معتبر علمی استخراج کردیم. سپس با استفاده از این اطلاعات، مدل اولیه دستگاه را با پیش بینی سه اهرم عامل بازطراحی کردیم و ساخت نمونه اولیه آن را با همکاری یک تیم مهندسی از بخش خصوصی به انجام رساندیم. همچنین، تست حیوانی این دستگاه را در عرصه آزمایشگاهی انجام دادیم تا علاوه بر عیب یابی، کارایی مرسوم این دستگاه را ارزیابی نماییم.

یافته ها: یک دستگاه خودتجویزی برای تزریق داخل وریدی مواد در موش بزرگ آزمایشگاهی با دو بخش سخت افزار و نرم افزار طراحی و ساخته شد. بخش سخت افزاری از اتاقک، پمپ انفوزیون، توزیع کننده غذا، استیمولاتور و کنترل کننده درست شده است. بخش نرم افزاری کار کنترل بخش های سخت افزاری و نیز ثبت و ذخیره دیجیتال رویدادها را به صورت خودکار انجام می دهد. سه اهرم در اتاقک تعبیه شده اند که حیوان با فشردن آنها می تواند مواد اعتیاد آور را به صورت تزریق داخل وریدی و غذا را به صورت خوراکی دریافت کند .

نتیجه گیری: دستگاه خودتجویزی وریدی دارو در موش بزرگ آزمایشگاهی برای اولین بار در ایران طراحی، ساخته و بومی سازی شد. پس از تولید پروتوتایپ دستگاه و استفاده از آن در یک پروژه تحقیقاتی، نمونه ارتقا یافته آن تولید و فرایند تجاری سازی آن شروع شد.

واژه های کلیدی: خودتجویزی داخل وریدی، موش بزرگ آزمایشگاهی، اعتیاد



# Designing and building a drug self-administration device for modelling addiction in laboratory animals: from idea to product

Esmail Riahi<sup>1</sup>

1- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences

Esmail Riahi: riahi@tums.ac.ir

**Introduction:** Intravenous drug self-administration has been used as a standard method in preclinical studies of drug addiction in laboratory animals. Because of the lack of domestic production of the self-administration device and the exorbitant cost of the foreign product, there has been an unmet need for using this model in research in Iran. Therefore, in this project we prompted to pursue domestic production of the device.

**Methods and Materials:** First the specifications, precise physical and software details, standards, and the expected operational capabilities of the standard self-administration device were extracted from manufacturers' websites, textbooks, and scientific articles. Then, a three-lever model device was designed and the prototype was constructed with the contribution of an engineering team from the private sector. After that, the device was tested in a laboratory field to, besides its troubleshooting, assess its conventional functioning.

**Results:** A device for intravenous self-administration of substances in rats was designed, and manufactured with hardware and software parts. The hardware consisted a test box, an infusion pump, a food dispenser, a stimulator, and an interface. The software automatically controlled the hardware components and recorded the events. Three levers were installed in the box that the animal could press to receive an intravenous infusion of an addictive drug or an edible food.

**Conclusion:** The self-administration device for intravenous drug injection was designed, built, and localized in Iran for the first time. After the construction of the prototype and using it in a research project, a scale-up version was built and its commercialization has been started.

**Keywords:** Intravenous self-administration; Rat; Addiction





## بررسی حفاظت کبدی و کلیوی دی‌متیل فومارات در مدل دیابتی در موش سوری

پریسا صابری<sup>۱</sup>، رامین عطایی<sup>۱\*</sup>، فاطمه شکی<sup>۲</sup>، محمد کرمی<sup>۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات علوم دارویی، انستیتو هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری ایران

۲- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

رامین عطایی: raminataee1349@gmail.com

### چکیده

هدف: دیابت یک اپیدمی رو به رشد و یکی از شایع‌ترین علل بیماری مزمن کلیوی و نارسایی کبد است. علی‌رغم پیشرفت‌های صورت گرفته در درمان‌های مرتبط با دیابت، اثرات این بیماری هنوز به اندازه کافی در بیماران کاهش نیافته و یا از آن پیش‌گیری نشده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۴۰ موش سوری نر به هشت گروه با ۵ سر در هر گروه تقسیم شدند. مدل‌های موش‌های دیابتی نوع ۱ با استفاده از آلوکسان با دوز کم چندگانه ایجاد شد و موش‌های دیابتی با سه دوز دی‌متیل فومارات (DMF) یعنی کم، متوسط و زیاد تحت درمان قرار گرفتند. به ترتیب ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۲۱ روز. سپس آزمایش اختصاصی برای ارزیابی پارامترهای بیوشیمیایی خون، نشان‌گرهای استرس اکسیداتیو و تغییرات هیستوپاتولوژیک در کلیه و کبد موش‌های تحت درمان انجام شد.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده نشان دهنده بهبود قابل توجه شاخص‌های ضد دیابت، محافظ کبدی و استرس اکسیداتیو DMF در موش‌های دیابتی ناشی از آلوکسان بود ( $P < 0/001$ ). موش‌های دیابتی تحت درمان با DMF در مقایسه با موش‌های تحت درمان با آلوکسان، کاهش قابل توجهی در سطح گلوکز خون نشان دادند ( $P < 0/001$ ). بافت‌های کبد و کلیه دیابتی اتساع مشخص مجاری صفراوی، لوله‌ها، ارتشاح و التهاب را نشان دادند. در مقابل، در ویژگی‌های بافت‌شناسی موش‌های تحت درمان با DMF اندازه طبیعی مویرگ‌های گلوبروولی همراه با کاهش اتساع کمتر مجاری در مقایسه با موش‌های القا شده با آلوکسان دیده می‌شود. نتیجه‌گیری: در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که نقش DMF به‌عنوان کاهش‌دهنده قند خون و بهبود عوارض دیابت، احتمالاً از طریق بهبود شاخص‌های استرس اکسیداتیو و ویژگی‌های بافتی کلیه و کبد بسیار مهم است.

واژه‌های کلیدی: دیابت، دی‌متیل فومارات، آلوکسان، اثرات محافظتی کبدی-کلیوی



## Hepato-renal protective potential of dimethyl fumarate in alloxan-induced diabetic mice model

Parisa Saberi-Hasanabadi<sup>1</sup>, Ramin Ataee<sup>1,2,\*</sup>, Fatemeh Shaki<sup>1</sup>, Mohammad Karami<sup>1</sup>

1-Pharmaceutical Science Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2-Medicinal Plants Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

Ramin Ataee: raminataee1349@gmail.com

**Introduction:** The growing epidemic of diabetes is one of the most common causes of chronic kidney disease and liver failure. Despite advances in diabetes-related treatments, the effects of the disease have not yet been adequately reversed or prevented in patients .

**Methods and Materials:** In this study, forty male mice were divided into eight groups with five animals in each. Type 1 diabetes mice models were established using multiple low-dose alloxan, and the diabetic mice were treated with three doses of dimethyl fumarate (DMF) i.e. low, medium, and high viz. 20, 40, and 80 mg/kg, respectively for a period of 21 days. Then, specific tests were done to evaluate blood biochemical parameters, oxidative stress markers, and histopathological changes in the treated mice's kidneys and liver.

**Results:** The obtained results showed remarkably improved anti-diabetic, hepatorenal-protective, and oxidative stress indexes of DMF in alloxan-induced diabetic mice ( $p < 0.001$ ). Treated diabetic mice with DMF demonstrated a noteworthy decrease in blood glucose levels when compared with alloxan-treated mice ( $p < 0.001$ ). Diabetic liver and kidney tissues showed marked dilation of bile ducts, tubules, infiltration, and inflammation. On the contrary, the histological features of the treated mice with DMF improve as shown by the normal size of glomerular capillaries along with a decrease in less dilatation of ducts in comparison with alloxan-induced mice.

**Conclusions:** Collectively, it can be concluded that the role of DMF as a blood sugar reducer and improvement of diabetes complications is very significant, likely via improvement of oxidative stress indicators and tissue characteristics of the kidney and liver.

**Keywords:** Diabetes, Dimethyl fumarate, Alloxan, Hepato-renal protective effects.



## اثر مونته لوکاست، آنتاگونیست گیرنده لکوترین، بر کولیت ناشی از استیک اسید در موش بزرگ آزمایشگاهی: نقش مسیر NO-cGMP-KATP

بهنام قربان زاده<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، محمد امین بهمنش<sup>۲</sup> (Ph.D)، رویا محمودی نژاد<sup>۱</sup> (M.D)، مهدی زمانیان<sup>۱</sup> (M.D)، شادی اختیار<sup>۱</sup> (M.D)، یوسف پریدار<sup>۳</sup> (M.D)

۱- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران

۲- گروه بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران

۳- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران

بهنام قربان زاده: b\_ghorbanzadeh82@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماری التهابی روده، یک بیماری مزمن و با منشأ خودایمنی می‌باشد. در این بیماری تمامی دستگاه گوارش درگیر می‌شود و واسطه‌های مختلفی از جمله لکوترین‌ها در پاتوژنز بیماری نقش دارند. هدف از مطالعه حاضر بررسی نقش داروی مونته‌لوکاست، به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های لکوترین در کولیت ناشی از استیک اسید و نقش مسیر NO-cGMP-KATP در بهبود آن می‌باشد. مواد و روش‌ها: با استفاده از تجویز رکتال اسیداستیک ۴٪، کولیت در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ایجاد گردید. به‌منظور بررسی نقش مسیر پیام‌رسانی مذکور، داروهای (مهارکننده نیتریک اکساید سنتاز) L-NAME، L-Arg، متیلن‌بلو (مهارکننده گوانیلات سیکلاز)، سیلدنافیل، دیازوکساید و گلی‌بنکلاماید (مهارکننده کانل‌های پتاسیمی حساس به ATP) ۱۵ دقیقه قبل از تزریق مونته‌لوکاست (۲۰-۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی)، به مدت ۳ روز متوالی تجویز گردید. یافته‌ها: تزریق داخل صفاقی مونته‌لوکاست آسیب‌های میکروسکوپی و ماکروسکوپی را کاهش داد و همچنین باعث کاهش سطح TNF $\alpha$  و IL-1 $\beta$  گردید. تجویز L-NAME، متیلن‌بلو و گلی‌بنکلاماید اثرات مونته‌لوکاست را کاهش داد. همچنین تجویز L-Arg، سیلدنافیل و دیازوکساید پیش از مونته‌لوکاست اثرات محافظتی در مخاط روده نشان داد. نتیجه‌گیری: مسیر NO-cGMP-KATP در بروز اثرات محافظتی مونته‌لوکاست در آسیب روده ناشی از استیک اسید نقش دارد. واژه‌های کلیدی: مونته‌لوکاست، نیتریک اکساید، گوانیلیل مونوفسفات حلقوی، کانال پتاسیمی وابسته به ATP، بیماری التهابی روده



# The effect of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, on the acetic acid-induced model of colitis in rats: Involvement of NO-cGMP-K<sub>ATP</sub> channels pathway

Behnam Ghorbanzadeh<sup>1\*</sup> (Ph.D.), Mohammad Amin Behmanesh<sup>2</sup> (Ph.D.), Roya Mahmoudinejad<sup>1</sup> (M.D.), Mehdi Zamaniyan<sup>1</sup> (M.D.), Shadi Ekhtiar<sup>1</sup> (M.D.), Yousef Paridar<sup>3</sup> (M.D.)

1- Department of Pharmacology, School of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran

2- Department of Histology, School of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran

3- Department of Internal Medicine, School of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran

Behnam Ghorbanzadeh: b\_ghorbanzadeh82@yahoo.com

**Introduction:** Inflammatory bowel disease is a chronic autoimmune disorder that may involve the entire gastrointestinal tract. The leukotrienes have a role as mediators in the pathophysiology of colitis. We investigated the effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, and also the role of the NO-cGMP-K<sub>ATP</sub> channel pathway in acetic acid-induced colitis.

**Methods and Materials:** Rectal administration of acetic acid (4%) was used for the induction of colitis in rats. To investigate our hypothesis, the rats were intraperitoneally pre-treated with L-NAME (NOS inhibitor), L-arginine, sildenafil, methylene blue, glibenclamide, or diazoxide 15 min before treatment with montelukast (5–20 mg/kg, i. p.), for three consecutive days. Then, microscopic, macroscopic, and inflammatory parameters were evaluated.

**Results:** Montelukast reduced the microscopic and macroscopic damage induced by acetic acid. Montelukast also reduced the level of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . We also showed that the effects of montelukast were significantly attenuated by L-NAME, methylene blue (guanylate cyclase inhibitor), and an ATP-sensitive potassium channel blocker (glibenclamide). Also, the administration of L-arginine, sildenafil, and diazoxide before montelukast produced a protective effect.

**Conclusions:** The pathway of the NO-cGMP-K<sub>ATP</sub> channel is involved in the protective effect of montelukast in acetic acid-induced colonic tissue damage.

**Keywords:** Montelukast, Nitric oxide, cGMP, K<sub>ATP</sub> channels, Inflammatory bowel disease



## مروری بر داروهای گیاهی موثر در درمان افسردگی در دهه اخیر

ساحل متقی<sup>۱</sup> (PHD)، هیمن مهمان نواز<sup>۲\*</sup> (M.Sc)

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

۲- دانشجوی فیزیولوژی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران

هیمن مهمان نواز: hemnmehmannavaz@gmail.com

### چکیده

هدف: افسردگی یک بیماری شایع روانی در دنیا است. شیوع آن در کشورهای در حال توسعه ده و نیم درصد است. از آنجایی که داروهای مورد استفاده در درمان این بیماری علاوه بر آن که دارای عوارض جانبی هستند، کارایی لازم را ندارند، پس همواره تلاش برای پیدا کردن داروهای مؤثرتر و با کارایی بالاتر مد نظر بوده است. گیاهان دارویی علاوه بر این که بیشتر در دسترس هستند نسبت به داروهای شیمیایی دارای عوارض جانبی کمتر و از لحاظ اقتصادی نیز مقرون به صرفه می‌باشند. بنابراین به نظر می‌رسد که جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی باشند. لذا در این مقاله مروری به بررسی گیاهان دارویی که در ۱۰ سال اخیر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و در مدل‌های حیوانی در درمان این بیماری موثر بوده‌اند با تأکید بر مکانیسم عمل پرداختیم. روش جستجو: در این مطالعه از پایگاه‌های اطلاعاتی علمی نظیر PubMed، SID، Google Scholar و مقالات معتبر فارسی و لاتین در سال‌های بین ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۳ استفاده گردیده است.

یافته‌ها: نتایج نشان داد گیاهان دارویی که در کاهش افسردگی و بهبود علائم آن موثر بودند بیشتر مربوط به راسته‌های نعناسانان، باقلاسانان، پنیرک‌سانان، گاوزبانان و ... می‌باشند. ما ۴۰ گیاه را با مکانیسم اثر معرفی کردیم. مطالعات نشان دادند این گیاهان دارویی اغلب از طریق تنظیم سیناپسی سرتونین، نورآدرنالین و دوپامین، تنظیم فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش واسطه‌های التهابی اثرات ضدافسردگی خود را ایفا می‌کنند. نتیجه‌گیری: امروزه با توجه به عوارض جانبی داروهای شیمیایی ضد افسردگی، هزینه بالا، کاهش مقبولیت آن در بین مردم و منع مصرف در برخی از افراد، استفاده از گیاهان دارویی مورد توجه همگان قرار گرفته است. از این رو گیاهان دارویی می‌توانند جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی باشند و مورد مصرف قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، گیاهان دارویی، مدل حیوانی، مکانیسم، فیزیولوژی



# A review of herbal medicines effective in the treatment of depression in the last decade

Sahel Motaghi<sup>1</sup> (PHD), Himan Mehmannaavaz<sup>2\*</sup> (MSc)

1- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran

2- Veterinary physiology student Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran

Himan Mehmannaavaz: hemnmehmannaavaz@gmail.com

**Introduction:** Depression is a common mental illness in the world with a mean prevalence of 10.5 percent in developing countries. Since antidepressant drugs are associated with side effects and low efficacy, medicinal plants with natural effective materials with fewer side effects and lower costs can be more effective in the treatment of depression. So, they can be considered as a good choice. Therefore, in this article, we reviewed the medicinal plants that have been studied in the last 10 years and have been effective in treating this disease in animal models, emphasizing on their mechanism of action.

**Search Methods:** In this study, scientific databases such as Pubmed, SID, Google Scholar, and authentic Persian and Latin articles were used in the years between 2012 and 2023.

**Results:** Our search showed that the medicinal plants had therapeutic effects on depression symptoms and attenuated symptoms of depression, which are mostly related to the orders of mint, leguminous, fennel, borage, etc. We introduced 40 plants with their mechanisms. Studies have shown that these medicinal plants often exert their antidepressant effects through the synaptic regulation of serotonin, noradrenaline and dopamine, regulating the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, strengthening the antioxidant defense system and reducing inflammatory mediators.

**Conclusion:** Nowadays, due to the side effects of antidepressant chemical drugs, high cost, they are less than acceptable among the people and have a contraindications for some people. Therefore, medicinal plants can be a suitable alternative to chemical drugs and can be used.

**Keywords:** Depression, Medicinal Plants, Animal model, Mechanism, Physiology



## بررسی برخی از گیاهان دارویی مؤثر بر ترمیم آسیب‌های نخاعی

ساحل متقی<sup>۱</sup> (PHD)، هیمن مهمان نواز<sup>۲\*</sup> (M.Sc)

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

۲- دانشجوی فیزیولوژی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران

هیمن مهمان نواز: hemnmehmannavaz@gmail.com

### چکیده

هدف: نخاع یکی از ارگان‌های حیاتی بدن است و آسیب نخاعی از عوامل مهم در اختلال حسی و حرکتی است که بیشتر در اثر ضربه به افراد ایجاد می‌شود. هرچند میزان وقوع این عارضه اندک است، ولی آسیب‌های آن بسیار شدید و جبران ناپذیر خواهد بود. از آنجایی که سازمان بهداشت جهانی استفاده از درمان‌های گیاهی را مجاز برشمرده است و به این دلیل که هدف تحقیقات، تلاش برای تولید داروهای مؤثرتر و با کارایی بالاتر است، هم‌چنین از آن‌رو که در دسترس بودن داروها نیز مهم است، لذا در این مقاله مروری به بررسی داروهای گیاهی مؤثر بر ترمیم آسیب‌های نخاعی در دهه اخیر و در مدل‌های حیوانی، که در درمان این آسیب مؤثر بوده‌اند، با تأکید بر مکانیسم عمل پرداخته‌ایم.

روش جستجو: در این پژوهش، مقالات علمی در پایگاه‌های معتبر بین‌المللی PubMed، SID، Google Scholar، از سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۳ با تأکید بر مکانیسم اثر داروهای گیاهی بر ترمیم آسیب نخاعی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: جستجوهای ما نشان داد که گیاهان دارویی که در ترمیم آسیب‌های نخاعی و بهبود التهابی نخاع مؤثر بوده بیشتر مربوط به راسته‌های نعناسانان، چتریان، سوسنیان، باقلایان، هم‌چنین گیاهان مریم‌گلی، رسوراترول (از انگور قرمز)، گل راعی و... می‌باشند، که ما ۲۰ گیاه را با مکانیسم اثر بررسی کردیم. مطالعات نشان دادند که این گیاهان دارویی اکثراً آسیب‌های ثانویه را کاهش و بازسازی پس از ضایعه نخاعی را به حداکثر می‌رسانند، هم‌چنین بر مدولاسیون پاسخ التهابی و عوامل تحریک‌کننده رشد تمرکز می‌کنند.

نتیجه‌گیری: امروزه با توجه به عوارض زیاد داروهای شیمیایی، هزینه‌های بالا و نیازهای روزافزون به تولید داروهای ترمیم‌کننده اعصاب، شرکت‌های تولید کننده دارو می‌توانند از گیاهان دارویی بهره ببرند.

واژه‌های کلیدی: آسیب نخاعی، گیاهان دارویی، آسیب ثانویه، آنتی‌اکسیدان



# Investigation of herbal medicines effective in the repair of spinal cord injuries

Sahel Motaghi<sup>1</sup> (PHD), Himan Mehmannaavaz<sup>2\*</sup> (MSc)

1- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

2- Veterinary physiology student, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran

Himan Mehmannaavaz: hemnmehmannaavaz@gmail.com

**Introduction:** The spinal cord is one of the vital organs of the body, and spinal cord injury is one of the important causes of sensory and motor disorders, which are mostly induced by trauma. The incidence of this complication is rare, but its damage is very severe and irreparable, and since the (WHO) has approved the use of herbal medicines, efforts are always being made to find more effective and efficient medicines. In this review article, herbal medicines effective in healing spinal cord injuries in the last decade were studied in animal models with an emphasis on their mechanism of action.

**Search Methods:** In this scientific article, PubMed, SID, and Google Scholar international databases were reviewed from 2012 to 2023.

**Results:** Our searches showed that the medicinal plants that are effective in repairing spinal cord injuries are mostly related to the orders of Lamiales, Apiaceae, Lilies, Legumes, and some plants such as Salvia officinalis, Resveratrol (from red grapes), Geranium. In this article, we introduced 20 herbs with their mechanism of action. Studies have shown that these herbs mainly reduce secondary damage promote regeneration factors after spinal cord injury and focus on modulating the inflammatory response and growth-promoting agents.

**Conclusion:** Nowadays, due to the many side effects of chemical drugs, high costs, and increasing need for the production of nerve-restoring drugs, drug-producing companies can take advantage of using herbal medicines.

**Keywords:** Spinal cord injury, Medicinal plants, Secondary injury, Antioxidant





## مدل پره‌اکلامپسی القا شده بوسیله کاهش جریان خون رحمی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی منجر به عوارض متابولیکی وابسته به جنس در نوزادان می‌شود

محمد مهدی حسن زاده طاهری (Ph.D)<sup>۱</sup>، مهتاب محمدی فرد (MD)<sup>۱</sup>، زهرا عرفانیان (MD)<sup>۱</sup>، مهرا ن حسینی (PhD)<sup>۱،۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۲- گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

مهرا ن حسینی: mehranhosseiny@yahoo.co.in

### چکیده

هدف: فرزندان متولد شده از مادران پره‌اکلامپتیک مستعد ابتلا به چاقی، دیابت و پرفشاری خون در سنین بالا هستند. با این وجود، مطالعات محدودی به بررسی ساز و کارهای دخیل در این امر پرداخته‌اند. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر کاهش پرفیوژن جفتی-رحمی (مدل حیوانی پره‌اکلامپسی: RUPP) بر پیامدهای متابولیک در فرزندان موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بود. مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار در روز چهاردهم بارداری مورد عمل جراحی کاهش پرفیوژن رحمی-جفتی و یا عمل جراحی شم قرار گرفتند. نوزادان در ۱۴ روزگی (دوران کودکی) و ۶۰ روزگی (جوانی) از نظر پارامترهای مرتبط با تحمل گلوکز (IPGTT) مورد بررسی قرار گرفتند. هم‌چنین در ۶۰ روزگی پارامترهای تست تحمل گلوکز، شاخص هموستاتیک مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، بررسی ایمونوهیستوشیمی جزایر پانکراس، فشارخون شریانی و غلظت پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (24hUP) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در ۶۰ روزگی و در مقایسه با گروه شم، فقط در نوزادان نر متولد شده از مادران پره‌اکلامپتیک اختلال تحمل گلوکز، کاهش انسولین و بیان انسولین در جزایر پانکراس مشاهده شد. در قیاس با گروه شم، نوزادان نر موش‌های پره‌اکلامپتیک در ۴۲ روزگی دچار جهش معنی‌دار وزن شدند اما این تفاوت آماری وابسته به جنس نبود. سطح گلوکاگون (فقط در نرها) و گرلین (هر دو جنس ولی بیشتر در نرها) در نوزادان موش‌های پره‌اکلامپتیک به‌طور معنی‌داری در بازه ۱۴ الی ۶۰ روزگی افزایش یافته بود، در حالی‌که، در نوزادان گروه شم سطح گلوکاگون یک روند کاهشی و سطح گرلین یک روند بدون تغییر را نشان داد. تفاوت معنی‌داری در پارامترهای فشار خون، شاخص هموستاتیک مقاومت به انسولین و غلظت پروتئین ۲۴ ساعته بین گروه‌ها مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تنظیم طبیعی انسولین، گلوکاگون و گرلین به‌طور وابسته به جنس (نرها) در نوزادان موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دچار پره‌اکلامپسی آسیب می‌بیند و در بلندمدت (بعد از بلوغ) باعث می‌شود این نوزادان مستعد ابتلا به چاقی و دیابت شوند.

واژه‌های کلیدی: پره‌اکلامپسی، نوزادان، اختلالات رشد، اختلالات متابولیسم، دیابت، گرلین



# The maternal reduced uteroplacental perfusion model of preeclampsia induces sexually dimorphic metabolic responses in rat offspring

Mohammadmehdi Hassanzadeh-Taheri (Ph.D)<sup>1</sup>, Mahtab Mohammadifard (MD)<sup>1</sup>, Zahra Erfanian (MD)<sup>1</sup>, Mehran Hosseini (PhD student)<sup>2,1\*</sup>

1- Cellular and Molecular Research Center, Department of Anatomical Sciences, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

2- Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

Mehran Hosseini: mehranhosseini@yahoo.co.in

**Introduction:** Offspring born to preeclamptic mothers are prone to obesity, diabetes, and hypertension in later life, but still, studies investigating the underlying mechanism are still limited. Here, we aimed to investigate the impact of the reduced uteroplacental perfusion (RUPP) rat preeclampsia model on offspring metabolic outcomes.

**Methods and Materials:** Timed pregnant Wistar rats underwent RUPP or sham surgeries on day 14 of gestation. Glucometabolic parameters were evaluated on postnatal days (PND), 14 (childhood), and 60 (young adult). In addition, intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT), homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), immunohistochemical staining for insulin in pancreatic islets, arterial blood pressure and 24-h urine protein (24hUP) excretion were performed at PND60.

**Results:** Male, but not female, young adult rats (PND60) of RUPP dams exhibited an impaired IPGTT, decreased circulatory insulin, and weakened pancreatic insulin immunoreactivity. Compared to the male offspring of the sham group, the body mass of male RUPP offspring significantly caught up after PND42, but it was not sex-specific. RUPP pups also exhibited upregulations in glucagon (only males) and ghrelin (both sexes with a more significant increase in males) during PND14–PND60. However, in sham offspring (both sexes), glucagon levels were downregulated and ghrelin levels were unchanged during PND14–PND60. The blood pressure, HOMA-IR, and 24hUP values did not alter in RUPP pups.

**Conclusions:** The overall results suggest that maternal RUPP has negative and sex-specific impacts on insulin, glucagon, and ghrelin regulations in offspring and that, as young adults, male RUPP rats may be more prone to develop obesity and diabetes.

**Keywords:** Preeclampsia, Offspring, Growth disorders, Metabolic dysfunction, Diabetes, Ghrelin



## استرس و هوش مصنوعی

بشری هاتف<sup>۱\*</sup>

۱- دانشیار مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (ع)

بشری هاتف: boshrahatef@yahoo.com

### چکیده

آگاهی از وضعیت درونی بدن که تحت کنترل آگاهانه ما نیست و نیز کنترل آن، همیشه برای بشر یک هدف در مسیر پیشرفت علمی بوده است. امروزه هوش مصنوعی با الگوریتم‌های متنوع و توانمند و بر اساس داده‌هایی که در طی سال‌ها از ویژگی‌های مختلف انسان استخراج شده است، توانسته ما را به این هدف نزدیک کند. یکی از موضوعات مهم زندگی انسان استرس است. فعالیت سیستم استرسی در بدن در حقیقت همه ارگان‌ها و عملکردهای بدن را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد. بخش کوچکی از درک فعالیت این سیستم در سطح آگاهانه است اما اکثر آن در سطح فیزیولوژیک و ناآگاهانه است که بر عملکردهای دیگر بخش‌های بدن ما مخصوصاً مغز اثر می‌گذارد. ما در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله در طی هفت سال با جمع‌آوری داده‌های گسترده از ایرانیان و استفاده از شاخص‌های مختلف الکتروفیزیولوژیک از ثبت قلبی و مغزی و شاخص‌های هورمونی مخصوصاً غلظت کورتیزول بزاقی در شرایط مختلف بدون استرس و درجات مختلف استرس، توانستیم به الگوریتم‌های موفق طبقه‌بندی سطح کورتیزول به‌عنوان استاندارد طلایی استرس در وضعیت بهینه و غیربهینه، با قدرت ۹۹ درصد و حتی پیش‌بینی مقدار غلظت کورتیزول بزاقی با مقدار خطای در حدود ۸ درصد دست یابیم. هم‌چنین نرم‌افزاری را بر طبق این یافته‌ها طراحی کردیم که با گرفتن یک دقیقه ضربان قلب به ما می‌گوید که سیستم استرسی در چه وضعیتی است.



## Stress and Artificial Intelligence

Boshra Hatf<sup>1\*</sup>

*1- Associate professor of neuroscience research center of Baqiyatollah University of Medical Sciences*

Boshra Hatf: boshrahatf@yahoo.com

Knowing about the internal state of the body that is not under our conscious control and continuing to control it has always been a goal for development in the science. Today, artificial intelligence has been able to bring us closer to this goal with diverse and powerful algorithms and based on data that has been extracted over the years on various human characteristics. One of the important issues in human life is stress. The activity of the stress system actually affects all the organs and functions of them. A small part of understanding the activity of this system is at the conscious level, but most of it is at the physiological and unconscious level, which is affecting the functions of other parts of our body, especially the brain. We at the Neuroscience Research Center of Baqiyatollah University of Medical Sciences during seven years collected extensive data from Iranians. The various electrophysiological indicators from heart and brain recordings and hormonal indicators, especially salivary cortisol concentration in different conditions without stress and degrees Different types of stress were collected. We were able to reach the successful classification algorithms of cortisol level as the golden standard of stress in optimal and non-optimal condition with 99% power and even prediction of amount of the salivary cortisol concentration with an error of about 8%. We also designed a software according to the findings that tells us the state of the stress system by taking the heart rate for one minute.



## شکایات اسکلتی عضلانی اندام فوقانی دانش آموزان دبیرستانی در دوران همه گیری COVID-19 و تأثیر دو پروتکل مداخله‌ای آنلاین بر علائم آن‌ها

راضیه کریمیان (Ph.D)\*<sup>۱</sup>، کیم برتون (Ph.D)<sup>۲</sup>، محمد مهدی نقی زاده (Ph.D)<sup>۳</sup>، مریم کریمیان (Ph.D)<sup>۴</sup>، کریسا النی خیر وچکی

(Ph.D)<sup>۵</sup>، مصطفی سبحانی پور (M.Sc)<sup>۱</sup>

۱- گروه بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، فارس، ایران

۲- مرکز تحقیقات کاربردی سلامت، دانشگاه هادرسفیلد، هادرسفیلد، انگلستان

۳- مرکز تحقیقات غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، فارس، ایران

۴- گروه عمومی، دانشگاه فسا، فسا، فارس، ایران

۵- مرکز کشف زیست پزشکی موناش، دانشگاه موناش، ویکتوریا، استرالیا

راضیه کریمیان: karimianrazieh@yahoo.com

### چکیده

هدف: شیوع همه‌گیری Covid-19 و به دنبال آن آموزش مجازی، سلامت جسمانی دانش آموزان را با چالش مواجه کرده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی شیوع و شدت شکایات اسکلتی عضلانی اندام فوقانی دانش آموزان در طول همه‌گیری کووید-۱۹ و ارزیابی تأثیر پروتکل آنلاین تمرین+توصیه‌های ارگونومیک در مقایسه با توصیه‌های ارگونومیک به تنهایی بر نواحی گردن، شانه‌ها و پشت انجام شد.

مواد و روش‌ها: به این منظور از پرسش‌نامه نوردیک و مقیاس VAS به صورت مجازی جهت بررسی شیوع و شدت شکایات عضلات اسکلتی ۳۵۴ دانش آموز دبیرستانی (میانگین سن ۱۶/۶ سال) استفاده گردید. در مرحله بعد ۱۸۸ دانش آموز دارای اختلالات عضله اسکلتی مربوطه شناسایی و به عنوان نمونه‌های تحقیق به صورت تصادفی در ۳ گروه (تمرینات+آگاهی ارگونومیک، آگاهی ارگونومیک به تنهایی و کنترل) به مدت ۸ هفته شرکت داده شدند.

یافته‌ها: میزان شیوع اختلال‌های عضلانی اسکلتی دانش آموزان در نواحی گردن ۳۸/۱ درصد، پشت ۳۴/۷ درصد و شانه ۲۸ درصد و متوسط شدت درد در نواحی مذکور حدود ۴ گزارش شد. علاوه بر این، ۶۳ درصد دانش آموزان به دلیل یادگیری آنلاین، علائم MSD را در قسمت‌های مختلف اندام فوقانی در یک سال گذشته تجربه کردند. همچنین آزمون درون‌گروهی کاهش معنی‌داری در تعداد افراد بهبود یافته و شدت اختلالات عضلانی اسکلتی گردن، شانه و پشت قبل و بعد از مداخلات در هر دو پروتکل نشان داد ( $P < 0.05$ ). به علاوه بین دو نوع پروتکل از نظر تعداد افراد بهبود یافته تفاوت معنی‌دار ( $P < 0.05$ ) و از نظر کاهش شدت درد تفاوت غیر معنی‌دار مشاهده شد ( $P > 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: میزان شیوع اختلال‌های عضلانی-اسکلتی اندام فوقانی در دانش آموزان مورد مطالعه به طور نسبی بالا بود که دانش آموزان می‌توانند جهت کاهش یا رفع آن در شرایط قرنطینه‌ای اجباری، هرکدام از پروتکل‌های مطرح شده در این تحقیق را انجام دهند.

واژه‌های کلیدی: عضلانی اسکلتی، کووید ۱۹، تحصیل در منزل، تمرین، ارگونومی



## Upper limb musculoskeletal complaints in high school students during the COVID-19 pandemic, and the effect of two online intervention protocols on symptoms

Razieh Karimian (PhD)<sup>1\*</sup>, Kim Burton (PhD)<sup>2</sup>, Mohammad Mehdi Naghizadeh (PhD)<sup>3</sup>, Maryam Karimian (PhD)<sup>4</sup>, Chrisa Eleni Xirouchaki (PhD)<sup>5</sup>, Mostafa Sobhanipur (M.Sc)<sup>1</sup>

1- Department of Public Health, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Fars, Iran

2- Centre for Applied Research in Health, University of Huddersfield, Huddersfield, UK

3- Noncommunicable Research Center, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Fars, Iran

4- General Department, Fasa University, Fasa, Fars, Iran

5- Monash Biomedicine Discovery Institute, Monash University, Clayton, Victoria 3800, AUS

Razieh Karimian: karimianrazieh@yahoo.com

**Introduction:** The need for home education during the COVID-19 pandemic has challenged students' physical health. The present study aimed (1) to investigate the prevalence and severity of upper limb musculoskeletal complaints in students during the COVID-19 pandemic, and (2) to evaluate the effect that a combined online exercise + ergonomic advice protocol has on neck, shoulders and back symptoms, compared with ergonomic advice alone.

**Methods and Materials:** Firstly, a symptom questionnaire and pain intensity scale were used to investigate the prevalence and severity of musculoskeletal disorders in 354 high school students (mean age of 16/6 years). In the next step, 188 students with musculoskeletal symptoms were identified and randomly assigned into 3 groups (exercise+ergonomic advice, ergonomic advice alone, and control) across 3 musculoskeletal symptom sites (neck, shoulder and upper back). The follow-up period was 8 weeks.

**Results:** The 12-month prevalence of musculoskeletal disorders in students was 38/1% in neck and wrist, 34/7% in upper back, 28% in shoulder, and 12/4% in elbow. The mean pain intensity in these regions was 'moderate' on a visual analogue scale. Some 63% of students reported symptoms in multiple parts of the upper extremity. Compared with controls, both intervention groups showed a significant reduction in the number of improved individuals, and the intensity of their musculoskeletal symptoms at 8-weeks ( $P<0.05$ ). Additionally, there was a statistically significant difference ( $P<0.05$ ) in the number of improved individuals in the exercise group compared with ergonomic advice alone, but no significant difference in pain intensity reduction.

**Conclusion:** The prevalence rate of upper extremity musculoskeletal symptoms was relatively high in the studied students. It seems possible that an improvement in these symptoms can be achieved through exercise and ergonomic advice during the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** Musculoskeletal, Covid-19, Home schooling, Exercise, Ergonomics



## تمرین در دو محیط آبی و خشکی چه تاثیری بر علائم بالینی و پروتئین پایه میلین هیپوکامپ در موش‌های مبتلا به ام‌اس دارد؟

مریم کریمیان<sup>۱</sup> (PHD)، راضیه کریمیان<sup>۲</sup> (PHD)، کریسا النی خیر و چکی<sup>۳</sup> (PHD)

۱- گروه عمومی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه فسا، فارس، ایران

۲- گروه تربیت بدنی، آموزش و پرورش، فسا، فارس، ایران

۳- موسسه کشف زیست پزشکی موناخ، دانشگاه موناخ، استرالیا

مریم کریمیان: karimian.maryam@fasau.ac.ir

### چکیده

هدف: یکی از عوامل اصلی در ایجاد بیماری MS تخریب پروتئین اصلی میلین (MBP) می باشد، به نظر می رسد هنگام فعالیت بدنی میزان آن تغییر می یابد، هدف از این مطالعه، مقایسه تاثیر فعالیت هوازی شنا (محیط آبی) و چرخ دوار داوطلبانه (محیط خشکی) بر علائم بالینی و میزان MBP در هیپوکامپ موش‌های مبتلا به MS بود.

مواد و روش‌ها: نمونه‌های این پژوهش ۹۶ سر موش C57bl6 بودند که پس از تهیه و اقیاء به صورت مدل EAE در پژوهش، در هر دو تمرین شنا و چرخ دوار جداگانه به ۸ گروه ۶ تایی مشتمل بر گروه‌های سالم (کنترل، تمرین) و MS (کنترل، تمرین، اینترفرون، تمرین+اینترفرون، شاهد تزریق، شاهد تمرین و تزریق) تقسیم شدند. پس از یک هفته سازگاری، گروه‌های شنا تمرین را در محفظه‌ی شنا، روزانه ۳۰ دقیقه به مدت ۴ هفته و هفته‌ای ۵ جلسه و گروه‌های چرخ دوار در قفسی مجهز به چرخ دوار با دسترسی آزاد به مدت ۴ هفته اجرا کردند، در پایان، موش‌ها از نظر علائم بالینی و شدت ابتلا به بیماری MS بررسی شدند. بافت هیپوکامپ به روش ELYSA سنجیده شد و اطلاعات به دست آمده به روش واریانس یک طرفه ارزیابی شد. حداقل سطح معنی داری نیز  $p \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که نمرات بالینی در گروه‌هایی که MS داشتند و تمرین شنا و چرخ دوار را اجرا کردند کمتر از گروه‌های کنترل بود ( $P < 0.001$ ). هم‌چنین تخریب MBP در هر دو گروه‌های شنا و چرخ دوار داوطلبانه کاهش داشت اما این کاهش در گروه شنا معنی دار نبود ( $P = 0.09$ )  $F(6/35) = 3/429$  ولی در گروه چرخ دوار معنی دار بود ( $P = 0.001$ )  $F(6/35) = 4/705$ . نتیجه‌گیری: یافته‌ها پیشنهاد می‌کند احتمالاً تمرین در محیط چرخ دوار داوطلبانه نسبت به محیط شنا عامل موثرتری در جلوگیری از تخریب MBP در بافت هیپوکامپ مغز موش‌های مدل EAE می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: MS، پروتئین پایه میلین، شنا، چرخ دوار داوطلبانه



# What is the Effects of Training in Two Aquatic and Dry Environment on Clinical Symptoms and Myelin Basic Protein of Hippocampal in Mice with MS?

Maryam Karimian<sup>1</sup> (PhD), Razieh karimian<sup>2</sup> (PhD), Chrise Eleni Xirouchaki<sup>3</sup> (PhD)

1- General Department, Fasa University, Fasa, Fars, Iran

2- Department of Public Health, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Fars, Iran

3- Biomedicine Discovery Institute, Monash University, Australia

Maryam Karimian: karimian.maryam@fasau.ac.ir

**Introduction:** One of the main factors in MS is the destruction of the myelin basic protein (MBP). It seems that its amount changes during physical activity. In this study, the effect of two types of aerobic training, swimming (aquatic environment) and voluntary running wheel (dry environment) was compared on clinical symptoms and MBP levels in the hippocampus of mice with MS.

**Methods and Materials:** The samples of this study consisted of 96 female C57BL/6 mice; after the EAE induction, Mice were divided into two groups of swimming and running wheel and in each protocol into 8 groups (healthy and EAE). The protocol of the swimming training group was 30 minutes of daily training for 4 weeks and 5 sessions per week, in the swimming chamber. And the protocol of the running wheel group was voluntary access to the running wheel 24 hours a day for 4 weeks. Finally, the mice were examined for clinical signs and severity of MS disease. Then, the brain tissue was isolated and levels of the mentioned variables were measured via ELISA method. The data were analyzed statistically through one-way ANOVA ( $P \leq 0.05$ ).

**Results:** Results showed that the clinical scores in the groups that had MS and performed swimming and running wheel were lower than the control groups ( $p < 0.001$ ). Also, the destruction of MBP decreased in both groups, but this decrease was not significant in the swimming groups ( $p = 0.09$ )  $F(6, 35) = 3.429$ , but it was significant in the running wheel groups, ( $p = 0.001$ )  $F(6, 35) = 4/705$ .

**Conclusion:** Findings suggest that training in a voluntary running wheel environment than swimming environment is a more effective factor in preventing the destruction of MBP in Hippocampal tissue of mice with MS.

**Keywords:** MS, Myelin basic protein, swimming, voluntary running wheel





## بررسی اثر گاما لینولینیک اسید بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش بزرگ آزمایشگاهی

کاوه رحیمی (Ph.D)<sup>۱</sup>، یاسمین شاکر اردکانی (D.V.M Student)\*<sup>۱</sup>، محمد حکمت منش (D.V.M Student)<sup>۱</sup>، معصومه عزتی گیوی (Ph.D)<sup>۱</sup>

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

یاسمین شاکر اردکانی: d.yasmin.shaker@gmail.com

### چکیده

هدف: زخم معده یک ضایعه خوش خیم اپی تلیوم مخاطی ناشی از قرار گرفتن معده در معرض اسید بیش از حد و فعالیت تهاجمی پپسین است. هدف از این مطالعه بررسی اثر گاما لینولینیک اسید (GLA) بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش بزرگ آزمایشگاهی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۳۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر (n=۶) استفاده شد. گروه شم: تجویز خوراکی روغن آفتابگردان به عنوان حامل دارو به مدت ۱۴ روز، بدون ایجاد زخم معده. گروه کنترل: تجویز خوراکی روغن آفتابگردان به مدت ۱۴ روز و القای زخم معده (تجویز خوراکی ایندومتاسین ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم). گروه‌های درمان: تجویز خوراکی GLA با دوز ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم و یا ۱۰۰ به مدت ۱۴ روز همراه با القای زخم معده. گروه کنترل مثبت: تجویز خوراکی امپرازول با دوز ۲۰ میلی گرم/وزن بدن، به مدت ۱۴ روز همراه با القای زخم معده. نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS آنالیز شد. یافته‌ها: نتایج نشان داد که اسیدیتته معده در گروه کنترل از گروه شم بیشتر بود ( $P<0/05$ ) با این حال GLA با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم و نیز امپرازول موجب کاهش اسیدیتته معده شد ( $P<0/05$ ). هم چنین میانگین تعداد زخم‌ها در گروه‌های GLA با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم و نیز امپرازول به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل مشاهده شد ( $P<0/05$ ). نتیجه گیری: تجویز خوراکی GLA با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم توانست موجب کاهش تعداد زخم و اسیدیتته معده در مدل زخم معده القا شده توسط ایندومتاسین شود.

واژه‌های کلیدی: گاما لینولینیک اسید، زخم معده، ایندومتاسین، موش بزرگ آزمایشگاهی



## The effect of gamma linolenic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats

Kaveh Rahimi (Ph.D)<sup>1</sup>, Yasamin Shaker Ardakani (D.V.M Student)<sup>1</sup>, Mohammad Hekmatmanesh (D.V.M Student)<sup>1</sup>, Masoumeh Ezzati Givi (Ph.D)<sup>1</sup>

*1- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran*

Yasamin Shaker Ardakani: d.yasmin.shaker@gmail.com

**Introduction:** Gastric ulcer is a benign lesion of the mucous epithelium caused by exposure of the stomach to excessive acid and the aggressive activity of pepsin. The aim of this study was to investigate the effect of gamma linolenic acid (GLA) on indomethacin-induced gastric ulcer in rats.

**Methods and Materials:** 30 male rats (n=6) were used in this study. Sham group: Oral administration of sunflower oil as a drug carrier for 14 days, without causing gastric ulcers. Control group: Oral administration of sunflower oil for 14 days before gastric ulcer induction (oral administration of indomethacin 50 mg/kg). Treatment groups: Oral administration of GLA 50 or 100 mg/kg for 14 days along with gastric ulcer induction. Positive control group: Oral administration of omeprazole 20 mg/bw for 14 days along with gastric ulcer induction. The results were analyzed using SPSS software.

**Results:** The results showed that gastric acidity was higher in the control group than the sham group ( $P<0.05$ ), however, GLA 50 and 100 mg/kg as well as omeprazole reduced gastric acidity ( $P<0.05$ ). Also, the average number of ulcers in GLA 50 and 100 mg/kg as well as omeprazole were significantly lower than the control group ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Oral administration of GLA (50 and 100 mg/kg) was able to reduce the number of ulcers and gastric acidity in the gastric ulcer model induced by indomethacin.

**Keywords:** Gamma linolenic acid, Gastric ulcer, Indomethacin, Rat



## نقش گابا در درمان گاستروپرسی دیابتی، از طریق اثرات آن روی فاکتورهای التهابی COX-2 و NOS1

فرزانه یزدانی مقدم<sup>۱\*</sup>، مانده قاسمی<sup>۲</sup>، نپتون سلطانی<sup>۳</sup>، حسین رضازاده<sup>۴</sup>، نسرین مهرانفرد<sup>۴</sup>  
۱- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
۲- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران  
۳- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران  
۴- استادیار، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

فرزانه یزدانی مقدم: farzanehyazdaniiii@gmail.com

### چکیده

هدف: گاستروپرسی دیابتی یکی از عوارض اصلی دیابت نوع ۲ می باشد که ناشی از اختلال در هماهنگی و عملکرد سیستم نوروگاستروانتریک و ماهیچه صاف در معده می باشد. در این مطالعه، هدف ما بررسی سطح بیان پروتئین های NOS1 و COX-2 در گاستروپرسی دیابتی و اثرات درمان طولانی مدت GABA در این وضعیت می باشد.

مواد و روش ها: ۴۰ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد Wister به چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه دیابت نوع ۲ (T2DM)، گروه تحت درمان با انسولین و گروه تحت درمان با GABA. سه ماه رژیم غذایی پرچرب، و سپس تزریق STZ (۳۵mg/kg) و دو ماه درمان با گابا انجام شد. میزان قند خون ناشتا (FBS) و سطح بیان پروتئین NOS1 و COX-2 با آنالیز وسترن بلات اندازه گیری شد.

یافته ها: سطح FBS در گروه T2DM نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافت. درمان با انسولین و گابا باعث بهبود FBS در مقایسه با گروه T2DM شد. سطح پروتئین COX-2 در موش های دیابتی T2DM افزایش یافته و پس از GABA و انسولین درمانی، به طور چشمگیری در مقایسه با گروه T2DM کاهش یافت. سطح پروتئین NOS1 در گروه T2DM کاهش یافت و پس از درمان با GABA و انسولین نسبت به گروه T2DM به طور معنی داری افزایش یافت.

نتیجه گیری: در این مطالعه نقش درمان طولانی مدت گابا، در بهبود گاستروپارسی دیابتی با تأثیر بر سطح بیان پروتئین های COX-2 و NOS1 که نقش مهمی در عملکرد طبیعی معده دارند، پیشنهاد می شود.

واژه های کلیدی: گاستروپرسی، دیابت نوع ۲، GABA، NOS1، COX-2



# The role of GABA in the treatment of diabetic gastroparesis through its effects on inflammatory factors of NOS1, COX-2

Farzaneh Yazdanimoghadam<sup>1\*</sup>, Maedeh Ghasemi<sup>2</sup>, Nepton Soltani<sup>3</sup>, Hossein Rezazadeh<sup>2</sup>, Nasrin Mehranfard<sup>4</sup>

1- Ph.D. student, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Neurophysiology Research Center, Cellular and Molecular Medicine Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Farzaneh Yazdanimoghadam: farzanehyazdaniiii@gmail.com

**Introduction:** Diabetic gastroparesis is one of the major complications of long-term type 2 diabetes, resulting from dysfunction in the coordination and function of the neuro-gastroenteric system and smooth muscles in the stomach. In this study, we aimed to study the expression levels of NOS1 and COX-2 proteins in diabetic gastroparesis and the effects of long-term GABA treatment on this injury.

**Methods and Materials:** Forty male Wister rats were divided into four groups: control group, type2 diabetic (T2DM) group, insulin-treated group, and GABA-treated group. Three months high-fat diet, and then 35 mg/kg STZ injection and two months GABA therapy were done. Fasting blood glucose (FBS) and the protein expression levels of NOS1, and COX-2 were measured by western blot analysis.

**Results:** FBS level in T2DM was significantly increased compared to the control group. Insulin and GABA therapy improved FBS compared to the T2DM group. The protein level of COX-2 was increased in T2DM rats and after GABA and insulin therapy, dramatically decreased compared to the T2DM group. The protein level of NOS1 was decreased in the T2DM group and after GABA and insulin therapy increased significantly compared to the T2DM group.

**Conclusion:** This study proposed the role of GABA therapy in improving diabetic gastroparesis by effects on COX-2 and NOS1 expression which have crucial roles in normal gastric function.

**Keywords:** Gastroparesis, Type 2 diabetes, NOS1, COX-2, GABA



## باقی مانده‌های دارویی در اختلالات رفتاری

سعیده نعیمی<sup>۱</sup>

۱- استادیار، عضو هیئت علمی گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان

سعیده نعیمی: snaeimipharma@gmail.com

### چکیده

هدف: امروزه مصرف بسیاری از داروها از جمله آنتی‌بیوتیک‌ها در دام پزشکی برای درمان و پیش‌گیری از انواع بیماری‌های دام و طیور رایج است. استفاده درست از آنتی‌بیوتیک‌ها و رعایت زمان پرهیز دارویی قبل از دوشیدن و یا کشتار دام مانع از حضور باقی مانده آنتی‌بیوتیک خواهد شد. باقی مانده‌های دارویی در مواد غذایی به‌عنوان یک مشکل جهانی مطرح بوده و خطرات قابل توجهی برای سلامت مصرف کننده دارد. باقی مانده‌های دارویی می‌توانند موجب مسمومیت، آلرژی، مقاومت باکتریایی و تغییر تعادل میکروفلور در انسان شوند. انسان در یک رابطه هم‌زیستی با میکروب‌های روده زندگی می‌کند. موضوعی که اخیراً دانشمندان به آن پی برده‌اند، عبارتی تحت عنوان «محور میکروبی مغز- روده» است که یک سیستم دوطرفه بوده و امکان ارتباط بین روده و مغز را فراهم می‌کند. مسیرهای ارتباطی بین میکروب‌های روده و مغز به‌طور کامل شناخته نشده است، اما احتمالاً شامل مسیرهای عصبی، غدد درون‌ریز، ایمنی و متابولیسم هستند. ترکیبات شیمیایی متعددی در روده تولید می‌شود که از طریق جریان خون به مغز می‌رسد. بسیاری از این ترکیبات شیمیایی مانند تریپتوفان، سروتونین، لپتین و غیره توسط میکروب‌های روده بزرگ تولید و یا تولید آن‌ها کنترل می‌شود و در تنظیم مزاج و اشتیاق دخالت دارند. شواهد بسیاری نشان می‌دهد که برخی از جنبه‌های عملکرد مغز تحت تأثیر عملکرد روده و ترکیب میکروبی آن قرار می‌گیرد. رابطه دو طرفه بین روده و عملکرد مغز زمانی آشکار می‌شود که در بسیاری از اختلالات روانی مانند افسردگی، اوتیسم، اضطراب و غیره، فلور میکروبی روده تغییر می‌کند. یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد باقی مانده‌های دارویی و عدم رعایت زمان‌های پرهیز از مصرف، می‌تواند با تغییر فلور گوارشی، برخی از عملکردهای مغزی را تغییر دهد و موجب اختلالات رفتاری شود.

واژه‌های کلیدی: باقی مانده‌های دارویی، فلور گوارشی، اختلالات رفتاری



## Drug residues in behavioral disorders

Saeideh Naeimi<sup>1</sup>

*1- Assistant Professor, Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran*

Saeideh Naeimi: snaemipharma@gmail.com

**Introduction:** The use of drugs, including antibiotics, is common in veterinary medicine for the treatment of various animal and poultry diseases. Correct use of antibiotics and observance of drug withdrawal time before milking or slaughtering animals will prevent the presence of antibiotic residues. Drug residues in food are a global problem and pose significant risks to consumer health. Drug residues can cause poisoning, allergies, bacterial resistance and disruption of microflora balance in humans. Humans live in a symbiotic relationship with intestinal microbes. A topic that scientists have recently discovered is a term called the "brain-gut microbial axis," which is a two-way system that enables communication between the gut and the brain. The communication pathways between gut microbes and the brain are not fully understood but likely involve neural, endocrine, immune, and metabolic pathways. Several chemical compounds are produced in the gut and reach the brain through the bloodstream. Many of these chemical compounds, such as tryptophan, serotonin, leptin, etc., are produced or controlled by the microbes in the colon and are involved in regulating mood and enthusiasm. Much evidence shows that some aspects of brain function are affected by gut function and its microbial composition. The two-way relationship between gut and brain function is revealed when the microbial flora of the gut changes in many mental disorders such as depression, autism, anxiety, etc.

**Results:** Results show drug residues and failure to observe drug withdrawal time can change some brain functions and cause behavioral disorders by disrupting the digestive flora.

**Keywords:** Drug residues, Digestive flora, Behavioral disorders



## قرار گرفتن موش‌های آزمایشگاهی نر بالغ سالم در معرض طوفان گرد و غبار، شناخت، اضطراب، حرکت و رفتارهای شبه افسردگی را از طریق تحریک التهاب عصبی مغز و استرس اکسیداتیو تغییر می‌دهد

سمیه حاجی پور<sup>۱</sup>، یعقوب فرهود<sup>۱،۲</sup>، سید اسماعیل خوشنام<sup>۱</sup>، غلامرضا گودرزی<sup>۳</sup>، محمد رشنو<sup>۴</sup>، حیدر ملکی<sup>۵</sup>، نیما بختیاری<sup>۶</sup>، بهجت سرکاک<sup>۱</sup>، علیرضا سرکاک<sup>۱،۲،۷</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، جمهوری اسلامی ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، جمهوری اسلامی ایران

۳- مرکز تحقیقات آلرژی هوا و بیماری های تنفسی (APRD)، مرکز تحقیقات فناوری های محیطی (ETRC)، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، جمهوری اسلامی ایران

۴- گروه ایمنونولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، جمهوری اسلامی ایران

۵- مهندس محیط زیست، دانشکده مهندسی علوم آب، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، جمهوری اسلامی ایران

۶- مرکز تحقیقات درد، واحد تحقیقات و توسعه بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، جمهوری اسلامی ایران

۷- بنیاد ملی علوم ایران (INSF)، معاونت علمی ریاست جمهوری، جمهوری اسلامی ایران

سمیه حاجی پور: hajipour.s1984@gmail.com

### چکیده

هدف: قرار گرفتن افراد عادی در معرض طوفان گرد و غبار (DS) با دوزهای مختلف ذرات گرد و غبار (PM) در هوای محیط باعث اختلال حافظه و حرکت، رفتارهای شبه اضطرابی و افسردگی می‌شود. این مطالعه به منظور بررسی اثر مواجهه مزمن با DS همراه با استنشاق PM محیط در یک محفظه ویژه طراحی شده، بر شناخت، اضطراب، افسردگی، رفتارهای حرکتی، سایتوکاین‌های التهابی بافت مغز و شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در موش‌های آزمایشگاهی بالغ سالم انجام شد. مواد و روش‌ها: موش‌های آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار (۲۵۰-۳۰۰ گرم) به طور تصادفی به ۴ گروه شم (هوای تمیز، حاوی کمترین میزان گرد و غبار ( $PM < 150 \mu g/m^3$ )، DS1 ( $200-500 \mu g/m^3 PM$ )، DS2 ( $500-2000 \mu g/m^3 PM$ ) و DS3 ( $500-2000 \mu g/m^3 PM$ )) تقسیم شدند. موش‌ها در ۴ روز اول هر هفته به طور متوالی در معرض هوای پاک یا گرد و غبار با غلظت‌های مختلف PM در محفظه DS قرار گرفتند.

یافته‌ها: قرار گرفتن مزمن در معرض طوفان گرد و غبار PM باعث اختلال در حافظه اجتنابی و حرکت، افزایش رفتارهای شبه اضطرابی و افسردگی شد. این اختلالات در راستای افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی در بافت مغز و کاهش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های کنونی نشان داد که در معرض قرار گرفتن PM محیطی ناشی از DS، با افزایش پاسخ‌های التهابی عصبی و سرکوب شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در مغز باعث اختلال در رفتارهای شناختی، شبه اضطرابی، افسردگی و حرکتی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: طوفان گرد و غبار، شناخت، حرکت، اضطراب، افسردگی، التهاب، شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی



# Exposure of healthy adult male rats to dust storm impairs cognition, Anxiety, locomotion and depression-like behaviors by stimulation of brain neuroinflammation and oxidative stress

Somayeh Hajipour<sup>1</sup>, Yaghoob farbood<sup>1,2</sup>, Seyed Esmaeil Khoshnam<sup>1</sup>, Gholamreza Goudarzi<sup>3</sup>, Mohammad Rashno<sup>4</sup>, Heidar Maleki<sup>3,5</sup>, Nima Bakhtiari<sup>6</sup>, Behjat Sarkaki<sup>1</sup>, Alireza Sarkaki<sup>1,2,7</sup>

1- Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Islamic Republic of Iran

2- Department of Physiology, Medicine Faculty, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Islamic Republic of Iran

3- Air Pollution and Respiratory Diseases Research Center (APRD), Environmental Technologies Research Center (ETRC), Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Islamic Republic of Iran

4- Department of Immunology, Medicine Faculty, Cellular and Molecular Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Islamic Republic of Iran

5- Environmental Engineer, Faculty of Water Sciences Engineering, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Islamic Republic of Iran

6- Pain Research Center, Imam Khomeiny Hospital Research and Development Unit, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Islamic Republic of Iran

7- Iran National Science Foundation (INSF), Science Deputy of Presidency, Islamic Republic of Iran

Somayeh Hajipour: hajipour.s1984@gmail.com

**Introduction:** Exposure of normal subjects to dust storm (DS) with different doses of ambient air-borne dusty particulate matter (PM) causes memory and locomotion impairment, anxiety and depression-like behaviors. This study was designed to investigate the effect of sub-chronic exposure to DS with inhalation of ambient PM in a designed special chamber on cognition, anxiety, depression, locomotion behaviors, brain tissue inflammatory cytokines and antioxidant indices in healthy adult rats.

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats (250-300 g) were divided randomly into the 4 groups: Sham: (clean air, contains the least dusty PM < 150 µg/m<sup>3</sup>), DS1: (200-500 µg/m<sup>3</sup> PM), DS2: (500-2000 µg/m<sup>3</sup> PM) and DS3: (2000- 8000 µg/m<sup>3</sup> PM). Rats were exposed to the clean air or different sizes and concentrations of PM in DS during the first 4 consecutive days of each week in an experimental actual-ambient dust exposure chamber.

**Results:** Sub-chronic exposing to dust storm PM impaired avoidance memory and locomotion, increased anxiety and depression like behaviors. These disturbances were in line with increased levels of inflammatory cytokines in brain tissue and suppressing the antioxidant indexes.

**Conclusion:** Current findings indicated that exposure to ambient PM due to DS caused cognitive, anxiety, depression-like and locomotion behaviors impairment by increasing the neuroinflammatory responses and suppressing the antioxidant indexes in the brain.

**Keywords:** Dust storm PM, Cognition, Locomotion, Anxiety, Depression, Inflammation, Antioxidant indexes





## اثر استرس پری‌ناتال بر پروفایل لیپیدی و التهاب هیپوکامپ و القای رفتارهای اضطرابی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ

حمیرا زردوز<sup>۲</sup>(Ph.D)، فرزانه اسکندری<sup>۱</sup>(Ph.D)، مینا سلیمی<sup>۲\*</sup>(PHD)

۱- مرکز تحقیقات طب سنتی و آب درمانی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

مینا سلیمی: mina.salimi22@gmail.com

### چکیده

هدف: رویدادهای استرس‌زا در دوره پری‌ناتال می‌تواند باعث اختلالات اضطرابی در زندگی بعدی شود. چندین مطالعه ارتباط بین افزایش گلوکوکورتیکوئیدهای مادر و مشکلات بعدی در بزرگ‌سالی را نشان داده‌اند. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی اثر استرس در دوران بارداری و/یا شیردهی بر پروفایل لیپیدی و التهاب هیپوکامپ و همچنین ارتباط آن با رفتار شبه‌اضطرابی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر جوان انجام شد.

مواد و روش‌ها: فرزندان (موش بزرگ آزمایشگاهی نر و بیستار) بر اساس مواجهه مادرانشان با استرس متغیر در دوران بارداری و/یا شیردهی به ۴ گروه شامل گروه کنترل و استرس تقسیم شدند. استرس متغیر از روز اول بارداری تا زمان زایمان و/یا در طول دوره شیردهی اعمال شد. موش‌های بالغ (PND60) برای رفتار شبه‌اضطرابی با استفاده از ماز بعلاوه مرتفع (EPM) مورد آزمایش قرار گرفتند. یک روز پس از آزمایش EPM، حیوانات در حالت ناشتا (۱۶ ساعت) سر بریده شدند و خون آن‌ها برای تعیین سطح کورتیکوسترون پلازما و بافت هیپوکامپ برای تعیین سطح IL-1 $\beta$ ، تری‌گلیسیرید، LDL و HDL برداشته شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که سطح کورتیکوسترون پلازما در گروه استرس بارداری و/یا شیردهی نسبت به گروه کنترل افزایش یافت، از سوی دیگر سطوح هیپوکامپ IL-1 $\beta$ ، تری‌گلیسیرید و سطح LDL به‌طور معنی‌داری افزایش یافته اما سطح HDL کاهش یافت. علاوه بر این، رفتارهای مرتبط با اضطراب در گروه استرس بارداری و شیردهی بیشتر از گروه کنترل بود.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر بر اهمیت استرس پری‌ناتال که می‌تواند فرزندان را مستعد رفتارهای اضطرابی کند، تأکید می‌کند. در این راستا، قرار گرفتن طولانی‌مدت با سطح بالای کورتیکوسترون در طول دوره بحرانی رشد ممکن است برنامه‌ریزی پروفایل لیپیدی و التهاب را در فرزندان تغییر دهد که به نوبه خود باعث بروز رفتارهای اضطرابی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ شود.

واژه‌های کلیدی: استرس، پروفایل لیپیدی، التهاب، اضطراب



# Perinatal stress effect on lipid profiles and inflammation of the hippocampus and induction of anxiety-like behavior in young adult rats

Mina Salimi<sup>1,2\*</sup> (Ph.D), Farzaneh Eskandari<sup>2</sup> (Ph.D), Homeira Zardooz<sup>2</sup> (Ph.D)

1- Traditional Medicine and Hydrotherapy Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2- Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mina Salimi: mina.salimi22@gmail.com

**Introduction:** Stressful events in perinatal period can cause anxiety disorders later in life. Several studies have shown a direct link between elevated maternal glucocorticoids and later problems in adulthood. Therefore, this study aimed to investigate the effect of stress exposure during pregnancy and/or lactation on lipid profiles and inflammation of the hippocampus as well as their relationship with anxiety-like behavior in young adult male rats.

**Methods and Materials:** the offspring (male Wistar rat) were divided into 4 groups including control and stress groups, based on their mothers' exposure to variable stress during Pregnancy and/or Lactation periods. Variable stress was applied from the first gestational day until delivery and/or throughout lactation period. The young adult rats (at postnatal day (PND60) were tested for anxiety-like behavior, using elevated plus maze (EPM). One day after the EPM test, the animals were decapitated, in fasting state (16 h), their blood were collected to determine plasma corticosterone levels. In addition hippocampus tissue was removed for determining IL-1 $\beta$ , triglyceride, LDL, and HDL levels.

**Results:** The results of this study showed that, Plasma corticosterone levels increased in the pregnancy and/or lactation stress group compared to the control group, On the other hand, hippocampus levels of IL-1 $\beta$ , Triglyceride and LDL level significantly increased but HDL level decreased in pregnancy and/or lactation stress groups compared to the control group. Moreover, anxiety- related behavior was higher in the pregnancy/and lactation stress group than the control group.

**Conclusions:** The present study emphasizes the importance of perinatal stress which can prone the offspring to anxiety-like behavior. In this regard, the long-term exposure to elevated level of corticosterone, during critical developmental period may change the programming of lipid profile and inflammation in offspring, which in turn, may cause the incidence of anxiety-like behavior in young adult male rats.

**Keywords:** Stress, Lipid profile, Inflammation, Anxiety



## مقایسه بین اریتروپویتین تجویز شده به صورت مرکزی و سیستمیک بر حفاظت کلیه در مدل شوک هموراژیک با حجم ثابت در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

مینا رنجبران<sup>۱</sup> (دکتری)، مهری کدخدایی<sup>۱</sup> (دکتری)، مریم عادل پور<sup>۲</sup> (دکتری)، لیلا حافظ<sup>۱</sup> (دکتری)، کیوان لریان<sup>۳</sup> (دکتری)، بهجت سیفی (دکتری)، مهدی حاجی آقایی<sup>۱\*</sup> (دکتری)

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳- مرکز تحقیقات و بالینی ناباروری، پژوهشکده علوم تولید مثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

مهدی حاجی آقایی: mahdihajiaqaei@gmail.com

### چکیده

هدف: در این مطالعه مقایسه‌ای بین اریتروپویتین تجویز شده به صورت مرکزی و سیستمیک (EPO) بر محافظت از کلیه، در هنگام شوک هموراژیک (HS) در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر انجام شد. مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر به چهار گروه آزمایشی تقسیم شدند. (۱) شم: یک کانول راهنما در بطن جانبی چپ و سایر کانول‌ها در شریان و ورید فمورال چپ قرار داده شد. (۲) HS: جراحی استریوتاکسیک برای قرار دادن یک کانول در بطن جانبی چپ انجام شد و پس از دوره ریکاوری ۷ روزه، شوک هموراژیک و احیاء صورت پذیرفت. (۳) EPO سیستمیک: روش مشابه گروه HS بود با این تفاوت که حیوانات ۳۰۰ IU/kg اریتروپویتین را بلافاصله قبل از احیاء در ورید فمورال دریافت کردند. (۴) EPO-central: حیوانات قبل از احیاء با اریتروپویتین (۲IU/rat) تزریقی در بطن جانبی چپ، درمان شدند. اشباع اکسیژن شریانی (SaO<sub>2</sub>) در طول آزمایش اندازه‌گیری شد. نمونه‌های ادرار و بافت کلیه برای ارزیابی شاخص‌های ex-vivo ذخیره شدند. یافته‌ها: اریتروپویتین (به صورت سیستمی/مرکزی) به طور قابل توجهی پارامترهای SaO<sub>2</sub>، عملکردی و استرس اکسیداتیو کلیه را بهبود بخشید و بیان mRNA مربوط به التهاب کلیه (TNF- $\alpha$  و IL-6) را در مقایسه با گروه HS کاهش داد. گروه‌های تحت درمان با EPO کاهش در شکل فعال سطح پروتئین کاسپاز-۳ و افزایش فعالیت اتوفاژی را در مقایسه با گروه HS نشان دادند. نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه دوز مؤثر EPO سیستمیک (۳۰۰ IU/kg) تقریباً ۵۰ برابر بیشتر از تجویز مرکزی (۲IU/rat) بود، EPO تجویز مرکزی با پیامدهای سودمندتری نسبت به روش سیستمیک همراه بود. EPO احتمالاً به عنوان یک تعدیل‌کننده عصبی یا واسطه عصبی در محافظت مرکزی از اندام‌ها از جمله کلیه‌ها عمل می‌کند.

واژه‌های کلیدی: اریتروپویتین، شوک هموراژیک، التهاب، انفوزیون داخل بطن مغزی، تکنیک استریوتاکسیک



## A comparison between centrally and systemically administered erythropoietin on kidney protection in a model of fixed-volume hemorrhagic shock in male rats

Mina Ranjbaran<sup>1</sup> (Ph.D), Mehri Kadkhodaei<sup>1</sup> (Ph.D), Maryam Adelipour<sup>2</sup> (Ph.D), Leila Hafazeh<sup>1</sup> (Ph.D), Keivan Lorian<sup>3</sup> (Ph.D), Behjat Seifi<sup>1</sup> (Ph.D), Mahdi Hajiaqaei<sup>1\*</sup> (Ph.D)

1- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Research and clinical center for infertility, Yazd Rreproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Mahdi Hajiaqaei: mahdihajiaqaei@gmail.com

**Introduction:** In this study, a comparison between centrally and systemically administered erythropoietin (EPO) was performed on nephroprotection during hemorrhagic shock (HS) in male rats.

**Methods and Materials:** Male rats were allocated into four experimental groups. (1) Sham; a guide cannula was inserted into the left lateral ventricle and other cannulas were placed into the left femoral artery and vein. (2) HS; stereotaxic surgery was done to insert a cannula in the left lateral ventricle and after a 7-day recovery; hemorrhagic shock and resuscitation were performed. (3) EPO-systemic; the procedure was the same as the HS group except that animals received 300 IU/kg erythropoietin into the femoral vein immediately before resuscitation. (4) EPO-central; animals was treated with erythropoietin (2 IU/rat) into the left lateral ventricle before resuscitation. Arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) was measured during experiments. Urine and renal tissue samples were stored for ex-vivo indices assessments.

**Results:** Erythropoietin (systemically/centrally administered) significantly improved SaO<sub>2</sub>, renal functional and oxidative stress parameters and decreased renal inflammatory (TNF- $\alpha$  and IL-6) mRNA expression compared to the HS group. EPO-treated groups showed a decrease in active form of caspase-3 protein level and an increase in autophagy activity in comparison with the HS group.

**Conclusion:** Considering the fact that the effective dose of systemic EPO (300 IU/kg) was roughly 50 times higher than that of central administration (2 IU/rat), centrally administered EPO was accompanied by more advantageous consequences than systemic way. EPO is likely to act as a neuro-modulator or neuro-mediator in the central protection of organs including the kidneys.

**Keywords:** Erythropoietin, Hemorrhagic shock, Inflammation, Intracerebroventricular infusion, Stereotaxic technique



## سیستم‌های هوشمند توزیع دارو: یک مطالعه مروری

مژگان فرزین<sup>۱</sup>، مسلم طاهری سودجانی<sup>۲</sup>، سید محمد طباطبائی<sup>۳،۴\*</sup>

۱- مرکز فناوری اطلاعات و ارتباطات (فاوا)، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲- مرکز مدلسازی داده، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۳- گروه انفورماتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا(ع)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سید محمد طباطبائی: moh.tabaa@gmail.com

### چکیده

هدف: امروزه در تمام سطوح مدیریت دارو از هوش مصنوعی بهره برده می‌شود. هوش مصنوعی به بیان ساده، علم به‌کارگیری فناوری‌های پیشرفته برای ایجاد نوعی هوشمندی در ماشین‌ها می‌باشد. هوش مصنوعی فرصت‌های متعددی را برای بهینه‌سازی خدمات دارویی در محیط‌های مختلف ارائه می‌کند که یکی از آن‌ها، امور مربوط به توزیع دارو در بیمارستان‌ها می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی مطالعات مربوط به سیستم‌های هوشمند توزیع دارو می‌باشد.

روش جستجو: مطالعه حاضر یک مطالعه مروری است که در آن، پژوهش‌های مرتبط با استفاده از هوش مصنوعی در زمینه توزیع دارو بررسی شده است. برای انجام این مطالعه، مقالاتی که بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۳ در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Direct Science، IEEE و GoogleScholar منتشر شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. در ابتدا ۳۵۲ مقاله پیدا شد که ۵۶ مورد با هدف مطالعه مطابقت داشتند و ۲۱ مقاله مورد بررسی نهایی قرار گرفتند.

یافته‌ها: مطالعات مختلف نشان دادند که سیستم‌های توزیع دارو به ۳ دسته مرکزی، غیرمرکزی و ترکیبی تقسیم می‌شوند و روش‌های مختلفی برای توزیع هوشمند داروها وجود دارند که عبارتند از بسته‌بندی ترکیبی داروها توسط ماشین (n=۳)، کابین‌های هوشمند توزیع اتوماتیک (n=۹)، روبات‌های هوشمند انتقال و توزیع دارو (n=۷) و هم‌چنین ریل‌های انتقال دارو (n=۲).

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که سیستم‌های هوشمند توزیع دارو می‌توانند سبب بهبود امنیت دارو و کیفیت ارائه خدمات مراقبتی از طریق کاهش خطاهای دارویی شوند. به‌طور کلی چنین سیستمی می‌تواند در مراحل انتخاب و برداشت دارو، آماده‌سازی و مدیریت داروها در بیمارستان مفید باشد. هم‌چنین استفاده از چنین سیستم‌هایی می‌تواند منجر به کاهش بار کاری کادر درمان خصوصاً پرستاران و داروسازان، کاهش زمان انتظار و مدیریت بهتر منابع دارویی شود.

واژه‌های کلیدی: سیستم توزیع دارو، هوش مصنوعی، هوشمند



## Intelligent drug dispensing systems: A Review

Mojgan Farzin<sup>1</sup>, Moslem Taheri Soodejani<sup>2</sup>, Seyyed Mohammad Tabatabaei<sup>3,4\*</sup>

1- Information and Communication Technology (ICT) Center, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2- Center for Healthcare Data Modeling, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

3- Department of Medical Informatics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Clinical Research Development Unit, Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Seyyed Mohammad Tabatabaei: moh.tabaei@gmail.com

**Introduction:** Nowadays, artificial intelligence is used at all levels of drug management. Simply put, artificial intelligence is the science of using advanced technologies to create a kind of intelligence in machines. Artificial intelligence offers many opportunities to optimize drug-related services, one of which is related to drug dispensing in hospitals. The purpose of this study is to review studies related to intelligent drug dispensing systems.

**Search Method:** The present study is a review study in which research related to the use of artificial intelligence in the field of drug dispensing, has been reviewed. To conduct this study, articles published between 2010 and 2023 in Scopus, PubMed, Science Direct, IEEE, and Google Scholar databases were reviewed. Initially, 352 articles were found, 56 of which corresponded to the purpose of the study, and 21 articles were subjected to final review.

**Results:** Different studies showed that drug distribution systems are divided into 3 categories central, decentralized, and combined. Also, it was provided that there are different methods for intelligent drug dispensing, which include adherence packaging of drugs by machine (n=3), cabins intelligent automatic dispensing (n=9), intelligent robots for drug transfer and dispensing (n=7) as well as drug transfer rails (n=2).

**Conclusion:** The results of this study showed that intelligent drug dispensing systems can improve drug safety and the quality of care services by reducing medication errors. In general, it can be useful in the stages of pickup, preparation, and management of drugs in the hospital. Also, using such systems can lead to reducing the workload of the healthcare providers, especially nurses and pharmacists, reducing waiting time and better management of pharmaceutical resources.

**Keywords:** Drug Dispensing System, Artificial Intelligence, Intelligent



## کاربرد هوش مصنوعی در ارزیابی خصوصیات تحرک و سرعت اسپرم انجماد-ذوب

مهدی خدایی مطلق<sup>۱</sup>، مهدی مختاری<sup>۲\*</sup>

۱- استاد، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و محیط زیست، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی دام، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و محیط زیست، دانشگاه اراک، اراک، ایران

مهدی مختاری: mahdi.mokhtari85@gmail.com

### چکیده

هدف: ذخیره انجمادی اسپرم‌ها در یک وضعیت دمایی باعث ایجاد وقفه‌ی موقت در فعالیت‌های حیاتی آن‌ها می‌شود. استرس اکسیداتیو یک عامل مهم در عملکرد ضعیف اسپرم است که باعث تغییرات مورفولوژیکی و آسیب اکسیداتیو می‌شود. پژوهش‌های مختلف نشان داده‌اند آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند تا حدودی از آسیب‌های اکسیداتیو طی انجماد بکاهند. در واقع آنتی‌اکسیدان‌ها باعث کاهش، حذف و غیرفعالسازی رادیکال‌های آزاد می‌شوند. هدف از مطالعه حاضر بررسی کاربرد هوش مصنوعی در ارزیابی خصوصیات تحرک و سرعت اسپرم انجماد-ذوب بود.

روش جستجو: در این مقاله از مطالعات مربوط به استفاده از هوش مصنوعی در ارزیابی اسپرم منجمد استفاده شد. یافته‌ها: هوش مصنوعی (AI) به‌طور فزاینده‌ای در بسیاری از زمینه‌های بیولوژی، برای ادغام دانش و علوم کامپیوتر از طریق الگوریتم‌های یادگیری ماشین استفاده شده است. هوش مصنوعی با سیستم‌های آنالیز کامپیوتری مایع منی (CASA) که در حال حاضر استفاده می‌شود و طیف گسترده‌ای از کاربردهای ممکن مبتنی بر هوش مصنوعی در ارزیابی کیفیت مایع منی و باروری اسپرم مورد استفاده قرار گرفته است. در حال حاضر از رویکردهای یادگیری ماشینی که از ضبط ویدئویی نمونه‌های مایع منی (مایع منی حاوی اسپرم) برای تشخیص تحرک اسپرم‌ها استفاده می‌کنند، استفاده می‌شود که می‌تواند به متخصصان در کارشان کمک کند. تحرک یعنی رعایت سرعت و نحوه حرکت اسپرم‌ها، یعنی این‌که در مسیر مستقیم یا دایره‌ای حرکت کنند. CASA برای بسیاری از گونه‌های دامی (گاو و گوسفند) به‌خوبی کار می‌کند ارزیابی مورفولوژی به‌ویژه توسط سیستم‌های تجاری CASA دشوار است، زیرا تجزیه و تحلیل دقیق فقط برای سر اسپرم امکان‌پذیر است به خصوص برای تحرک، سیستم‌های CASA تجزیه و تحلیل خود را بر اساس محاسبه آمارهای سینماتیکی مختلف در مورد هر مسیر اسپرم و سپس استفاده از آن‌ها برای تعیین تحرک پیشرونده و غیر پیشرونده بر اساس قوانین و آستانه‌های مورد توافق انجام می‌دهند. محققین یک چارچوب یادگیری ماشینی برای پیش‌بینی تحرک اسپرم گاو نر با استفاده از طبقه‌بندی‌کننده ماشین بردار پشتیبان (SVM) همراه با سه پارامتر CASA پیشنهاد کرده‌اند: سرعت منحنی، سرعت خط مستقیم و خطی. محققین اثربخشی رویکرد خود را نشان داده‌اند و نشان داده‌اند که روش آن‌ها می‌تواند برای بررسی اسپرم انسان مورد استفاده قرار گیرد. اخیراً شبکه‌های عصبی کانولوشنال منطقه‌ای (RCNNs) را برای ارزیابی تحرک سر اسپرم در ویدئوهای منی انسان استفاده کرده‌اند. نتیجه‌گیری: به‌طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از هوش مصنوعی در ارزیابی تحرک اسپرم می‌تواند بسیار مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: هوش مصنوعی، اسپرم و باروری





# The use of artificial intelligence in evaluating the motility and speed characteristics of freeze-thaw sperm

Mahdi Khodaei-Motlagh<sup>1</sup>, Mahdi Mokhtari<sup>2\*</sup>

1- Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture and Environment, Arak University, Arak, Iran

2- Master's student in Animal Physiology, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture and Environment, Arak University, Arak, Iran

Mahdi Mokhtari: mahdi.mokhtari85@gmail.com

**Introduction:** The frozen storage of sperm in a temperature condition causes a temporary interruption in their vital activities oxidative stress is an important factor in poor sperm function that causes morphological changes and oxidative damage. Various studies have shown that antioxidants can reduce oxidative damage during freezing. In fact, antioxidants reduce, eliminate, and inactivate free radicals. The purpose of this study was to investigate the use of artificial intelligence in evaluating the directional and speed characteristics of freeze-thaw sperm.

**Search Method:** In this article, studies related to the use of artificial intelligence in the evaluation of frozen sperm were used.

**Results:** Artificial intelligence (AI) has been progressively used in the many fields of biology, integrating knowledge and computer science through machine learning algorithms. AI with computerized semen analysis systems already in use and a broad spectrum of possible AI-based applications in evaluation to predict semen quality and fertility of sperm. In this respect, machine learning approaches that use video recordings of semen (the seminal fluid that contains the sperm) samples to detect the morphology and motility of the included spermatozoa could assist scientists in their work. Motility means observing the speed and way of movement of sperm, i.e., if they travel on a straight path or in a circle. CASA works well for many animal (cow and sheep) species. Morphology is especially hard to assess by commercial CASA systems, as accurate analysis is only possible for sperm heads. Especially for motility, the CASA systems base their analysis on computing various kinematic statistics about each sperm track and then using those for determining progressive and non-progressive motility based on agreed-upon rules and thresholds. Researchers have proposed a machine learning framework for the prediction of bull sperm motility using a Support Vector Machine (SVM) classifier combined with three CASA parameters: curvilinear velocity, straight-line velocity, and linearity. The authors have demonstrated the efficacy of their approach and indicated that their method could be utilized for examining human sperm. Recently, have applied region-used convolutional neural networks (RCNNs) to evaluate sperm head motility in human semen videos.

**Conclusion:** In general, it can be concluded that the use of artificial intelligence in evaluating sperm motility can be very useful.

**Keywords:** Artificial intelligence, Sperm and Fertility





## اثر مواجهه قبل از تولد با مورفین بر خواص الکتروفیزیولوژیک نوروهای قشر پیش‌پیشانی میانی در موش بزرگ آزمایشگاهی

الهام علانی<sup>۱\*</sup>، حسین عزیزی<sup>۱</sup>، سعید سمنایان<sup>۱</sup>، امیر شجاعی<sup>۱</sup>  
۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

الهام علانی: elham.22445@gmail.com

### چکیده

هدف: مطالعات متعددی در مورد استفاده بالینی و سوء‌مصرف اوپیوئیدها در دوره بارداری گزارش شده است که نشان می‌دهد اوپیوئیدها می‌توانند در بارداری از جفت عبور کنند. تحقیقات قبلی نشان داده است که مواجهه با مورفین قبل از تولد می‌تواند منجر به پیامدهای منفی در عملکرد شناختی فرزندان شود. اعتقاد بر این است که قشر پیش‌پیشانی میانی، با بازیابی اطلاعات از نواحی مختلف قشری و زیرقشری و هدایت این اطلاعات به روز شده به سمت ساختارهای خروجی، نقش اساسی در فرآیندهای شناختی، انگیزه و احساسات دارد. اختلالات در قشر پیش‌پیشانی میانی، در طیف وسیعی از اختلالات روانی و عصبی از جمله اعتیاد مشاهده شده است. با توجه به این یافته‌ها، این مطالعه به دنبال بررسی خواص الکتروفیزیولوژیک نوروهای قشر پیش‌پیشانی میانی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی است که قبل از تولد در معرض مورفین قرار گرفته‌اند.

مواد و روش‌ها: برای بررسی اثر مواجهه مورفین قبل از تولد بر فعالیت نورونی قشر پیش‌پیشانی میانی، موش‌های بارداری دوبار در روز، مورفین یا نرمال سالین در روزهای بارداری ۱۱ تا ۱۸ دریافت کردند. سپس، برای ارزیابی خواص الکتروفیزیولوژیکی نوروهای هرمی قشر پیش‌پیشانی میانی در زاده‌های نر، ثبت داخل سلولی پچ کلمپ انجام شد.

یافته‌ها: نتایج ثبت الکتروفیزیولوژیک نوروهای قشر پیش‌پیشانی میانی در زاده‌هایی که قبل از تولد در معرض مورفین قرار گرفتند، چندین تفاوت معنی‌دار را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. به‌طور خاص، پتانسیل غشای استراحت به سمت ولتاژهای کمتر منفی شیف‌ت کرده و مقاومت داخلی و مدت زمان پتانسیل‌های عمل به‌طور قابل توجهی افزایش یافتند. به‌علاوه، مواجهه قبل از تولد با مورفین مقاومت داخلی را افزایش و شیب فاز صعودی، دامنه پتانسیل عمل و دامنه هایپرپلاریزاسیون متعاقب را کاهش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: در این راستا، قرار گرفتن در معرض مورفین قبل از تولد می‌تواند منجر به تغییراتی در خواص الکتروفیزیولوژیک نوروها در قشر پیش‌پیشانی میانی شود. به‌طور خاص، این تغییرات نشان‌دهنده افزایش تحریک‌پذیری این نوروها است که می‌تواند پیامدهای قابل توجهی بر عملکرد مغز داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: مواجهه قبل از تولد، مورفین، تحریک‌پذیری، قشر پیش‌پیشانی میانی



# The effects of prenatal morphine exposure on electrophysiological properties of rat's medial prefrontal cortex neurons

Elham Alaei<sup>1\*</sup>, Hossein Azizi<sup>1</sup>, Saeed Semnani<sup>1</sup>, Amir Shojaei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Elham Alaei: elham.22445@gmail.com

**Introduction:** Numerous studies have reported on the clinical use and abuse of opioids during pregnancy, revealing that opioids can cross the placenta during gestation. Previous research has demonstrated that exposure to morphine during prenatal development can result in negative outcomes in offspring cognitive function. The medial prefrontal cortex (mPFC) plays a fundamental role in cognitive processes, motivation, and emotion by integrating information from various cortical and subcortical areas and directing this updated information towards output structures. Dysfunctions in the mPFC have been observed in a range of psychiatric and neurological disorders, including addiction. In light of these findings, this study seeks to explore the electrophysiological properties of mPFC neurons in rat offspring who were prenatally exposed to morphine.

**Methods and Materials:** To investigate the effects of prenatal morphine exposure on mPFC neuronal activity, pregnant rats were administered either morphine or saline twice a day from gestational days 11 to 18. Whole-cell patch-clamp recordings were conducted to assess the electrophysiological properties of mPFC pyramidal neurons in male offspring.

**Results:** The results of the electrophysiological recording of mPFC neurons in offspring prenatally exposed to morphine demonstrated several significant differences compared to the control group. Specifically, the resting membrane potential (RMP) was shifted towards less negative voltages, and input resistance and duration of the action potentials were significantly increased. In addition, prenatal exposure to morphine increases input resistance and decreases rise slope, amplitude, and afterhyperpolarization amplitude of action potential.

**Conclusion:** In this regard, prenatal exposure to morphine can lead to changes in the electrophysiological properties of neurons in the mPFC. Specifically, these changes indicate an increase in the excitability of these neurons, which could have significant implications for brain function.

**Keywords:** In utero exposure, Morphine, Excitability, medial prefrontal cortex



## اثر کورستین بر بیان RNAهای حلقوی circPAN3، circRalgapa1 و circSLC8a1 در قلب موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به سکتة قلبی

محمد مجتبی فرازی<sup>۱\*</sup>، فرزانه رستم زاده<sup>۲</sup>، سعیده جعفری نژاد فرسنگی<sup>۳</sup>، صدیقه غربی<sup>۱</sup>

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم پایه و بالینی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تحقیقات قلب و عروق، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

محمد مجتبی فرازی: mojtabafarazi1996@gmail.com

### چکیده

هدف: در سال‌های اخیر اثرات محافظتی و بهبود دهنده کورستین به‌عنوان عضوی از خانواده فلاونوئیدها بر عملکرد قلب در بیماری‌های قلبی و عروقی (CVDs) از جمله سکتة قلبی (MI) به اثبات رسیده است. با این حال مکانیسم‌های مولکولی درگیر همچنان در حال بررسی است. از طرفی مشخص شده است RNAهای حلقوی به‌عنوان گروه جدیدی از RNAهای غیر کدکننده که در تنظیم بیان ژن‌ها دخالت دارند، در پاتوژنز و پیشرفت CVDs و MI نقش دارند. در این طرح به بررسی ارتباط الگوی بیان سه RNA حلقوی circRalgapa1، circSLC8a1 و circPAN3 و اثرات بهبود دهنده کورستین در قلب موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به MI پرداخته‌ایم.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر به سه گروه: کنترل (شم)، MI دو هفته‌ای و MI همراه با تیمار کورستین (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، تزریق درون‌صفاقی، یک روز در میان، به مدت دو هفته) تقسیم شدند. القای MI به روش بستن شریان کرونری نزولی قدامی چپ (LAD) انجام شد و بافت قلب دو هفته بعد از القای MI تحت بیهوشی کامل، بعد از بررسی شاخص‌های عملکرد قلب برداشته شد. بیان ژن‌ها به روش Real-time PCR انجام شد.

یافته‌ها: بیان circRalgapa1 و circSLC8a1 در بافت قلب گروه MI دو هفته‌ای و یک روزه به‌صورت معنی‌دار کاهش ( $P < 0.05$ ) و بیان circPAN3 به‌صورت معنی‌دار ( $P < 0.05$ ) افزایش از خود نشان داد. از طرفی تنها بیان circPAN3 به دنبال تیمار کورستین تغییر معنی‌دار ( $P < 0.05$ ) از خود نشان داد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به‌دست آمده می‌توان دریافت که ترکیب گیاهی کورستین در راستای عملکرد خود در قلب، هیچ تاثیری بر بیان RNAهای حلقوی circRalgapa1 و circSLC8a1 ندارد ولی باعث کاهش بیان RNA حلقوی circPAN3 می‌شود. با این حال لازم است مسیر زبردست circPAN3 مشخص شود.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس میوکارد، RNA حلقوی، کورستین، موش بزرگ آزمایشگاهی



# The effects of quercetin on the expression of circular RNAs circPAN3, circRalgapa1, and circSLC8a1 in the hearts of rats with myocardial infarction

Mohammad Mojtaba Farazi (M.Sc)<sup>1\*</sup>, Farzaneh Rostamzadeh (Ph.D)<sup>2</sup>, Saeideh Jafarinejad-Farsangi (Ph.D)<sup>3</sup>, Sedigheh Gharbi (Ph.D)<sup>1</sup>

1- Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

2- Endocrinology and Metabolism Research Centre, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Cardiovascular Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Mohammad Mojtaba Farazi: mojtabafarazi1996@gmail.com

**Introduction:** Quercetin, a member of the flavonoid family, has protective and improving effects on cardiovascular diseases (CVDs), including myocardial infarction (MI). However, the underlying molecular mechanisms are still being investigated. Meanwhile, a new group of non-coding RNAs known as circular RNAs has been found to play a role in the pathogenesis and progression of CVDs and MI. In this study, we examined the expression patterns of three circular RNAs (circRalgapa1, circSLC8a1, and circPAN3) and their relationship with the healing effects of quercetin in rats with MI. Male rats were divided into four groups: a control (sham) group, a one-day MI group, a two-week MI group, and an MI group treated with quercetin (30 mg/kg, intraperitoneal injection, every other day for two weeks). MI was induced by closing the left anterior descending coronary artery (LAD), and heart tissue was collected two weeks later under full anesthesia after checking heart function indicators. Real-time PCR was used to measure gene expression levels.

**Results:** The expression of circRalgapa1 and circSLC8a1 in the heart tissue of the two-week and one-day MI groups decreased significantly ( $P<0.05$ ), while the expression of circPAN3 increased significantly ( $P<0.05$ ). However, only the expression of circPAN3 showed a significant change ( $P<0.05$ ) after quercetin treatment.

**Conclusion:** These results suggest that quercetin may reduce the expression of circular RNA circPAN3, consistent with its function in the heart. Nonetheless, further investigation is needed to fully elucidate the downstream mechanisms of circPAN3.

**Keywords:** myocardial infarction, circular RNA, quercetin, rat



## بررسی بیان ژن‌های TLR7 و NF-κβ در بافت تیموس رت‌های تحت القای داروی سیکلوسپورین A و مصرف مکمل نانوسلنیوم

نفسیه رضوانی (M.Sc)<sup>۱\*</sup>، فاطمه رستم خانی (Ph.D)<sup>۱</sup>، حسین شیروانی (Ph.D)<sup>۲</sup>

۱- گروه زیست شناسی، واحد یادگار امام خمینی (ره)، شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله عج، تهران، ایران

نفسیه رضوانی: rezvani.n256@gmail.com

### چکیده

هدف: امروزه استفاده از فناوری نانو و نانومواد در بسیاری از زمینه‌های زندگی افزایش یافته که از میان سلنیوم عنصر کمیابی است که جهت تکوین طبیعی، رشد، حفظ عملکرد متعادل بدن در غلظت‌های کم مورد نیاز می‌باشد. از این رو توسعه تکنیک‌های جدید جهت افزایش انتقال ترکیبات سلنیوم از طریق افزایش فراهمی زیستی، زیست‌فعالی و آزادسازی کنترل شده آن‌ها بسیار مهم است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی بیان ژن‌های TLR7 و NF-κβ در بافت تیموس رت‌های تحت القای داروی سیکلوسپورین A و مصرف مکمل نانوسلنیوم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۲۴ رت نژاد ویستار به ۳ گروه تقسیم‌بندی شدند و ۲۰۰ میلی‌گرم داروی سیکلوسپورین A در آن‌ها القاء و ۲۵۰ نانومتر از نانو ذرات سلنیوم به موش‌ها به صورت گاواژ و یک روز در میان داده شد. در مرحله بعد پس از سنتز cDNA، میزان بیان ژن‌های TLR7 و NF-κβ با تکنیک RT-PCR سنجیده شد. در نهایت داده‌ها با نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نشان داده شد که سطوح بیان ژن NF-kB پس از القای نانوسلنیوم افزایش معنی‌داری یافت ولی بیان NF-kB در گروهی که سیکلوسپورین A در آن‌ها القاء شد نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت در حالی که میزان بیان TLR7 در گروه سیکلوسپورین A در مقایسه با گروه سیکلوسپورین A+نانوسلنیوم کاهش معنی‌داری یافت.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر، استفاده از مکمل‌های نانو سلنیوم ممکن است اثرات درمانی مفید بر پاسخ سیستم ایمنی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: تیموس، نانو سلنیوم، سیکلوسپورین A، TLR7، NF-kB



# Evaluation of TLR7 and NF- $\kappa$ B gene expression in thymus tissue of rats induced by cyclosporine A and nano selenium supplementation

Nafiseh Rezvani (M.Sc)<sup>\*1</sup>, Fatemeh Rostam Khani (Ph.D)<sup>1</sup>, Hossein Shirvani (Ph.D)<sup>2</sup>

1- Department of Biology, Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre Rey, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Exercise Physiology Research Center, Life Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Nafiseh Rezvani: rezvani.n256@gmail.com

**Introduction:** Today, nanotechnology and nanomaterials play a significant role in different parts of life. Selenium is a rare element needed for natural formation, growth, and maintenance of body balance in small concentrations. Therefore, it is highly important and necessary to adopt new techniques and strategies to raise the mobility of selenium compounds by increasing their bioavailability, bioactivity, and controlled release. The present study aimed to investigate the expression of TLR7 and NF- $\kappa$ B genes in the thymus tissue of rats induced by cyclosporine A and nano selenium supplementation.

**Methods and Materials:** In this study, 24 rats were divided into 3 groups. Then, 200 mg of cyclosporine A drug was induced into them. Afterward, 250 nm of selenium nanoparticles were given to them by gavage. Then cDNA synthesis was done with the kit and the expression changes of TLR7 and NF- $\kappa$ B genes were evaluated by RT-PCR technique. Finally, the data were analyzed using SPSS software.

**Results:** The results of the study indicated a significant increase in NF- $\kappa$ B gene expression levels after nano selenium induction, while the expression of NF- $\kappa$ B in the experimental group which was induced with cyclosporine A was significantly decreased compared to the control group which did not receive the same treatment. Also, a significant decrease in TLR7 gene expression was observed in the cyclosporine A group compared to the nano selenium cyclosporine A group.

**Conclusion:** Based on the results of the present study, the use of nano-selenium supplements might have beneficial therapeutic effects on the response of the immune system.

**Keywords:** Thymus, Nano selenium, Cyclosporine A, TLR7, NF- $\kappa$ B



## گر سنجی، فشار خون بالای وابسته به سن را کاهش می دهد: بازیابی تعادل سیستم رنین - آنژیوتانسین و پروتئین های مرتبط با طول عمر

فیروزه بدره <sup>۱\*</sup>Ph.D، سیاوش جوکار <sup>۲،۳</sup>Ph.D، محمد بدوی <sup>۴</sup>Ph.D، محمد رشنو <sup>۶،۷</sup>Ph.D

۱- دانشکده علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

۲- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تحقیقات قلب و عروق، موسسه علوم فیزیولوژی پایه و بالینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۴- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۵- مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۶- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۷- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

فیروزه بدره: firuze.badre@yahoo.com

### چکیده

هدف: گر سنجی متناوب به عنوان یک مداخله امیدبخش برای بهبود طول عمر و کاهش بیماری های مرتبط با افزایش سن مطرح شده است. این مطالعه با هدف بررسی اثر گر سنجی بر فشارخون، که یک بیماری رایج مرتبط با سن است و تأثیر سن شروع گر سنجی بر سطح پلاسمایی آنژیوتانسین ۲ (Ang II) و بیان گیرنده های آنژیوتانسین ۲ (AT1aR و AT2R) و آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) در قلب و آئورت و بیان پروتئین های ضد پیری کلو، سر توئین ۱ و سر توئین ۳ در موش های نر و بیستار شکل گرفت.

مواد و روش ها: حیوانات در سنین جوانی، میانسالی و پیری به صورت تصادفی تقسیم بندی شدند و به مدت ۳ ماه به طور آزاد (AL)، با گر سنجی یک روز در هفته (FW) و گر سنجی یک روز در میان (EOD) تغذیه شدند.

یافته ها: با افزایش سن، فشار خون بالا، سطح بالای آنژیوتانسین ۲ و عدم تعادل در بیان پروتئین های AT1aR و AT2R در قلب و آئورت مشاهده شد. هر دو رژیم FW و EOD توانست فشارخون، سطح آنژیوتانسین ۲ ( $P < 0/01$ )، و بیان پروتئین AT1aR در قلب ( $P < 0/01$ ) و آئورت ( $P < 0/01$ ) موش های پیر را کاهش دهد و بیان پروتئین AT2R در قلب و آئورت را افزایش دهد. بیان پروتئین ACE2 در قلب نیز در گروه پیر با گر سنجی EOD به طور قابل توجهی افزایش یافت. علاوه بر این، EOD توانست نقص در بیان سر توئین ۱ و کلو، که با پیری همراه هستند را بهبود بخشد و هر دو گر سنجی EOD و FW بیان سر توئین ۳ را در موش های میانسال و پیر افزایش داد.

نتیجه گیری: حیوانات مسن تر به طرز مطلوب تری نسبت به رژیم گر سنجی واکنش نشان می دهند. به ویژه با الگوی EOD، که فاکتورهای متابولیک را تا حدودی از طریق بازیابی سر توئین ۱ و کلو، بهبود می بخشد. نتایج نشان می دهد که بخشی از اثر بهبودی گر سنجی بر سیستم قلبی-عروقی در موش های بزرگ آزمایشگاهی به واسطه ترمیم تعادل سیستم رنین-آنژیوتانسین می باشد.

واژه های کلیدی: گر سنجی متناوب، فشارخون، سیر توئین ها، کلو، سیستم رنین-آنژیوتانسین





# Fasting attenuates age dependent hypertension: Restoration of the renin–angiotensin system balance and longevity proteins

**Firuzeh Badreh** (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Siyavash Joukar (Ph.D)<sup>2,3</sup>, Mohammad Badavi (Ph.D)<sup>4,5</sup>, Mohammad Rashno (Ph.D)<sup>6,7</sup>

1- Behbahan Faculty of Medical Sciences, Behbahan, Iran

2- Department of Physiology and Pharmacology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Science, Kerman, Iran

3- Cardiovascular Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- Department of Physiology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

5- The Persian Gulf Physiology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

6- Cellular and Molecular Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

7- Department of Immunology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Firuzeh Badreh: firuze.badre@yahoo.com

**Introduction:** Intermittent fasting has emerged as a promising intervention to improve healthspan and attenuate age-related diseases. Specifically, this study aims to investigate the impact of fasting on hypertension, which is a common age-related disease, and also investigated the effects of age of beginning fasting on plasma level of angiotensin II (Ang II), and the expression of Ang II receptors (AT1aR and AT2R) and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the heart and aorta, and expression of klotho, sirtuin1 (SIRT1), and sirtuin3 (SIRT3) as antiaging protein in male Wistar rats.

**Methods and Material:** Young, middle-aged, and old animals were randomly divided into three subgroups and fed as ad libitum (AL), AL with fasting 1 day per week (FW), and AL with fasting every other day (EOD), respectively, for 3 months.

**Results:** Aging was associated with high blood pressure, increased levels of Ang II, and imbalances in the expression of AT1aR and AT2R proteins in the heart and aorta. Both EOD and FW feeding were able to decrease blood pressure, Ang II levels ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ), and AT1aR protein expression in the heart ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ) and aorta ( $P < 0.001$ ) of older rats, while increasing AT2R protein expression in the heart and aorta. The expression of ACE2 protein in the heart was also significantly increased with EOD fasting in the old group. Furthermore, EOD feeding was able to recover the defects in the expression of SIRT1 and klotho that occur with aging, and both EOD and FW feeding increased the expression of SIRT3 in middle-aged and old rats.

**Conclusion:** Older animals have a more desirable response to fasting, particularly with EOD fasting, which improves metabolic factors via the recovery of SIRT1 and klotho. The restoration of the renin-angiotensin system balance mediates the recovery effect of fasting on the cardiovascular system in older rats.

**Keywords:** Intermittent fasting, Blood pressure, Sirtuin, Klotho, Renin-angiotensin system





## اثرات متقابل میان مونوکسید کربن و سولفید هیدروژن بر بیان CBS و استرس اکسیداتیو ناشی از بیماری مزمن کلیه در مغز موش بزرگ آزمایشگاهی

زینب حمیدی زاد<sup>۱\*</sup>، مهری کدخدایی<sup>۱</sup>، فرزانه کیانیان<sup>۱</sup>، مینا رنجبران<sup>۱</sup>، بهجت سیفی<sup>۱</sup>  
۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

زینب حمیدی زاد: z.hamidyad@gmail.com

### چکیده

هدف: سمیت عصبی یکی از عوارض شدید بیماری مزمن کلیه (CKD) است. تجمع توکسین‌های اورمی منجر به استرس اکسیداتیو، التهاب و تخریب سد خونی مغزی می‌شود. نشان داده شده است که مونوکسید کربن (CO) و سولفید هیدروژن (H<sub>2</sub>S) دارای خواص ضدالتهابی، آنتی‌آپوپتوز و آنتی‌پرولیفراتیو می‌باشند. هدف از مطالعه حاضر، ارزیابی اثرات محافظتی مولکول آزادکننده CO (CORM3) و مولکول اهداکننده H<sub>2</sub>S (NaHS) بر استرس اکسیداتیو ناشی از CKD در هیپوکمپ و قشر پره‌فرونتال با در نظر گرفتن تعامل CO و H<sub>2</sub>S بر بیان CBS است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۶۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر استفاده شد که به‌طور تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند: (۱) گروه Sham، (۲) گروه ۵/۶ نفرکتومی (CKD)، (۳) گروه CKD+مولکول رهاکننده CO (CORM3)، (۴) گروه CKD+CORM3 (AOAA) و مهارکننده آنزیم CBS (AOAA)، (۵) گروه CKD+مولکول دهنده H<sub>2</sub>S (NaHS)، (۶) گروه CKD+NaHS و مهارکننده آنزیم HO-1 (Znpp). در پایان هفته دوازدهم پس از القای ۵/۶ نفرکتومی، نمونه خون ورید اجوف تحتانی به‌منظور اندازه‌گیری شاخص‌های عملکردی کلیه BUN و کراتینین پلاسما جمع‌آوری شد. جهت بررسی بیان سطح آنزیم CBS هیپوکمپ و بخش مدیال پره‌فرونتال راست در میکروتیوب قرار داده شد. به‌منظور اندازه‌گیری میزان MDA و فعالیت آنزیم SOD، هیپوکمپ و مدیال پره‌فرونتال چپ برداشته و در نیتروژن مایع نگهداری شد. بخش دیگری از بافت هیپوکمپ و مدیال پره‌فرونتال چپ پس از پرفیوژن بافت مغزی، به‌منظور بررسی‌های بافت‌شناسی با فرمالین ۱۰ درصد فیکس شد.

یافته‌ها: درمان با CORM3 و یا NaHS به‌طور قابل توجهی کاهش در مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی را بهبود بخشیده و پراکسیداسیون لیپیدی القاء شده توسط CKD را مهار کرد. علاوه بر این، CORM3 و یا NaHS به‌طور قابل توجهی بیان CBS را که توسط CKD کاهش یافته بود بهبود بخشید. هرچند که اثرات بهبود دهنده CORM3 بر مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی، پراکسیداسیون لیپیدی و بیان CBS توسط AOAA (آنزیم مهار کننده CBS) و کاهش سطح H<sub>2</sub>S مهار شد. هم‌چنین به‌صورت متقابل اثرات بهبود دهنده NaHS بر همه شاخص‌های ذکر شده در بالا توسط Znpp (آنزیم مهار کننده HO-1) و کاهش سطح CO مهار شد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که تشکیل CO و H<sub>2</sub>S به‌طور وابسته به یکدیگر استرس اکسیداتیو ناشی از CKD را بهبود می‌بخشند، که ممکن است از طریق افزایش بیان CBS باشد.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، مونوکسید کربن، سولفید هیدروژن، بیان CBS، بیماری مزمن کلیوی



# Cross-talk between carbon monoxide and hydrogen sulfide on the CBS expression and oxidative stress induced by Chronic Kidney Disease in the brain of rat

Zeinab Hamidizad<sup>1\*</sup>, Mehri Kadkhodaei<sup>1</sup>, Farzaneh Kianian<sup>1</sup>, Mina Ranjbaran<sup>1</sup>, Behjat Seifi<sup>1</sup>  
1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author: maral@yahoo.com

**Introduction:** Neurotoxicity is a severe complication of chronic kidney disease (CKD). Accumulation of uremia leads to oxidative stress, inflammation and destruction of the blood-brain barrier. Carbon monoxide (CO) and hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) have been shown to have anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-proliferative properties. The aims of present study are evaluating the protective effects of CO-releasing molecule (CORM3) and H<sub>2</sub>S donor (NaHS) on oxidative stress induced by CKD in the hippocampus and prefrontal cortex by considering interaction CO and H<sub>2</sub>S on CBS expression.

**Methods and Materials:** Sixty rats were divided into six experimental groups: sham, five-sixth (5/6) nephrectomy (CKD), CKD+H<sub>2</sub>S donor (NaHS), CKD+CO-releasing molecule (CORM3), CKD+NaHS and zinc protoporphyrin IX (Znpp), CKD+CORM3 and amino-oxy acetic acid (AOAA). At the end of the twelfth week after the induction of 5.6 nephrectomy, blood samples from the inferior vena cava were accumulated to measure kidney function indicators, BUN and plasma creatinine. In order to check the level of CBS enzyme expression, the right hippocampus and the medial prefrontal section were placed in a microtube. In order to measure MDA levels and SOD enzyme activity, left hippocampus and medial prefrontal were removed and kept in liquid nitrogen. Another part of left hippocampus and medial prefrontal tissue was fixed with 10% formalin after brain tissue perfusion for histological studies.

**Results:** CORM3 or NaHS significantly compensated deficits in the antioxidant defense mechanisms, suppressed lipid peroxidation that induced by CKD. In addition, CORM3 or NaHS significantly improved CBS expression which were reduced by CKD. However, improving effects of CORM3 on antioxidant defense mechanisms, lipid peroxidation and CBS expression were prevented by AOAA and as well as reciprocally improving effects of NaHS all indices were prevented by Znpp.

**Conclusions:** this study demonstrated that formation of CO and H<sub>2</sub>S were interdependently improved CKD-induced oxidative stress, which may be through increased expression of CBS.

**Keywords:** Oxidative stress, Carbon monoxide, Hydrogen sulfide, expression of CBS, Chronic kidney disease



## بهبود عملکرد قلب موش بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به سکته قلبی با درمان همزمان لیزات پلاکت انسانی و سلول‌های بنیادی مزانشیمال تیمار شده با لیزات پلاکتی

حمید نجفی پور<sup>۱</sup> (Ph.D)، فرزانه رستم زاده<sup>۲</sup> (Ph.D)، سعیده جعفری نژاد<sup>۳</sup> (Ph.D)، زهرا باقری حسین آبادی<sup>۴</sup> (Ph.D)، الهام جعفری<sup>۵</sup> (M.D)

۱- مرکز تحقیقات قلب و عروق، پژوهشکده علوم فیزیولوژی بالینی و پایه، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم فیزیولوژی بالینی و پایه، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۴- گروه آموزشی بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۵- مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلولهای بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

فرزانه رستم زاده: far\_rostamzadeh@yahoo.com

### چکیده

**هدف:** یافته‌های علمی نشان دهنده تأثیرات مثبت سلول‌های بنیادی بر سکته قلبی (MI) است، اما اثر آن در حد متوسط است. در این مطالعه اثرات لیزات پلاکت انسانی (hPL)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (PMSCs) پیش تیمار شده با hPL و لیزات PMSC (lys) به تنهایی و یا ترکیب آن‌ها بر MI بررسی شده است.

**مواد و روش‌ها:** گروه‌های مورد آزمایش شامل شم، MI-vehicle و MI تحت درمان با hPL، PMSCs، PMSC lysate (lys)، PMSCs و hPL+PMSCs و hPL+PMSC lys بودند. MI توسط بستن شریان کرونری نزولی قدامی چپ (LAD) القاء شد. تزریق PMSCs و سایر مداخلات ۳۰ دقیقه پس از القاء سکته قلبی به پنج نقطه در اطراف ناحیه انفارکته انجام شد. پارامترهای همودینامیک و عملکرد قلبی توسط سیستم Power Lab ثبت شد. سلول‌های بنیادی با رنگ Dil رنگ‌آمیزی شدند. کیفیت PMSC، محتوای CD31 (نشانگر آنژیوژنز)، NKX2.5 و تروپونین I (cTnI) قلبی (نشان‌گرهای میوژنز) به ترتیب با فلوسایتومتری، ایمونوهیستوشیمی و ایمونوفلورسانس تعیین شد. فیبروز قلبی با رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** فشار سیستولی شریانی (SBP)، فشار دیاستولی شریانی (DBP) و  $\max dp/dt$  در حیوانات مبتلا به سکته قلبی کاهش یافته بود. این پارامترها در گروه‌های hPL، PMSC lys، PMSCs، hPL+PMSCs و hPL+PMSC lys در مقایسه با گروه MI-Veh افزایش یافت. hPL، PMSC lys، hPL+PMSCs و hPL+PMSC lys فیبروز قلبی را کاهش دادند. مقدار CD31 در تمام گروه‌های مداخله در مقایسه با گروه MI-Veh بیشتر بود. مقدار CD31 در گروه‌های hPL+PMSCs و hPL+PMSC lys بیشتر از گروه PMSCs بود. تعداد سلول‌های Dil+/cTnI+ و Dil+/NKX2.5+ در گروه hPL+PMSCs در مقایسه با گروه PMSCs بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** ترکیب hPL و PMSCs باعث بهبود عملکرد قلب و کاهش آسیب‌های قلبی پس از سکته قلبی شد. hPL با ایجاد یک محیط مناسب، تمایز سلول‌های قلبی را از PMSCها تقویت می‌کند.

واژه‌های کلیدی: سلول بنیادی، لیزات پلاکتی، سکته قلبی، رگ‌زایی، میوژنز



# Combination therapy with human platelet lysate (hPL) and hPL pretreated mesenchymal stem cells improves the function of the infarcted rat heart

Hamid Najafipour<sup>1</sup> (Ph.D), Farzaneh Rostamzadeh<sup>2\*</sup> (Ph.D), Saeideh Jafarinejad-Farsangi<sup>3</sup> (Ph.D), Zahra Bagheri-Hosseinabadi<sup>4</sup> (Ph.D), Elham Jafari<sup>5</sup> (M.D)

1- Cardiovascular Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences Kerman, Iran

2- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Endocrinology and Metabolism Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences Kerman, Iran

4- Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, and Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

5- Pathology and Stem Cell Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Farzaneh Rostamzadeh: far\_rostamzadeh@yahoo.com

**Introduction:** Despite the scientific findings related to the positive impacts of stem cells on myocardial infarction (MI), their effects are modest. This study investigated the effects of human platelet lysate (hPL), bone marrow mesenchymal stem cells pretreated with hPL (PMSCs), and PMSC lysate (lys), alone and combined, on MI.

**Methods and Materials:** Experimental groups included sham, MI-vehicle, and MI groups treated with hPL, PMSCs, PMSC lysate (lys), hPL+PMSCs, and hPL+PMSC lys. MI was induced by LAD ligation. The PMSCs and other interventions were injected into five points in the border zone of the infarcted area 30 min after MI. Hemodynamic and cardiac function parameters were recorded by the Power Lab system. Stem cells were stained with Dil dye. The PMSC quality and CD31 (angiogenesis marker), NKX2.5, and cardiac troponin I (cTnI) content (myogenesis marker) were determined by flow cytometry, immunohistochemistry, and immunofluorescence respectively. Cardiac fibrosis was assessed by Masson's trichrome staining.

**Results:** SBP, DBP, and  $\pm$  dp/dt max decreased in MI animals. These parameters increased in the hPL, PMSCs, PMSC lys, hPL+PMSCs, and hPL+PMSC lys groups compared to the MI-Veh group. The hPL, PMSC lys, hPL+PMSCs, and hPL+PMSC lys reduced cardiac fibrosis. CD31 density was higher in all intervention groups compared to the MI-Veh group. CD31 density in the hPL+PMSCs and hPL+PMSC lys groups was higher than in the PMSCs group. The number of Dil+/NKX2.5+ and Dil+/cTnI+ cells was higher in the hPL+PMSCs group compared to the PMSCs group.

**Conclusion:** The combination of hPL and PMSCs improved cardiac function and alleviated heart injuries after MI. hPL potentiates cardiomyocyte differentiation from PMSCs by providing an appropriate environment.

**Keywords:** Stem cell, Platelet lysate, Myocardial infarction, Angiogenesis, Myogenesis



## اثرات تجویز مزمن سولفید هیدروژن بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های آلزایمری مدل استرپتوزوتوسین

محمد حسین اسماعیلی<sup>۱\*</sup>، محمد صوفی آبادی<sup>۱</sup>، هاشم حق دوست<sup>۱</sup>، نسیم پورعابدینی<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

محمد حسین اسماعیلی: esmail66@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماری آلزایمر نوعی بیماری نورودژنراتیو پیش‌رونده غیرقابل برگشت است که با انباشت غیرطبیعی بتا آمیلوئید، و اختلال شناختی شناخته می‌شود. سولفید هیدروژن، به‌عنوان یک تعدیل‌کننده عصبی جدید، دارای اثرات محافظت‌کننده نورونی است و یادگیری و حافظه را تنظیم می‌کند. نشان داده شده است که سولفید هیدروژن اختلالات ناشی از هموسیستئین در عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات محافظت‌کننده عصبی بالقوه هیدروسولفید سدیم، به‌عنوان یک دهنده سولفید هیدروژن، بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های آلزایمری مدل استرپتوزوتوسین بود.

مواد و روش‌ها: حیوانات به گروه‌های شاهد و هیدروسولفید سدیم و آلزایمری شامل (استرپتوزوتوسین، استرپتوزوتوسین به همراه سالین و استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم) تقسیم شدند. سه گروه آخر موش‌های آلزایمر بودند که سالین یا هیدروسولفید سدیم (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی، روزانه، به مدت ۱۰ روز) دریافت کردند. برای ایجاد آلزایمر استرپتوزوتوسین (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۱۰ میکرولیتر در محل تزریق) به داخل بطن‌های طرفی مغز تزریق شد. تمام موش‌ها در ماز آبی موریس آموزش داده شدند.

یافته‌ها: نتایج ما نشان داد که تزریق داخل‌بطنی استرپتوزوتوسین باعث افزایش معنی‌دار مدت و مسافت طی شده تا رسیدن به سکو در مقایسه با گروه شاهد شد ( $p < 0.05$ ). از اثرات فراموشی استرپتوزوتوسین با تزریق هیدروسولفید سدیم جلوگیری شد، به طوری که مدت و مسافت طی شده تا رسیدن به سکو به‌طور قابل توجهی کمتر و برعکس، درصد زمان سپری شده و مسافت طی شده در ربع هدف در تست پروب، در این گروه به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه استرپتوزوتوسین به همراه سالین بود. نتیجه‌گیری: سولفید هیدروژن یادگیری و حافظه را در موش‌های آلزایمری بهبود می‌بخشد. نتایج نشان می‌دهد که استفاده از هیدروسولفید سدیم برای درمان اختلالات شناختی در بیماران آلزایمری می‌تواند مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، بتا آمیلوئید، سولفید هیدروژن، حافظه فضایی، استرپتوزوتوسین



# The effects of chronic administration of sodium hydrosulfide on spatial learning and memory in streptozotocin rat model of Alzheimer's disease

Mohammad Hossein Esmaili<sup>1\*</sup>, Mohammad Sofiabadi<sup>1</sup>, Hashem Haghdoost<sup>1</sup>, Nasim Pourabedini<sup>1</sup>

*1- Cellular and Molecular Research Center, Non-Communicable Disease Prevention Research Institute, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran*

Mohammad Hossein Esmaili: esmail66@yahoo.com

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is an irreversible and progressive neurodegenerative disease characterized by abnormal amyloid- $\beta$  accumulation and cognitive impairment. Hydrogen sulfide, as a novel neuromodulator, has neuroprotective effects and regulates learning and memory. It has been shown that Hydrogen sulfide improves homocysteine-induced impairment in cognitive function. The aim of this study was to investigate the potential neuroprotective effects of sodium hydrosulfide (NaHS), as an H<sub>2</sub>S donor, on Spatial Learning and Memory in streptozotocin (STZ) rat model of Alzheimer's disease

**Methods and Materials:** Animals were divided into: Control, NaHS (2.8 mg/kg per d) and AD group include (STZ, STZ + Saline and STZ + NaHS groups). The last three groups were the Alzheimer's rats which received Saline or NaHS (2.8, 5.6 mg/kg per d) for 10 days. For induction of AD, STZ (3 mg/kg, 10  $\mu$ l/injection site) were administered into lateral ventricles. All rats were trained in the Morris water maze.

**Results:** Our results show that i.c.v. injection of STZ significantly increased escape latency and Swimming distance to find the hidden platform in comparison with the control group ( $P < 0.05$ ). The amnesic effect of STZ was prevented with NaHS treatment. So that the latency time and Swimming distance to find the platform were significantly lower and conversely the percentage of time spent and distance swimming in the target quadrant in the probe test were significantly higher in the STZ+ NaHS group than those in the STZ + saline group.

**Conclusion:** Sodium hydrosulfide, improved, learning and memory in AD rats. The results suggest that treatment with sodium hydrosulfide can be useful for the treatment of cognitive impairment in AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Beta amyloid, Hydrogen sulfide, Spatial memory, Streptozotocin



## بررسی اثر بتاهیسیتین بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین و بیان ژن CINC-2a در موش بزرگ آزمایشگاهی

شقایق تارانی (M.D)<sup>۱</sup>، گلاره وهاب زاده (Ph.D)<sup>۲،۳</sup>، روشنگر جزایری (Ph.D)<sup>۴،۵</sup>، حسن فلاح حسینی (Ph.D)<sup>۶</sup>، رهام مظلوم (Ph.D)<sup>۷</sup>، بهاره توکللی فر (Ph.D)<sup>۷،\*۸</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۲- مرکز تحقیقات رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات واگردار، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۵- گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۶- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی، کرج، ایران

۷- گروه فیزیولوژی، فارماکولوژی، فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۸- مرکز تحقیقات پروبیوتیک و مکمل های غذایی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

بهاره توکللی فر: tavakkolifarb@yahoo.com

### چکیده

هدف: زخم معده نقصی در مخاط فوقانی دستگاه گوارش است که از طریق مخاط عضلانی به لایه های عمیق تر دیواره امتداد می یابد و به دلیل عدم تناسب عوامل تهاجمی و محافظتی ایجاد می شود. با توجه به این که تا امروز سهم بالقوه گیرنده مرکزی  $H_2$  در اثرگذاری بر ترشح اسید معده به طور وسیع بررسی نشده و هم چنین عملکرد ضد التهابی آن متناقض می باشد، در این مطالعه، اثر محافظتی گوارشی بتاهیسیتین (آنتاگونیست گیرنده  $H_2$  هیستامین) بر آسیب مخاط معده ناشی از ایندومتاسین و بیان CINC-2a به عنوان یک فاکتور پیش التهابی مهم در موش بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش ها: برای انجام آزمایش، از موش های بزرگ آزمایشگاهی نر و بیستار بالغ با وزن حدود ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. موش ها به صورت تصادفی در چهار گروه آزمایشی تقسیم شدند. گروه اول به عنوان گروه کنترل، گروه دوم دریافت کننده ایندومتاسین (۲۵ mg/kg)، گروه سوم دریافت کننده بتاهیسیتین (۵۰ mg/kg) و فاموتیدین (۲۵ mg/kg) ۵۰ روز قبل از تجویز ایندومتاسین ترتیب در گروه های سه و چهار پیش درمانی با بتاهیسیتین (۵۰ mg/kg) و فاموتیدین (۲۵ mg/kg) (درمان استاندارد). به (۲۵ mg/kg) انجام شد. ۶ ساعت بعد از تجویز ایندومتاسین، موش ها بیهوش شده و معده آن ها خارج گردید. بررسی ماکروسکوپی زخمها و ارزیابی شاخص زخم با استفاده از J-score صورت گرفت. تعیین بیان ژن CINC-2a با استفاده از Real time PCR انجام شد.

یافته ها: پیش درمانی با بتاهیسیتین (۵۰ mg/kg) به طور معنی داری باعث کاهش شاخص زخم و کاهش بیان ژن CINC-2a در معده موش های بزرگ آزمایشگاهی شد ( $P < 0.01$ ).

نتیجه گیری: پیش درمانی با بتاهیسیتین می تواند با کاهش بیان CINC-2a اثر محافظتی در برابر آسیب گوارشی ناشی از ایندومتاسین اعمال کند. به نظر می رسد اثر محافظتی گوارشی بتاهیسیتین تا حدی نتیجه تعدیل بیان ژن CINC-2a است که سبب کاهش التهاب در زخم معده می شود.

واژه های کلیدی: زخم معده، بتاهیسیتین، ایندومتاسین، CINC-2a، آنتاگونیست گیرنده  $H_2$  هیستامین





# Gastroprotective effects of betahistine on indomethacin-induced gastric mucosal ulcer and CINC-2alpha gene expression in rat

Shaghayegh Tarani<sup>1</sup>, Gelareh Vahabzadeh<sup>2,3</sup>, Roshanak Jazayeri<sup>4,5</sup>, Hasan Fallah Huseini<sup>6</sup>, Roham Mazloom<sup>7</sup>, Bahareh Tavakoli-far<sup>\*7,8</sup>

1- Student Research Committee, School of Medicine, Alborz University of Medical Science, Karaj, Iran

2- Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Pharmacology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Communicable Diseases Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

5- Department of Genetics, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

6- Medicinal Plants Research Center, Institute of Medicinal Plants, ACECR, Karaj, Iran

7- Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

8- Dietary Supplements and Probiotic Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

Bahareh Tavakoli-far: tavakkolifar@yahoo.com

**Introduction:** Peptic ulcer is a defect in the upper gastrointestinal mucosa that extends through the muscularis mucosa into deeper layers of the wall, which occurs because of a mismatch of aggressive and protective factors in the stomach. Considering that until today, the potential contribution of central H<sub>3</sub> receptor in affecting gastric acid secretion has not been widely investigated, and its anti-inflammatory function is contradictory, in this study, the gastroprotective effect of betahistine as an antagonist of histamine H<sub>3</sub> receptors on cytokine-induced neutrophil chemoattractant-2α (CINC-2α) expression against indomethacin-induced gastric mucosa injury in rats were studied.

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats with weights between 200-250 grams were used for this study. Rats were divided into four groups, randomly; the first group served as control, group 2 was treated with indomethacin (25 mg/kg), Group 3 was pre-treated with betahistine (50 mg/kg) 5 days before indomethacin administration, and group 4: Pre-treated with famotidine (reference drug) (25 mg/kg) 5 days before indomethacin administration. Six hours after indomethacin administration, rats were anesthetized, and their stomach excised. Macroscopic examination of ulcers and wound index assessment with J-score and ascertainment of CINC-2α gene expression in Real-time PCR were established.

**Results:** Pretreatment with betahistine (50 mg/kg) significantly decreased wound index and CINC-2α gene expression (P < 0.01) in the stomach of rats.

**Conclusion:** Pre-treatment with betahistine could protect against the gastric damage induced by indomethacin by lowering the expression of CINC-2α. It seems that the gastroprotective action of betahistine is, at least in part, a result of CINC-2α expression being modulated, which prevents inflammation in stomach ulcers.

**Key words:** Peptic ulcer, Betahistine, Indomethacin, CINC-2α gene, Histamine H<sub>3</sub> receptor antagonist





## تأثیر تمرینات استقامتی و تناوبی با شدت بالا با مکمل MitoQ بر دینامیک میتوکندری

سهیل امینی زاده<sup>۱\*</sup>، حمید نجفی پور<sup>۲</sup>، یاسر معصومی-اردکانی<sup>۳</sup>، بیدالله شاهوزهی<sup>۴</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی و گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تحقیقات قلب و عروق، پژوهشکده علوم پایه و بالینی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم پایه و بالینی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۴- مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده علوم پایه و بالینی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

سهیل امینی زاده: soheilaminizadeh@gmail.com

### چکیده

هدف: میتوکندری در متابولیسم انرژی و مسیرهای سیگنالینگ نقش اساسی دارد. در این مطالعه، تأثیر مکمل MitoQ به تنهایی و همراه با تمرین استقامتی (ET) یا تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر عضلات اسکلتی و قلبی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بر روند کنترل کیفیت میتوکندری (شکاف و فیوژن) مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: حیوانات در شش گروه (هر گروه ۷ سر) به شرح زیر قرار گرفتند. کنترل، MitoQ، ET، MitoQ+ET، HIIT و HIIT+MitoQ. در گروه‌های تمرینی، موش‌ها به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته بر روی نوارگردان آموزش داده شدند. MitoQ در آب آشامیدنی تجویز شد. بیان ژن و پروتئین به ترتیب با Real-Time PCR ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) و آنالیز وسترن بلات اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: در عضله اسکلتی، انجام ET بیان پروتئین‌های Drp1 ( $P < 0.001$ ) و Mfn1 ( $P = 0.003$ ) و بیان ژن Opa1 را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش داد ( $P = 0.02$ ). HIIT فقط سطح پروتئین Mfn1 را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد ( $P < 0.001$ ). MitoQ در ترکیب با HIIT به طور قابل توجهی بیان Drp1 را در عضله اسکلتی در مقایسه با MitoQ به تنهایی افزایش داد.

نتیجه‌گیری: در عضله اسکلتی ET موثرتر بود. HIIT می‌تواند با تنظیم پروتئین‌های دخیل در یویایی میتوکندری، حالات متابولیک و انرژی قلب را بهبود بخشد. در بافت قلب، ترکیب MitoQ با ET اثرات مفیدتری نسبت به ترکیب MitoQ با HIIT نشان داد و دینامیک میتوکندری را مختل نکرد.

واژه‌های کلیدی: MitoQ، تمرین تناوبی با شدت بالا، تمرین استقامتی، میتوکندری



## Effect of Endurance and High-Intensity Interval Trainings with MitoQ supplementation on mitochondria dynamic

Soheil Aminizadeh (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Hamid Najafipour (Ph.D)<sup>2</sup>, Yaser Masoumi-Ardakani (Ph.D)<sup>3</sup>, Beydolah Shahouzehi (Ph.D)<sup>4</sup>

1- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, and Department of Physiology and Pharmacology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Cardiovascular Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Endocrinology and Metabolism Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- Gastroenterology and Hepatology Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Soheil Aminizadeh: soheilaminizadeh@gmail.com

**Introduction:** Mitochondria play a central role in energy metabolism and signaling pathways. In this study, the effect of MitoQ supplementation alone and in combination with endurance training (ET) or high-intensity interval training (HIIT) was investigated on skeletal and cardiac muscle of male rats on the process of mitochondrial quality control (fission and fusion).

**Methods and Materials:** The animals were assigned into six groups (n=7): control, MitoQ, ET, ET+MitoQ, HIIT, and HIIT+MitoQ. In training groups, rats were trained on a treadmill for 8 weeks, 5 days/week. MitoQ was administered in drinking water. The gene and protein expression were measured by Real-Time PCR ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) and western blot analysis, respectively.

**Results:** In skeletal muscle, performing ET significantly increased Drp1 ( $P<0.0001$ ) and Mfn1 ( $P=0.0003$ ) proteins and Opal gene expression compared with the control group ( $P=0.02$ ). HIIT only increased Mfn1 protein levels compared with the control group ( $P<0.0001$ ). MitoQ, in combination with HIIT, significantly increased Drp1 expression in skeletal muscle compared to the MitoQ alone.

**Conclusion:** In skeletal muscle, ET was more effective than HIIT. HIIT by regulating proteins of mitochondrial dynamics, improves the metabolic states and heart energy. In the heart tissue, the combination of MitoQ with ET has more effective results than MitoQ+HIIT, and no derange in mitochondrial dynamics.

**Keywords:** MitoQ, High-intensity interval training, Endurance training, Mitochondria



## اثر دوفازی مرحله به مرحله ویروس هاری بر قدرت سیناپسی: یافته‌های نوروتوکسیک و الکتروفیزیولوژیک مرتبط با علائم بالینی

حمید غلامی پوربدیع<sup>۱\*</sup>، شایان علی اکبری<sup>۱</sup>، بهار خوش‌رودیان<sup>۱</sup>، محمد سیاح<sup>۱</sup>، سمیرا چوپانی<sup>۱</sup>، روزبه بشار<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۲- مرکز همکار سازمان جهانی بهداشت برای مرجع و تحقیقات بیماری‌های، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

حمید غلامی پوربدیع: gholamipour@gmail.com

### چکیده

هدف: ویروس هاری (RABV) یک ویروس نوروتروپیک است که به صورت ترانس سیناپسی بین نورون‌ها پخش می‌شود. تغییرات بافتی جزئی در مغز آلوده به ویروس، نشان دهنده اختلال عملکرد نورونی است، اما اطلاعات محدودی در مورد تأثیر RABV بر عملکرد نورونی/سیناپسی وجود دارد. ما اثر ویروس هاری آزمایشگاهی به نام CVS-11 بر انتقال سیناپسی هیپوکامپ را بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: دو میکرولیتر از ده به توان منهای پنج LD50 از CVS-11 به صورت دوطرفه به هیپوکامپ پشتی تزریق شد. پتانسیل‌های میدانی در شکنج دنداندار (DG) برانگیخته شد و فعالیت سیناپسی پایه، شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه‌مدت و بلندمدت ۲، ۲۴، ۷۲، ۹۶ و ۱۲۰ ساعت پس از آلودگی اندازه‌گیری شد. بررسی بافت‌شناسی و تعیین سایتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی  $IL-1\beta$ ،  $TNF-\alpha$  و  $IL-10$  نیز انجام شد.

یافته‌ها: موش‌های آلوده به CVS-11 تقویت طولانی‌مدت (LTP) اسپایک تجمعی (PS) را در ۲ ساعت پس از آلودگی نشان دادند. ۲۴ ساعت بعد، دامنه PS کاهش یافت و در ۹۶ و ۱۲۰ ساعت پس از عفونت به زیر ۵۰ درصد از خط پایه رسید. سایتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی به‌طور معنی‌داری از ۲ ساعت پس از عفونت به بعد افزایش یافتند. تخریب عصبی قابل توجه، ۷۲ ساعت بعد از عفونت دیده شد.

نتیجه‌گیری: ویروس هاری در ساعات اولیه باعث تسهیل فعالیت سیناپسی می‌شود اما در فاز تأخیری باعث سرکوب فعالیت سیناپسی می‌شود. این یافته‌ها ممکن است تحریک‌پذیری بیش از حد مدارهای عصبی را به‌عنوان علت زمینه‌ای رفتارهای پرخاشگرانه و آب‌هراسی بیماران مبتلا به هاری به دنبال مواجهه مکرر با محرک توضیح دهد.

واژه‌های کلیدی: ویروس هاری، انتقال سیناپسی، ثبت پتانسیل میدانی، التهاب عصبی



# Stepwise biphasic effect of rabies virus on synaptic strength: Corresponding neurotoxic and electrophysiological findings to clinical signs

Hamid Gholami Pournadie<sup>1\*</sup>, Shayan Aliakbari<sup>1</sup>, Bahar Khoshkroodian<sup>1</sup>, Mohammad Sayyah<sup>1</sup>, Samira Choopani<sup>1</sup>, Rouzbeh Bashar<sup>2</sup>

1- Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

2- WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Hamid Gholami Pournadie: gholamipour@gmail.com

**Introduction:** Rabies virus (RABV) is a neurotropic virus that spreads trans-synaptically between neurons. Minor histological changes in the infected brain suggest a neuronal dysfunction, but limited data exist on RABV influence on neuronal/synaptic function. We examined the effect of challenge rabies virus-11 (CVS-11) on the hippocampal synaptic transmission.

**Methods and Materials:** Two  $\mu\text{l}$  of  $10^{-5}$  LD50 CVS-11 were bilaterally microinjected into the dorsal hippocampus. Field potentials were evoked in the dentate gyrus (DG), and basic synaptic activity and short and long-term synaptic plasticity were measured 2, 24, 72, 96, and 120 h after infection. Histological examination and determination of pro- and anti-inflammatory cytokines, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-10, were also performed.

**Results:** CVS-11 infected rats showed enhanced long-term potentiation (LTP) of the population spike (PS) at 2 h post-infection. The PS amplitudes were then decreased at 24 h and continued to reach below 50% of baseline at 96 and 120 h post-infection periods. Pro- and anti-inflammatory cytokines were prominently elevated from 2 h after infection. Noticeable neurodegeneration was observed at 72 h infection.

**Conclusion:** RABV highly facilitates evoked synaptic activity at the early phase of infection, suppressing basal and evoked synaptic activity at the late stages. These findings may explain the hyper-excitability of neural circuits as the underlying cause of aggressive behaviors and hydrophobia of rabies patients following frequent exposures to the stimulus.

**Keywords:** Rabies virus, Synaptic transmission, Field potential recording, Neuroinflammation



## توکسوپلاسموز نهفته، یادگیری و حافظه را مختل می کند، اما شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت و بلندمدت را در سیناپس های شکنج دندانه ای - مسیر پر فورنت و شافر کولترال - CA1 تقویت می کند

حمید غلامی پور بدیع<sup>۱\*</sup>، محمد سیاح<sup>۱</sup>، سمیرا چوپانی<sup>۱</sup>، باهره کیانی<sup>۱</sup>، شایان علی اکبری<sup>۱</sup>، جلال بابایی<sup>۲</sup>، مجید گلکار<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۲- گروه انگل شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران گروه انگل شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

حمید غلامی پور بدیع: gholamipour@gmail.com

### چکیده

هدف: بررسی تقویت طولانی مدت (LTP) در مدل های بیماری، در درک مکانیسم ایجاد اختلال عملکرد سیناپسی و تغییرات رفتاری مرتبط، در بسیاری از بیماری های روانی و عصبی به ما کمک می کند. توکسوپلاسم گوندی یک انگل درون سلولی است که باعث تغییرات عجیب در رفتار میزبان از جمله از دست دادن ترس ذاتی از موقعیت های تهدید کننده می شود. ما رفتار وابسته به هیپوکامپ و همچنین شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت و بلندمدت (STP و LTP) را در موش های مبتلا به توکسوپلاسموز نهفته بررسی کردیم.

مواد و روش ها: موش ها با کیست توکسوپلاسم گوندی آلوده شدند. وجود توالی ژنومی REP-529 انگل در مغز توسط RT-qPCR شناسایی شد. چهار و هشت هفته پس از آلودگی، حافظه فضایی و مهارت موش ها به ترتیب با آزمون ماز آبی موریس و جعبه شاتل بررسی شد. هشت هفته پس از عفونت، STP در شکنج دندانه دار (DG) و CA1 به ترتیب با تحریک زوج - پالس مسیر پر فورانت و شافر کولترال ارزیابی شد. تحریک فرکانس بالا (HFS) برای القای LTP در سیناپس های قشر انتورینال - DG (400 هرتز) و CA3-CA1 (۲۰۰ هرتز) استفاده شد.

یافته ها: عفونت توکسوپلاسم گوندی یادگیری فضایی و عملکرد حافظه را در هشت هفته پس از عفونت به تأخیر انداخت، در حالی که حافظه مهارتی تغییری نکرد. برخلاف موش های سالم که به طور معمول مهارت زوج - پالسی را نشان می دادند، موش های آلوده به انگل تسهیل زوج - پالسی بروز دادند که نشان دهنده اختلال در شبکه سیناپسی مهارتی است. موش های آلوده به توکسوپلاسم گوندی LTP تقویت شده را در هر دو جمعیت سلولی هر می CA1 و گرانول DG نشان دادند.

نتیجه گیری: این داده ها نشان می دهند که توکسوپلاسم گوندی تعادل سیناپسی مهارت/تحریک را مختل می کند و باعث تغییر تحریک پذیری عصبی پس سیناپسی می شود که در نهایت ممکن است به رفتار غیرطبیعی میزبان آلوده کمک کند.

واژه های کلیدی: توکسوپلاسموز، انتقال سیناپسی، ثبت پتانسیل میدانی، حافظه



# Latent toxoplasmosis impairs learning and memory yet strengthens short- term and long- term hippocampal synaptic plasticity at perforant pathway- dentate gyrus, and Schafer collaterals- CA1 synapses

Hamid Gholami Pourbadie<sup>1\*</sup>, Samira Choopani<sup>1</sup>, Bahereh Kiani<sup>1</sup>, Shayan Aliakbari<sup>1</sup>, Jalal Babaie<sup>2</sup>, Majid Golkar<sup>2</sup>, Mohammad Sayyah<sup>1</sup>

1- Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

2- Department of Parasitology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Hamid Gholami Pourbadie: gholamipour@gmail.com

**Introduction:** Investigating long- term potentiation (LTP) in disease models provides essential mechanistic insight into synaptic dysfunction and relevant behavioral changes in neuropsychiatric and neurological diseases. *Toxoplasma (T) gondii* is an intracellular parasite causing bizarre changes in the host's mind, including losing inherent fear of life- threatening situations. We examined hippocampal- dependent behavior and in vivo short- and long- term synaptic plasticity (STP and LTP) in rats with latent toxoplasmosis.

**Methods and Materials:** Rats were infected by *T. gondii* cysts. The existence of the REP- 529 genomic sequence of the parasite in the brain was detected by RT- qPCR. Four and eight weeks after infection, spatial and inhibitory memories of rats were assessed by Morris water maze and shuttle box tests, respectively. Eight weeks after infection, STP was assessed in the dentate gyrus (DG) and CA1 by double pulse stimulation of the perforant pathway and Schafer collaterals, respectively. High-frequency stimulation (HFS) was applied to induce LTP in the entorhinal cortex- DG (400 Hz) and CA3- CA1 (200 Hz) synapses.

**Results:** *T. gondii* infection retarded spatial learning and memory performance at eight weeks post- infection period, whereas inhibitory memory was not changed. Unlike uninfected rats that normally showed paired- pulse depression, the infected rats developed paired- pulse facilitation, indicating an inhibitory synaptic network disruption. *T. gondii*- infected rats displayed strengthened LTP of both CA1- pyramidal and DG- granule cell population spikes.

**Conclusion:** These data indicate that *T. gondii* disrupts inhibition/ excitation balance and causes bizarre changes to the post- synaptic neuronal excitability, which may ultimately contribute to the abnormal behavior of the infected host.

**Keywords:** Toxoplasmosis, Synaptic transmission, Field potential recording, Memory



## اثرات ریز تزریق اکسی توسین به قشر پیریفورم در درد نوروپاتیک ناشی از قطع عصب تیپال: نقش گیرنده‌های اُپیوئیدی و کولینرژیک

بهزاد فیروزنیا<sup>۱\*</sup>، اسماعیل تمدن فرد<sup>۱</sup>، امیر عرفان پرست<sup>۱</sup>، علی حاتمی مرندی<sup>۱</sup>

۱- ارومیه، دانشگاه ارومیه، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه، بخش فیزیولوژی

بهزاد فیروزنیا: behzadfiroznia@gmail.com

### چکیده

هدف: قشر پیریفورم یکی از نواحی بزرگ قشر مغز است که مسئول اعمالی مانند بویایی، استرس و صرع است. تصویربرداری از مغز نقش مهمی را برای قشر پیریفورم در پردازش درد پیشنهاد داده است. گیرنده‌های اکسی توسین، کولینرژیک موسکارینی و اُپیوئیدی در این ناحیه از مغز یافت می‌شوند. در این مطالعه، به دنبال ریز تزریقات اکسی توسین و آنتاگونیست گیرنده‌های اکسی توسین (L-۳۶۸۸۹۹)، گیرنده‌های کولینرژیک موسکارینی (آتروپین) و گیرنده‌های اُپیوئیدی (نالوکسان) به صورت جداگانه و توأم به قشر پیریفورم، تأثیرات آن‌ها بر درد نوروپاتیک مورد بحث قرار گرفته است. مواد و روش‌ها: در روز اول جدول زمانی پروتکل مطالعه، مدل درد نوروپاتیک با بستن و سپس قطع شاخه تیپال عصب سیاتیک ایجاد شد. در روز هفتم مطالعه، کانول‌های راهنما در سمت راست و چپ قشر پیریفورم قرار داده شدند. در روز چهاردهم مطالعه، پس از ریز تزریق داروهای مورد آزمایش، آلودینی مکانیکی با استفاده از فیلامان‌های وان فری ثبت شد. یافته‌ها: ریز تزریق اکسی توسین (۲، ۵ و ۱۰ نانوگرم در محل) به قشر پیریفورم، آلودینی مکانیکی را با افزایش ۵۰ درصد آستانه عقب کشیدن پنجه پا (PWT 50%) کاهش داد. پیش تزریق L-۳۶۸۸۹۹ (۲۰ نانوگرم در محل)، آتروپین (۱۰۰ نانوگرم در محل) و نالوکسان (۱۰۰ نانوگرم در محل) به قشر پیریفورم، اثر کاهش حساسیت اکسی توسین را مهار کرد. نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج می‌توان گفت که اکسی توسین در قشر پیریفورم به طور مستقیم از طریق گیرنده‌های اکسی توسین و هم‌چنین با همکاری گیرنده‌های کولینرژیک موسکارینی و اُپیوئیدی در پردازش درد نوروپاتیک نقش دارد.

واژه‌های کلیدی: اکسی توسین، آلودینی مکانیکی، قشر پیریفورم، قطع عصب تیپال



# Effects of oxytocin microinjection into the piriform cortex in neuropathic pain induced by tibial nerve transection: roles of opioid and cholinergic receptors

Behzad Firooznia<sup>1\*</sup>, Esmaeal Tamaddonfard<sup>1</sup>, Amir Erfanparast<sup>1</sup>, Ali Hatami Marandi<sup>1</sup>

*1- Division of Physiology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran*

Behzad Firooznia: behzadfirooznia@gmail.com

**Introduction:** The piriform cortex is one of the large areas of the cerebral cortex that is responsible for actions such as smell, stress and epilepsy. Brain imaging has suggested an important role for the piriform cortex in pain processing. Oxytocin, muscarinic cholinergic and opioid receptors are found in this area of the brain. In this study, following microinjections of oxytocin and antagonists of oxytocin receptors (L-368,889), muscarinic cholinergic receptors (atropine) and opioid receptors (naloxone) in separate and combined treatments into the piriform cortex, their effects on neuropathic pain have been discussed.

**Methods and Materials:** On the first day of the timeline of the study protocol, the neuropathic pain model was created by ligation and then cutting the tibial branch of the sciatic nerve. On the 7<sup>th</sup> day of the study, guide cannulas were implanted on the right and left side of the piriform cortex. On the 14<sup>th</sup> day of the study, after microinjection of the tested drugs, mechanical allodynia was recorded using Von Frey filaments.

**Results:** Microinjection of oxytocin (2.5 and 10 ng/site) into the piriform cortex alleviated mechanical allodynia by increasing the 50% paw withdrawal threshold (PWT 50%). Prior microinjection of L-368,899 (20 ng/site), atropine (100 ng/site) and naloxone (100 ng/site) into the piriform cortex inhibited the hypo-sensitivity effect of oxytocin.

**Conclusion:** Referring to the results, it can be said that oxytocin in the piriform cortex directly through oxytocin receptors and also in cooperation with muscarinic cholinergic and opioid receptors is involved in neuropathic pain processing.

**Keywords:** Oxytocin, Mechanical allodynia, Piriform cortex, Tibial nerve transection





## نانوذرات اکسید روی باعث کاهش سمیت سلولی و استرس اکسیداتیو ناشی از آکریل آمید در سلول‌های HepG2 می‌شود

امین ریحانی<sup>۱</sup>، علا آذری<sup>۲</sup>، فاطمه شاکی<sup>۳\*</sup>

۱- گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- محیط و بهداشت، دپارتمان بهداشت عمومی و مراقبت‌های اولیه، کمی یولونت، هیراسترات، لون، بلژیک

۳- گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

امین ریحانی: aminreihani.68@gmail.com

### چکیده

هدف: امروزه، آکریل آمید عمده‌تاً به‌عنوان یک ماده مصنوعی در صنعت استفاده می‌شود، اما هم‌چنین یک ترکیب سرطان‌زا، سیتوتوکسیک و زئوتوکسیک می‌باشد که در طی فرآوری مواد غذایی مانند سیب‌زمینی ناشی از گرما ایجاد می‌شود. امروزه استفاده از نانوذرات اکسیدروی (ZnO NPs) در پزشکی مورد توجه است. با این حال، تا جایی که ما می‌دانیم، اثرات محافظتی نانوذرات اکسید روی (ZnO NPs) در جلوگیری از سمیت سلولی و استرس اکسیداتیو با آکریل آمید گزارش نشده است. بنابراین، این مطالعه با هدف تعیین اثرات محافظتی نانوذرات اکسیدروی در برابر سمیت سلولی و استرس اکسیداتیو ناشی از آکریل آمید در سلول‌های کبدی انسان (HepG2) انجام گردید.

مواد و روش‌ها: برای تعیین سمیت سلولی نانوذرات اکسیدروی و آکریل آمید از تست MTT استفاده شد. تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، مالون دی‌آلدئید (MDA)، گلووتاتیون و پروتئین کربونیل اندازه‌گیری و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج ما نشان داد که تعداد سلول‌های زنده در حضور ۲۰۰ میکرومولار آکریل آمید به‌طور قابل توجهی کاهش یافت و نانوذرات اکسیدروی زنده‌مانی سلولی (cell viability) را در غلظت‌های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار بازیابی کرد. نانوذرات اکسیدروی در غلظت‌های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار، سلول‌های HepG2 را از آسیب اکسیداتیو با کاهش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) محافظت کردند. تیمار سلول‌های HepG2 با نانوذرات به‌طور قابل توجهی اکسیداسیون GSH توسط آکریل آمید را کاهش داد ( $P < 0.05$ ). هم‌چنین کاهش قابل توجهی در پروتئین کربونیل و مالون دی‌آلدئید (MDA) در گروه گیرنده نانو ذرات مشاهده گردید. نتیجه‌گیری: به‌طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که نانوذرات اکسیدروی (ZnO NPs) با اعمال اثر آنتی‌اکسیدانی، استرس اکسیداتیو و سمیت سلولی ناشی از آکریل آمید را در سلول‌های HepG2 مهار می‌کند.

واژه‌های کلیدی: آکریل آمید، سمیت سلولی، سلول‌های HepG2، استرس اکسیداتیو، نانوذرات اکسیدروی



# Zinc Oxide Nanoparticles decrease acrylamide cytotoxicity and oxidative stress in HepG2 Cells

Amin Reihani<sup>1</sup>, Ala Azari<sup>2</sup>, Fatemeh Shaki<sup>3\*</sup>

1- Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2- Environment and Health, Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven Belgium

3- Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Amin Reihani: aminreihani.68@gmail.com

**Introduction:** Today, acrylamide is mainly used as a synthetic material in the industry. Still, it is also a known carcinogen, cytotoxic, and genotoxic compound formed during heat-induced processing of foods like potatoes. Zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) are becoming increasingly attractive as medical agents. However, to the best of our knowledge, the effects of zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) on preventing cytotoxicity and oxidative stress with acrylamide have not been reported. Therefore, this study aimed to determine the protective effects of zinc oxide nanoparticles against the cytotoxicity and oxidative stress caused by acrylamide in human hepatoma (HepG2) cells.

**Methods and Materials:** MTT assay was used to determine the cytotoxicity of Zinc oxide nanoparticles and acrylamide. ROS formation, carbonyl protein, malondialdehyde (MDA), and GSH were measured and analyzed statistically.

**Results:** Our results showed that cell viability was significantly decreased in the presence of 200  $\mu$ M acrylamide, but Zinc oxide nanoparticles restored cell viability in 25, 50, and 100  $\mu$ M. Zinc oxide nanoparticles protected HepG2 cells from oxidative damage in 25, 50, and 100  $\mu$ M with suppressed intracellular reactive oxygen species (ROS). Treating HepG2 cells with nano-zinc particles significantly reversed the GSH oxidation by acrylamide ( $P < 0.05$ ). The nano-zinc particles recipient group observed a significant reduction in carbonyl protein and malondialdehyde (MDA).

**Conclusion:** Overall, the results of this study suggest zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) inhibited acrylamide-mediated oxidative stress and cytotoxicity in HepG2 cells by exerting an antioxidant effect.

**Keywords:** Acrylamide, Cell toxicity, HepG2, Oxidative stress, Zinc oxide nanoparticles



## بررسی اثر مقایسه‌ای ۵-FU بر میزان بیان ژن‌های BAX و Bcl2 در محیط‌های Normal و High گلوکز در سلول‌های سرطان کولورکتال انسانی (HT-29) تحت شرایط هیپوکسی

پریسا کدخدای<sup>۱\*</sup>، الهام چمنی<sup>۲</sup>، محسن خراشادی زاده<sup>۳</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۲- گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران، دانشیار گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۳- گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران، استادیار گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

پریسا کدخدا: parisakadkhoda792@gmail.com

### چکیده

هدف: سرطان روده بزرگ (CRC) سومین سرطان شایع در سراسر جهان است. شیمی درمانی به‌طور گسترده‌ای در درمان CRC استفاده می‌شود، و 5-FU مهم‌ترین عامل در درمان CRC در میان عوامل مختلف شیمی درمانی موجود بوده است. اگرچه بسیاری از مطالعات بر اثر ضد تکثیر 5-FU در سرطان کولورکتال صورت گرفته است، اما مطالعه‌ای در مورد اثر مقایسه‌ای 5-FU بر میزان بیان ژن‌های BAX و Bcl2 در محیط‌های Normal و High گلوکز در سلول‌های سرطان کولورکتال انسانی (HT-29) تحت شرایط هیپوکسی صورت نگرفته است.

مواد و روش‌ها: سلول‌های HT-29 در محیط DMEM حاوی ۱۰٪ FBS و ۱٪ آنتی‌بیوتیک کشت داده شدند. سپس سلول‌ها به مدت ۷۲ ساعت با غلظت‌های مختلف 5-FU (۵۰، ۲۵، ۱۲/۵، ۶/۲۵، ۳/۱۲۵) و کبالت (۲۰۰، ۱۵۰، ۱۰۰، ۵۰) در دو محیط High و Normal گلوکز، تیمار شدند. از روش MTT برای بررسی سمیت سلولی 5-FU و کبالت در هر دو محیط استفاده شد. علاوه بر این، بیان BAX و Bcl2 توسط qRT-PCR ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج تست MTT نشان داد که مقدار IC50 برای سلول‌های تیمار شده با غلظت ۱۵۰ میکرومولار کبالت در محیط High گلوکز بالاتر از محیط Normal گلوکز بود (IC50 برای High گلوکز و Normal گلوکز: ۲۸/۴۸۵۶ میکرومولار، ۲۰/۵۷۴۰ میکرومولار). این مطالعه هم‌چنین نشان داد که مقدار IC50 در شرایط هیپوکسیک، هم در محیط High گلوکز و هم در محیط Normal گلوکز، بالاتر از شرایط نرموکسی بود. علاوه بر این، نسبت BAX/Bcl2 در گروه Normal گلوکز بیشتر از گروه Normal گلوکز بود.

نتیجه‌گیری: می‌توان نتیجه گرفت که غلظت گلوکز ممکن است نقش مهمی در سمیت سلولی 5-FU در CRC داشته باشد. این یافته‌ها نیاز به تحقیقات بیشتر برای بررسی رابطه بین غلظت گلوکز و سمیت سلولی 5-FU را نشان می‌دهد که می‌تواند پیامدهای مهمی برای درمان سرطان کولورکتال داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان کولورکتال، 5-FU، هیپوکسی، محیط High و Normal گلوکز، BAX، Bcl2



# Investigating the comparative effect of 5-FU on the expression level of BAX and Bcl2 genes in high glucose and normal glucose mediums in human colorectal cancer cells (HT-29) under hypoxic conditions

Parisa Kadkhoda<sup>1\*</sup>, Mohsen Khorashadizadeh<sup>2</sup>, Elham Chamani<sup>3</sup>

1- Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

2- Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

3- Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Parisa Kadkhoda: parisakadkhoda792@gmail.com

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide. Chemotherapy is a widely used treatment for CRC. 5-FU has been the most significant in treating CRC among the various chemotherapeutic agents available. However, many studies have investigated the antiproliferative effect of 5-FU in colorectal cancer, the comparative effect of 5-FU on the expression level of BAX and Bcl2 genes in high and normal glucose medium in human colorectal cancer cells (HT-29) under hypoxic conditions has not been studied.

**Methods and Materials:** HT-29 cells were cultured in DMEM medium supplemented with 10% FBS and 1% antibiotic. Then, cells were treated with different concentrations of 5-FU (3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 $\mu$ M) and Cocl2 (50,100,150,200 $\mu$ M) in both high and normal glucose mediums for 72 hours. The MTT assay was used to investigate the cytotoxicity of the 5-FU and Cocl2 in both mediums. Furthermore, BAX and Bcl2 expressions were assessed by qRT-PCR.

**Results:** The MTT assay results demonstrated that the IC<sub>50</sub> value for cells treated with 150  $\mu$ M concentration of Cocl2 in high glucose medium was higher than normal glucose medium (IC<sub>50</sub> for high glucose and normal glucose; 28.4856  $\mu$ M, 20.5740  $\mu$ M). This study also revealed that IC<sub>50</sub> value in hypoxic conditions, in both high and normal glucose medium, was higher than in normoxic conditions. Additionally, the BAX/Bcl2 ratio in the normal glucose group was higher than in the high glucose group.

**Conclusion:** Glucose concentration may play a critical role in the cytotoxicity of 5-FU in CRC. These findings highlight the need for further research to explore the relationship between glucose concentration and the cytotoxicity of 5-FU. This could have significant consequences for the treatment of colorectal cancer.

**Keywords:** Colorectal Cancer, 5-FU, High and normal glucose, Cocl2, BAX, Bcl2



## سلول‌های بنیادی مزانشیمی و کاندیشن‌مدیوم آن‌ها باعث بهبود اضطراب در سپسیس موشی ناشی از بستن و سوراخ کردن سکوم می‌شوند

فرزانه کیانیان<sup>۱،۲\*</sup> (دکتر)، مینا رنجبران<sup>۱،۲</sup> (دکتر)، مهری کدخدایی<sup>۲</sup> (دکتر)، بهجت سیفی<sup>۲</sup> (دکتر)، قربانگل اصحابی<sup>۲</sup> (دکتر)، فریبا آخوندزاده<sup>۲</sup> (دکتر)

۱- مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

فرزانه کیانیان: kianian.f1989@gmail.com

### چکیده

هدف: آنسفالوپاتی مرتبط با سپسیس (SAE) یک عارضه عصبی شایع سپسیس است که با عوارض و مرگ و میر بالایی همراه است. با توجه به اثرات مفید سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) بر اضطراب، یک تظاهر شدید و اولیه SAE، این مطالعه به منظور ارزیابی این‌که آیا کاندیشن‌مدیوم مشتق شده از MSCs (CM) ممکن است باعث بهبود اضطراب در سپسیس ناشی از بستن و سوراخ کردن سکوم (CLP) شود، طراحی شد.

مواد و روش‌ها: موش‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه شام، CLP، MSC و CM تقسیم شدند. همه حیوانات به جز گروه شام، تحت عمل جراحی CLP برای القای سپسیس قرار گرفتند. ۲ ساعت پس از القای سپسیس، موش‌های گروه‌های MSC و CM به ترتیب  $1 \times 10^6$  MSCs و CM مشتق شده از همان تعداد سلول را دریافت کردند. ۴۸ ساعت پس از درمان، رفتارهای مرتبط با اضطراب مورد ارزیابی قرار گرفت و بافت‌های مغز و هیپوکامپ راست جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: MSCs و CM درصد ورودی‌های بازوی باز و زمان گذراندن در بازوهای باز دستگام‌ها را به‌علاوه مرتفع و زمان گذراندن در سمت روشن جعبه روشن-تاریک را افزایش دادند. MSCs و CM محتوای رنگ اوانس‌بلو را کاهش دادند و سطوح IL-6 و TNF- $\alpha$  را در نمونه‌های بافت مغز کاهش دادند. کاهش در بیان گیرنده‌های 5-HT<sub>2A</sub> و فسفوریلاسیون ERK1/2 و افزایش بیان گیرنده‌های 5-HT<sub>1A</sub> در نمونه‌های بافت هیپوکامپ در گروه‌های MSC و CM مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: MSCs و CM مشتق شده از MSCs به‌طور مشابه از طریق کاهش التهاب، اصلاح تغییرات بیان گیرنده‌های 5-HT و مهار مسیر ERK، رفتارهای مرتبط با اضطراب را بهبود بخشیدند. بنابراین، CM مشتق شده از MSCs ممکن است یک درمان امیدوارکننده برای اضطراب همراه در بیماران سپتیک در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: کینازهای خارج سلولی تنظیم شده با سیگنال، التهاب، سپسیس، آنسفالوپاتی مرتبط با سپسیس، سروتونین



# Mesenchymal stem cells and their conditioned medium improve comorbid anxiety in rat sepsis caused by cecal ligation and puncture

Farzaneh Kianian<sup>1,2\*</sup> (PhD), Mina Ranjbaran<sup>1,2</sup> (PhD), Mehri Kadkhodae<sup>2</sup> (PhD), Behjat Seifi<sup>2</sup> (PhD), Ghorbangol Ashabi<sup>2</sup> (PhD), Fariba Akhondzadeh<sup>2</sup> (PhD)

1- Electrophysiology Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Farzaneh Kianian: kianian.f1989@gmail.com

**Introduction:** Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a common neurological complication of sepsis associated with high morbidity and mortality. Considering the beneficial effects of mesenchymal stem cells (MSCs) on anxiety, a severe and early manifestation of SAE, this study was designed to assess whether MSCs-derived conditioned medium (CM) might improve anxiety in sepsis induced by cecal ligation and puncture (CLP).

**Methods and Materials:** Rats were randomly divided into 4 groups: sham, CLP, MSC, and CM. All animals, except in the sham group, underwent CLP surgery to induce sepsis. Two h after the induction of sepsis, the rats in the MSC and CM groups received  $1 \times 10^6$  MSCs and CM derived from the same number of cells, respectively. Forty-eight hours after the treatments, anxiety-related behaviors were evaluated, and brain and right hippocampal tissues were collected.

**Results:** MSCs and CM increased the percentages of open arm entries and spending time in the open arms of the elevated plus maze and the spending time in the light side of the light-dark box. MSCs and CM reduced the Evans blue content and decreased the IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in the brain tissue samples. The MSC and CM groups observed decreased expression of 5-HT<sub>2A</sub> receptors and ERK1/2 phosphorylation and increased expression of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the hippocampal tissue samples.

**Conclusions:** MSCs and MSCs-derived CM equally improved anxiety-related behaviors by reducing inflammation, modifying 5-HT receptor expression changes, and inhibiting the ERK pathway. Thus, MSC-derived CM may be considered a promising treatment for comorbid anxiety in septic patients.

**Keywords:** Extracellular signal-regulated kinases, Inflammation, Sepsis, Sepsis-associated encephalopathy, Serotonin



## مطالعه اثرات درمانی و ضد التهابی پروبیوتیک ساکارومایسز سرویزیه بولاردی در بیماران مبتلا به آسم مراجعه کننده به بیمارستان کوثر سمنان در سال ۱۳۹۹

کاوش انصاری دزفولی<sup>۱</sup>، دکتر بهادر باقری<sup>۱</sup>، دکتر محبوبه دربان<sup>۱</sup>، دکتر مجتبی سلطانی کرمانشاهی<sup>۱</sup>، دکتر آنا عبدالشاهی<sup>۱</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

کاوش انصاری دزفولی: kavosh.ansari@yahoo.com

### چکیده

هدف: هدف از مطالعه ما، بررسی اثرات درمانی و ضد التهابی ساکارومایسز سرویزیه بولاردی بر عملکرد ریوی و فاکتورهای التهابی بیماران آسماتیک مراجعه کننده به بیمارستان کوثر سمنان در سال ۱۳۹۹ بود. مواد و روش‌ها: این مطالعه تصادفی و کنترل شده، از بین ۶۰ بیمار آسماتیک ارجاع شده به بیمارستان کوثر سمنان در یک مرکز انجام گرفت. بیماران به صورت تصادفی و یک به یک به دو گروه کنترل (درمان روتین آسم در کنار پلاسبو) و درمان (درمان روتین آسم به علاوه روزانه ۲ عدد کپسول پروبیوتیک ساکارومایسز سرویزیه بولاردی) تقسیم و برای ۳ ماه بررسی شدند. شاخص‌های پایه، مقادیر اسپیرومتری و خونی مولفه‌های مختلف، قبل و بعد از کارآزمایی سنجیده شدند. این مطالعه در کارآزمایی بالینی ایران به شماره IRCT20151228025732N5 ثبت گردید. یافته‌ها: میانگین سنی گروه کنترل ۳۵/۹۲ و گروه درمان ۴۲/۵۲ سال بود. نهایتاً ۵۰ نفر از بیماران، مطالعه را تکمیل کردند. بعد از ۳ ماه، مقادیر خونی ائوزینوفیل، IL5، Ige و ESR در گروه درمان، کاهش نشان دادند. پس از ۳ ماه، میزان IL5 از ۷۸/۴۵ گروه کنترل، به ۷۲/۸۴ گروه درمان کاهش یافت. نسبت FEV1 به FVC گروه کنترل ۸۲/۵۲، در قیاس با ۷۵/۷۳ گروه درمان بود. تنها نسبت FEV1 به FVC گروه درمان در قیاس با کنترل، معنی‌دار بود ( $P=0/004$ ) که فاقد اهمیت بالینی است. سایر مقادیر تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P>0/05$ ). ناراحتی‌های مختصر گوارشی شایع‌ترین عارضه ۲ گروه بود. نتیجه‌گیری: اضافه کردن ساکارومایسز سرویزیه بولاردی به درمان روتین آسم، می‌تواند سودمند باشد. درمان ترکیبی به نظر بی‌خطر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: پروبیوتیک، آسم، اینترلوکین ۵، اسپیرومتری، ایمونوگلوبین E





# A study on therapeutic and anti-inflammatory effects of *Saccharomyces cerevisiae boulardii* probiotic in asthmatic patients referred to Kowsar Semnan Hospital in 2020

Kavosh Ansari Dezfouli<sup>1\*</sup>, Bahador Bagheri<sup>1</sup> (P.h.D), Mahboube Darban<sup>1</sup> (P.h.D), Mojtaba Soltani Kermanshahi<sup>1</sup> (P.h.D), Dr Ana Abdoshahi<sup>1</sup> (P.h.D)

<sup>1</sup>- Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Kavosh Ansari Dezfouli: kavosh.ansari@yahoo.com

**Introduction:** Our goal was to study the therapeutic and anti-inflammatory effects of *Saccharomyces cerevisiae boulardii* in patients with asthma referred to Semnan Kowsar Hospital in 2020.

**Methods and Materials:** This randomized, controlled, and single-center trial was performed on 60 patients with asthma referred to Semnan Kowsar Hospital. Patients were randomized 1:1 to the control group (routine drugs plus placebo) or the test group (routine drugs plus 250 mg capsule of *Saccharomyces cerevisiae boulardii* twice daily) for 3 months. Baseline characteristics, spirometric values, and blood levels of different parameters were collected before and after the trial. The study was registered on the Iranian clinical trials center: IRCT20151228025732N54.

**Results:** The mean age was 35.92 in the control and 42.52 in the test group. A total of 50 patients who completed the trial were studied. After 3 months of therapies, there were declines in blood levels of interleukin-5 (IL-5), IgE, ESR, and eosinophil. For example, the amount of IL5 after 3 months in the control group was 78.45 compared to 72.84 in the test group. Also, the FEV1 to FVC ratio in the control group was 82.52 compared to 75.73 in the test group. The differences failed to reach a significant level ( $P>0.05$ ). However, a significant difference was noted in FEV1/FVC in favor of the test group ( $P=0.004$ ) with no clinical importance. Mild gastrointestinal upset was the most common untoward effect in both groups.

**Conclusion:** Adding *Saccharomyces cerevisiae boulardii* to routine anti-asthmatic medications may have some beneficial effects. This combination therapy seems safe.

**Keywords:** Probiotic, Asthma, IL5, Spirometry, IgE





## اثرات دمیلیناسیون مزمن بر ارزیابی‌های تعادلی و هیستوپاتولوژی مخچه در مدل موشی C57BL/6

امین ذوالفقاری<sup>۱\*</sup> (کارشناسی ارشد)، آمنه امیدی<sup>۱</sup> (دکتری)، س. محمدهادی میراب<sup>۱</sup> (دکتری)  
۱- گروه علوم تشریحی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

امین ذوالفقاری: aminzolfaghari@modares.ac.ir

### چکیده

هدف: مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری عصبی التهابی است که به غلاف میلین در سیستم عصبی مرکزی (CNS) آسیب می‌رساند. آسیب به محتوای میلین مخچه، به دلیل داشتن نقش محوری در عملکردهای حرکتی و تعادلی، می‌تواند منجر به بروز علائم حرکتی در بیماران مبتلا به ام اس گردد. کوپریزون، به‌عنوان یک شلاتور مس سمیت‌زا بر بافت عصبی، یکی از رایج‌ترین ترکیبات مورد استفاده برای القای دمیلیناسیون مزمن در مدل حیوانی بیماری MS می‌باشد. این مطالعه با هدف تعیین اثر مواجهه‌ی طولانی‌مدت با کوپریزون بر عملکردهای حرکتی و دمیلیناسیون مخچه در موش C57BL/6 انجام شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های نر بالغ C57BL/6 تهیه شده از انستیتو پاستور ایران (تهران، ایران) پس از یک هفته سازگاری محیطی، به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل و کوپریزون تقسیم شدند. حیوانات موجود در گروه کنترل به مدت ۱۲ هفته غذای معمولی، و حیوانات تشکیل دهنده‌ی گروه کوپریزون، رژیم غذایی حاوی ۰/۲٪ کوپریزون دریافت کردند. در پایان هفته دوازدهم مطالعه، حیوانات ارزیابی رفتاری Beam Walking Test (BWT) را، که یک تست عملکردی شناخته شده برای ارزیابی هماهنگی حرکتی است، پشت سر گذاشتند. سپس بافت مخچه جدا شده و رنگ آمیزی LFB/PAS (Luxol fast blue/Periodic acid-Schiff) برای برش‌های تهیه شده از آن انجام گردید. در پایان ارزیابی میزان دمیلیناسیون از طریق نرم‌افزار Digimizer صورت پذیرفت.  $p < 0/05$  نیز عنوان سطح معنی‌داری لحاظ گردید.

یافته‌ها: داده‌های حاصل از BWT نشان می‌دهد که توانایی‌های حرکتی و تعادلی در گروه کوپریزون در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل توجهی دچار اختلال شده است ( $p < 0/001$ ). علاوه بر این، تجزیه و تحلیل هیستوپاتولوژیک نیز نشان می‌دهد که دمیلیناسیون مخچه، که به‌صورت میانگین شدت پیکسل گزارش شده است، پس از ۱۲ هفته مصرف کوپریزون به‌طور چشمگیری افزایش یافته است ( $p < 0/001$ ).

نتیجه‌گیری: مصرف ۱۲ هفته کوپریزون در موش‌های C57BL/6 دمیلیناسیون شدیدی را به‌دنبال داشته که این امر می‌تواند در بروز اختلالات تعادلی در موش‌ها دخیل باشد.

واژه‌های کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، مخچه، تعادل، دمیلیناسیون، کوپریزون



# The effects of chronic demyelination on the coordination and histopathological evaluations in the cerebellum of C57BL/6 mouse model

Amin Zolfaghari<sup>\*1</sup> (M.Sc.), Ameneh Omid<sup>1</sup> (Ph.D.), S. Mohammadhadi Mirab<sup>1</sup> (Ph.D.)

*1- Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*

Amin Zolfaghari: aminzolfaghari@modares.ac.ir

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a neuroinflammatory disease that damages the myelin sheath in the central nervous system (CNS). Since the cerebellum is pivotal in movement and balance abilities, motor symptoms could occur due to insults to cerebellar myelin content in MS patients. Cuprizone, a neurotoxic-based copper chelator, is one of the most commonly used compounds for the induction of chronic demyelination as an MS animal model. This study aims to determine the effect of chronic cuprizone exposure on motor functions and cerebellar demyelination in the C57BL/6 mouse.

**Methods and Material:** Male adult C57BL/6 mice obtained from the Pasteur Institute of Iran (Tehran, Iran) were randomly divided into control and cuprizone groups after one week of environmental acclimatization. The control group received normal chow for 12 weeks, while the cuprizone group received a diet containing 0.2% cuprizone. At the end of the 12th week of the study, animals were subjected to the beam walking test (BWT), a well-known functional test to evaluate motor coordination. Then, cerebellar tissue was isolated, and (Luxol fast blue/Periodic acid-Schiff) LFB/PAS staining was applied to evaluate demyelination via the Digimizer (version 6), which the more demyelination represented more average pixel intensity. The  $P < 0.05$  was considered the significance level.

**Results:** The BWT data reveal that movement and balance abilities in the cuprizone group were significantly impaired as compared to the control group ( $P < 0.001$ ). In addition, the histopathological analysis indicates that cerebellar demyelination, which has been reported as the average pixel intensity, increased significantly following 12 weeks of cuprizone intoxication ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** It can be concluded that severe cerebellar demyelination occurred after 12 weeks of cuprizone intoxication in C57BL/6 mice, and it may have contributed to the significant disabilities in the performance of the motor function.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, Cerebellum, Balance, Demyelination, Cuprizone



## اثرات حفاظتی درون و برون تنی ال-کارنیتین در برابر سمیت کلیوی ناشی از ترامادول با تعدیل استرس اکسیداتیو کلیه، اختلال عملکرد میتوکندری و آپوپتوز

فاطمه شکی<sup>۱</sup>، محمد شوکتی صیاد<sup>۲\*</sup>، مهدی مختاری<sup>۳</sup>، مژگان عباسی<sup>۴</sup>، فرشته طالب پور<sup>۵</sup>

۱- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- کارشناس ارشد، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- دکتری تخصصی، مرکز تحقیقات ایمنوژنتیک، گروه مهندسی بافت و علوم کاربردی سلولی، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵- دکتری تخصصی، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

محمد شوکتی صیاد: mohammad.shokati69@gmail.com

### چکیده

هدف: ترامادول یک مسکن مخدر مصنوعی است که برای دردهای خفیف تا شدید طراحی شده است. کلیه‌ها اولین عضوی هستند که با ترامادول در تماس هستند و مصرف مزمن آن می‌تواند منجر به آسیب سلول‌های کلیه شود. ال-کارنیتین (LCA) از استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کند و تنفس سلولی و فعالیت آنزیم‌های دخیل در استرس اکسیداتیو را تنظیم می‌کند. هدف از این مطالعه بررسی مسیرهای استرس اکسیداتیو، آسیب میتوکندری و آپوپتوز در سمیت کلیوی ناشی از ترامادول در شرایط *in vivo* و *in vitro* و پتانسیل ال-کارنیتین به‌عنوان یک عامل محافظ بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ و بیستار در آزمایش *in vivo* مورد استفاده قرار گرفتند و گروه‌ها شامل: یک گروه کنترل، یک گروه دریافت‌کننده ترامادول (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، چهار گروه دریافت‌کننده ترامادول با دوزهای مختلف ال-کارنیتین (۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ویتامین سی به مدت سه هفته. سپس تغییرات پاتولوژیک نشان‌گرهای کلیه (نیترژن اوره خون و کراتینین) مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، میتوکندری‌های کلیوی جداسازی و ارزیابی استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری انجام شد. رده سلولی HEK-293 برای مطالعه برون‌تنی مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا IC50 ترامادول تعیین شد. سپس، غلظت‌های ۵، ۲/۵، ۱ میلی‌مولار برای ارزیابی اثر محافظتی LCA در برابر سمیت سلولی ناشی از ترامادول استفاده شد. عوامل متعددی از جمله مرگ سلولی، نشان‌گرهای استرس اکسیداتیو و همچنین آپوپتوز ارزیابی شدند. یافته‌ها: یافته‌های پاتولوژیک و بیوشیمیایی نشان داد که آسیب کلیوی ناشی از ترامادول با LCA بهبود یافت. در رده سلولی HEK293، نیز قرار گرفتن در معرض LCA، سمیت سلولی، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز ناشی از ترامادول را مهار کرد. نتیجه‌گیری: با توجه به اثر محافظتی ال-کارنیتین در برابر سمیت کلیوی ناشی از ترامادول، می‌توان از آن‌ها برای پیش‌گیری از عوارض جانبی ترامادول استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: ترامادول، ال-کارنیتین، استرس اکسیداتیو، سمیت سلولی، آپوپتوز



# In vivo and in vitro Protective effects of L-carnitine against tramadol-induced renal toxicity by Modulating Renal Oxidative Stress, mitochondrial dysfunction, and Apoptosis

Fatemeh Shaki<sup>1</sup>, Mohammad Shokati Sayyad<sup>2\*</sup>, Mehdi Mokhtari<sup>3</sup>, Mojgan Abbasi<sup>4</sup>, Fereshteh Taleb Pour<sup>5</sup>

1- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2- PhD student, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- MSc, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

4- PhD, Immunogenetics Research Center, Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

5- PhD, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Mohammad Shokati Sayyad: mohammad.shokati69@gmail.com

**Introduction:** Tramadol is a synthetic opioid analgesic designed for mild to severe pain. The kidneys are the first organ in contact with tramadol, and its chronic use can damage kidney cells. L-Carnitine (LCA) prevents oxidative stress and regulates cellular respiration and the activity of enzymes involved in oxidative stress. This study aimed to evaluate oxidative stress, mitochondrial damage, and apoptosis pathways in tramadol-induced nephrotoxicity in vivo and in vitro conditions and LCA potential as a protective agent.

**Methods and Materials:** Adult Wistar rats were used in the in vivo experiment, and groups included a control group, a group receiving tramadol (50 mg/kg), four groups receiving tramadol with different doses of LCA (100, 200, 300 mg/kg), and vitamin C for three weeks. Then, kidney markers (BUN, Cr) pathological changes were evaluated. Also, renal mitochondria were isolated, and oxidative stress and mitochondrial dysfunction were assessed. The HEK-293 cell line was used for in vitro study. First, IC50 of tramadol was determined. Then, concentrations of 1, 2.5, and 5 mM were used to evaluate the protective effect of LCA against tramadol-induced cytotoxicity. Several factors were evaluated, including cell death, oxidative stress markers, and apoptosis.

**Results:** Pathological and biochemical findings showed that tramadol-induced renal toxicity improved with LCA. Also, in the HEK293 cell line, LCA exposure inhibited tramadol-induced cytotoxicity, oxidative stress, and apoptosis.

**Conclusion:** Due to the protective effect of L-carnitine against tramadol-induced renal toxicity, they can be used to prevent the side effects of tramadol.

**Keywords:** Tramadol, L-carnitine, Oxidative stress, Cytotoxicity, Apoptosis



## ملاتونین تحمل و وابستگی به ترامادول را کاهش می‌دهد: نقش احتمالی آپوپتوز، التهاب و آسیب اکسیداتیو میتوکندری

فاطمه شکی<sup>۱</sup>، محمد شوکتی صیاد<sup>۲\*</sup>، مطهره کوهساری<sup>۳</sup>، نعمت الله آهنگر<sup>۴</sup>

۱- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

محمد شوکتی صیاد: mohammad.shokati69@gmail.com

### چکیده

هدف: ترامادول یک آگونیست گیرنده اپیوئیدی است که برای کنترل درد استفاده می‌شود، با این حال، تجویز طولانی مدت ترامادول منجر به تحمل ضددردی می‌شود. پیشنهاد شد که افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب ممکن است در تحمل درد نقش داشته باشد. ملاتونین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است. هدف از این تحقیق بررسی اثر ملاتونین بر تحمل درد ناشی از ترامادول و همچنین مکانیسم مولکولی زیربنایی آن بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ و بیستار به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه‌های دریافت کننده ترامادول (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه فقط ملاتونین (۱/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، سه گروه دریافت کننده دوزهای مختلف ملاتونین (۱، ۱/۵، ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه ویتامین C، که ترامادول با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به آن‌ها داده می‌شد. تزریق داخل صفاقی به مدت ۳ هفته متوالی انجام شد. برای ارزیابی تحمل درد از تست‌های Tail flick و Hot plate استفاده شد. بافت‌های مغز برای ارزیابی عوامل استرس اکسیداتیو (ROS، پراکسیداسیون لیپیدی، گلوکاتیون، اکسید نیتریک، پروتئین کربونیل و سوپراکسید دیسموتاز)، عملکرد میتوکندری (MTT، پتانسیل غشای میتوکندری و تورم میتوکندری) از هم جدا شدند. همچنین بیان ژن مرتبط با التهاب ( $\alpha$ -TNF و IL-1 $\beta$ ،  $\kappa$ B -NF) و بیان ژن مرتبط با آپوپتوز (Bax و Bcl-2) با واکنش زنجیره‌ای پلیمرز Real-time مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: ملاتونین فاقد فعالیت ضد دردی ذاتی بود اما به‌طور معنی‌داری تحمل درد ناشی از ترامادول و افزایش آپوپتوز ناشی از آن، استرس اکسیداتیو، آسیب میتوکندری و سایتوکاین‌های التهابی ( $\alpha$ -TNF و IL-1 $\beta$ ،  $\kappa$ B -NF)، در بافت‌های مغز موش با درمان ملاتونین کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: اثر ملاتونین در بازگرداندن تحمل به ترامادول به همراه خواص ایمنی و تحمل‌پذیری آن می‌تواند برای جلوگیری از عوارض جانبی ترامادول استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: ترامادول، ملاتونین، بی‌دردی، تحمل، استرس اکسیداتیو، التهاب



# Melatonin attenuates Tramadol tolerance and dependence: Possible role of apoptosis, inflammation and mitochondrial oxidative damage

Fatemeh Shaki<sup>1</sup>, Mohammad Shokati Sayyad<sup>2\*</sup>, Motahareh Koohsari<sup>3</sup>, Nematollah Ahangar<sup>4</sup>

1- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2- PhD, student, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

4- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Mohammad Shokati Sayyad: mohammad.shokati69@gmail.com

**Introduction:** Tramadol is an opioid receptor agonist that is used for pain management. However, long-term administration of tramadol results in antinociceptive tolerance. It was suggested that increased oxidative stress and inflammation may contribute to pain tolerance. Melatonin has been shown to have antioxidant and anti-inflammatory properties. This research aimed to explore melatonin's effect on pain tolerance induced by tramadol and its underlying molecular mechanism.

**Methods and Materials:** Adult Wistar rats were randomly divided into four groups: a control group, a group receiving tramadol (50 mg/kg), a group that received only melatonin 1.5 mg/kg, three groups receiving different doses of melatonin (1, 1.5, 2.5 mg/kg) and vitamin C group, which after half an hour they were given tramadol at a dose of 50 mg/kg. Injections were given intraperitoneally for 3 consecutive weeks. Hot plate and tail flick tests were used to assess the pain tolerance. Brain tissues were separated to evaluate oxidative stress factors (ROS, lipid peroxidation, glutathione, nitric oxide, protein carbonyl, and superoxide dismutase) mitochondrial function (MTT, mitochondrial membrane potential, and mitochondrial swelling). Also, Inflammatory-related gene expression (NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$ ) and apoptosis-related gene expression (Bax and Bcl-2) were evaluated by Real-time polymerase chain reaction.

**Results:** Melatonin was devoid of intrinsic analgesic activity but significantly attenuated tramadol-induced pain tolerance and the tramadol-induced increases of apoptosis, oxidative stress, mitochondrial damage, and neuroinflammatory cytokines (NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$ ) in rat brain tissues were decreased by melatonin treatment.

**Conclusion:** Melatonin efficacy in restoration of tramadol tolerance, along with its safety and tolerability properties, can be used to prevent tramadol side effects.

**Keywords:** Tramadol, Melatonin, Analgesia, Tolerance, Oxidative stress, Inflammation



## هدف قرار دادن میتوکندری در بیماری‌های نورودژنراتیو: از رویکرد دارویی تا پیوند میتوکندری

فاطمه شکی<sup>۱\*</sup>، محمد شوکتی صیاد<sup>۲</sup>

۱- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

فاطمه شکی: fshaki.tox@gmail.com

### چکیده

هدف: بیماری‌های نورودژنراتیو (DN) گروه متنوعی از اختلالات هستند که با انحطاط مزمن نورون‌ها مشخص می‌شوند. شایع‌ترین این بیماری‌ها آلزایمر، بیماری پارکینسون، بیماری هانتینگتون و مالتیپل اسکلروزیس است. این بیماری‌ها بر کیفیت زندگی میلیون‌ها نفر در سراسر جهان تأثیر می‌گذارد و هنوز درمانی برای آن وجود ندارد. شواهد رو به رشدی وجود دارد که نقش آسیب میتوکندری را در پاتوژنز این بیماری تقویت می‌کند. اختلال در عملکرد طبیعی میتوکندری منجر به تخلیه PTA، استرس اکسیداتیو، اضافه بار کلسیم و راه اندازی مسیر آپوپتوز می‌شود که منجر به مرگ سلول عصبی می‌شود. بنابراین، میتوکندری‌ها هدف مناسب برای درمان DN هستند.

روش‌های جستجو: این مطالعه مروری به دنبال تعیین استراتژی درمانی برای درمان DN از طریق هدف‌گیری میتوکندری بود. از این رو جستجو در پایگاه داده‌های مختلفی مانند Pubmed، Scopus و ISI با کلید واژه‌هایی مانند بیماری‌های عصبی، درمان میتوکندری، انتقال/پیوند میتوکندری و ... انجام شد.

یافته‌ها: این بررسی بینش بیشتری در مورد اثر درمانی هدف‌گیری میتوکندری از طریق رویکرد دارویی (مانند آنتی‌اکسیدان) یا پیوند میتوکندری سالم ارائه می‌دهد. در واقع، انتقال میتوکندری پتانسیل درمانی زیادی برای DN دارد و تحقیقات اهمیت پیوند میتوکندری را در حفظ عملکرد میتوکندری و جلوگیری از مرگ نورون در DN برجسته کرده است. نتیجه‌گیری: این مطالعه مروری دانش جامعی را برای توسعه رویکردهای جدید هدف میتوکندری از طریق پزشکی اختراعی یا استفاده از پیوند میتوکندری ایزوله برای پیشگیری یا درمان DN ارائه می‌کند.

واژه‌های کلیدی: بیماری‌های نورودژنراتیو، پیوند میتوکندری، اختلال عملکرد میتوکندری، بیماری آلزایمر





# Targeting Mitochondria in neurodegenerative diseases: from pharmacological approach to mitochondrial transplantation

Fatemeh Shaki<sup>1\*</sup>, Mohammad Shokati Sayyad<sup>2</sup>

1- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2- PhD student, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Fatemeh Shaki: fshaki.tox@gmail.com

**Introduction:** Neurodegenerative diseases (ND) are a diverse group of disorders characterized by chronic degeneration of neurons. The most common NDs are Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, and Multiple sclerosis. These diseases affect the quality of life of millions of people worldwide, and there is no cure yet. There is growing evidence to strengthen the role of mitochondrial damage in the pathogenesis of ND. Disturbance in the normal function of mitochondria results in ATP depletion, oxidative stress, calcium overloading, and triggering of the apoptosis pathway, which leads to neuronal cell death. Therefore, mitochondria are the appropriate target for ND treatment.

**Search Method:** This review sought to determine the therapeutic strategy for treating ND via targeting mitochondria. Therefore, a search was done in different databases such as Pubmed, Scopus, and ISI with keywords such as neurodegenerative diseases, mitochondrial therapy, and mitochondrial transfer/transplantation.

**Results:** This review provides additional insight into the therapeutic effect of mitochondrial targeting via pharmacological approach (such as antioxidant) or transplantation of healthy mitochondria. Mitochondrial transfer holds excellent therapeutic potential for ND, and researchers have highlighted the importance of mitochondrial transplantation in maintaining mitochondrial function and preventing neuron death in ND.

**Conclusion:** This review presents comprehensive knowledge for developing novel mitochondrial target approaches via inventive medicine or applying isolated mitochondrial transplantation for preventing or treating ND.

**Keywords:** Neurodegenerative diseases, Mitochondrial transplantation, Mitochondrial dysfunction, Alzheimer's disease





## مکانیسم مولکولی دخیل در سمیت عصبی و تحمل درد ترامادول: تمرکز بر استرس اکسیداتیو، NF- $\kappa$ B، التهاب و مسیر آپوپتوز در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

فاطمه شکی<sup>۱\*</sup>، محمد شوکتی صیاد<sup>۲</sup>، مطهره کوهساری<sup>۳</sup>، نعمت الله آهنگر<sup>۴</sup>

۱- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

فاطمه شکی: fshaki.tox@gmail.com

### چکیده

هدف: ترامادول، آگونیست سنتتیک گیرنده اوپیوئیدی، مسکنی است که برای دردهای متوسط یا شدید تجویز می‌شود. ثابت شده که مصرف طولانی مدت ترامادول منجر به تحمل درد، وابستگی و سمیت عصبی می‌شود. با این حال، طبق دانش ما، مکانیسم اصلی این اثرات نامطلوب مشخص نیست. هدف از این تحقیق، بررسی مکانیسم مولکولی اساسی در وابستگی و سمیت عصبی ترامادول در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های ویستار بالغ به‌طور تصادفی به چهار گروه کنترل (نرمال سالین) و سه گروه دریافت کننده دوزهای مختلف ترامادول (۲۵، ۵۰، ۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) تقسیم شدند. تزریق داخل صفاقی به مدت ۳ هفته متوالی انجام شد. برای ارزیابی تحمل درد از Tail flick و Hot plate استفاده شد. سپس بافت‌های مغزی جدا شده و یک قسمت برای جداسازی میتوکندری‌ها با تکنیک‌های مختلف سانتریفیوژ مورد استفاده قرار گرفت و آسیب میتوکندری، پتانسیل غشای میتوکندری و تست تورم میتوکندری مورد سنجش قرار گرفت. از سوپرناتانت بافت مغز برای ارزیابی عوامل استرس اکسیداتیو (گونه‌های فعال اکسیژن، پراکسیداسیون لیپیدی، گلووتاتیون، اکسید نیتریک، پروتئین کربونیل و سوپراکسید دیسموتاز) استفاده شد و بیان ژن‌های مرتبط با التهاب (NF- $\kappa$ B، IL-1 $\beta$  و  $\alpha$ -TNF) و آپوپتوز (Bax و Bcl-2) با واکنش زنجیره‌ای پلیمرز Real-time مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: تخریب اکسیداتیو و آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی نقش مهمی در تحمل و سمیت عصبی ناشی از ترامادول دارد. در واقع ترامادول باعث ایجاد استرس اکسیداتیو، تورم و اختلال عملکرد میتوکندری، افزایش آپوپتوز و بیان ژن مرتبط با التهاب شد. همه این رویدادها موازی با القای تحمل درد در موش‌ها بود.

نتیجه‌گیری: در مجموع داده‌های ما نشان داد که اثرات نامطلوب نوروتوکسیک ترامادول با فعال‌سازی مسیر NF- $\kappa$ B و تولید بیش از حد NO و ROS ایجاد می‌شود. بنابراین، مهار استرس اکسیداتیو و التهاب ممکن است تحمل و سمیت عصبی ناشی از ترامادول را تعدیل کند.

واژه‌های کلیدی: ترامادول، سمیت عصبی، تحمل، استرس اکسیداتیو، التهاب



# The molecular mechanism involved in neurotoxicity and pain tolerance of tramadol: focus on the oxidative stress, NF- $\kappa$ B, inflammation and apoptosis pathway in male rats

Fatemeh Shaki<sup>1\*</sup>, Mohammad Shokati sayyad<sup>2</sup>, Motahareh Koohsari<sup>3</sup>, Nematollah Ahangar<sup>4</sup>

1- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2- PhD student, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

4- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Fatemeh Shaki: fshaki.tox@gmail.com

**Introduction:** Tramadol, a synthetic opioid receptor agonist, is a painkiller prescribed for moderate or severe pain. It was proven that long-term administration of tramadol results in pain tolerance, dependency, and neurotoxicity. However, to our knowledge, the exact underlying mechanism of these adverse effects is unclear. This research aimed to explore the underlying molecular mechanism contributing to tramadol-induced dependency and neurotoxicity in rats.

**Methods and Materials:** Adult Wistar rats were randomly divided into four groups: a control group (normal saline) and three groups receiving different doses of tramadol (25.50.75 mg/kg). Injections were given intraperitoneally for 3 consecutive weeks. Hot plate and tail flick tests were used to assess the pain tolerance. Then, brain tissues were separated, and one part was used to isolate mitochondria with different centrifuge techniques: MTT, mitochondrial membrane potential, and mitochondrial swelling test assayed mitochondrial damage. Brain tissue supernatants were used to evaluate oxidative stress factors (ROS, lipid peroxidation, glutathione, nitric oxide, protein carbonyl, and superoxide dismutase). Also, Real-time PCR evaluated inflammatory gene expression (NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$ ) and apoptosis-related gene expression (Bax and Bcl-2).

**Results:** Oxidative degradation and inflammatory cytokine release are essential in tramadol-induced tolerance and neurotoxicity. In fact, tramadol induced oxidative stress status, mitochondrial dysfunction, increased mitochondrial membrane potential, and mitochondrial swelling. Also, tramadol increased apoptosis and inflammation-related gene expression. All of these events parallel the induction of pain tolerance in rats.

**Conclusion:** Taken together, our data showed that the neurotoxic adverse effects of tramadol were induced by the activation of the NF- $\kappa$ B pathway and excessive generations of NO and ROS. Thus, oxidative stress and inflammation inhibition may modulate tramadol-induced tolerance and neurotoxicity.

**Keywords:** Tramadol, Neurotoxicity, Tolerance, Oxidative stress, Inflammation



## شبه‌سازی داکینگ مولکولی اثرات ضد باکتریایی کمپلکس نقره (I)-N-(۵,۲) دی هیدرو پیریمیدین-۲-ایل)-۴-متیل بنزن سولفونامید به‌عنوان مهارکننده آنزیم دی‌هیدروفولات سنتتاز اشرشیاکلی

عارف عاطفی<sup>۱</sup>، محدثه لاری پور<sup>۱\*</sup>، معصومه طباطبایی<sup>۲</sup>، گلناز بهرامعلی<sup>۳</sup>

۱- گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

۲- گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد، یزد، ایران

۳- گروه هیاتیت و ایدز و ویروس‌های منتقله از خون، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

عارف عاطفی: aref.atefi@yahoo.com

### چکیده

هدف: سولفونامیدها، دسته مهمی از ترکیبات دارویی با فعالیت بیولوژیکی، به‌عنوان داروهای سولفا (با گروه عاملی  $S(=O)_2$ -NR<sub>2</sub>) شناخته شده و برای درمان عفونت‌ها در انسان و حیوانات استفاده می‌شوند. این مطالعه با هدف تعیین میل اتصال کمپلکس نقره (I) با N-(۵,۲) دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-ایل)-۴-متیل بنزن سولفونامید در برابر دی‌هیدروفولات سنتتاز (DHPS) اشرشیاکلی با استفاده از نرم‌افزار AutoDock 4 انجام شد.

مواد و روش‌ها: کمپلکس نقره (I) - N-(۵,۲) دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-ایل)-۴-متیل بنزن سولفونامید (C<sub>1</sub>) از واکنش ۲-آمینو پیریمیدین و ۴-متیل بنزن سولفونیل کلرید در حلال دی‌کلرومتان و در شرایط رفلکس به مدت ۸ ساعت سنتز شد. واکنش AgNO<sub>3</sub> با N-(۵,۲) دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-ایل)-۴-متیل بنزن سولفونامید در آب دوبار تقطیر و اتانول (۱:۱) و مخلوط‌های واکنش به مدت ۸ ساعت در دمای اتاق هم زده شدند. ساختار کریستالی C<sub>1</sub> با پراش اشعه ایکس تک بلور تعیین گردید. مطالعه کریستالوگرافی اشعه ایکس تأیید نمود که C<sub>1</sub> در گروه فضایی مونوکلینیک، P<sub>1</sub> 21/n1 با چهار مولکول در واحد سلول متبلور می‌شود. پارامترهای سلول واحد عبارتند از  $a=6.5339(2)\text{\AA}$ ،  $b=7.2141(2)\text{\AA}$  و  $c=25.9209(8)\text{\AA}$ . در مطالعه حاضر از AutoDock4، Discovery Studio visualizer، MGLTools و LigPlot<sup>+</sup> برای بررسی اتصال و داکینگ مولکولی استفاده شد. ساختار کریستالوگرافی دی‌هیدروفولات سنتتاز (PDB: 1AJ0) از بانک اطلاعات پروتئین RCSB دریافت گردید و با استفاده از CASTp ابعاد جایگاه فعال پروتئین محاسبه شد.

یافته‌ها: انرژی آزاد اتصال ترکیب C<sub>1</sub> در بهترین کانفورماسیون با RMSD=0.000 و  $\Delta G_{\text{bind}}$  برابر با  $-6.13\text{ kcal/mol}$  گزارش شد. اسید آمینه‌های درگیر در جایگاه اتصال با C<sub>1</sub> شامل دو رزیدو از قبیل Ser 27 و Asp 39 بود که در تعامل با رسپتور، پیوند هیدروژنی برقرار نمودند.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که کمپلکس نقره (I) - N-(۵,۲) دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-ایل)-۴-متیل بنزن سولفونامید می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب امیدوارکننده برای توسعه ترکیبات ضدباکتریایی مطرح شود.

واژه‌های کلیدی: داکینگ مولکولی، اثرات ضد میکروبی، کمپلکس نقره (I) - N-(۵,۲) دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-ایل)-۴-متیل بنزن سولفونامید، دی‌هیدروفولات سنتتاز



# Molecular docking simulation of Antibacterial properties of Silver (I) complex with N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide as *Escherichia coli* Dihydrofolate synthetase inhibitor

Aref Atefi<sup>1</sup>, Mohaddeseh Larypoor<sup>\*1</sup>, Masoumeh Tabatabaee<sup>2</sup>, Golnaz Bahramali<sup>3</sup>

1- Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Department of Chemistry, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

3- Department of Hepatitis and AIDS and Blood Borne Viruses, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Aref Atefi: aref.atefi@yahoo.com

**Introduction:** Sulfonamides, an important class of pharmaceutical compounds with biological activity, are known as sulfa drugs (with  $-S(=O)_2-NR_2$  functional group) and are used to treat infections in humans and animals. This study aimed to determine the binding affinity of Silver (I) complex with N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide against Dihydrofolate synthetase (DHPS) of *Escherichia coli* by using AutoDock 4 software.

**Methods and Materials:** Silver(I)-N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide ( $C_1$ ) was synthesized from the reaction of 2-Amino Pyrimidine and 4-methyl benzene sulfonyl chloride in dichloromethane solvent, and under reflux conditions for 8 hours. The reaction of  $AgNO_3$  with N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide in deuterium-depleted water and Ethanol (1:1) and the reaction mixtures were stirred for 8 hours at room temperature. The crystal structure of  $C_1$  was determined by single-crystal X-ray diffraction. The X-ray crystallographic study confirmed that  $C_1$  crystallizes in the monoclinic,  $P_1 21/n1$  space group with four molecules per unit cell. The unit cell parameters are  $a=6.5339(2)\text{\AA}$ ,  $b=7.2141(2)\text{\AA}$ , and  $c=25.9209(8)\text{\AA}$ . The present study used AutoDock 4, Discovery Studio visualizer, MGLTools, and LigPlot<sup>+</sup> for molecular docking and visualization. The crystallographic structure of dihydrofolate synthetase (PDB: 1AJ0) was used from the RCSB protein data bank. CASTp calculated the binding pocket.

**Results:** The binding free energy of compound  $C_1$  in the best conformation with  $RMSD=0.000$ , and  $\Delta G_{bind}$  (kcal/mol) was -6.13. The amino acid involved in the connection site with  $C_1$  has two residues, including Ser 27 and Asp 39, which formed a hydrogen bond in the interaction with the receptor.

**Conclusion:** These results showed that Silver(I)-N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide could be a promising compound for developing antibacterial.

**Keywords:** Molecular docking, Antibacterial, Silver(I)-N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide, Dihydrofolate synthetase



## شبیه‌سازی داکینگ مولکولی اثرات ضد باکتریایی کمپلکس نقره (I)-N-(۲،۵) دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-ایل)-۴-متیل بنزن سولفونامید به‌عنوان مهار کننده پروتئین کیناز A مایکوباکتریوم توپر کلوزیس

عارف عاطفی<sup>۱\*</sup>، محدثه لاری پور<sup>۱</sup>، معصومه طباطبایی<sup>۲</sup>، گلناز بهرامعلی<sup>۳</sup>

۱- گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

۲- گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد، یزد، ایران

۳- گروه هیاتیت و ایدز و ویروس‌های منتقله از خون، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

عارف عاطفی: aref.atefi@yahoo.com

### چکیده

هدف: سل یک بیماری عفونی است که توسط مایکوباکتریوم توپر کلوزیس ایجاد می‌شود و از بزرگترین بیماری‌های کشنده در بین بیماری‌های عفونی می‌باشد. سولفونامیدها دسته مهمی از ترکیبات دارویی با فعالیت بیولوژیکی هستند که برای درمان عفونت استفاده می‌شوند. پروتئین کیناز A یک کیناز ضروری است و یک کاندید برای کشف داروی ضد مایکوباکتری است. این مطالعه با هدف تعیین میل ترکیبی در برابر PknA مایکوباکتریوم توپر کلوزیس با استفاده از نرم‌افزار AutoDock4 انجام شد.

مواد و روش‌ها: کمپلکس نقره (I)-N-(۲،۵) دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-ایل)-۴-متیل بنزن سولفونامید (C1) از واکنش ۲- آمینو پیریمیدین و ۴-متیل بنزن سولفونیل کلرید در حلال دی‌کلرو متان و در شرایط رفلکس به مدت ۸ ساعت سنتز شد. واکنش با  $AgNO_3$  (۲،۵) دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-ایل)-۴-متیل بنزن سولفونامید در آب دوبار تقطیر و اتانول (۱:۱) و مخلوط‌های واکنش به مدت ۸ ساعت در دمای اتاق هم‌زده شدند. مطالعه کریستالوگرافی اشعه ایکس تأیید کرد که C1 در گروه فضایی مونوکلینیک،  $P_1 21/n1$  با چهار مولکول در واحد سلول متبلور می‌شود. پارامترهای سلول واحد عبارتند از  $a=6.5339(2)\text{\AA}$ ،  $b=7.2141(2)\text{\AA}$  و  $c=25.9209(8)\text{\AA}$ . مطالعه حاضر از AutoDock 4، Discovery Studio visualizer، MGLTools و LigPlot+ برای اتصال و داکینگ مولکولی استفاده کرد. ساختار کریستالوگرافی پروتئین کیناز A (PDB: 4OW8) از بانک اطلاعات پروتئین RCSB دریافت گردید. و جایگاه اتصال توسط CASTp محاسبه شد.

یافته‌ها: انرژی آزاد اتصال ترکیب C1 در بهترین کانفورماسیون با  $RMSD=0.000$  و  $\Delta G_{bind}$  برابر با  $-6.93\text{ kcal/mol}$  گزارش شد. اسید آمینه‌های درگیر در جایگاه اتصال با C1 شامل سه رزیدو از قبیل Thr 21، Gly 23 و Thr 180 بود که در تعامل با رسپتور، پیوند هیدروژنی برقرار نمودند.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که کمپلکس نقره (I)-N-(۲،۵) دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-ایل)-۴-متیل بنزن سولفونامید می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب امیدوارکننده برای درمان سل مطرح شود.

واژه‌های کلیدی: داکینگ مولکولی، سل، کمپلکس نقره (I)-N-(۲،۵) دی‌هیدرو پیریمیدین-۲-ایل)-۴-متیل بنزن سولفونامید، PknA



# Molecular docking simulation of Antibacterial properties of Silver (I) complex with N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide as *Mycobacterium tuberculosis* protein kinase A inhibitor

Aref Atefi<sup>\*1</sup>, Mohaddeseh Larypoor<sup>1</sup>, Masoumeh Tabatabaee<sup>2</sup>, Golnaz Bahramali<sup>3</sup>

1- Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3- Department of Chemistry, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

4- Department of Hepatitis and AIDS and Blood Borne Diseases, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Aref Atefi: aref.atefi@yahoo.com

**Introduction:** Tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* and is one of the deadliest infectious diseases. Sulfonamides are an important class of pharmaceutical compounds with biological activity used for infection treatments. Protein kinase A is an essential kinase candidate for antimycobacterial drug discovery. This study aimed to determine the binding affinity of Silver (I) complex with N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide against PknA of *M. tuberculosis* by using AutoDock 4 software.

**Methods and Materials:** Silver (I) complex with N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide (C<sub>1</sub>) was synthesized from the reaction of 2-Amino Pyrimidine and 4-methyl benzene sulfonyl chloride in dichloromethane solvent, and under reflux conditions for 8 hours. The reaction of AgNO<sub>3</sub> with N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide in deuterium-depleted water and Ethanol (1:1) and the reaction mixtures were stirred for 8 hours at room temperature. The X-ray crystallographic study confirmed that C<sub>1</sub> crystallizes in the monoclinic, P<sub>1</sub> 21/n1 space group with four molecules per unit cell. The unit cell parameters are a=6.5339(2)Å, b=7.2141(2)Å, and c=25.9209(8) Å. The present study used AutoDock 4, Discovery Studio visualizer, MGLTools, and LigPlot<sup>+</sup> for molecular docking and visualization. We used the crystallographic structure of the kinase domain of PknA (PDB: 4OW8) from the RCSB protein data bank. CASTp calculated the binding pocket.

**Results:** The binding free energy of compound C<sub>1</sub> in the best conformation with RMSD=0.000, and  $\Delta G_{\text{bind}}$  (kcal/mol) was -6.93. The amino acid involved in the connection site with C<sub>1</sub> has three residues, including Thr 21, Gly 23, and Thr 180, which form a hydrogen bond in the interaction with the receptor.

**Conclusion:** These results showed that Silver (I) complex with N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide could be a promising compound for treating tuberculosis.

**Keywords:** Molecular docking; Tuberculosis; Silver(I)-N-(2,5-Dihydro-pyrimidine-2-yl)-4-methyl-benzenesulfonamide; PknA



## شبیه سازی داکینگ مولکولی ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری آزول-۵-آمین به عنوان مهارکننده HSV-1

پریسا دهقان<sup>۱\*</sup>، معصومه طباطبایی<sup>۱</sup>، سید مرتضی سیفتی<sup>۲</sup>

۱- گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد، یزد، ایران

۲- گروه زیست شناسی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اشکذر، اشکذر، یزد، ایران

پریسا دهقان: parisa.d2298@gmail.com

### چکیده

هدف: هرپس سیمپلکس ویروس ۱ یکی از اعضای خانواده  $\alpha$ -Herpesviridae است که عامل ایجاد ضایعات حلقی - دهانی، تبخال تناسلی و آنسفالیت می باشد و ثابت شده است که با بیماری خودایمنی مرتبط است. سولفونامیدها، دسته مهمی از ترکیبات دارویی می باشند که برای از بین بردن طیف وسیعی از عفونت های ویروسی استفاده می شوند. این مطالعه با هدف بررسی میل ترکیبی ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری آزول-۵-آمین در برابر تیمیدین کیناز HSV-1 با استفاده از نرم افزار AutoDock Vina انجام شد.

مواد و روش ها: ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری آزول-۵-آمین (L) از واکنش ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری آزول و ۴-متیل بنزن سولفونیل کلرید در حلال دی کلرومتان سنتز تک ظرفی و در شرایط رفلکس به مدت ۸ ساعت بدون کاتالیزور سنتز گردید. ساختار کریستالی L با پراش اشعه ایکس تک بلور تعیین شد. مطالعه کریستالوگرافی اشعه ایکس تأیید کرد که L در گروه فضایی  $P^{-1}$  تری کلینیک با دو مولکول در هر سلول متبلور می شود. پارامترهای سلول واحد عبارتند از  $a=6.3903(2)\text{\AA}$ ،  $b=11.0236(4)\text{\AA}$  و  $c=15.3312(6)\text{\AA}$ . مطالعه حاضر از AutoDock Vina، Discovery Studio visualizer، MGLTools و LigPlot<sup>+</sup> برای اتصال و داکینگ مولکولی استفاده کرد. ساختار کریستالوگرافی تیمیدین کیناز HSV-1 (PDB: 2KI5) از بانک داده پروتئین RCSB دریافت گردید. جایگاه اتصال این پروتئین دارای حجم  $453.524\text{\AA}^3$  و مساحت سطح  $262.181\text{\AA}^2$  است که توسط CASTp محاسبه گردید.

یافته ها: انرژی آزاد اتصال ترکیب L در بهترین کانفورماسیون با  $\text{RMSD}=0.000$  برابر  $\Delta G_{\text{bind}} \text{ kcal/mol}$  -۸ بود. اسید آمینه درگیر در جایگاه اتصال با L، دو رزیدو شامل Thr 101 و Arg 163 است که در تعامل با رسپتور، پیوند هیدروژنی برقرار نمودند. نتیجه گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری آزول-۵-آمین می تواند به عنوان یک ترکیب امیدوارکننده برای توسعه ترکیبات ضد ویروسی مطرح شود.

واژه های کلیدی: داکینگ مولکولی، ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری آزول-۵-آمین، تیمیدین کیناز HSV-1





# Molecular docking simulation of 1-tosyl-1H,1,2,4-triazol-5-amine as HSV-1 inhibitor

Parisa Dehghan<sup>\*1</sup>, Masoumeh Tabatabaee<sup>1</sup>, Seyed Morteza Seifati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>-Department of Chemistry, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

<sup>2</sup>-Department of Biology, Medical Biotechnology Research Center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran

Parisa Dehghan: parisa.d2298@gmail.com

**Introduction:** Herpes simplex 1 is a member of the  $\alpha$ -Herpesviridae family and causes pharyngeal-oral lesions, genital herpes, and encephalitis, which has been proven to be related to autoimmune disease. Sulfonamides are an important class of medicinal compounds that eliminate several viral infections. This study aimed to delineate the binding affinity of 1-tosyl-1H,1,2,4-triazol-5-amine against HSV-1 Thymidine Kinase using AutoDock Vina software.

**Methods and Materials:** 1-tosyl-1H,1,2,4-triazol-5-amine (L) was synthesized from the reaction of 3-amino-1,2,4-triazole and 4-methyl benzene sulfonyl chloride in dichloromethane solvent one-pot synthesis and under reflux conditions for 8 hours without a catalyst. The crystal structure of L was determined by single-crystal X-ray diffraction. The X-ray crystallographic study confirmed that L crystallizes in the triclinic,  $P\bar{1}$  space group with two molecules per unit cell. The unit cell parameters are  $a=6.3903(2)\text{\AA}$ ,  $b=11.0236(4)\text{\AA}$  and  $c=15.3312(6)\text{\AA}$ . The present study used AutoDock Vina, Discovery Studio visualizer, MGLTools, and LigPlot<sup>+</sup> for molecular docking and visualization. The crystallographic structure of HSV-1 Thymidine Kinase (PDB: 2KI5) was used from the RCSB protein data bank. The binding pocket has a volume of  $453.534\text{ \AA}^3$  and a surface area of  $262.181\text{ \AA}^2$ , as calculated by CASTp.

**Results:** The binding free energy of compound L in the best conformation with  $\text{RMSD}=0.000$ , and  $\Delta G_{\text{bind}}$  (kcal/mol) was -8. The amino acid involved in the connection site with L has two residues, including Thr 101 and Arg 163, which formed a hydrogen bond in the interaction with the receptor.

**Conclusion:** These results showed that 1-tosyl-1H,1,2,4-triazol-5-amine could be a promising compound for developing antiviral.

**Keywords:** Molecular docking; 1-tosyl-1H,1,2,4-triazol-5-amine; HSV-1 Thymidine Kinase





## شبیه‌سازی داکینگ مولکولی ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-آمین به‌عنوان مهارکننده سرطان پستان

پریسا دهقان<sup>۱\*</sup>، معصومه طباطبایی<sup>۱</sup>، سید مرتضی سیفتی<sup>۲</sup>

۱- گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد، یزد، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اشکذر، اشکذر، یزد، ایران

پریسا دهقان: parisa.d2298@gmail.com

### چکیده

هدف: سولفونامیدها به‌عنوان داروهای سولفا (با گروه عاملی  $-S(=O)_2-NR_2$ ) شناخته می‌شوند و طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی مانند عملکرد ضد باکتری، ضد قارچ، ضد ویروسی و ضد سرطان را نشان می‌دهند. NUDT5 یک آنزیم متابولیزه‌کننده نوکلئوتید (NUDIX hydrolases) است که با متابولیسم ریبوز ADP و 8-oxo-guanine مرتبط بوده و با تنظیم ژن وابسته به هورمون و تکثیر در سلول‌های سرطان پستان مرتبط است. این مطالعه با هدف تعیین میل اتصال ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-آمین در برابر NUDT5 به‌عنوان مهارکننده‌های سرطان پستان با استفاده از نرم‌افزار AutoDock Vina انجام شد. مواد و روش‌ها: ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-آمین (L) از واکنش ۳-آمینو-۴،۲،۱-تری‌آزول و ۴-متیل‌بنزن سولفونیل کلرید در حلال دی‌کلرومتان و در شرایط رفلاکس به مدت ۸ ساعت سنتز شد. ساختار کریستالی L با پراش اشعه ایکس تک بلور تعیین شد. مطالعه کریستالوگرافی اشعه ایکس تأیید کرد که L در گروه فضایی  $P^{-1}$  تری‌کلینیک با دو مولکول در هر سلول متبلور می‌شود. پارامترهای سلول واحد عبارتند از  $a=6.3903(2)\text{\AA}$ ،  $b=11.0236(4)\text{\AA}$  و  $c=15.3312(6)\text{\AA}$ . مطالعه حاضر از AutoDock Vina، Discovery Studio visualizer، MGLTools و LigPlot<sup>+</sup> برای بررسی اتصال و داکینگ مولکولی استفاده کرد. ساختار کریستالوگرافی NUDT5 (PDB: 5NWH) از بانک داده پروتئین RCSB دریافت گردید. جایگاه اتصال پروتئین NUDT5 دارای حجم  $392,039\text{\AA}^3$  و مساحت سطح  $555,407\text{\AA}^2$  است که توسط CASTp محاسبه گردید. یافته‌ها: انرژی آزاد اتصال ترکیب L در بهترین کانفورماسیون با  $RMSD=0.000$  برابر  $\Delta G_{bind}$  kcal/mol  $-7/5$  بود. اسیدآمینینه درگیر در جایگاه اتصال با L طبق پیش‌بینی انجام شده، یک رزیدو شامل Arg 84 است که در تعامل با رسیپتور، پیوند هیدروژنی برقرار نموده است. نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که ۱-توسیل-H1، ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-آمین می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب امیدوارکننده برای توسعه ترکیبات ضد سرطان مطرح شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، داکینگ مولکولی، NUDT5، ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-آمین-1H-توسیل-۱



# Molecular docking simulation of 1-tosyl-1H,1,2,4-triazol-5-amine as breast cancer inhibitor

Parisa Dehghan<sup>1</sup>, Masoumeh Tabatabaee<sup>1</sup>, Seyed Morteza Seifati<sup>2</sup>

1- Department of Chemistry, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

2- Department of Biology, Medical Biotechnology Research Center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran

Parisa Dehghan: parisa.d2298@gmail.com

**Introduction:** Sulfonamides are known as sulfa drugs (with  $-S(=O)_2-NR_2$  functional group) and exhibit a broad spectrum of biological activities such as antibacterial, antifungal, antiviral, and anti-cancer. NUDT5 is a nucleotide-metabolizing enzyme (NUDIX hydrolases) linked with the ADP ribose and 8-oxo-guanine metabolism and associated with hormone-dependent gene regulation and proliferation in breast cancer cells. This study aimed to delineate the binding affinity of 1-tosyl-1H,1,2,4-triazol-5-amine as NUDT5 in breast cancer inhibitors using AutoDock Vina software.

**Methods and Materials:** 1-tosyl-1H, 1,2,4-triazol-5-amine (L) was synthesized from the reaction of 3-amino-1,2,4-triazole and 4-methyl benzene sulfonyl chloride in dichloromethane solvent and under reflux conditions for 8 hours. The crystal structure of L was determined by single-crystal X-ray diffraction. The X-ray crystallographic study confirmed that L crystallizes in the triclinic,  $P\bar{1}$  space group with two molecules per unit cell. The unit cell parameters are  $a=6.3903(2)\text{\AA}$ ,  $b=11.0236(4)\text{\AA}$  and  $c=15.3312(6)\text{\AA}$ . The present study used AutoDock Vina, Discovery Studio visualizer, MGLTools, and LigPlot<sup>+</sup> for molecular docking and visualization. The crystallographic structure of NUDT5 (PDB: 5NWH) was used from the RCSB protein data bank. The binding pocket has a volume of  $392.039\text{ \AA}^3$  and a surface area of  $555.407\text{ \AA}^2$ , as calculated by CASTp.

**Results:** The binding free energy of compound L in the best conformation with  $RMSD=0.000$ , and  $\Delta G_{bind}$  (kcal/mol) was  $-7.5$ . The amino acid involved in the connection site with L has one residue, including Arg 84, which forms a hydrogen bond in the interaction with the receptor.

**Conclusion:** These results showed that 1-tosyl-1H, 1,2,4-triazol-5-amine could be a promising compound for developing anticancer drugs.

**Keywords:** Molecular docking, (1-tosyl-1H, 1,2,4-triazol-5-amine), Breast Cancer, NUDT5



## تأثیر ۱۲ هفته تمرینات تناوبی به همراه مصرف کورکومین بر سطح $\alpha$ -TNF در زنان چاق غیرفعال

یاسمن علیپور<sup>۱\*</sup>، سولماز بابایی<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۲- دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران

یاسمن علیپور: so\_babaei@yahoo.com

### چکیده

هدف: چاقی و اضافه وزن به عنوان یک بیماری متابولیک مزمن و التهابی، به یکی از چالش‌های اصلی بهداشت در سراسر جهان تبدیل شده است و عامل نکرولی تومور آلفا ( $\alpha$ -TNF) به عنوان یکی از سایتوکین‌های پیش‌التهابی است که می‌تواند در فرایند التهاب نقش داشته باشد و میزان افزایش یافته آن با حالت التهابی در افراد دارای اضافه وزن همراه است. در سال‌های اخیر توجه به استفاده از تمرینات بدنی و کورکومین با توجه به داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی قوی مورد توجه قرار گرفته است. لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرینات تناوبی به همراه مصرف کورکومین بر سطح  $\alpha$ -TNF در زنان چاق غیرفعال بود.

مواد و روش‌ها: تحقیق حاضر از نوع نیمه تجربی بر ۲۰ زن دارای اضافه وزن انجام گرفت که به‌طور تصادفی در دو گروه مکمل+تمرین (۱۰ نفر) و گروه تمرین (۱۰ نفر) تقسیم شدند. گروه تمرین+مکمل، به مدت ۱۲ هفته، هر هفته ۳ جلسه تمرینات تناوبی را با شدت ۶۵ الی ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره، انجام دادند و به‌صورت روزانه ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، مکمل کورکومین دریافت کردند و گروه تمرین فقط تمرینات بدنی را انجام دادند. نمونه‌گیری خونی ۲۴ ساعت قبل و بعد از شروع تمرینات انجام شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و تی‌زوجی استفاده گردید. یافته‌ها: در دو گروه تمرین+مکمل و گروه تمرین تغییرات معنی‌داری در سطح  $\alpha$ -TNF به ترتیب  $p=0/002$  و  $p=0/007$  نسبت به پیش‌آزمون مشاهده گردید. همچنین به هنگام بررسی تغییرات بین‌گروهی، تغییرات  $\alpha$ -TNF ( $p=0/003$ ) گروه تمرین+مکمل نسبت به گروه تمرین به لحاظ آماری معنی‌دار بود. نتیجه‌گیری: انجام ۱۲ هفته تمرینات تناوبی با شدت متوسط به همراه مصرف کورکومین موجب کاهش معنی‌دار  $\alpha$ -TNF گردید.

واژه‌های کلیدی: تمرینات تناوبی، کورکومین،  $\alpha$ -TNF، زنان چاق غیرفعال



## The effect of 12 weeks of interval training with curcumin consumption on $\alpha$ -TNF level in inactive obese women

Yasaman Oliapour<sup>1\*</sup>, Solmaz babaei<sup>2</sup>

1- Ph.D. student of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

2- Associate Professor of Sports Physiology, Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, Maragheh University, Maragheh, Iran

Yasaman Oliapour: so\_babaei@yahoo.com

**Introduction:** Obesity and overweight as a chronic and inflammatory metabolic disease have become one of the leading health challenges all over the world, and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) is one of the pro- It is an inflammation that can play a role in the inflammation process, and its increased level is associated with the inflammatory state in overweight people. Recently, attention has been paid to using physical exercises and curcumin due to its potent antioxidant and anti-inflammatory properties. Therefore, this research investigated the effect of 12 weeks of intermittent exercise and curcumin consumption on  $\alpha$ -TNF levels in inactive obese women.

**Methods and Materials:** The current semi-experimental research was conducted on 20 overweight women randomly divided into two supplement + exercise groups (10 people) and exercise group (10 people). The exercise+supplement group performed 3 sessions of interval training every week for 12 weeks with an intensity of 65-75% of the reserve heart rate and daily 20 mg per kilogram of body weight of curcumin supplement (Sina capsules) curcumin) Furthermore, the exercise group only performed physical exercises. Blood sampling was done 24 hours before and after the start of training. The statistical method of one-way analysis of variance and paired t-test was used for data analysis.

**Results:** Significant changes in the level of TNF- $\alpha$  were observed in the two exercise + supplement groups and the exercise group, respectively,  $p=0.002$  and  $p=0.007$  compared to the pre-test. Also, when examining the inter-group changes, the TNF- $\alpha$  ( $p=0.003$ ) changes of the exercise+supplement group were statistically significant compared to the exercise group.

**Conclusion:** Performing 12 weeks of intermittent exercises with moderate intensity along with curcumin caused a significant decrease in TNF- $\alpha$ .

**Keywords:** Interval training, Curcumin, TNF- $\alpha$ , Inactive obese women



## تأثیر ۸ هفته تمرین در آب به همراه مصرف ویتامین D بر تراکم استخوانی مردان سالمند

یاسمن علیاپور<sup>۱\*</sup>، مرتضی فتاح پور مرنندی<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۲- استادیار گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران

یاسمن علیاپور: Jasmin.olia1378@gmail.com

### چکیده

هدف: پوکی استخوان یک بیماری اسکلتی سیستماتیک است که با کاهش تراکم استخوانی و در نتیجه افزایش شکنندگی استخوان و حساسیت به شکستگی خصوصاً در ستون فقرات و سر استخوان ران که از نوع استخوان اسفنجی است مشخص می‌شود و در نتیجه‌ی عدم تعادل بین جذب و بازجذب استخوان اتفاق می‌افتد. نتایج مطالعات نشان دادند که تمرین در آب با توجه به این که فشاری به استخوان‌ها وارد نمی‌کند و اثر بی‌وزنی دارد باعث تحریک استئوبلاست می‌شود و مقاومت لازم و متناسب با نیاز هر فرد بر بدن وارد می‌کند. هم‌چنین دریافت ناکافی ویتامین D می‌تواند در شیوع فراوانی پوکی استخوان سهیم باشد لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین در آب به همراه مصرف ویتامین D بر تراکم استخوانی مردان سالمند بود.

مواد و روش‌ها: تحقیق حاضر از نوع نیمه تجربی بر روی ۳۰ مرد با دامنه سنی ۵۰-۶۵ سال انجام گرفت که به‌طور تصادفی در دو گروه مکمل+تمرین (۱۵ نفر) و گروه تمرین (۱۵ نفر) تقسیم شدند. گروه تمرین+مکمل، به مدت ۸ هفته، هر هفته ۳ جلسه تمرین در آب با شدت ۶۵ الی ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره، انجام دادند و سه روز در هفته ۶۰۰IU ویتامین D دریافت کردند و گروه تمرین فقط تمرینات بدنی را انجام دادند. تراکم مواد معدنی استخوان ران آزمودنی‌ها قبل و بعد از ۸ هفته توسط دستگاه ستجش تراکم استخوان دگزا مورد سنجش قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل توسط نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها: تراکم استخوان ران در گروه تمرین آب و ویتامین D در مقایسه با گروه تمرین اختلاف معنی‌داری نشان داد ( $p=0/002$ ). نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات تحمل وزن و مصرف ویتامین D در مردان سالمند باعث جلوگیری از کاهش تراکم استخوانی ناشی از سن می‌شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین در آب، ویتامین D، مردان سالمند، تراکم استخوانی



# The effect of 8 weeks of exercise in water along with vitamin D consumption on bone density of elderly men

Yasaman Oliapour<sup>1\*</sup>, Morteza fattahpour marandi<sup>2</sup>

1- Ph.D. student of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

2- Assistant Professor of Sports Physiology, Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, Maragheh University, Maragheh, Iran

Yasaman Oliapour: Jasmin.olia1378@gmail.com

**Introduction:** Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by a decrease in bone density and, as a result, an increase in bone fragility and susceptibility to fracture, especially in the spine and the head of the femur, a type of spongy bone. As a result of imbalance, it happens between bone absorption and resorption. The results of the studies showed that water exercise, due to the pressure it does not put on the bones and the effect of weightlessness, stimulates the osteoblasts and imposes the necessary resistance on the body to suit the needs of each person. Insufficient intake of Vitamin D can contribute to the prevalence of osteoporosis. Hence, this study aimed to investigate the effect of 8 weeks of exercise in water and vitamin D consumption on bone density in older adults.

**Methods and Materials:** The current semi-experimental research was conducted on 30 men aged 50-65 years, who were randomly divided into two supplement+exercise groups (15 people) and exercise group (15 people). The exercise+supplement group did 3 sessions of water exercise every week for 8 weeks with an intensity of 65-70% of the reserve heart rate and received 600 IU of vitamin D three days a week. The exercise group only did physical exercises. DEXA bone densitometer measured the mineral density of subjects' femurs before and after 8 weeks. Experiment and data analysis were done using an independent t-test by SPSS software.

**Results:** Femur bone density in the water and vitamin D training group showed a significant difference compared to the training group ( $p=0.002$ ).

**Conclusion:** The findings show that weight-bearing exercises and vitamin D consumption in older adults prevent age-related bone density loss.

**Keywords:** Exercise in water, Vitamin D, Elderly men, Bone density



## ارزیابی آنتاگونیست گیرنده TRPA1 بر ترجیح مکانی ناشی از تزریق مورفین در موش سوری

علی احمدیان سلامی<sup>۱</sup>، محدثه سادات علوی<sup>۲</sup>، محمدسعید سوری<sup>۱</sup>، علی روحبخش<sup>۱</sup>  
۱- گروه فارماکودینامی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۲- مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

محدثه سادات علوی: alavimhd2@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: ضد دردهای مخدر یکی از مهم ترین ابزارهای کنترل دردهای شدید می باشند اما تجویز این داروها همراه با عوارضی هم چون وابستگی جسمی روانی به اثرات این داروها است. در ضمن، در صورت مصرف طولانی مدت این داروها، تحمل نسبت به پاره‌ای از اثرات آن‌ها خصوصاً اثرات ضددردی حاصل می شود. گیرنده‌های TRPA1 از گیرنده‌های مهم دما در بدن می باشند. به علاوه، مطالعات گذشته نشان داده اند که این گیرنده در برخی بیماری‌های عصبی از جمله افسردگی نیز نقش دارد. هدف اصلی بررسی اثر HC030031 به عنوان آنتاگونیست گیرنده TRPA1 در وابستگی جسمی و روانی به مورفین می باشد.

مواد و روش‌ها: در ابتدا ۲ گروه از موش‌ها با تزریق مورفین با دوزهای ۱۰، ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم به روش CPP ترجیح مکانی کسب کردند. سپس اثر داروی HC030031 در دوزهای ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم بر بیان ترجیح مکانی ناشی از تزریق مورفین (Expression) بررسی شد. به علاوه، در گروهی دیگر از موش‌ها، ابتدا ترجیح مکانی ایجاد شد و سپس با حذف تزریق مورفین، به تدریج ترجیح مکانی از بین رفت که با تزریق تک دوز مورفین مجدداً یادآوری ترجیح مکانی صورت گرفت (Reinstatement). در گروه‌های مورد بررسی، تزریق HC030031 قبل از تزریق دوز یادآور مورفین انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد مورفین در دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم باعث ایجاد ترجیح مکانی در موش‌ها شد. داروی HC030031 در دوزهای ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم توانست روند بیان ترجیح مکانی مورفین را مهار کند. هم چنین مورفین با دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم توانست اثر Reinstatement ایجاد کند که بوسیله تزریق HC030031 در دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم مهار شد.

نتیجه گیری: براساس این نتایج آنتاگونیست TRPA1 توانست بیان ترجیح مکانی ناشی از مورفین را مهار کند.

واژه‌های کلیدی: TRPA1، موش، ترجیح مکانی، وابستگی جسمی، مورفین



# Transient receptor potential A1 (TRPA1) antagonist blocks morphine-induced conditioned place preference in mice

Ali Ahmadian Salami<sup>1</sup>, Mohaddeseh Sadat Alavi<sup>2</sup>, Mohammad Saeid Souri<sup>1</sup>, Ali Roohbakhsh<sup>1</sup>

1- Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Mohaddeseh Sadat Alavi: alavimhd2@mums.ac.ir

**Introduction:** The main side effects of repeated opioid use are physiological and psychological dependence. The transient receptor potential channels, including TRPA1, are involved in various neurological disorders. We aimed to evaluate the effect of TRPA1 channel inhibition on morphine-induced conditioned place preference (CPP) and physical dependence.

**Methods and Materials:** For induction of CPP, morphine (10 and 20 mg/kg) was administered for four consecutive days to male albino BALB/c mice. The effects of HC030031 (TRPA1 antagonist, 10, 25, and 50 mg/kg) on the expression and reinstatement of morphine-induced CPP were evaluated. For induction of physical dependence, morphine was injected three times a day (50, 50, and 75 mg/kg) for three days. Withdrawal-related behaviors such as jumping and defecation were precipitated by administering naloxone (5 mg/kg) to morphine-dependent mice. The effect of HC030031 pretreatment on jumping and defecation was assessed.

**Results:** The results showed that 20 mg/kg of morphine elicited a significant place preference response. All doses of HC030031 reduced the expression of morphine CPP without any change in the locomotor activity. It also decreased the reinstatement of morphine CPP. HC030031 mitigated morphine withdrawal by reducing jumping and defecation.

**Conclusion:** The present study demonstrated that HC030031 decreased morphine-associated CPP and decreased physical dependence. Therefore, it can be presumed that TRPA1 channels have interactions with the main pharmacological effects of morphine.

**Keywords:** Morphine, Opiate dependence, TRPA1, Reward, Conditioned place preference, HC030031





## نقش ورزش در بهبود سیستم ایمنی و بیماری همه گیر کرونا (COVID-19): یک مقاله مروری

پریسا باقری<sup>۱\*</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی پرستاری، دانشکده پزشکی حضرت علی بن ابی طالب، یزد، ایران

پریسا باقری: parisa.bagheri7726@gmail.com

### چکیده

هدف: سال‌ها است آثار مثبت یا منفی فعالیت‌های جسمانی بر سیستم دفاعی بدن مورد نظر محققان رشته طب و علوم ورزشی قرار گرفته است. ویروس جدید کرونا که شیوع آن از چین شروع شده، به‌عنوان سندرم تنفسی حاد شدید شناخته شده است. با توجه به این که ویروس کووید-۱۹ طی سه سال گذشته آمار مرگ و میر نگران کننده‌ای بر جای گذاشته است، لذا محققین حوزه‌های مختلف را بر آن داشته است که مطالعات زیادی در جهت کنترل این ویروس انجام دهند. هدف ما از مطالعه مروری حاضر، بررسی مقالاتی است که نقش ورزش را در برابر ویروس کووید-۱۹ مورد مطالعه قرار داده‌اند. روش جستجو: این مقاله یک مطالعه مروری بوده که با جستجوی هدفمند در پایگاه‌های علمی معتبر انجام شده و نتایج آن‌ها ارائه شده است.

یافته‌ها: بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، ورزش می‌تواند از راه‌های متفاوتی در برابر ویروس کووید-۱۹ به‌صورت پیش‌گیری از ابتلا و یا بهبود برخی از بیماری‌های زمینه‌ای مانند پر فشارخونی، بیماری عروق کرونری و دیابت نقش داشته باشد. همچنین ورزش سبب کاهش سطوح کورتیزول در دراز مدت می‌شود که به دنبال آن استرس ناشی از ویروس کووید-۱۹ کاهش می‌یابد و این خود باعث تقویت سیستم ایمنی افراد می‌شود. فعالیت ورزشی و سبک زندگی فعال می‌تواند با افزایش انرژی مصرفی، متابولیسم بدن و بهبود آمادگی جسمانی و روانی باعث ارتقاء سلامتی و همچنین کاهش امکان آلودگی ویروسی و در صورت ابتلاء به کرونا، کمک به ریکاوری سریع‌تر افراد نماید.

نتیجه‌گیری: با توجه به مطالعات مختلف مبنی بر این که بیماری کرونا سیستم‌های ایمنی و قلبی-تنفسی فرد مبتلا را تحت تاثیر قرار می‌دهد، بنابراین آمادگی جسمانی فرد می‌تواند در تحمل عوارض این بیماری موثر واقع شود.

واژه‌های کلیدی: فعالیت بدنی، آمادگی جسمانی، ویروس کرونا، کووید-۱۹، سیستم ایمنی



# Exercise's role in improving the immune system and physical fitness during Corona pandemic period

Parisa Bagheri\*<sup>1</sup>

1- Nursing undergraduate student-Hazrat Ali Bin Abitalib Medical School, Yazd, Iran

Parisa Bagheri: parisa.bagheri7726@gmail.com

**Introduction:** For years, the positive or negative effects of physical activities on the body's defense system have been considered by researchers in the field of medicine and sports sciences. Due to the fact that the COVID-19 virus has left an alarming number of deaths in the past three years, researchers in various fields have been led to conduct many studies to control this virus. Our aim of the present review is to examine the articles that have studied the role of exercise against the COVID-19 virus.

**Search Method:** This article is a review study that was conducted with a targeted search in reliable scientific databases and their results are presented.

**Results:** Based on the current research findings, exercise can play a role in different ways against the COVID-19 virus in the form of prevention or improvement of some underlying diseases such as high blood pressure, coronary artery disease, and diabetes. Also, exercise reduces cortisol levels in the long term, which reduces the stress caused by the COVID-19 virus, and this, in turn, strengthens the immune system of people. Sports activity and an active lifestyle can improve health by increasing energy consumption, body metabolism, and improving physical and mental fitness, as well as reducing the possibility of viral infection and helping people recover faster in case of corona.

**Conclusion:** According to various studies, the coronavirus affects the immune and cardio-respiratory systems of the affected person; therefore, the person's physical fitness can be effective in bearing the complications of this disease.

**Keywords:** Physical activity, physical fitness, coronavirus, covid 19, immune system



## اثرات متفاوت تحریک تونیک و فازیک لوکوس سرولئوس بر حافظه فضایی

زهره توسلی<sup>\*</sup>، یعقوب فتح‌اللهی<sup>۱</sup>

۱- گروه فیزیولوژی دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

زهره توسلی: z.tavassoli88@gmail.com

### چکیده

هدف: بین مدار هیپوکمپ و انتقال دهنده‌های عصبی‌ای مانند دوپامین (DA) تعامل قابل توجهی وجود دارد. در مطالعات اخیر، عصب‌دهی فیبرهای دوپامینرژیک لوکوس سرولئوس (LC) به هیپوکمپ تأیید شده است. مطالعات نشان داده که آکسون‌هایی از LC به هیپوکمپ پشتی ختم می‌شوند که علاوه بر نوراپی‌نفرین، دوپامین نیز آزاد می‌کنند. با در نظر گرفتن الگوهای شلیک (تونیک و فازیک) نورون‌های LC و نقش هیپوکمپ پشتی در حافظه و یادگیری فضایی، در این مطالعه اثر تحریک الکتریکی یک‌طرفه لوکوس سرولئوس بر حافظه و یادگیری فضایی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از موش‌های سوری C57BL/6 استفاده شد. یک الکتروده سه قطبی در ناحیه LC کاشته و به سوکت در سطح جمجمه حیوان متصل شد. پس از بهبودی از جراحی، تحریک الکتریکی LC با دو فرکانس تونیک (۱ هرتز) و فازیک (۲۴ هرتز) در گروه‌های جداگانه اعمال شد. برای ارزیابی پارامترهای رفتاری به دنبال تحریک الکتریکی LC در گروه‌های آزمایشی (تحریک+رفتار) حیوان نیم ساعت قبل از اولین جلسه آموزش در هر روز تحریک الکتریکی دریافت می‌کرد که به مدت ۲۰ دقیقه ادامه داشت.

یافته‌ها: نتایج ما نشان داد که تحریک فازیک LC، یادگیری و حافظه فضایی را افزایش می‌دهد در حالی که تحریک تونیک LC می‌تواند باعث اختلال در یادگیری و حافظه فضایی شود.

نتیجه‌گیری: استفاده از الگوی فازیک ممکن است باعث رهاش مقدار زیادی دوپامین از فیبرهای دوپامینرژیک در هیپوکمپ شود، که گیرنده‌های شبه دوپامین D1 با میل ترکیبی کم را فعال می‌کند. فعال شدن گیرنده شبه دوپامین D1 قدرت سیناپسی را افزایش می‌دهد که تا حدی منجر به تقویت طولانی‌مدت می‌شود. این یافته نشان دهنده اثربخشی الگوی تحریک فازیک در آزادسازی دوپامین و عملکرد آن به واسطه گیرنده‌های D1 بر حافظه و یادگیری فضایی است.

واژه‌های کلیدی: لوکوس سرولئوس، الگوی فعالیت تونیک و فازیک، حافظه و یادگیری فضایی



## Different effects of tonic and phasic stimulation of Locus Coeruleus on spatial memory

Zohreh Tavassoli<sup>1\*</sup>, Yaghoob Fathollahi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Zohreh Tavassoli: z.tavassoli88@gmail.com

**Introduction:** A significant interaction exists between hippocampal circuitry and several modulatory neurotransmitters, such as dopamine (DA). In recent studies, dopaminergic fibers from the locus coeruleus (LC) to the hippocampus have been emphasized. In particular, it has been shown that axons are terminating in the dorsal hippocampus from the LC, which, in addition to norepinephrine, also release DA. Considering the firing patterns (tonic and phasic) of LC neurons and the dorsal hippocampus's role in spatial learning and memory, the effects of unilateral patterned electrical stimulation of mouse locus coeruleus on spatial learning and memory were studied.

**Methods and Materials:** In this study, C57BL/6 mice were used. A tripolar stainless steel electrode was implanted into the LC, and a head socket was fitted. After surgery, the animal is connected to a miniature buffer head stage for electrical stimulation. LC was stimulated with tonic (1 Hz) or phasic (24 Hz) stimulation protocol. To assess behavioral tasks and LC stimulation interaction effects, we conducted multiple experiments combining behavior and electrical neuromodulator activation. For this, mice were trained with electrical stimulation in the Barnes task (4D stimulation).

**Results:** We found that phasic LC modulation treatment enhanced spatial learning and memory, but tonic stimulation impaired it.

**Conclusion:** It is concluded that LC stimulation by phasic pattern, not tonic, improved spatial learning and memory. Using a phasic pattern might affect the hippocampal dopaminergic fibers, releasing a high amount of dopamine and activating D1-like receptors with low affinity. Furthermore, dopamine D1-like receptor activation increases synaptic strength and relates to long-term potentiation. This finding indicates the effectiveness of the phasic stimulation pattern in activating dopamine release and the involvement of dopamine D1 receptors in spatial memory by LC phasic activation.

**Keywords:** LC, Phasic and Tonic activity pattern, Spatial learning, Memory



## تأثیر استرس احتباسی حاد بر رتبه‌های اجتماعی: نقش احتمالی نورون‌های نیتریک

زینب پروین<sup>\*</sup> (Pharm.D)، ژیلا بهزادی<sup>۱</sup> (PhD)

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

زینب پروین: zeinab.parvin@gmail.com

### چکیده

هدف: سلسله مراتب اجتماعی به شدت بر سلامت جسمی و روانی تأثیر می‌گذارد، اما رابطه بین رتبه اجتماعی و اضطراب و مکانیسم‌های نورونی مؤثر، نامشخص است. افزایش نورون‌های نیتریک در هسته پاراونتریکولار (PVN)؛ در مبدأ محور HPA، هسته سوپرااپتیک (SON)؛ تنظیم کننده اختلال هموستاز و هسته‌ی بازولترال آمیگدال (BLA)؛ مرکز ترس و اضطراب، پس از القای استرس احتباسی حاد (ARS) مشاهده شده است. در مطالعه حاضر، تأثیر ARS بر نورون‌های نیتریک در دو دسته از رتبه‌های اجتماعی غالب و مغلوب بررسی شد.

مواد و روش‌ها: از آزمون لوله برای تعیین رتبه اجتماعی موش‌های نر ویستار در قفس که از یک مادر متولد شده‌اند، استفاده گردید. رفتارهای شبه اضطرابی توسط آزمون میدان باز (OFT) و ماز به‌علاوه مرتفع (EPM)، قبل و یک روز پس از القای ARS یک ساعته، در گروه غالب و مغلوب (هر کدام ۷ عدد) استفاده شد. بلافاصله، پس از ARS، گروه غالب و مغلوب (هر کدام ۳ عدد) تحت روش هیستوشیمیایی NADPH-diaphorase قرار گرفتند. تعداد کل نورون‌های دارای NADPH، در هسته‌های PVN، SON و BLA در هر حیوان، در شش مقطع شمارش شد.

یافته‌ها: قبل و یک روز پس از استرس، گروه غالب اضطراب بیشتری نسبت به گروه مغلوب داشت که شامل کمتر بودن درصد زمان بازوی باز (\*), و تعداد ورود (\*), در تست EPM و مدت زمان گذر از مرکز (\*), در تست OFT است. ARS باعث افزایش تراکم نورون‌های بیان کننده NADPH-d در هسته‌های PVN (\*), SON (\*\*), و BLA (\*\*), در گروه غالب و مغلوب در مقایسه با گروه کنترل هم‌رتبه خود شد. داده‌های ما افزایش قابل توجهی در تعداد نورون‌های نیتریک، در گروه غالب، قبل و بعد از استرس در هسته‌های PVN (\*, \*\*), SON (\*, \*\*), و BLA (\*, \*\*\*) نسبت به گروه مغلوب را نشان داد (, \*\*\*)=P<0.001, \*\*=P<0.01, \*=P<0.05.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاضر، نیتریک اکساید می‌تواند در افزایش رفتار شبه اضطرابی نقش داشته باشد، همان‌طور که در رفتار موش‌های غالب مشاهده شد.

واژه‌های کلیدی: سلسله مراتب اجتماعی، استرس حاد احتباسی، اضطراب، نیتریک اکساید، رتبه اجتماعی، هیستوشیمی، موش بزرگ آزمایشگاهی



## The influence of acute restraint stress on social ranks: Possible role of nitergic neurons

Zeinab Parvin<sup>\*1</sup> (PharmD), Gila Behzadi<sup>1</sup> (PhD)

<sup>1</sup>- Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Zeinab Parvin: zeinab.parvin@gmail.com

**Introduction:** Social hierarchy greatly impacts physical and mental health, but the relationship between social hierarchy and anxiety and the underlying neuronal mechanisms remains unclear. To note that an increase in the number of nitergic neurons in the paraventricular nucleus (PVN), at the origin of the HPA-axis, supraoptic nucleus (SON), regulating hemostasis impairment, and basolateral amygdala (BLA), the center of fear and anxiety, after induction of acute restraint stress (ARS), In the present study, the effect of ARS upon these nitergic neurons was investigated in two categories of social ranks: dominant (Dom) and subordinate (Sub) subjects.

**Methods and Materials:** The tube test was used to determine the social hierarchy status of home-caged sibling male Wistar rats. Anxiety-like behavior in the open-field test (OFT) and elevated plus-maze (EPM) in Doom and Subgroups (n = 7 each) were assessed before and one day after induction of ARS (1 hour). Immediately after ARS, Dom and Sub (n = 3 each) underwent the NADPH-diaphorase histochemical technique. The total number of NADPH-positive neurons in PVN, SON, and BLA nuclei was counted in six sections per animal.

**results:** Before and one day after the stress, Dom had significantly higher anxiety-like behaviors compared to the group, with a lower percentage of open arm time (\*) and number of entries (\*) in the EPM and center time (\*) in the OFT. ARS induced a significant increase in the density of neurons expressing NADPH-d in the PVN (\*), SON (\*\*), and BLA (\*\*\*) in both the Dom and subgroups in comparison to their intact counterparts. Our data elicits a significantly higher number of nitergic neurons in doom before and after stress in the PVN (\*\*, \*), SON (\*\*, \*), and BLA (\*\*\*, \*) compared to the subgroup. (\*= P<0.05, \*\*=P<0.01, \*\*\*=P<0.001)

**Conclusion:** Based on the present experimental results, NO may be involved in heightening anxiety-like behavior as observed in Dom rats.

**Keywords:** Social hierarchy, acute restraint stress, anxiety, nitric oxide, social status, histochemistry, rats



## تأثیر تحریک الکتریکی با فرکانس‌های پایین و بالا در پیاز بویایی بر شدت تشنج و جریان‌های سیناپسی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر کیندل شده

پریسا زارعی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، امیر شجاعی<sup>۱</sup> (Ph.D)، یعقوب فتح الهی<sup>۱</sup> (Ph.D)، محمدرضا رئوفی<sup>۱</sup> (M.D, Ph.D)، سید جواد میرنجفی زاده<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

پریسا زارعی: pzareie87@gmail.com

### چکیده

هدف: تحریک عمقی مغز (DBS) یک درمان جایگزین برای صرع‌های لوب گیجگاهی مقاوم به دارو است. با وجود این که تحریک عمقی مغز (DBS) با فرکانس بالا برای درمان صرع دارای تأیید FDA است، با این حال هدف و پارامترهای DBS برای اعمال بهترین اثر درمانی به خوبی شناخته نشده است. در مطالعه حاضر، اثرات ضد تشنجی تحریک با فرکانس پایین و بالا (LFS و HFS) در پیاز بویایی بر تشنج‌های ناشی از کیندلینگ را بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: موش‌ها تحت روش کیندلینگ با استفاده از تحریک الکتریکی نیمه سریع (۶ تحریک در روز) در ناحیه CA1 هیپوکمپ قرار گرفتند. حیوانات کامل کیندل شده LFS (۱ هرتز) یا HFS (۱۳۰ هرتز) را در ۵ دقیقه، ۶ ساعت، ۲۴ ساعت و ۳۰ ساعت پس از آخرین تحریک کیندلینگ دریافت کردند. سپس یک تحریک کیندلینگ اعمال شد و رفتار تشنجی و امواج تخلیه متعاقب پس از آن بررسی شد. علاوه بر این، جریان‌های پس سیناپسی تحریکی و مهارتی (EPSC و IPSC) در نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکمپ با استفاده از روش پیچ کلمپ سلول کامل ثبت شد.

یافته‌ها: به طور کلی، اعمال DBS در پیاز بویایی در هر دو فرکانس پایین و بالا، شدت تشنج را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی کیندل شده هیپوکمپی کاهش داد. علاوه بر این، اعمال هر دو LFS و HFS در پیاز بویایی حیوانات فول کیندل منجر به کاهش دامنه، مساحت و شیب EPSCs و افزایش دامنه، مساحت و شیب IPSCs شد. جالب توجه است، نسبت تحریک به مهار به دنبال کاربرد هر دو الگوی LFS و HFS در حیوانات کیندل شده کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: پیاز بویایی یک هدف بالقوه DBS برای درمان صرع است. علاوه بر این، استفاده از DBS در فرکانس‌های پایین و بالا اثرات ضد تشنجی مشابهی دارد که نشان می‌دهد LFS ممکن است به اندازه HFS در درمان صرع مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: صرع، تحریک عمقی مغز، پیاز بویایی، هیپوکمپ، تشنج



# The effect of low- and high-frequency electrical stimulation of the olfactory bulb on seizure severity and synaptic currents in kindled male rats

Parisa Zareie<sup>1\*</sup> (Ph.D), Amir Shojaei<sup>1</sup> (Ph.D), Yaghoub Fathollahi<sup>1</sup> (Ph.D), Mohammad Reza Raoufy<sup>1</sup> (M.D, Ph.D), Javad Mirnajafi-Zadeh<sup>1</sup> (Ph.D)

*1- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*

Parisa Zareie: pzareie87@gmail.com

**Introduction:** Deep brain stimulation (DBS) is an alternative treatment for drug-resistant temporal lobe epilepsies. Although high-frequency DBS got FDA approval for the treatment of epilepsy, the DBS target and the parameters of DBS for exerting the best therapeutic effect have remained poorly understood. In the present study, we investigated the anticonvulsant effects of low- and high-frequency stimulation (LFS and HFS) of the olfactory bulb on kindled seizures.

**Methods and Materials:** Rats underwent a kindling procedure using semi-rapid (6 stimulations per day) electrical stimulation of the hippocampal CA1 region. Full-kindled animals received either LFS (1 Hz) or HFS (130 Hz) at 5 min, 6 h, 24 h, and 30 h after the last kindling stimulation. Then, a kindling stimulation was applied, and the seizure behavior and afterdischarges were evaluated. In addition, excitatory and inhibitory postsynaptic currents (EPSC and IPSC) were recorded in the pyramidal neurons of the hippocampal CA1 region by whole-cell patch clamp technique.

**Results:** Overall, applying DBS in the OB at both low and high frequencies alleviated the seizure severity in the hippocampal-kindled rats. Furthermore, applying both LFS and HFS to the olfactory bulb of full-kindled animals led to a decrease in the amplitude, area, and rise slope of EPSCs and an increase in the amplitude, area, and rise slope of IPSCs. Interestingly, the excitation-to-inhibition ratio decreased following both LFS and HFS applications in kindled animals.

**Conclusion:** The olfactory bulb is a potential DBS target for the treatment of epilepsy. In addition, applying DBS at both low and high frequencies exerts similar anticonvulsant effects, showing that LFS may also be as effective as HFS in epilepsy treatment.

**Keywords:** Epilepsy, Deep brain stimulation, Olfactory bulb, Hippocampus, Seizure





## بررسی تغییرات هیستولوژیک بافت هیپوکمپ و رفتارهای شبه اضطرابی در طی درمان با نیوزوم هسپریدین در رت‌های افسرده

مهسا اوتارخانی<sup>۱</sup>، حمیرا حاتمی<sup>۱\*</sup>، یوسف پناهی<sup>۲</sup>، عبدالله جمال<sup>۳</sup>

۱- گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۳- دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه علوم جانوری و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی و بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

مهسا اوتارخانی: mahsa.otarkhaniy2@gmail.com

### چکیده

هدف: در طی افسردگی بروز رفتارهای شبه اضطرابی مشهود است و این امر می‌تواند بر عملکرد حافظه نیز اثر بگذارد. پارامترهای زیادی مانند استرس اکسیداتیو می‌توانند باعث کاهش تعداد سلول‌های عصبی و مرگ سلولی شده و سبب بروز اختلالات حافظه‌ای گردند. هسپریدین یک آنتی‌اکسیدان طبیعی بوده و اثری مثبت در درمان افسردگی و بهبود رفتارهای شبه اضطرابی دارد. با این حال حامل‌های نانو می‌توانند در مدت زمان کوتاه‌تری سبب بهبودی گردند. هدف از این مطالعه بررسی رفتارهای شبه اضطرابی و کاهش تعداد سلول‌های عصبی در بافت هیپوکمپ در طی افسردگی و تیمار با نیوزوم هسپریدین می‌باشد. مواد و روش‌ها: ما در این پژوهش از ۳۶ رت نر بالغ استفاده کردیم. حیوانات به ۶ گروه کنترل، گروه افسرده، گروه افسرده+هسپریدین، گروه هسپریدین، گروه افسرده+نیوزوم هسپریدین و گروه نیوزوم هسپریدین تقسیم شدند. تمامی تزریق‌ها به صورت داخل صفاقی انجام شد، سپس در روزهای هفتم و چهاردهم تست Open filed برای ارزیابی رفتار شبه اضطرابی انجام شد. پس از قربانی کردن حیوانات، بافت هیپوکمپ مغز به منظور انجام بررسی‌های هیستولوژیک استخراج گردید و به فرمالین ۱۵ درصد انتقال داده شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد در تست رفتاری open filed مدت زمان گذر از قسمت مرکزی در روز ۷ و روز ۱۴ در گروه افسرده نسبت به گروه هسپریدین کاهش معنی داری داشته است ( $p < 0/001$ ). در حالی که در روز ۷ و ۱۴ مدت زمان گذر از قسمت مرکزی در گروه هسپریدین نسبت به سایر گروه‌ها افزایش یافته است ( $p < 0/001$ ). در مطالعات بافت‌شناسی مشاهده شد که افسردگی باعث مرگ سلول‌های عصبی می‌شود در حالی که در گروه درمان با نیوزوم هسپریدین این امر بهبود یافت. نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد افسردگی سبب ایجاد رفتارهای شبه اضطرابی، کاهش تعداد سلول‌های عصبی و مرگ سلولی می‌شود، درحالی‌که نیوزوم هسپریدین سبب بهبود رفتار شبه اضطرابی و افسردگی می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، نیوزوم هسپریدین، هیستولوژی، تست میدان باز



# Investigating the histological changes of the hippocampal tissue and anxiety-like behaviors during treatment with niosome hesperidin in depressed rats.

Mahsa Otarkhaniy<sup>1</sup>, Homeira Hatami<sup>1\*</sup>, Yousef panahi<sup>2</sup>, Abdallah Al Jammal<sup>3</sup>

1- Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

2- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran

3- Ph.D. Student in Animal physiology, Department of Animal Sciences and Biotechnology, Faculty of life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Mahsa Otarkhaniy: mahsa.otarkhaniy2@gmail.com

**Introduction:** Anxiety-like behaviors are evident during depression and can affect memory function. Many parameters such as oxidative stress can reduce the number of nerve cells and cell death and cause memory disorders. Hesperidin is a natural antioxidant and has a positive effect in treating depression and improving anxiety-like behaviors. However, nano carriers can cause an improvement in a shorter period of time. The aim of this study is to investigate the anxiety-like behaviors and the decrease in the number of nerve cells in the hippocampus tissue during depression and treatment with niosome hesperidin.

**Methods and Materials:** In this study we used 36 adult wistar rats. Animals were divided into 6 control groups, depressed group, depression+ hesperidin group, hesperidin group, depression+niosome hesperidin group and hesperidin niosome group. All the injections were done intraperitoneally, then on days 7 and 14, an open filed test was performed to evaluate anxiety-like behavior. After sacrificing the animals, the brain hippocampal tissue was extracted and transferred to 15% formalin for histological examination.

**Result:** The results of this study show that in the open-filed behavioral test, the duration of passing through the central part on days 7 and 14 in the depressed group was significantly reduced compared to the hesperidin group ( $p < 0.001$ ). On the 7th and 14th days, the duration of passing through the central part increased in the hesperidin group compared to other groups ( $p < 0.001$ ). In histological studies, it was observed that depression causes the death of nerve cells, while it was improved in the treatment group with niosome hesperidin.

**Conclusion:** The results of this study show that depression causes anxiety-like behavior, a decrease in the number of nerve cells, and cell death, while niosome hesperidin improves anxiety-like behavior and depression.

**Keyword:** Depression, Niosome hesperidin, Histology, Open filed



## تقویت سرکوب رشد و تعدیل مقاومت چند دارویی به وسیلهی اینترفرون های گاما و بتا در ردهی سلولی MDA-MB-231 سرطان سینه

پویا قادری\*<sup>۱</sup>(DVM)، حمید رضا جلیلی<sup>۲</sup>(MSc)، مبین محمدی<sup>۳</sup>(MSc)، محمد رضا رحمانی<sup>۴</sup>(PhD)

۱- دپارتمان بیوتکنولوژی، دانشکده ی دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲- دپارتمان ایمنی شناسی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳- مرکز تحقیقات سرطان و ایمنی شناسی، پژوهشکده ی توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۴- مرکز تحقیقات زئونوز، پژوهشکده ی توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

پویا قادری: pouya.ghaderi752500@gmail.com

### چکیده

هدف: سلول های سرطانی ممکن است که در طی شیمی درمانی مقاومت چند دارویی (Multi-drug resistance) را کسب کنند و پمپ های پروتئینی ABC (ATP-binding cassette) نقش مهمی در مقاومت چند دارویی به عهده دارند. اینترفرون های گاما و بتا می توانند از تکثیر سلول های سرطانی جلوگیری کنند؛ هر چند که هنوز تأثیر و مکانیسم عمل این سایتوکاین ها در رابطه با رشد سلول های سرطانی و مقاومت چند دارویی نامشخص می باشد.

مواد و روش ها: به وسیلهی آزمایش MTT (methyl thiazolyl tetrazolium)، ما اثرات غلظت های ۲۰ IU/ml، ۱۰۰ IU/ml و ۵۰۰ IU/ml از اینترفرون های گاما و بتا را، به صورت تنها و یا ترکیبی بر زنده ماندنی سلولی در ردهی سلولی MDA-MB-231 سرطان سینه مورد بررسی قرار دادیم. سپس، به وسیلهی آزمایش Uptake and Efflux، تأثیر این اینترفرون ها را بر مقاومت سلولی مورد ارزیابی قرار دادیم. هم چنین، با استفاده از Quantitative Real-time PCR، تغییرات بیان پمپ های ABCB1، ABCC1 و ABCG2 را در سطح mRNA مورد بررسی قرار دادیم.

یافته ها: نتایج نشان می دهد که هم اینترفرون گاما و هم اینترفرون بتا، به صورت تنها و یا ترکیبی، ممکن است موجب کاهش زنده ماندنی شوند. استفاده از این اینترفرون ها به صورت ترکیبی موجب ایجاد پاسخ های سینرژی شد؛ به ویژه هنگامی که از غلظت های برابر ۱۰۰ IU/ml یا ۵۰۰ IU/ml استفاده شد. ترکیب اینترفرون های گاما و بتا موجب افزایش قابل ملاحظه ی تجمع دوکسوروبیسین (Doxorubicin) در سلول ها و کاهش بیان پمپ ABCC1 در سطح mRNA شد.

نتیجه گیری: مطالعه ی ما پیشنهاد می دهد که استفاده از غلظت های برابر اینترفرون های گاما و بتا، به صورت ترکیبی و به ویژه همراه با داروهای شیمی درمانی، ممکن است که موجب تقویت پاسخ های ضد سرطانی شود.

واژه های کلیدی: درمان ترکیبی، شیمی درمانی، اینترفرون گاما، اینترفرون بتا، مقاومت چند دارویی



# Potential of growth suppression and modulation of multidrug resistance by gamma and beta interferons in the MDA-MB-231 breast cancer cell line

Pouya Ghaderi (DVM)<sup>1\*</sup>, Hamid Reza Jalili (MSc)<sup>2</sup>, Mobin Mohammadi (MSc)<sup>3,2</sup>, Mohammad Reza Rahmani (PhD)<sup>4,2</sup>

1- Department of Biotechnology, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2- Department of Immunology, Faculty of medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

3- Cancer and Immunology Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

4- Zoonosis Research center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Pouya Ghaderi: pouya.ghaderi752500@gmail.com

**Introduction:** Multi-drug resistance (MDR) might be acquired by the cancer cells during chemotherapy, and ATP-binding cassette (ABC) transporters play a significant role in MDR. Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) and IFN- $\beta$  can inhibit cancer cell proliferation; however, the effects and mechanism of these cytokines on growth and MDR are still unclear.

**Methods and Materials:** Using the MDA-MB-231 cell line, we assessed the effects of 20, 100, and 500 IU/ml of IFN- $\gamma$  and IFN- $\beta$ , alone or in combination, on cell viability by the methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay, and then we performed the Uptake and Efflux experiment to evaluate the effect of these IFNs on the cell resistance. Then, using quantitative real-time PCR, we evaluated changes in the expression of ABCB1, ABCC1, and ABCG2 mRNA levels.

**Results:** We discovered that IFN- $\gamma$  and IFN- $\beta$  may both reduce viability, either alone or in combination. The combination of IFNs also displayed synergistic responses, particularly when utilizing equivalent dosages of 500 or 100 IU/ml. The combination of IFN- $\gamma$  and IFN- $\beta$  resulted in a significant increase in doxorubicin accumulation and down-regulation of the ABCC1 gene at the mRNA level.

**Conclusion:** Our study suggested that equal doses of IFN- $\gamma$  and IFN- $\beta$  in combination may result in potentiated responses against cancer, especially when combined with chemotherapy agents.

**Keywords:** Combinational therapy, Chemotherapy, Interferon beta, Interferon gamma, Multi-drug resistance, ATP-binding cassette transporter

