

## 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>(DVM)</sup>، حمید رضا جلیلی<sup>(MSc)</sup>، مبین محمدی<sup>(MSc)</sup>، محمد رضا رحمانی<sup>(PhD)</sup>

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



## بهینه‌سازی آماری ریز استخراج فاز مایع توخالی برای پیش تغلیظ و تعیین مقدار بوبی‌واکائین

آمنه دری (دانشجوی دکتر تخصصی)<sup>۱</sup>، فریبا صفا (دکترای تخصصی)<sup>۱\*</sup>، شهاب شریعتی (دکترای تخصصی)<sup>۱</sup>، فاطمه شریعتی (دکترای تخصصی)<sup>۲</sup>، حسن کفایتی (دکترای تخصصی)<sup>۱</sup>

۱- گروه شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

۲- گروه محیط زیست، واحد لاهیجان، دانشگاه آزاد اسلامی، لاهیجان، ایران

آمنه دری: amenehdorry@gmail.com

### چکیده

هدف: بوبی‌واکائین بی‌حس‌کننده موضعی قوی با عوارض جانبی مانند انقباض عضلانی و ضربان قلب نامنظم است. در این تحقیق، یک روش استخراج حساس و قابل اعتماد مبتنی بر ترکیب ریز استخراج فاز مایع با فیبر توخالی (HF-LPME) دو فازی و مدل‌سازی سطح پاسخ، برای پیش تغلیظ بوبی‌واکائین قبل از تعیین مقدار آن به‌وسیله کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنج جرمی (GC-MS) ارائه می‌شود.

مواد و روش‌ها: ریز استخراج فاز مایع با فیبر توخالی برای پیش تغلیظ بوبی‌واکائین با استفاده از فیبر توخالی پلی‌پروپیلن (با طول ۸/۸ سانتی‌متر، قطر داخلی، ضخامت و اندازه منافذ به ترتیب: ۶۰۰، ۲۰۰ و ۰/۲ میکرومتر) که با حلال اکتانول به‌عنوان فاز پذیرنده پر می‌شود انجام و دستگاه کروماتوگراف گازی (Agilent 7890A) مجهز به آشکارگر انتخاب‌گر جرمی GC-MS 5975C، سانتاکلارا، کالیفرنیا، ایالات متحده آمریکا) برای تعیین مقدار آنالیت، استفاده شد. برای بهینه‌سازی فرآیند، طرح آزمایشی باکس-بنکن با متغیرهای زمان استخراج (۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه)، pH (۷، ۹ و ۱۱)، و قدرت یونی (۱، ۲ و ۳ مول بر لیتر) مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: مساحت پیک‌های کروماتوگرافی بوبی‌واکائین به‌عنوان پاسخ، به‌طور رضایت‌بخشی با یک مدل روبه پاسخ مرتبه دوم ( $F=21/98$  و  $R^2=0,9658$ ) مطابقت داده شدند که شرایط بهینه را به صورت: زمان استخراج: ۸۸،۹ دقیقه، pH=۱۱ و قدرت یونی ۲،۱ مولار پیش‌بینی نمود. بر اساس نتایج، تمام فاکتورهای اصلی و برهم‌کنش pH-زمان استخراج، اثر معنی‌داری بر پاسخ داشتند. منحنی کالیبراسیون در محدوده ۱-۱۰۰۰ میکروگرم بر لیتر، خطی بود ( $R^2=0/9980$ ) و حدود تشخیص و کمی بودن، به ترتیب ۰/۴ و ۱/۸ میکروگرم بر لیتر به‌دست آمدند. این روش منجر به حصول کارایی بالای ۱۰۰/۰٪-۹۷/۹٪ برای HF-LPME بوبی‌واکائین در نمونه‌های حقیقی گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه، روش پیشنهادی را به‌عنوان یک روش تجزیه کارآمد و سازگار با محیط‌زیست، برای استخراج بوبی‌واکائین در مایعات بیولوژیکی که تنها ۲۵ میکرولیتر حلال آلی را مصرف می‌کند، پیشنهاد می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: ریزاستخراج فاز مایع با فیبر توخالی، GC-MS، بوبی‌واکائین، طرح باکس-بنکن



# Statistical Optimization of Hollow Fiber Liquid Phase Microextraction for Preconcentration and Determination of Bupivacaine

Ameneh Dorri (Ph.D student)<sup>1</sup>, Fariba Safa (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Shahab Shariati (Ph.D)<sup>1</sup>, Fatemeh Shariati (Ph.D)<sup>2</sup>, Hassan Kefayati (Ph.D)<sup>1</sup>

1- Department of Chemistry, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

2- Department of Environment, Lahijan Branch, Islamic Azad University, Lahijan, Iran

Ameneh Dorri: amenedorri@gmail.com

**Introduction:** Bupivacaine is a potent local anesthetic with side effects such as muscle twitching and irregular heartbeats. In the research, a sensitive and reliable extraction method based on the combination of the two-phase hollow fiber liquid-phase microextraction (HF-LPME) and response surface modeling is presented for preconcentration of bupivacaine prior to its determination by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).

**Methods and Materials:** HF-LPME of bupivacaine was conducted using the polypropylene hollow fiber pieces (length of 8.8 cm, I.D=600  $\mu\text{m}$ , thickness of 200  $\mu\text{m}$ , and pore size of 0.2  $\mu\text{m}$ ) filled by 1-octanol as the acceptor phase, and a gas chromatograph (Agilent 7890A) coupled with a mass selective 5975C detector (GC-MS, Santa Clara, California, USA) was employed for analyte determination. To optimize the process, a Box-Behnken design with the variables of the extraction time (30, 60, and 90 min), pH (7, 9, and 11), and ionic strength (1, 2, and 3 mol L<sup>-1</sup>) was utilized.

**Results:** The chromatographic peak areas of bupivacaine as the response were satisfactorily fitted to a quadratic response surface model ( $R^2=0.9658$  and  $F=21.98$ ) which predicted the optimum conditions as the extraction time of 88.9 min, pH=11, and ionic strength of 2.1 mol L<sup>-1</sup>. Based on the results, all the main factors and pH-extraction time interaction significantly affected the response. The calibration curve was linear in the range of 1-1000  $\mu\text{g L}^{-1}$  ( $R^2=0.9980$ ), and detection and quantitation limits were obtained as 0.4 and 1.8  $\mu\text{g L}^{-1}$ , respectively. The method resulted in the high-efficiency range of 97.9%-100.0% for HF-LPME of bupivacaine in the actual samples.

**Conclusion:** The results of this study suggested the proposed method as an efficient and environmentally friendly analytical method, just consuming 25  $\mu\text{L}$  of the organic solvent for extraction of bupivacaine in the biological fluids.

**Keywords:** Hollow fiber liquid phase microextraction, GC-MS, bupivacaine, Box-Behnken design



## ریز استخراج فاز مایع با فیبر توخالی در ترکیب با کروماتوگرافی گازی-طیفسنجی جرمی برای پیش تغلیظ و تعیین مقدار همزمان بنزوکائین و پروکائین: بهینه سازی با مدل سازی سطح پاسخ

آمنه دری دانشجوی (دکترای تخصصی)<sup>۱</sup>، فریبا صفا (دکترای تخصصی)<sup>۱\*</sup>، شهاب شریعتی (دکترای تخصصی)<sup>۱</sup>، فاطمه شریعتی (دکترای تخصصی)<sup>۲</sup>، حسن کفایتی (دکترای تخصصی)<sup>۱</sup>

۱- گروه شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

۲- گروه محیط زیست، واحد لاهیجان، دانشگاه آزاد اسلامی، لاهیجان، ایران

آمنه دری: amenehdorry@gmail.com

### چکیده

هدف: بنزوکائین و پروکائین بی حس کننده های موضعی با عوارض جانبی چون واکنش های بیش دفاعی و اختلالات قلبی می باشند. در این پژوهش، روشی قابل اعتماد مبتنی بر ریزاستخراج فاز مایع با فیبر توخالی (HF-LPME) در ترکیب با کروماتوگرافی گازی-طیفسنجی جرمی (GC-MS) برای پیش تغلیظ و اندازه گیری داروها ارائه شده است. بهینه سازی فرایند به وسیله روش مدل سازی سطح پاسخ (RSM) انجام شد

مواد و روش ها: پیش تغلیظ با استفاده از فیبرهای توخالی پلی پروپیلن و اکتانول به عنوان حلال استخراج کننده انجام گردید. سطح بهینه متغیرها (زمان استخراج، pH و قدرت یونی) با روش RSM تعیین شد. از دستگاه کروماتوگراف گازی (Agilent 7890A) مجهز به ستون HP5-MS و آشکارساز انتخاب گر جرمی 5975C برای تعیین مقدار داروها استفاده شد و سطح زیر پیک (پاسخ)، به وسیله یون-کروماتوگرام استخراج شده (EIC) در مقادیر نسبت جرم به بار اختصاصی ۱۲۰ و ۸۶ به ترتیب برای بنزوکائین و پروکائین تعیین گردید.

یافته ها: پاسخ ها، به طور رضایت بخشی با مدل های سطح پاسخ مرتبه دوم ( $R^2=0/9610$ ) برای بنزوکائین و ( $R^2=0/9417$ ) برای پروکائین) مطابقت داده شدند و شرایط بهینه پیش بینی شده عبارت بود از: زمان استخراج: ۹۰ دقیقه، pH=۱۱ و قدرت یونی ۲/۴ مولار. بر اساس نتایج، برای بنزوکائین، فاکتورهای اصلی و برهم کنش ها اثر معنی داری بر پاسخ داشتند. پاسخ پروکائین نیز به طور معنی داری تحت تأثیر فاکتورهای pH و زمان، و برهم کنش آن ها قرار داشت. منحنی های کالیبراسیون در محدوده ۱-۱۰۰۰ میکروگرم بر لیتر خطی بودند ( $R^2=0/9993$  و  $R^2=0/9983$ ، به ترتیب برای بنزوکائین و پروکائین) و حدود تشخیص و کمی بودن، برای بنزوکائین به ترتیب ۱/۰ و ۰/۳۵، و برای پروکائین به ترتیب ۰/۳۶ و ۱/۲۱ میکروگرم بر لیتر به دست آمدند. با استفاده از این روش، کارایی بالایی در محدوده ۹۸/۹٪-۹۷/۶٪ برای HF-LPME داروها در نمونه های حقیقی حاصل گردید. نتیجه گیری: بر اساس نتایج، روش معرفی شده، به عنوان یک روش استخراج کارآمد و دوست دار محیط زیست برای استخراج بنزوکائین و پروکائین در مایعات بیولوژیکی پیشنهاد می گردد.

واژه های کلیدی: بنزوکائین، پروکائین، ریزاستخراج فاز مایع با فیبر توخالی، یون کروماتوگرام، مدل سازی سطح پاسخ



# Hollow Fiber Liquid Phase Microextraction combined with Gas Chromatography-Mass Spectrometry for Simultaneous Preconcentration and Determination of Benzocaine and Procaine: Optimization by Response Surface Modeling

Ameneh Dorri (Ph.D student)<sup>1</sup>, Fariba Safa (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Shahab Shariati (Ph.D)<sup>1</sup>, Fatemeh Shariati (Ph.D)<sup>2</sup>, Hassan Kefayati (Ph.D)<sup>1</sup>

1- Department of Chemistry, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

2- Department of Environment, Lahijan Branch, Islamic Azad University, Lahijan, Iran

Ameneh Dorri: amenedorri@gmail.com

**Introduction:** Benzocaine and procaine are local anesthetics with side effects such as hyperdefensive reactions and cardiac disorders. This research presents a reliable method based on the combination of hollow fiber liquid phase microextraction (HF-LPME) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) for preconcentration and determination of the medicines. Optimization of the process was performed by the response surface modeling (RSM) method.

**Methods and Materials:** Preconcentration was conducted using polypropylene hollow fibers and octanol as extracting solvents. The RSM method determined the optimized level of the variables (extraction time, pH, and ionic strength). A gas chromatograph (Agilent 7890A) equipped with an HP5-MS column and a 5975C mass selector detector was used for the determination of the medicines, and the peak areas (response) were determined by the extracted ion-chromatogram (EIC) at the specific m/z values of 120 and 86 for benzocaine and procaine, respectively.

**Results:** The responses were satisfactorily fitted to the second-order response models ( $R^2=0.9610$  for benzocaine and  $R^2=0.9417$  for procaine), and the predicted optimal conditions were as extraction time=90 minutes, pH=11, and ionic strength of 2.4 mol L<sup>-1</sup>. Based on the results, the primary factors and interactions significantly affected the response to benzocaine. The response of procaine was also significantly affected by the factors of pH and time, as well as their interaction. The calibration curves were linear in the range of 1-1000 µg L<sup>-1</sup> ( $R^2=0.9993$  and  $R^2=0.9983$ , for benzocaine and procaine, respectively), and the limits of detection and quantification were 0.1 and 0.35 µg L<sup>-1</sup> for benzocaine, and 0.36 and 1.21 µg L<sup>-1</sup> for procaine, respectively. Using the method, high efficiencies in the range of 97.6%-98.9% were obtained for HF-LPME of the medicines in the actual samples.

**Conclusion:** According to the results, the introduced method is suggested for efficient and environmentally friendly extraction of benzocaine and procaine in the biological fluids.

**Keywords:** Benzocaine, Procaine, Hollow fiber liquid phase microextraction, Ion Chromatogram, Response Surface Modeling



## اثر بخشی عصاره آبی زعفران و مشتق فعال آن (کروسین) بر اختلالات استرسی در مدل حیوانی PTSD

ژیلا پیرزاد جهرمی (دکترای فیزیولوژی)\*<sup>۱</sup>

۱- دانشیار مرکز تحقیقات علوم اعصاب-دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله عج-تهران-ایران

ژیلا پیرزاد جهرمی: g\_pirzad\_jahromi@yahoo.com

### چکیده

هدف: اختلالات استرسی پس از ضربه (PTSD) یک واکنش اضطرابی است که در طول زندگی در اثر مواجهه با حوادث نامطلوبی مانند خشونت اجتماعی، جنگ و بلایای طبیعی رخ می‌دهد. در مطالعات نورواندوکورینولوژی در PTSD سه خصوصیت مشترک گزارش شده است: کاهش کورتیزول پلازما، افزایش هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) در مایع مغزی نخاعی و پلازما و افزایش مهار سیستم هیپوفیز-آدرنال (HAS) از طریق فیدبک منفی. به دلیل پارادوکس موجود در محور HPA در این گونه اختلالات، درمان‌های رایج به اندازه کافی مؤثر نبوده‌اند. زعفران علاوه بر این که یک چاشنی غذایی پرمصرف است، اثرات فارماکولوژیک متعددی نیز دارد. زعفران در بهبود بیماری‌های عصبی مختلف از خود کارآیی خوبی نشان داده است. در این پژوهش به بررسی نقش عصاره آبی زعفران و مشتق فعال آن یعنی کروسین در اختلالات استرسی پس از ضربه پرداخته‌ایم. مواد و روش‌ها: در مطالعه حاضر، نقش عصاره آبی زعفران و کروسین در تنظیم عملکرد محور HPA با اندازه‌گیری بیان کمی ژن‌های رسپتور گلوکوکورتیکوئید (GLUR)، CRH، آرژنین وازوپرسیسین AVP و سنچس کورتیکواسترون پلازما در مدل PTSD ناشی از شوک الکتریکی از طریق کف پا در موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ انجام گرفت. هم‌چنین نقش آن‌ها در رفتارهای وابسته به سیستم دوپامینرژیک، حافظه و یادگیری فضایی نیز مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: نتایج ما نشان داد موش‌های PTSD شده که تحت درمان قرار گرفته بودند بهبودی معنی‌داری در بیان ژن CRH در هیپوتالاموس، بیان ژن GLUR در سطح هیپوفیز، سطح کورتیکواسترون پلازما، رفتار انجمادی و یادگیری فضایی را نشان می‌دادند. مقایسه درمان با عصاره آبی زعفران و تحریک عمقی مغز در موش‌های PTSD شده، نشان داد که درمان ترکیبی این دو مداخله در مقایسه با درمان تحریک عمقی مغزی به تنهایی سبب بهبود بهتر شاخص‌های رفتارهای اضطرابی، انجمادی و هم‌چنین افزایش فاکتورهایی چون هورمون کورتیکواسترون و پروتین c-Fos می‌شود. نتیجه‌گیری: در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهد که عصاره آبی زعفران و کروسین می‌توانند فعالیت محور HPA را در اختلالات استرسی پس از ضربه تنظیم کنند، که این امر ممکن است درمان مناسبی برای افرادی که یک رویداد آسیب‌زا را تجربه کرده‌اند، باشد.

واژه‌های کلیدی: اختلال استرس پس از ضربه، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، عصاره آبی زعفران، کروسین، تحریک عمقی مغز



# Effectiveness of saffron aqueous extract and its active derivative (crocin) on stress disorders in PTSD animal model

Gila Prizad Jahromi (PHD)<sup>1\*</sup>

*1- Neuroscience Research Centre, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Gila Prizad Jahromi: g\_pirzad\_jahromi@yahoo.com

**Introduction:** PTSD is an anxiety reaction during a lifetime due to witnessing adverse events such as social violence, war, and natural disasters. In neuroendocrinology studies in PTSD, three common characteristics have been reported: reduction of plasma cortisol, increase of corticotrophin-releasing hormone (CRH) in CSF and plasma, and increased inhibition of the pituitary-adrenal system (HAS) through negative feedback. Due to the HPA axis paradox in such disorders, common treatments have not been effective enough. In addition to being a widely used food seasoning, saffron has many pharmacological effects. Saffron has shown promising efficacy in improving various neurological diseases. In this study, we described the effect of aqueous extract of saffron and its activated derivative, crocin, in PTSD.

**Methods and Materials:** In this study, we investigated the role of aqueous extract of saffron and crocin in regulating the function of the HPA axis by measuring the quantitative expression of the glucocorticoid receptor (GLUR), CRH, arginine vasopressin (AVP), and plasma corticosterone in the model of PTSD caused by electric shock through the soleus in adult male rats. Also, their role in dopaminergic-related behaviors, memory, and spatial learning was investigated.

**Results:** Our results showed that treated PTSD rats significantly improved CRH gene expression in the hypothalamus, GLUR gene expression in the pituitary level, plasma corticosterone level, freezing behavior, and spatial learning. Comparing the treatment of saffron aqueous extract and deep brain stimulation in PTSD rats showed that the combined treatment of these two interventions compared to the treatment of deep brain stimulation alone caused a better improvement in anxiety indices and freezing behaviors, as well as an increase in factors such as corticosterone hormone and c-Fos protein.

**Conclusion:** Collectively, these findings suggest that aqueous extracts of saffron and crocin can regulate HPA axis activity in post-traumatic stress disorders, which may be a suitable treatment for people who have experienced a traumatic event.

**Keywords:** Post-traumatic stress disorder, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, Saffron aqueous extract, Crocin, Deep brain stimulation





## اثر محافظتی بارهنگ بر استرس اکسیداتیو و آسیب بافتی کلیه در آسیب کلیوی القا شده با آدریامایسین در موش بزرگ آزمایشگاهی

بهروز محمدی<sup>۱\*</sup>، نازنین انتظاری هروی<sup>۲</sup>، ابوالفضل خواجهی راد<sup>۳</sup>، سارا حسینیان<sup>۴</sup>، سمیرا شهرکی<sup>۵</sup>، زهرا صمدی نوشهر<sup>۶</sup>

۱- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۶- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایرانشهر، ایرانشهر، ایران

بهروز محمدی: b.msh66@gmail.com

### چکیده

هدف: آدریامایسین (ADR) یک آنتی بیوتیک ضد نئوپلاسم است که برای بسیاری از سرطان‌ها از جمله: بدخیمی‌های مثانه، کلیه و دهانه رحم استفاده می‌شود. بارهنگ گیاهی دارویی با اثرات فارماکولوژیک فراوان شامل: اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، محافظ کبد و ضد آپوپتوز است. این مطالعه به منظور بررسی اثرات محافظتی احتمالی عصاره آبی الکلی بارهنگ در سمیت کلیوی ناشی از آدریامایسین انجام شد

مواد و روش‌ها: ۴۰ رت به ۴ گروه تقسیم شدند. (۱ کنترل، ۲ آدریامایسین ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۳ عصاره بارهنگ ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم+آدریامایسین ۴) عصاره بارهنگ ۱۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم+آدریامایسین. حیوانات ۳۵ روز، عصاره را به صورت خوراکی دریافت کردند و در روز هفتم مطالعه، تزریق وریدی آدریامایسین از طریق ورید دمی انجام شد. در پایان مطالعه، حیوانات به صورت اخلاقی کشته و کلیه‌ها برای ارزیابی استرس اکسیداتیو و هیستوپاتولوژی برداشته شدند.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که آدریامایسین به طور قابل توجهی باعث کاهش فعالیت SOD و CAT کلیه در مقایسه با گروه کنترل می‌شود. اما عصاره بارهنگ به ویژه در دوز ۱۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم فعالیت این آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را به طور قابل توجهی افزایش داد. همچنین درصد آسیب بافت کلیه در گروه ADR به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود و عصاره می‌تواند به طور قابل توجهی این تغییرات مورفولوژیکی را در مقایسه با گروه ADR بهبود بخشد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که عصاره هیدروالکلی بارهنگ در دوزهای مورد استفاده می‌تواند استرس اکسیداتیو و آسیب بافت کلیه ناشی از آدریامایسین را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: آدریامایسین، بارهنگ، استرس اکسیداتیو



# The protective effect of Plantago Major on renal oxidative stress and tissue damage in Adriamycin-induced renal injury in rat

Behrouz Mohammadi<sup>1\*</sup>, Nazanin Entezari Heravi<sup>2</sup>, Abolfazl Khajavi Rad<sup>3</sup>, Sara Hosseinian<sup>4</sup>, Samira Shahraki<sup>5</sup>, Zahra Samdi Noshahr<sup>6</sup>

1- PhD student of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- MSc of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Assistant Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Assistant Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

6- Assistant Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran

Behrouz Mohammadi: b.msh66@gmail.com

**Introduction:** Adriamycin (ADR) is an antineoplastic antibiotic against many cancers, including bladder, kidney, and cervix malignancies. Plantago major is a herbaceous plant with many pharmacologic effects, including antioxidant, anti-inflammatory, hepatoprotective, and antiapoptotic actions. This study was done to assess the possible protective effects of hydroalcoholic extract of Plantago major in renal toxicity caused by Adriamycin.

**Methods and Materials:** 40 rats divided into 4 groups: 1- control, 2- Adriamycin (5mg/kg), 3- Plantago major extract (600mg/kg) +ADR, 4- Plantago major extract (1200mg/kg) +ADR.

The animals received the extract orally for 35 days, and an intravenous injection of Adriamycin was done through the tail vein on the seventh day of the study. At the end of the study, animals were humanely killed, and kidneys were removed to assess oxidative stress and histopathology.

**Result:** The results of this study showed that Adriamycin significantly decreases renal SOD and CAT activities when compared to the control group. However, Plantago major extract, especially at the dose of 1200 mg/kg, significantly increased the activity of these antioxidant enzymes. The percent of kidney tissue damage in the ADR group was also significantly higher than that of the control group, and the extract could significantly improve these morphological changes compared to the ADR group.

**Conclusion:** The results of the present study showed that the hydro-alcoholic extracts of Plantago Major at doses used in the study could reduce oxidative stress and renal tissue damage caused by Adriamycin.

**Keywords:** Adriamycin, Plantago major, Oxidative stress



## بررسی اثر عفونت توکسوپلازما گوندی بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

سمیرا چوپانی<sup>۱</sup>، باهره کیانی<sup>۱،۲</sup>، شایان علی اکبری<sup>۱</sup>، جلال بابایی<sup>۳</sup>، مجید گلکار<sup>۲</sup>، حمید غلامی پور بدیع<sup>۱</sup>، محمد سیاح<sup>۱</sup>

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

۲- دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

۳- بخش انگل شناسی انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

سمیرا چوپانی: samirachoopani@yahoo.com

### چکیده

هدف: توکسوپلازما سموزیس یک بیماری انگلی است که به وسیله انگل اجباری درون سلولی توکسوپلازما گوندی ایجاد می‌شود. توکسوپلازما باعث تغییرات عجیب در ذهن میزبان می‌گردد از جمله از دست دادن ترس ذاتی در موقعیت‌های تهدیدکننده حیات. در این مطالعه، حافظه فضایی در موش‌های مبتلا به عفونت مزمن توکسوپلازما مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر با تزریق داخل صفاقی ۵۰۰ کیست در ۰/۲ میلی لیتر محلول بافر فسفات آلوده شدند. در گروه‌های آزمایشی یک گروه شم نیز در نظر گرفته شد که در آن موش‌ها به جای کیست، PBS دریافت کردند. چهار و هشت هفته پس از تزریق، حافظه فضایی موش‌ها توسط ماز آبی موریس مورد بررسی قرار گرفت. به‌طور خلاصه، این آزمایش به مدت چهار روز و هر روز با یک بلوک مرکب از چهار کارآزمایی انجام می‌شد. در سه روز اول آزمایش، به‌منظور بررسی یادگیری فضایی از سکوی پنهان استفاده می‌شد و در روز چهارم به‌منظور آزمون پروب هیچ سکوی زیر آب قرار نمی‌گرفت. در هر کارآزمایی، مسیر حرکت هر حیوان به‌وسیله سیستم کامپیوتری ثبت شده و پس از آن با محاسبه پارامترهای مختلفی از جمله مدت زمان لازم برای یافتن سکو بر حسب ثانیه و مسافت طی شده بر حسب سانتی‌متر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته‌ها نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان دادند که موش‌های آلوده به انگل توکسوپلازما پس از چهار و هشت هفته، در روز اول آزمون نیاز به زمان بیشتری برای فرار و یافتن سکوی پنهان به نسبت گروه کنترل داشتند. علاوه بر این تست عملکردی حافظه نشان داد که توکسوپلازما گوندی زمان صرف شده در ربع دایره هدف را کاهش و میانگین فاصله از موقعیت سکو را در آزمون پروب افزایش داد به‌طوری که تغییرات در هشت هفته پس از آلودگی نسبت به گروه کنترل به سطح قابل توجهی رسید. بنابراین، بررسی آزمون پروب نشان دهنده کاهش معنی‌دار زمان سپری شده در ربع دایره هدف در گروه‌های آلوده به انگل نسبت به گروه کنترل می‌باشد. نتیجه‌گیری: در این مطالعه نشان داده شد عفونت مزمن ناشی از انگل توکسوپلازما، باعث اختلال در روند یادگیری و کاهش به یادآوری حافظه در چهار تا هشت هفته پس از آلودگی گردید.

واژه‌های کلیدی: توکسوپلازما گوندی، یادگیری و حافظه فضایی، ماز آبی موریس



## Investigating the effect of *Toxoplasma gondii* infection on spatial learning and memory in rats

Samira choopani<sup>1</sup>, Bahereh Kiani<sup>1,2</sup>, Shayan Aliaakbari<sup>1</sup>, Jalal Babaie<sup>3</sup>, Majid Golkar<sup>3</sup>, Hamid gholami pourbadie<sup>1</sup>, Mohammad Sayyah<sup>1</sup>

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

2- Department of Biology, Damghan University, Damghan, Iran

3- Department of Parasitology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Samira choopani: samirachoopani@yahoo.com

**Introduction:** Toxoplasmosis is a parasitic disease caused by the obligate intracellular protozoan *Toxoplasma gondii*. *Toxoplasma gondii* is causing bizarre changes in the host's mind, including losing inherent fear of life-threatening situations. In this study, we examined spatial memory in rats with chronic toxoplasma infection.

**Material and Methods:** Rats were infected with an intraperitoneal injection of 500 cysts in 0.2 ml phosphate buffer solution. A sham group was considered in the experimental groups, where rats received PBS instead of cysts. Four and eight weeks after incubation, the spatial memories of rats were assessed by a Morris water maze. Briefly, animals received a block of four trials during 4 daily sessions: 3 days with the invisible platform to test spatial learning and the 4th-day probe test in which no platform was placed under the water. The path of each rat on each trial was automatically recorded by a computerized system and then analyzed by computing several parameters, for example, latency to find the platform as well as the traveled distance.

**Results:** Our results show that rats with four and eight weeks infection needed more time to escape and find the hidden platform than the control group on the first day of the task acquisition. Testing memory function indicated that *T. gondii* decreased the time spent in the target quadrant and increased mean distance from the platform position in the probe test so that the changes reached a significant level at eight weeks after infection compared to the control group.

**Conclusion:** In the present study, *T. gondii*-infected rats showed decelerated acquisition of the spatial task at both four and eight weeks after infection.

**Keywords:** *Toxoplasma gondii*, spatial learning and memory, Morris water maze



## کاهش حافظه فضایی و افزایش بیان ژن Tau به دنبال تجویز آنتاگونیست رسپتور نوع ۱ کانابینوئید در مدل حیوانی بیماری آلزایمر

مهدی گودرزوند<sup>۱\*</sup>، بهاره توکلی فر<sup>۲</sup>، پرویز فلاح<sup>۳</sup>، پریسا دارابی<sup>۴</sup>، رهام مظلوم<sup>۵</sup>، الهه غلامی رودمعجنی<sup>۶</sup>

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

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

۳- هماتولوژی، گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۴- فیزیولوژی جانوری، گروه فیزیولوژی- فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

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

۶- زیست شناسی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

مهدی گودرزوند: m.godarzvand@abzums.ac.ir

### چکیده

هدف: بیماری آلزایمر یک بیماری تخریب کننده عصبی است که با تجمع دو پروتئین مختلف و تظاهرات میکروسکوپی مشخص می شود: بتا آمیلوئید و پروتئین Tau. مطالعه حاضر با هدف بررسی دقیق اثرات تجویز دوطرفه آنتاگونیست گیرنده کانابینوئید (AM251) در هیپوکامپ بر حافظه فضایی و بیان ژن تاو در مدل بیماری آلزایمر انجام شد.

مواد و روش ها: سم بتا آمیلوئید به صورت دوطرفه به هیپوکامپ موش های بزرگ آزمایشگاهی نر و بیستار برای القای بیماری آلزایمر تزریق شد و سپس موش ها در گروه کنترل (دریافت کننده آب مقطر به عنوان حلال سم بتا آمیلوئید)، گروه ضایعه (دریافت کنند بتا آمیلوئید)، گروه بتا آمیلوئید+DMSO (به عنوان حلال آنتاگونیست) و گروه دریافت کننده آنتاگونیست AM251 دسته بندی شدند. آزمایش ماز آبی موریس برای تأیید مدل استفاده شد. در طول دوره آموزشی تست موریس، AM251 به عنوان آنتاگونیست گیرنده کانابینوئید ۱ به مدت چهار روز با دوزهای ۵، ۲۵ و ۱۰۰ نانوگرم به صورت دوطرفه به هیپوکامپ تزریق شد. برای ارزیابی حافظه فضایی حیوانات، پارامترهای مسافت طی شده توسط حیوانات، زمان صرف شده برای رسیدن به سکوی پنهان، سرعت حرکت حیوانات از طریق تست موریس، و ارزیابی بیان mRNA با استفاده از real-time تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: این مطالعه نشان داد که شاخص های حافظه فضایی در تست موریس پس از تزریق سم بتا آمیلوئید افزایش یافت. آنتاگونیست کانابینوئید AM251 سطح اختلال حافظه را نسبتاً افزایش داد. ارزیابی بیان mRNA پروتئین تاو، افزایش سطح آن را به دنبال تزریق سم بتا آمیلوئید نشان داد، اما تفاوت معنی داری بین گروه آنتاگونیست کانابینوئید و گروه بتا آمیلوئید وجود نداشت.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه حاکی از تأثیر مخرب سم بتا آمیلوئید بر حافظه فضایی و هم چنین نقش مثبت سیستم کانابینوئید در شکل گیری و تثبیت حافظه است، اگرچه مطالعات بیشتری در این زمینه ضروری است.

واژه های کلیدی: بیماری آلزایمر، پروتئین تاو، حافظه فضایی



# Cannabinoid Type 1 Receptor Antagonist Impaired Spatial Memory and Increased the Tau Gene Expression in Animal Model of the Alzheimer's disease

Mahdi Goudarzvand<sup>\*1</sup>, Bahareh Tavakoli-Far<sup>2</sup>, Parviz fallah<sup>3</sup>, Parisa Darabi<sup>4</sup>, Roham Mazloom<sup>5</sup>, Elaheh Gholami Roudmajani<sup>6</sup>

1- PhD of Physiology, Department of Physiology-Pharmacology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

2- PhD of Pharmacology, Department of Physiology-Pharmacology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

3- PhD of Hematology, Department of Physiology-Pharmacology, Paramedical Faculty, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

4- PhD of Animal Physiology, Department of Physiology-Pharmacology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

5- PhD of Physiology, Department of Physiology-Pharmacology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

6- PhD of Animal Biology, Department of Biology, Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Mahdi Goudarzvand: m.goudarzvand@abzums.ac.ir

**Introduction:** Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by the accumulation of two different proteins and microscopic manifestations: the  $\beta$ -amyloid and the tau protein. The present study aimed to scrutinize the effects of bilateral administration of the cannabinoid receptor antagonist (AM251) in the hippocampus on spatial memory and tau gene expression in an Alzheimer's disease model.

**Methods and Materials:**  $\beta$ -amyloid toxin was injected bilaterally into the hippocampus of Wistar male rats to induce Alzheimer's disease, and the rats were then categorized into the control group (receiving distilled water as  $\beta$ -amyloid toxin solvent), lesion group (receiving  $\beta$ -amyloid),  $\beta$ -amyloid + DMSO group (as antagonist solvent), and AM251 antagonist receiving groups. The Morris water maze test was used to confirm the development of the model. During the training course of the Morris test, the antagonist of cannabinoid 1 receptor AM251 was injected bilaterally into the hippocampus for four days at doses of 5, 25, and 100 ng. To assess the animals' spatial memory, the parameters of the distance traveled by the animals, the time spent to reach the hidden platform, the speed of the animals moving through the Morris test, and the direction evaluation of the mRNA expression in real-time were analyzed.

**Results:** The spatial memory indices in the Morris water test increased after the injection of  $\beta$ -amyloid toxin; the AM251 cannabinoid antagonist relatively elevated the level of memory impairment. The evaluation of the mRNA expression of tau protein revealed an increase in its level following an injection of  $\beta$ -amyloid toxin. However, there was no significant difference between the cannabinoid antagonist and  $\beta$ -amyloid groups.

**Conclusion:** The results indicate the destructive effect of beta-amyloid toxin on spatial memory, as well as the positive role of the cannabinoid system in memory formation and consolidation. However, further studies are warranted in this regard.

**Keywords:** Alzheimer's disease, AM251, tau protein, spatial memory



## پروژسترون بیان مولکول ephrin-B2 و تحریک‌پذیری نورون‌های WDR نخاعی را بعد از آسیب عصب محیطی تعدیل می‌کند: بینشی جدید در مورد مکانیسم‌های اثر پروژسترون

دکتر شیمای آبتین<sup>۱\*</sup>، دکتر رسول قاسمی<sup>۱،۲</sup>، دکتر عباس حق پرست<sup>۱،۲</sup>، دکتر هما مناہجی<sup>۱،۲</sup>

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

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

شیمای آبتین: abtin.shima@yahoo.com

### چکیده

هدف: داروهایی مانند پروژسترون ممکن است برای مقابله با هیپرالجزیای حرارتی و آلودینای مکانیکی در مدل‌های مختلف درد نوروپاتی‌ک مورد استفاده قرار گیرند. مطالعه حاضر، به منظور بررسی اثر تعدیل‌کننده پروژسترون بر درد نوروپاتی‌ک، میزان بیان نخاعی مولکول ephrin-B2 و تقویت طولانی‌مدت (LTP) در نورون‌های WDR نخاع به دنبال ایجاد مدل نوروپاتی ضایعه فشاری مزمن (CCI) طراحی گردید.

مواد و روش‌ها: تعداد ۱۱۴ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۲۰-۲۵۰ گرم مورد استفاده قرار گرفت. تحت بیهوشی با ایزوفلوران، طبق مدل نوروپاتی CCI، عصب سیاتیک آن‌ها به طور مزمن گره زده شد. پروژسترون (۵ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) به مدت ده روز (از روز ۱ تا روز ۱۰) پس از CCI و بعد از انجام تست‌های رفتاری تزریق گردید. مطالعات رفتاری قبل از جراحی (روز صفر) و در روزهای ۱، ۳، ۷ و ۱۴ پس از CCI انجام گرفت. تست وسترن‌بلات در روزهای ۳، ۷ و ۱۴ پس از جراحی صورت گرفت. به علاوه القای LTP در نورون‌های WDR شاخ پشتی نیز در روز ۱۴ پس از نوروپاتی به وسیله تکنیک ثبت تک واحدی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان دادند که مدل CCI، هیپرالجزیای حرارتی و آلودینای مکانیکی را افزایش می‌دهد که یک روز پس از نوروپاتی شروع شد و تا ۱۴ روز حفظ گردید. هم‌چنین میزان بیان مولکول ephrin-B2 در نخاع به طور قابل توجهی از روز هفتم پس از ایجاد نوروپاتی شروع و تا روز چهاردهم پس از آن افزایش یافت. به علاوه مدل نوروپاتی CCI سبب القای LTP در نورون‌های WDR نخاع شد. از سوی دیگر تزریق پروژسترون پس از ایجاد ضایعه سبب کاهش معنی‌دار هیپرالجزیای حرارتی و آلودینای مکانیکی، بیان ephrin-B2 نخاعی و القای LTP در نورون‌های WDR شاخ پشتی به روش وابسته به دوز و زمان شد. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که پروژسترون می‌تواند رفتارهای مرتبط با درد نوروپاتی‌ک را کاهش دهد. احتمالاً بخشی از این اثرات ممکن است به علت کاهش فعالیت مسیر سیگنالینگ EphB/EphrinB و کاهش القای در نورون‌های WDR نخاع باشد.

واژه‌های کلیدی: CCI، آلودینای مکانیکی، هیپرالجزیای حرارتی، پروژسترون، ephrin-B2، LTP



# Progesterone modulates the expression of spinal ephrin-B2 and excitability of spinal WDR neurons after peripheral nerve injury: new insights into progesterone mechanisms

Shima Abtin<sup>\*1</sup> (PhD), Rasoul Ghasemi<sup>1,2</sup> (PhD), Abbas Haghparast<sup>2</sup> (PhD), Homa Manaheji<sup>2</sup> (PhD)

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

Shima Abtin: abtin.shima@yahoo.com

**Introduction:** Drugs like progesterone may counteract thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in neuropathic pain. The present study was designed to determine progesterone's modulatory role on neuropathic pain, expression of ephrin-B2, and long-term potentiation (LTP) in spinal WDR neurons following chronic constriction nerve injury (CCI).

**Methods and Materials:** Adult Wistar male rats (220-250 gr) were used. Under anesthesia, the sciatic nerve was chronically constricted. Progesterone (5 mg/kg and 15 mg/kg) was administered for ten days (from day one up to day 10) following CCI and after behavioral tests. Behavioral tests were performed before surgery (day 0) and on days 1, 3, 7, and 14 after CCI. Western blotting was performed on days 3, 7, and 14 post-surgery. Furthermore, the LTP induction of the WDR neurons of the dorsal horn was examined on day 14 after neuropathy by single-unit recording.

**Results:** The findings showed that the CCI model increased thermal hyperalgesia and mechanical allodynia, which began one day after neuropathy and was maintained for up to 14 days. Expression of spinal cord ephrin-B2 increased significantly on day seven after neuropathy up to day 14. Also, it has shown that nerve injury-induced LTP in the spinal WDR neurons. Additionally, post-injury administration of progesterone decreased mechanical allodynia, thermal hyperalgesia, the expression of spinal ephrin-B2, and induction of LTP in the WDR neurons of the dorsal horn in a time and dose-dependent manner.

**Conclusion:** The present study suggests that progesterone can reduce behaviors related to neuropathic pain. Part of these effects may be due to the decrease in EphB/EphrinB signalling activity and the decrease in the induction of LTP in WDR neurons in the spinal cord.

**Keywords:** CCI, hyperalgesia, allodynia, progesterone, ephrin-B2, LTP





## اثر هیدراتاسیون دکستروز هیپوتونیک در مقابل سالین بر سمیت کلیوی ناشی از متوترکسات در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر و ماده

زهرا حسن پور (M.D)<sup>۱</sup>، سمیرا چوپانی (Ph.D)<sup>۲،۳</sup>، فرزانه اشرفی (M.D)<sup>۱</sup>، اردشیر طالبی (M.D)<sup>۴</sup>، مهدی نعمت بخش (Ph.D)<sup>۲،۵</sup>

۱- گروه داخلی، بخش آنکولوژی-هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

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

۴- گروه آسیب شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- موسسه تحقیقات علوم پایه و کاربردی (MN) اصفهان، اصفهان، ایران

سمیرا چوپانی: smr.choopani@gmail.com

### چکیده

هدف: متوترکسات با دوز بالا (HDMTX) به عنوان یک عامل سیتوتوکسیک ممکن است عوارض جانبی مختلفی ایجاد کند. هیدراتاسیون به عنوان استراتژی اصلی برای کاهش خطر بالقوه سمیت‌های ناشی از HDMTX استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف ارزیابی اثر محافظتی هیدراتاسیون با دکستروز ۵٪ (DW) در مقابل سالین ۹٪ در برابر سمیت کلیوی ناشی از MTX انجام گردید. مواد و روش‌ها: مطالعه تجربی حاضر بر ۳۶ موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم) انجام شد که در شش گروه شامل رت‌های نر (n=6) و ماده (n=6) دریافت‌کننده سالین ۹٪ به علاوه MTX، DW به علاوه MTX یا MTX به تنهایی دسته‌بندی شدند. در روز پنجم پس از تزریق MTX، شاخص‌های بیوشیمیایی اندازه‌گیری شد. موش‌ها نیز قربانی شدند و نمونه‌های کلیوی از نظر میکروسکوپی برای تعیین آسیب بافت کلیه (KTD) مورد ارزیابی قرار گرفتند. یافته‌ها: گروه‌ها از نظر نیتروژن اوره خون ( $P=0/9$ )، کراتینین ( $P=0/24$ )، وزن کلیه ( $P=0/34$ )، و جریان ادرار ( $P=0/5$ ) تفاوت معنی داری نداشتند، در حالی که امتیاز KTD در گروه‌های هیدراته در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر بود ( $P<0/001$ ). کاهش وزن در موش‌های تیمار شده با DW به‌طور معنی‌داری بیشتر از موش‌های سالین بود، کلیرانس کراتینین و بار ادراری کراتینین بین نرها و ماده‌های گروه کنترل از نظر آماری مشابه بود، اما در نرها تحت درمان با DW به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، هیدراتاسیون با نرمال سالین برای پیشگیری از سمیت کلیوی ناشی از HDMTX نسبت به DW برتری داشت. علاوه بر این، ما یک تفاوت ناچیز بین موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر و ماده در پاسخ به هیدراتاسیون برای محافظت مجدد ناشی از HDMTX پیدا کردیم. با این حال، ماده‌ها احتمالاً بیشتر سود می‌برند.

واژه‌های کلیدی: متوترکسات، محلول سالین، دکستروز ۵٪، سمیت کلیوی



# The Effect of Dextrose Hypotonic vs Saline Hydration on Methotrexate Induced Nephrotoxicity in Male and Female Rats

Zahra Hasanpour (M.D)<sup>1</sup>, Samira Choopani (Ph.D)<sup>\*2,3</sup>, Farzaneh Ashrafi (M.D)<sup>1</sup>, Ardeshir Talebi (M.D)<sup>4</sup>, Mehdi Nematbaksh (Ph.D)<sup>2,5</sup>

1- Department of Internal Medicine, Oncology-Hematology Section, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

3- Department of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Department of Clinical Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Isfahan MN Institute of Basic & Applied Sciences Research, Isfahan, Iran

Samira Choopani: smr.choopani@gmail.com

**Introduction:** High-dose methotrexate (HDMTX) as a cytotoxic agent might cause various side effects. Hyperhydration has been implemented as the major strategy to decrease the potential risk of toxicities induced by HDMTX. This study assesses the renoprotective effect of hydration with dextrose water (DW) 5% versus normal saline 0.9% against MTX-induced nephrotoxicity.

**Methods and Materials:** The current experimental animal study has been conducted on 36 Wistar rats (200-250 gr) categorized into six groups, including male (n=6) and female (n=6) rats receiving sodium chloride 9% saline plus MTX, dextrose water 5% plus MTX or MTX alone. By the fifth day after the MTX injection, biochemical indexes were measured. The rats were also sacrificed, and renal specimens were evaluated microscopically to determine kidney tissue damage (KTD).

**Results:** The groups were not significantly different in regard to blood urea nitrogen (P=0.5), creatinine (Cr) (P=0.24), kidney weight (P=0.34), and urine flow (P=0.5), while KTD score was remarkably less in the hydrated groups compared with the controls (P<0.001). Weight loss in dextrose water-treated rats was significantly more than normal saline-treated ones; creatinine clearance and urine load of Cr were statistically similar between males and females in the control group but significantly lower among the males treated with DW5% than the controls.

**Conclusion:** Based on the findings of this study, hydration with normal saline was superior to DW5% for the prevention of HDMTX-induced nephrotoxicity. Besides, we found an insignificant difference between male versus female rats in response to the hydration for HDMTX-induced renoprotection; however, females probably benefit more.

**Keywords:** Methotrexate, Saline solution, Dextrose water, nephrotoxicity



## بررسی اثر حفاظتی روغن کنجد در اختلال عملکردی و آسیب بافتی کلیه ناشی از آدریامایسین در رت

محمدحسین ریگی<sup>۱\*</sup>، سمیه محضری<sup>۲</sup>، ابوالفضل خواجهی راد<sup>۳</sup>، سارا حسینیان<sup>۴</sup>، فاطمه سلامی<sup>۵</sup>، یاسمین مروارید<sup>۱</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- دانشجوی دکترای تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

محمدحسین ریگی: rigimh4001@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: آدریامایسین (ADR) یکی از داروهای ضد سرطان است که استفاده بالینی آن به دلیل آسیب کلیوی محدود شده است. مکانیسم اصلی آسیب کلیوی ناشی از ADR شامل التهاب و استرس اکسیداتیو می‌باشد. روغن کنجد (SO) دارای اثرات فارماکولوژیک متعدد از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر حفاظتی SO بر اختلال عملکرد کلیوی ناشی از ADR در رت می‌باشد.

مواد و روش‌ها: چهل رت نر به‌طور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند: ۱- شاهد، ۲- ADR (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، ۳- دگزامتازون (۰/۹ میلی‌گرم/کیلوگرم) + ADR، ۴- SO (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) + ADR، ۵- SO (۶ میلی‌گرم/کیلوگرم) + ADR. مدت تجویز روغن کنجد و دگزامتازون ۶ هفته بود و تزریق ADR در روز ۴ مطالعه انجام گردید. نمونه سرم و ادرار در شروع و پایان مطالعه به‌منظور اندازه‌گیری سطح سرمی کراتینین، آلومین، کلیرانس کراتینین و دفع ادراری پروتئین جمع‌آوری شدند. در پایان مطالعه حیوانات به روش انسانی کشته و آسیب بافتی کلیه مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تزریق ADR موجب افزایش معنی‌دار دفع ادراری پروتئین، کاهش معنی‌دار غلظت آلومین سرم و کلیرانس کراتینین گردید. هم‌چنین افزایش معنی‌داری در آسیب بافت کلیوی به دنبال تزریق ADR در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. تجویز خوراکی SO به‌طور قابل‌توجهی نیز پروتئینوری و هیپوآلبومینمی ناشی از ADR را در مقایسه با گروه ADR معکوس کرد. علاوه بر این در مقایسه با گروه ADR، SO به‌طور معنی‌داری آسیب‌های بافتی ناشی از ADR را در بافت کلیوی بهبود بخشید.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که تجویز SO باعث بهبود عملکرد کلیه، پروتئینوری و آسیب بافت کلیوی ناشی از ADR می‌شود.

واژه‌های کلیدی: پروتئینوری، آدریامایسین، روغن کنجد



# Protective effect of Sesame Oil against Adriamycin-induced kidney dysfunction and pathological damage in rat

Mohammadhossein Rigi<sup>\*1</sup>, Somayeh Mahzari<sup>2</sup>, Abolfazl KhajaviRad<sup>3</sup>, Sara Hoseinian<sup>4</sup>, Fatemeh Salami<sup>5</sup>, Yasamin Morvarid<sup>1</sup>

1- MSc student of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- MSc of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Assistant Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- PhD student of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Mohammadhossein Rigi: rigimh4001@mums.ac.ir

**Introduction:** Adriamycin (ADR) is an antineoplastic agent whose clinical use has been limited due to nephropathy. Inflammation and oxidative stress are the main mechanisms in the pathophysiology of ADR-induced nephropathy. Sesame oil (SO) has many pharmacologic effects, including anti-inflammatory and antioxidant actions. The present study aimed to investigate the effect of SO against ADR-induced kidney dysfunction in rats.

**Methods and Materials:** 40 male rats were randomly divided into 5 groups: 1- control, 2- adriamycin (5 mg/kg), 3- dexamethasone (0.9 mg/kg) + ADR, 4- SO (3 ml/kg) + ADR, 5- SO (6 ml/kg) + ADR. The duration of using sesame oil and dexamethasone was 6 weeks. ADR was injected on the 4th day of the experimenter, and urine samples were collected on days 1 and 42 to measure serum levels of creatinine and albumin, as well as calculate creatinine clearance and protein excretion rate. At the end of the study, animals were humanely killed, and renal tissue damage was evaluated.

**Results:** ADR caused significant proteinuria and hypoalbuminemia and a significant decrease in serum concentration of albumin and creatinine clearance compared to the control group. Also, a significant increase in kidney tissue damage was observed following ADR injection compared to the control group. Oral administration of SO significantly reversed ADR-induced proteinuria and hypoalbuminemia compared to the ADR group. Furthermore, SO significantly improved ADR-induced tissue damage in kidney tissues compared to the ADR group.

**Conclusion:** The current study suggests that SO can improve kidney function and ADR-induced kidney tissue damage and proteinuria in rats.

**Keywords:** Proteinuria, Adriamycin, Sesame Oil



## مروری بر روش‌های ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش بزرگ آزمایشگاهی: راهنمای کاربردی ایجاد مدل با تجویز رژیم پرکربوهیدرات

سجاد جدی\* (دکتری تخصصی)، اصغر قاسمی<sup>۱</sup> (دکتری تخصصی)

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

سجاد جدی: sajad.jeddy62@gmail.com

### چکیده

هدف: یکی از روش‌های متداول برای ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش بزرگ آزمایشگاهی، دست‌کاری رژیم غذایی است که عادات غذایی ناسالم در جوامع انسانی را شبیه‌سازی می‌کند. هدف این مطالعه، ارائه راهنمای کاربردی برای ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش بزرگ آزمایشگاهی با تجویز رژیم غذایی پرکربوهیدرات است.

روش جستجو: این مقاله مروری با استفاده از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی نظیر پاب‌مد، گوگل اسکالر و ساینس دایرکت و با کلمات کلیدی سندروم متابولیک، موش بزرگ آزمایشگاهی، رژیم پرکربوهیدرات، ساکارز، فروکتوز، مقاومت به انسولین انجام گردید.

یافته‌ها: ایجاد مدل سندرم متابولیک در موش بزرگ آزمایشگاهی با تجویز رژیم غذایی پرکربوهیدرات یک روش ساده، رایج، سریع، عملی و اقتصادی است و برای ایجاد آن به تجهیزات خاصی نیاز نیست. برای ایجاد مدل سندرم متابولیک با تجویز رژیم غذایی پرکربوهیدرات عواملی نظیر نوع کربوهیدرات استفاده شده (فروکتوز یا ساکارز)، دوز و مدت زمان قند تجویزی (۵ هفته تا ۴۸ هفته)، روش تجویز (آب آشامیدنی یا غذای جامد)، و اجزای لازم برای تأیید مدل (چاقی، دیس‌لیپیدمی، پرفشاری خون، مقاومت به انسولین و افزایش گلوکز خون ناشتا) باید مورد توجه قرار بگیرند.

نتیجه‌گیری: با توجه به دستورالعمل ارائه شده در مطالعه حاضر، تجویز ساکارز ۳۰-۲۰ درصد در آب آشامیدنی به مدت ۱۵-۱۰ هفته سبب ایجاد مدل سندرم متابولیک با فنوتیپ سطح سرمی بالای تری‌گلیسرید، انسولین و گلوکز در حالت ناشتا و مقاومت به انسولین در موش بزرگ آزمایشگاهی می‌شود. اگر تجویز ساکارز ۳۰-۲۰ درصد در آب آشامیدنی حداقل برای ۲۵ هفته (تا ۴۰ هفته) ادامه داشته باشد، منجر به ایجاد مدل سندرم متابولیک با فنوتیپ چاقی و پرفشاری خون در موش بزرگ آزمایشگاهی می‌گردد. برای پایش تغییرات ایجاد شده در فنوتیپ‌ها پیشنهاد می‌شود ویژگی‌های لازم برای تأیید مدل با حالت پایه در همان موش و موش‌های کنترل مقایسه گردد.

واژه‌های کلیدی: سندرم متابولیک، موش بزرگ آزمایشگاهی، رژیم پرکربوهیدرات، ساکارز، فروکتوز، مقاومت به انسولین



# A review of methods for inducing metabolic syndrome model in rats: a practical guide using a high-carbohydrate diet

Sajad Jeddi (PhD)<sup>1\*</sup>, Asghar Ghasemi (PhD)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Sajad Jeddi: sajad.jeddy62@gmail.com

**Introduction:** One common method for inducing metabolic syndrome in rats is diet manipulation, mimicking unhealthy diet patterns in humans. This study aims to provide a practical guide for inducing a rat model of metabolic syndrome by administering a high-carbohydrate diet.

**Search Method:** This review study was conducted by searching international databases such as PubMed, Google Scholar, and Science Direct using metabolic syndrome, rat, high carbohydrate diet, sucrose, fructose, and insulin resistance as keywords.

**Results:** Inducing a rat model of metabolic syndrome with a high-carbohydrate diet is a simple, common, rapid, practical, and cheap method that does not require advanced apparatus. For inducing a rat model of metabolic syndrome by administering a high-carbohydrate diet, parameters such as the type of carbohydrate used (fructose or sucrose), the dose and duration of sugar administration (5 to 48 weeks), the administration route (in drinking water or solid food), and components needed for model verification (obesity, dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, and hyperglycemia) should be taken into consideration.

**Conclusion:** According to the practical guide presented in this study, administering 20-30% sucrose in the drinking water of rats for 10-15 weeks induces the metabolic syndrome model with the phenotype of high fasting serum levels of triglycerides, insulin, and glucose, as well as insulin resistance. If the administration of 20-30% sucrose in drinking water continues for at least 25 weeks (up to 40 weeks), it leads to a rat model of metabolic syndrome that includes obesity and hypertension phenotypes. For follow up the changes, it is suggested to compare the features needed for confirming the model with both the basic conditions and control rats.

**Keywords:** Metabolic syndrome, Rat, High-carbohydrate diet, Sucrose, Fructose, Insulin resistance



## تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا در مقابل تمرین مداوم با شدت کم بر بیان ژن‌های ABCG8 و LXR $\beta$ , ABCG5 در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار

دکتر صدیقه جلالی\*

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام‌نور، ایران

صدیقه جلالی: sediqeh.jalali4@gmail.com

### چکیده

هدف: گیرنده‌های X کبد (LXR) نقش اساسی در تنظیم متابولیسم کلسترول دارند و فعال شدن آن‌ها، بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 برای بهبود دفع کلسترول از بدن طی انتقال معکوس کلسترول (RCT) افزایش می‌دهد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIT) و مداوم (LIT) بر بیان ژن این مواد، پس از رژیم غذایی پرچرب در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ویستار بود.

مواد و روش‌ها: ۱۵ موش بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار به ۳ گروه کنترل (۵ تایی)، گروه تمرین HIT (۵ تایی) و گروه تمرین LIT (۵ تایی) تقسیم شدند. همه گروه‌ها به مدت ۱۳ هفته از رژیم غذایی پرچرب استفاده کردند و گروه‌های HIT و LIT برنامه تمرینی اختصاصی را انجام دادند. بیان ژن‌های LXR $\beta$ ، ABCG5 و ABCG8 پس از دوره تمرین اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بیان ژن‌های LXR $\beta$ ، ABCG5 و ABCG8 در گروه‌های HIT و LIT به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود ( $P \leq 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: تمرینات HIT و LIT بعد از رژیم غذایی پرچرب اثرات مفیدی بر RCT دارد که از حمله قلبی جلوگیری می‌کند. هم‌چنین آموزش HIT ممکن است تأثیر بیشتری بر دفع کلسترول در طی مکانیسم انتقال معکوس کلسترول نسبت به LIT داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: گیرنده X کبد، آنرواسکلروز، مدت آموزش، تمرینات استقامتی



# Effects of high-intensity interval vs. low-intensity continuous training on LXR $\beta$ , ABCG5 and ABCG8 genes expression in male Wistar rats

Sediqueh Jalali<sup>1\*</sup> (PhD)

1- Department of Biology, Payam Noor University, Iran

Sediqueh Jalali: sediqeh.jalali4@gmail.com

**Introduction:** Liver X receptors (LXR) have an essential role in regulating cholesterol metabolism, and their activation increases ABCG5 and ABCG8 gene expression to improve cholesterol excretion from the body during reverse cholesterol transport (RCT). This study aimed to investigate the effects of high-intensity interval (HIT) and low-intensity continuous (LIT) training on gene expression of these substances after a high-fat diet in Wistar rats.

**Methods and Materials:** Fifteen male Wistar rats were divided into 3 groups: control group (n=5), HIT exercise group (n=5), and LIT exercise group (n=5). All groups used a high-fat diet for 13 weeks, and the HIT and LIT groups performed the specific training program. LXR $\beta$ , ABCG5, and ABCG8 gene expression was measured after the training period.

**Results:** Data analysis showed significantly higher LXR $\beta$ , ABCG5, and ABCG8 gene expression levels in HIT and LIT groups than in the control group ( $P \leq 0.05$ ).

**Conclusion:** HIT and LIT training after a high-fat diet benefit RCT and prevent heart attack. Also, HIT training may have a more significant effect on cholesterol excretion during the reverse cholesterol transport mechanism than LIT.

**Keywords:** Liver X Receptor ,Atherosclerosis ,Interval Training ,Endurance Training





## بررسی اثرات نیکوتین بر تغییرپذیری ضربانات قلب در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دریافت کننده دوز حاد اتانول، القاء کننده سمیت کبدی

سعیده ملکی دهنوی<sup>۱\*</sup>، رهام مظلوم<sup>۲</sup>، امیرحسین عبدالغفاری<sup>۱</sup>، سعید اکبرزاده کلاهی<sup>۱</sup>، هلیا اسمعیلی دهج<sup>۱</sup>، محدثه زاهدی نژاد<sup>۱</sup>، غلامرضا بیات<sup>۱</sup>، بهاره توکلی فر<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 پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

سعیده ملکی دهنوی: saeedehmaleki9696@gmail.com

### چکیده

هدف: اتانول یکی از مواد سمی و پر مصرف در دنیا می‌باشد که در دوزهای بالا موجب صدمات شدید به بدن به خصوص کبد و ایجاد التهاب آن می‌شود و در این بین کاهش تغییرپذیری ضربانات قلبی روی می‌دهد. از سوی دیگر نیکوتین به‌عنوان ماده‌ای پرمصرف در دنیا موجب اثر بر روند التهابی می‌شود. لذا هدف این پژوهش تعیین نقش نیکوتین بر شاخص‌های خطی و غیرخطی تغییرات دینامیکی ضربانات قلب در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دریافت کننده دوز بالای اتانول می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این آزمایش از ۶ گروه ۶ تایی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار استفاده گردید که شامل کنترل، اتانول و دریافت کننده‌های نیکوتین در دوزهای ۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه اتانول بود. گروه‌های دریافت کننده نیکوتین پس از ۳۰ دقیقه، اتانول ۰/۹۹٪ به صورت گاوآژ (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت می‌نمودند و در نهایت ۶ ساعت بعد، حیوانات بیهوش شدند و نوار قلب برای ارزیابی شاخص‌های HRV ثبت شد و پس از خون‌گیری از قلب، سیتوکین‌های پیش‌التهابی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در این پژوهش نیکوتین میزان ضربان قلب و شاخص  $SD_1$  را کاهش داد. در شاخص SampEn نیکوتین با دوز بالا موجب افزایش بی‌نظمی نسبت به گروه اتانول گردید. در نهایت در شاخص غیرخطی DFA بین گروه‌های اتانول نسبت به کنترل افزایش معنی‌داری دیده شد ولی نیکوتین نتوانست آن را به مقادیر گروه کنترل برگرداند. در مورد IL-6 نیکوتین در دوزهای پایین‌تر نتوانست کاهش معنی‌داری نسبت به گروه دریافت کننده اتانول ایجاد نماید. اما در شاخص‌های  $SD_2$ ، RMSSD، SDNN،  $TNF-\alpha$  و  $SD_1/SD_2$  تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به‌نظر می‌رسد نیکوتین حاد در دوزهای پایین می‌تواند روند التهابی و هم‌چنین شاخص‌های HRV به‌ویژه آنتروپی و تغییرپذیری کوتاه‌مدت در مسمومیت‌های حاد اتانول را از طریق تأثیر بر عوامل پیش‌التهابی بهبود بخشد.

واژه‌های کلیدی: نیکوتین، دوز بالای اتانول، تغییرات دینامیکی ضربانات قلب، سیتوکاین



## Investigating the effects of nicotine on heart rate variability receiving acute ethanol-induced hepatotoxicity in rats

Saeideh Maleki Dehnavi (Pharm.D)<sup>1\*</sup>, Roham Mazloom (Ph.D)<sup>2</sup>, Amir Hossein Abdolghaffari (Ph.D)<sup>1</sup>, Saeed Akbarzadeh Kolahi (Ph.D)<sup>1</sup>, Helia Esmaeeli Dehaj (Pharm.D)<sup>1</sup>, Mohadese Zahedi Nejad (Pharm.D)<sup>1</sup>, Gholamreza Bayat (Ph.D)<sup>2</sup>, Bahareh Tavakolifar (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

Saeideh Maleki Dehnavi: saeedehmaleki9696@gmail.com

**Introduction:** Ethanol is a toxic and widely used substance worldwide, which, in high doses, causes severe damage to the body, especially the liver, and causes inflammation. In the meantime, the heart rate variability decreases. On the other hand, nicotine, the most widely used substance in the world, affects the inflammatory process. This study aimed to determine the role of nicotine on linear and nonlinear indices of dynamic changes in heart rate in rats receiving high doses of ethanol.

**Methods and Materials:** In this experiment, 6 groups of 6 male Wistar rats were used, which included control, ethanol, and nicotine receptors in doses of 0.5, 1, 1.5, and 2 mg/kg with ethanol. Nicotine groups received 99% ethanol (6mg/kg) by gavage after 30 minutes, and finally, 6 hours later, the animals were anesthetized, an electrocardiogram was recorded to assess HRV indices, and after taking blood from the heart, pro-inflammatory cytokines were measured.

**Results:** In this study, nicotine decreased MHR and SD1 indices. In the SampEn index, high-dose nicotine increased entropy compared to the ethanol group alone. Finally, there was a significant increase in the nonlinear DFA index between the ethanol groups compared to the control group. However, nicotine could not return to the control group values. In the case of IL-6, nicotine at lower doses was able to cause a significant reduction compared to the ethanol group. However, there were no significant differences in SDNN RMSSD, SD2, SD1\SD2, and TNF $\alpha$  indices.

**Conclusion:** According to the results, acute nicotine in low doses can improve the inflammatory process and HRV indices, especially entropy and short-term variability in acute ethanol poisoning, by affecting pro-inflammatory factors.

**Keywords:** Nicotine, High dose of ethanol, Heart rate variability, Cytokine



## نقش miRNA-10a-5p و BDNF کورتکس پیش‌پیشانی در اثر ضد دردی آپومورفین و مورفین بر درد نوروپاتیک در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

کیانا محرری (M.Sc)\*<sup>۱</sup>، آمنه رضایوف (Ph.D)<sup>۱</sup>، احسان عارفیان (Ph.D)<sup>۲</sup>، لادن دلفی (Ph.D)<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

کیانا محرری: kianamohrrr@gmail.com

### چکیده

هدف: درد نوروپاتیک در اثر آسیب به اعصاب مرکزی یا محیطی ایجاد می‌شود. اگرچه درد نوروپاتیک با مورفین درمان می‌شود اما باعث تحمل/وابستگی می‌شود. تحریک سیستم‌های نوروترنسمیتری توأم با دوز بی‌اثر مورفین می‌تواند یک استراتژی مفید برای تقویت اثرات ضد درد آن باشد. نواحی کورتیکوتالامولیمبیک نقش مهمی در مدیریت درد دارند، هم‌چنین سیستم دوپامینرژیک در درد نوروپاتیک نقش دارد. فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) انعطاف‌پذیری سیناپسی را به‌عنوان یک مکانیسم حیاتی در زمینه درد پاتولوژیک تنظیم می‌کند. تغییرات بیان miRNAs (miRNAها) در نواحی مختلف مغز بر انعطاف‌پذیری سیناپسی ناشی از درد تأثیر می‌گذارد. مطالعه حاضر دخالت miRNA-10a-5p و BDNF قشر پیش‌پیشانی (PFC) را در اثرات ضددردی تزریق مزمن آپومورفین به هسته پشتی-میانی تالاموس (MD)، قشر سینگولا قدامی (ACC) یا آمیگدال همراه با تزریق سیستمیک مورفین در مدل حیوانی درد نوروپاتیک مورد بررسی قرار داد.

مواد و روش‌ها: در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار، کانولاسیون دوطرفه در ACC و MD یا آمیگدال در جراحی استریوتاکسیک و سپس آسیب انقباضی مزمن (CCI) بر عصب سیاتیک انجام شد. آپومورفین، آگونست غیرانتخابی گیرنده‌های دوپامینرژیک D1/D2، به محل‌های مورد نظر تزریق شد (۵ نوبت/یک روز در میان). در روز پانزدهم پس از جراحی CCI، آستانه پس‌کشیدن یا توسط رشته‌های ون‌فری اندازه‌گیری شد. هم‌چنین، تغییرات بیان دو بیومارکر miRNA-10a-5p و BDNF در PFC، با تکنیک RT-PCR تعیین شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تجویز مورفین باعث ایجاد بی‌دردی نوروپاتیک می‌شود. علاوه‌براین، تزریق ۵ نوبت آپومورفین به داخل ACC، MD یا آمیگدال، اثر ضد درد دوز غیرمؤثر مورفین را تقویت کرد، در حالی‌که آپومورفین به تنهایی بر بی‌دردی نوروپاتیک بی‌اثر بود. علاوه‌براین، تحریک مزمن سیستم دوپامینرژیک در مکان‌های هدف، سطوح بیان miRNA-10a-5p و BDNF mRNA را در PFC تغییر داد.

نتیجه‌گیری: سیستم دوپامینرژیک نواحی تالاموکورتیکولیمبیک می‌تواند از طریق تغییرات بیان miRNA-10a-5p و BDNF در PFC با سیستم اوبیوئیدرژیک در درک درد نوروپاتیک تداخل عملکردی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: نواحی کورتیکوتالامولیمبیک، آپومورفین، مورفین، درد نوروپاتیک، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی



# Contributions of the prefrontal cortical miRNA-10a-5p and BDNF in anti-allodynic effect of apomorphine and morphine on neuropathic pain in rats

Kiana Moharreri (M.Sc)<sup>\*1</sup>, Ameneh Rezayof (Ph.D)<sup>1</sup>, Ehsan Arefian (Ph.D)<sup>2</sup>, Ladan Delphi (Ph.D)<sup>1</sup>

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

Kiana Moharreri: kianamohrrr@gmail.com

**Introduction:** Neuropathic pain is induced by damage to the central or peripheral nerves. Although chronic pain is treated with morphine, it causes tolerance/dependence. Stimulating the neurotransmitter agents with an ineffective dose of morphine may be a useful strategy for potentiating its analgesic effects. Corticothalamolimbic networks play a critical role in pain management. The dopaminergic system is involved in neuropathic pain. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates synaptic plasticity as a critical mechanism underlying pathological pain. The expression changes of microRNAs (miRNAs) in different brain areas affect pain-induced synaptic plasticity. The present study examined the involvement of prefrontal cortical (PFC) miRNA-10a-5p and BDNF in the anti-allodynic effects of chronic microinjection of apomorphine into the mediodorsal thalamus (MD), the anterior cingulate cortex (ACC) or the amygdala along with systemic administration of morphine in a neuropathic pain animal model.

**Methods and Materials:** In male Wistar rats, the bilateral cannulation was performed in the MD, the ACC, or the amygdala during stereotaxic surgery, followed by chronic constriction injury (CCI) on the sciatic nerve. Apomorphine, a non-selective dopaminergic D1/D2 receptor agonist, was microinjected into the targeted sites (5 times/every other day). On the 15th day after CCI surgery, the paw withdrawal threshold was measured by Von Frey filaments. Additionally, the PFC expression changes of the biomarkers, including miRNA-10a-5p and BDNF, were determined by the RT-PCR technique.

**Results:** The results showed morphine administration induced neuropathic analgesia. In addition, five times intra-MD, -ACC, or -amygdala microinjection of apomorphine potentiated the anti-allodynia effect of an ineffective dose of morphine. Apomorphine alone was ineffective on neuropathic analgesia. Moreover, chronic stimulation of the dopaminergic system in the targeted sites changed the PFC expression levels of miRNA-10a-5p and BDNF mRNA.

**Conclusion:** The thalamocorticolimbic dopaminergic system may have a functional interference with the opioidergic system in neuropathic pain perception through the PFC expression changes of miRNA-10a-5p and BDNF.

**Keywords:** Corticothalamolimbic regions, Apomorphine, Morphine, Neuropathic pain, Rat(s)



## تأثیر عصاره برگ حنا بر آنزیم‌های کبدی و پروفایل لیپیدی در موش‌های تیمار شده با لیپوپلی ساکارید

فاطمه زارع مهرجردی<sup>۱\*</sup>، فاطمه شهیدپور<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات اعصاب و غدد یزد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

فاطمه زارع مهرجردی: mehzaref@gmail.com

### چکیده

هدف: کبد به دلیل این که یکی از اصلی‌ترین اندام‌های سم‌زدایی بدن است، بسیار آسیب‌پذیر می‌باشد. در این مطالعه، اثر حنا بر آنزیم‌های کبدی و پروفایل لیپیدی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی در معرض لیپوپلی ساکارید (LPS) بررسی شد. مواد و روش‌ها: در مطالعه حاضر ۲۸ موش نر به ۴ گروه تقسیم شدند: ۱- شم: توئین ۱٪؛ ۲- توئین ۱٪+LPS (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم)، گروه ۳ و ۴- عصاره برگ حنا (۳۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) همراه با تزریق LPS. در روز هفتم، حیوانات بیهوش شدند و نمونه سرم برای ارزیابی آنزیم‌های کبدی و پروفایل لیپیدی جدا شد. یافته‌ها: LPS باعث افزایش آنزیم‌های کبدی و کاهش پروفایل لیپیدی شامل کلسترول، تری‌گلیسیرید و HDL سرم شد. عصاره برگ حنا توانست تغییرات ناشی از LPS را کاهش دهد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که LPS میزان SGOT و SGPT را افزایش می‌دهد. بسیاری از مطالعات افزایش آنزیم‌های کبدی را در طی التهاب کبد نشان داده‌اند. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که در مرحله حاد التهاب کبد، میزان پروفایل لیپیدی کاهش می‌یابد که مطابق با نتایج مطالعه حاضر بود. در بررسی تأثیر حنا بر تغییرات ناشی از LPS، مشاهده شد که حنا باعث بهبود سطح آنزیم‌های کبدی و پروفایل لیپیدی می‌شود. حنا با نام علمی *Lawsonia inermis* از خانواده Lythraceae است. این گیاه حاوی بیش از صد نوع ماده بیولوژیکی مفید از جمله فلاونوئیدها و گلیکوزیدهای فنی است و نقش آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آن شناخته شده است. به‌طور خلاصه، در این مطالعه، عصاره برگ حنا توانست کاهش تغییرات ناشی از LPS بر آنزیم‌های کبدی و پروفایل لیپیدی سرم کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: حنا، لیپوپلی ساکارید، کبد، پروفایل لیپیدی، آنزیم‌های کبدی



## The effect of henna leaf extract on liver enzymes and lipid profile in the rats treated with lipopolysaccharide

Fatemeh Zare Mehrjerdi<sup>1\*</sup>, Fatemeh Shahidpour<sup>1</sup>

*1- Yazd Neuroendocrine Research Center, Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran*

Fatemeh Zare Mehrjerdi: mehzaref@gmail.com

**Introduction:** The liver is very vulnerable because it is one of the main detoxification organs in the body. In this study, the effect of henna on liver enzymes and lipid profile in rats exposed to lipopolysaccharide (LPS) was assessed.

**Methods and Materials:** In the present study, 28 male mice were divided into 4 groups: 1- sham: (Tween 1%); 2- Tween 1% + LPS (1 mg/kg); 3&4- henna leaf Extract (300 and 500 mg/kg) along with LPS injection. On the seventh day, the animals were anesthetized and a serum sample was isolated to assess liver enzymes and lipid profiles.

**Results:** LPS increased liver enzymes and decreased lipid profile including serum cholesterol, triglyceride, and HDL levels. Henna leaf extract was able to reduce the changes caused by LPS.

**Conclusions:** The results of this study showed that LPS increases SGOT and SGPT. Many studies have shown an increase in liver enzymes during liver inflammation. Also, studies have shown that during the acute phase of liver inflammation, the amount of lipid profile decreases, which was similar to the results of the present study. In examining the effect of henna on the changes caused by LPS, it was observed that henna improves the level of liver enzymes and lipid profile. Henna with the scientific name *Lawsonia inermis* belongs to the Lythraceae family. This plant contains more than a hundred types of useful biological substances, including flavonoids and phenolic glycosides and its antioxidant and anti-inflammatory role is well known. In brief, in the present study, henna leaf extract could reduce the changes caused by LPS on serum liver enzymes and lipid profiles.

**Keywords:** Henna, Lipopolysaccharide, Liver, Lipid profile, Liver enzymes



## اثر دهنده‌های دی‌اکسید گوگرد بر وضعیت اکسیداتیو خون در مسمومیت کوتاه‌مدت با سرب

فاطمه زارع مهرجردی<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات نورواندوکربین یزد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

فاطمه زارع مهرجردی: mehzaref@gmail.com

### چکیده

هدف: قرار گرفتن در معرض سرب با افزایش تولید استرس اکسیداتیو و تضعیف سیستم آنتی‌اکسیدانی درون‌زا همراه است که می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد اندام‌های مختلف گردد. در این مطالعه از دهنده‌های دی‌اکسید گوگرد ( $SO_2$ ) برای بهبود وضعیت اکسیداتیو استفاده شد.

مواد و روش‌ها: ۲۱ رت نژاد ویستار به ۳ گروه تقسیم شدند: شم، سرب (IP)  $15 \text{ mg/kg}$ ، سرب +  $SO_2$  (IP)  $34 \text{ mg Na}_2SO_3$ ،  $9 \text{ mg NaHSO}_3$  پس از ۷ روز، نمونه خون از قلب حیوانات برای ارزیابی فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوکاتیون پراکسیداز (GPX) و سطح مالون دی‌آلدئید (MDA) سرم گرفته شد.

یافته‌ها: فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو در سرم موش‌های در معرض سرب نسبت به گروه شم تغییری نکرد. دهنده‌های  $SO_2$  به‌طور معنی‌داری فعالیت آنزیم‌های CAT و SOD را در گروه سرب افزایش دادند. میزان MDA در گروه سرب افزایش یافت و دهنده‌های  $SO_2$  سطح MDA را کاهش دادند.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها در گروه سرب تغییر نمی‌کند. این احتمالاً می‌تواند به این دلیل باشد که سرب از یک طرف با افزایش تولید استرس اکسیداتیو فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهد و از طرف دیگر با کاهش احتمالی تولید آنتی‌اکسیدان‌ها همراه است. نتیجه این اتفاقات در کوتاه‌مدت می‌تواند عدم تغییر در فعالیت آنتی‌اکسیدانی باشد. میزان MDA که نشانه وجود استرس اکسیداتیو است در گروه سرب افزایش یافت. در این مطالعه همچنین مشاهده شد که دهنده‌های  $SO_2$  احتمالاً با افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند میزان MDA را کاهش دهند. نقش آنتی‌اکسیدانی دهنده‌های  $SO_2$  در مطالعات مختلف شناسایی شده است.

واژه‌های کلیدی: موش بزرگ آزمایشگاهی، استات سرب، دهنده‌های  $SO_2$ ، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، مالون دی‌آلدئید



# The effect of SO<sub>2</sub> donors on blood oxidative status in acute lead poisoning

Fatemeh Zare Mehrjerdi<sup>1\*</sup>

*1- Yazd Neuroendocrine Research Center, Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran*

Fatemeh Zare Mehrjerdi: mehzaref@gmail.com

**Introduction:** Exposure to lead is associated with increased production of oxidative stress and weakening of the endogenous antioxidant system which can lead to dysfunction of various organs. In this study, sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>) donors were used to improve the oxidative status.

**Methods and Materials:** Twenty-one male Wistar rats were divided into 3 groups: Sham; lead (15mg/kg, IP); and lead+SO<sub>2</sub> (9mg NaHSO<sub>3</sub>+34mg Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, IP). After 7 days, the blood samples were taken from the heart of the animals to assess the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPX) enzymes and the level of malondialdehyde (MDA).

**Results:** The activity of antioxidative enzymes in the serum of rats exposed to lead did not change compared to the sham group. SO<sub>2</sub> donors significantly increased the activity of CAT and SOD enzymes in the lead group. The level of MDA increased in the lead group and SO<sub>2</sub> donors decreased their MDA level.

**Conclusions:** The results showed that the activity of antioxidants does not change in the lead group. This could be the result of the fact that on the one hand lead increases the activity of antioxidants by increasing the production of oxidative stress and on the other hand, it is associated with a possible decrease in the production of antioxidants. The result of these two in the short term can be no change in antioxidant activity. The level of MDA which is a sign of the presence of oxidative stress increased in the lead group. In this study, it was also observed that SO<sub>2</sub> donors can probably reduce the level of MDA by increasing the activity of antioxidants. The antioxidant role of SO<sub>2</sub> donors has been identified in various studies.

**Keywords:** Rat, Lead acetate, SO<sub>2</sub> donors, antioxidative enzymes, malondialdehyde





## بررسی اثر عصاره هیدروالکلی میوه بلوط ایرانی بر فراموشی پس از آموزش ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر بالغ

سید علی فاضلیان<sup>\*</sup>، مهناز کسمتی<sup>۱</sup>، مژگان ترابی<sup>۱</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهیدچمران اهواز، اهواز، ایران

سید علی فاضلیان: ali5260467505@gmail.com

### چکیده

هدف: محققین همواره در پی یافتن روش‌هایی برای پیش‌گیری از اختلالات حافظه و تقویت آن هستند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر عصاره هیدروالکلی میوه بلوط ایرانی بر فراموشی ناشی از مورفین می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی موش‌های کوچک نر آزمایشگاهی بالغ به‌طور تصادفی به گروه‌های کنترل (سالین) و دریافت‌کننده مقادیر مختلف مورفین (۵ و ۷/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/زیر پوستی) جهت القاء فراموشی پس از آموزش تقسیم شدند. در موش‌های دریافت‌کننده مورفین ۷/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، عصاره هیدروالکلی میوه بلوط (۱ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) ۲۴ ساعت بعد از آموزش و به‌مدت یک هفته به‌صورت درون صفاقی تزریق شد. حافظه اجتنابی غیرفعال ۲۴ ساعت و یک هفته پس از آموزش و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق عصاره با استفاده از دستگاه استپ داون ارزیابی گردید. فعالیت حرکتی توسط آزمون میدان باز انجام شد.

یافته‌ها: تزریق مورفین ۷/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌طور معنی‌دار سبب کاهش حافظه ۲۴ ساعت و یک هفته پس از آموزش گردید ( $P < 0.05$ ). در موش‌های دریافت‌کننده مورفین ۷/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، تزریق عصاره هیدروالکلی بلوط ۱ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۲۴ ساعت بعد از آموزش سبب بهبود معنی‌دار حافظه گردید ( $P < 0.05$  و  $P < 0.01$ ). همچنین، تزریق عصاره هیدروالکلی بلوط ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم سبب بهبود معنی‌دار حافظه یک هفته بعد از آموزش گردید ( $P < 0.001$ ). تفاوت معنی‌داری در فعالیت حرکتی تمام گروه‌ها مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: احتمالاً عصاره هیدروالکلی میوه بلوط می‌تواند سبب بهبود فراموشی ناشی از مورفین گردد.

واژه‌های کلیدی: بلوط ایرانی، حافظه، موش کوچک آزمایشگاهی، مورفین



# Investigating the effect of *Quercus persica* fruit hydroalcoholic extract on morphine-induced amnesia after training in adult male mice

Seyed Ali Fazelian (M.Sc)<sup>1\*</sup>, Mahnaz Kesmati (Ph.D)<sup>1</sup>, Mozghan Torabi (Ph.D)<sup>1</sup>  
1- Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Seyed Ali Fazelian: ali5260467505@gmail.com

**Introduction:** Researchers are always seeking ways to prevent and strengthen memory disorders. The current study aims to investigate the effect of *Quercus persica* fruit hydroalcoholic extract on amnesia caused by morphine.

**Methods and Materials:** In this experimental study, adult male mice were randomly divided into control groups (saline) and receivers of different doses of morphine (5 and 7.5 mg/kg/subcutaneous) to induce amnesia after training. In mice receiving morphine 7.5 mg/kg, oak fruit hydroalcoholic extract (1 and 10 mg/kg) was injected intraperitoneally, 24 hours after training and for one week. Passive avoidance memory was evaluated 24 hours and one week after the training and 30 minutes after the extract injection using the step-down device. Motor activity was assessed by an open field test.

**Results:** Memory was decreased significantly by the morphine 7.5 mg/kg, 24 hours and one week after training ( $P<0.05$ ). In mice receiving morphine 7.5 mg/kg, memory was improved significantly by the oak extract hydroalcoholic 1 and 10 mg/kg, 24 hours after training ( $P<0.05$  and  $p<0.01$ ). Also, memory was significantly improved by oak hydroalcoholic extract 100 mg/kg one week after training ( $P<0.001$ ). No significant difference was observed in the motor activity of all groups.

**Conclusion:** The oak fruit hydroalcoholic extract can probably improve amnesia caused by morphine.

**Keywords:** *Quercus persica*, Memory, Mice, Morphine



## ال-کارنیتین و بهبود مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به سکنه مغزی ایسکمیک بستری در بخش مراقبت‌های ویژه: کار آزمایی بالینی تصادفی و دو سویه کور

ملیحه نجاتی (Pharm.D, BCPS)\*<sup>۱</sup>، سعید عباسی (MD, FCCM)<sup>۲،۳</sup>، شادی فرسای (Pharm.D, BCPS)<sup>۴</sup>، فاطمه شفیع (Pharm.D, PhD)<sup>۵</sup>

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

۲- مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۵- گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

ملیحه نجاتی: malihehnejati@gmail.com

### چکیده

هدف: مقاومت به انسولین در بیماران سکنه مغزی ایسکمیک حاد می‌تواند پیامدهای بالینی بیماران را به صورت منفی تحت تأثیر قرار دهد و همچنان نیاز به مداخلات ایمن و مقرون به صرفه جهت کنترل پارامترهای گلیسمیک در این جمعیت وجود دارد. هدف اصلی مطالعه پیش‌رو ارزیابی اثر قرص خوراکی ال-کارنیتین بر سطح مقاومت به انسولین بیماران بحرانی استروک ایسکمیک بوده است.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی کنترل شده با پلاسبو و دو سویه کور، بیماران استروک ایسکمیک بستری در بخش مراقبت‌های ویژه برای دریافت ۱/۵ گرم ال-کارنیتین خوراکی یا پلاسبو برای مدت شش روز تخصیص یافتند. سطح سرمی ناشتا گلوکز، انسولین، پروتئین واکنش‌گر C، و ال-کارنیتین، و همین‌طور مقاومت به انسولین با ارزیابی مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در روز یک و هفت تعیین گردید. طول مدت استفاده از تهویه مکانیکی، اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه و بیمارستان، و امتیازهای مربوط به شدت بیماری مورد ارزیابی قرار گرفت. موارد وقوع سپسیس و مرگ نیز ثبت شدند. یافته‌ها: ۴۸ بیمار وارد آنالیز نهایی شدند. تجویز قرص خوراکی ال-کارنیتین منجر به کاهش میانگین (انحراف معیار) تفاوت‌های مربوط به HOMA-IR و انسولین در روز هفتم مطالعه نسبت به پلاسبو شد به ترتیب  $1/92 \pm 0/94$  - در برابر  $2/24 \pm 0/87$  و  $6/81 \pm 0/26$  - در برابر  $4/95 \pm 0/88$ ،  $P=0/01$  و  $P=0/03$ . تجویز ال-کارنیتین بهبودی در سایر پیامدهای بالینی نسبت به پلاسبو ایجاد نکرد.

نتیجه‌گیری: تجویز قرص خوراکی ال-کارنیتین پارامترهای گلیسمیک و مقاومت به انسولین را در بیماران سکنه مغزی ایسکمیک حاد بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بهبود بخشید.

واژه‌های کلیدی: سکنه مغزی ایسکمیک، ال-کارنیتین، HOMA-IR، مراقبت‌های ویژه، هایپرگلیسمی



# L-carnitine supplementation ameliorates insulin resistance in critically ill acute stroke patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial

Malihe Nejati (Pharm.D, BCPS)<sup>\*1</sup>, Saeed Abbasi (MD, FCCM)<sup>2,3</sup>, Shadi Farsaei (Pharm.D, BCPS)<sup>4</sup>, Fatemeh Shafiee (Pharm.D, PhD)<sup>5</sup>

1- Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, I.R. Iran

2- Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran

5- Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran

Malihe Nejati: malihehnejati@gmail.com

**Introduction:** Insulin resistance (IR) can negatively affect clinical outcomes in acute ischemic stroke (IS) patients. Safe and cost-saving interventions are still needed to improve glycemic indices in this population. The primary objective was to evaluate L-carnitine (LC) effects in acute IS patients" homeostatic model assessment of IR (HOMA-IR).

**Methods and Materials:** In this randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial, critically ill IS patients were allocated to receive daily oral L-carnitine (1.5 g) or a placebo for six days. Fasting serum levels of glucose, insulin, C-reactive protein, LC, and HOMA-IR were measured on days 1 and 7. Mechanical ventilation duration, ICU/hospital duration, illness severity score, sepsis, and death events were assessed.

**Results:** Forty-eight patients were allocated to the research groups, 24 patients in each group, and all were included in the final analysis. LC administration showed a decrease in the mean difference of HOMA-IR and insulin levels at day 7 compared to placebo,  $-0.94 \pm 1.92$  vs  $0.87 \pm 2.24$  ( $P = 0.01$ ) and  $-2.26 \pm 6.81$  vs  $0.88 \pm 4.95$  ( $P = 0.03$ ), respectively. However, LC administration did not result in significant improvement in clinical outcomes compared to placebo.

**Conclusion:** Supplementation of L-carnitine improved the HOMA-IR index in acute IS patients admitted to the critical care unit. Supplementation of LC would be a potential option to help control IR in critically ill acute IS patients.

**Keywords:** Critical care, Ischemic stroke, L-carnitine, HOMA-IR, Hyperglycemia



## اثر متفورمین بر اندوکان در شرایط دیابتیک

دکتر المیرا زلالی (PhD فارماکولوژی)\*<sup>۱</sup>، دکتر رضا رهبر قاضی (PhD کلینیکال پاتولوژی)<sup>۲</sup>، دکتر علیرضا گرجانی (PhD فارماکولوژی)<sup>۱</sup>

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

۲- دپارتمان علوم سلولی و کاربردی، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

المیرا زلالی: elmira.zolali@gmail.com

### چکیده

هدف: دیابت یک بیماری متابولیک مزمن است که همراه با آسیب‌های عروقی و اندوتلیالی پیچیده می‌باشد. اندوکان یک پروتئوگلیکان مترشحه از اندوتلیوم است و احتمال می‌رود که در فعالیت سلول‌های اندوتلیال در دیابت نقش اساسی داشته باشد. در این مطالعه اثر غلظت بالای گلوکز روی مقدار اندوکان در حضور و عدم حضور داروی متفورمین در سلول‌های اندوتلیال بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: جهت ایجاد شرایط دیابتی سلول‌های اندوتلیال به مدت ۷۲ ساعت در معرض غلظت ۳۰ mmol گلوکز قرار گرفتند. میزان زنده‌مانی سلول‌ها توسط روش MTT و مهاجرت سلولی با روش خراش بررسی شد. مقدار بیان ژن و پروتئین اندوکان با روش‌های ELISA، RT-PCR و فلوسایتمتری بررسی شد. روش Griess جهت اندازه‌گیری مقدار NO در سلول‌های اندوتلیال به کار رفت. نحوه فعالیت سلول‌های اندوتلیال با روش Dil-Ac-LDL uptake مورد بررسی قرار گرفت. میزان فسفریلاسیون AMPK با روش Western blot آنالیز گردید.

یافته‌ها: مصرف متفورمین باعث افزایش میزان زنده‌مانی و مهاجرت سلول‌ها، افزایش میزان بیان و مقدار پروتئین اندوکان، افزایش تولید NO و برداشت LDL در شرایط دیابتی شد ( $P < 0.05$ ). نتایج حاصل از وسترن بلات نشان دهنده افزایش فسفریلاسیون AMPK در سلول‌های درمان شده با متفورمین بود.

نتیجه‌گیری: احتمالاً متفورمین از طریق مسیر AMPK می‌تواند باعث تغییر مقادیر اندوکان شده و از طریق بهبود فعالیت سلول‌های اندوتلیال باعث تقویت قدرت آنژیوژنیک سلول‌های اندوتلیال گردد.

واژه‌های کلیدی: متفورمین، اندوکان، دیابت



# Metformin Effect on Endocan Biogenesis Under Diabetic Condition

Elmira Zolali (PhD of Pharmacology)\*<sup>1</sup>, Reza Rahbarghazi (PhD of Clinical pathology)<sup>2</sup>, Alireza Garjani (PhD of Pharmacology)<sup>1</sup>

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

2- Departments of Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Elmira Zolali: elmira.zolali@gmail.com

**Introduction:** Endocan is a novel proteoglycan secreted from endothelium and may play a role in endothelial cell activity under diabetic conditions. In the current study, the effect of high glucose concentration (30 mmol) was evaluated on endocan level in the presence or absence of metformin in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs).

**Methods and Materials:** HUVECs were incubated with 30 mmol glucose for 72 h. High glucose content, metformin (2.5 to 500 mmol), and compound C (10 mmol) effects were assessed on cell viability (using MTT assay). Endothelial cell migration was studied by scratch test. RT-PCR, ELISA, and flow cytometry analysis were used to evaluate the changes in endocan expression and protein level. Griess reaction was used to measure Nitric Oxide levels. The functional activity of endothelial cells was monitored using Dil-Ac-LDL uptake. The phosphorylation of AMPK was assessed by western blotting.

**Results:** Cell viability and migration significantly were reduced under high glucose conditions, whereas these features were improved after treatment with metformin. Endocan transcription and protein levels were increased in diabetic endothelial cells exposed to metformin. Metformin increased NO production in HUVECs under high glucose conditions. Metformin increased LDL uptake capacity under high glucose conditions. Western blot analysis confirmed the increase of the p-AMPK/AMPK ratio in metformin-treated HUVECs.

**Conclusion:** Based on the results it seems that metformin could improve the angiogenic potential of endothelial cells and its reduction is the main cause of the development of diabetic foot ulcers, probably by the regulation of endocan dynamics under diabetic conditions.

**Keywords:** Metformin, Endocan, Diabetes



## مطالعه مروری بررسی تأثیر نوشیدنی‌های کافئین‌دار بر سلامت جسم و روان

ملیکا منتظری هدهش<sup>۱\*</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی پیوسته پرستاری دانشگاه آزاد واحد یزد، یزد، ایران

ملیکا منتظری هدهش: melikamontazeri82@gmail.com

### چکیده

هدف: در سال‌های اخیر استفاده از نوشیدنی کافئین‌دار برای افزایش هوشیاری و بیدار ماندن زیاد شده است. در نتیجه نگرانی‌هایی از جمله تأثیر منفی آن بر سلامت روان و جسم، مخصوصاً در افرادی که به خاطر شرایط شغلی ساعت‌های طولانی بیدار می‌مانند وجود دارد. این مقاله به تأثیر مصرف نوشیدنی‌های کافئین‌دار بر سلامتی افراد جامعه می‌پردازد. روش جستجو: در این مقاله مروری ما سه پایگاه داده فارسی (SID, Iran Medex, Magiran) و سه پایگاه انگلیسی (PubMed, Scopus, Psyc NFO) را جستجو کردیم. تمام مطالعات اولیه که به بررسی تأثیر کافئین بر سلامت پرداخته بود وارد مطالعه شدند. تمام مطالعات انجام شده روی نمونه‌های خاص حذف شدند. پس از غربال‌گری نمونه‌های یافت شده، تمام مطالعات انتخاب شده به‌طور جداگانه مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: با توجه به مطالعه پژوهش‌های پیشین مصرف ۵ میلی‌گرم کافئین موجود در قهوه به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن از ۲۴ ساعت قبل تا ۱۲ ساعت بعد از کوفتگی عضلانی تأخیری موثر است. البته با توجه به عوارض منفی مصرف بیش از حد کافئین بر فشارخون و ضربان قلب و...، بهتر است از مصرف بیش از حد آن اجتناب گردد. همچنین متوجه شدیم در بهبود عملکرد بازسازی کننده سلول‌های بنیادی مزانشیمال دارای اثر معکوس است و مصرف طولانی مدت قهوه با خطر کمتر ابتلا به نقرس در زنان همراه است.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌ها به این نتیجه رسیدیم که نوشیدنی‌های کافئین‌دار تأثیرات مثبتی نیز بر سلامت جسم و روان دارند و تمام تأثیرات آن‌ها منفی نیست. اما مصرف افراطی آن‌ها می‌تواند سلامت جسم و روان را به خطر بیندازد.

واژه‌های کلیدی: کافئین، سلامت روح\_روان، سلامت جسم



# A review study to investigate the effect of caffeinated drinks on physical and mental health

Melika Montazeri Hadesh<sup>\*1</sup>

1- Continuous undergraduate nursing student, Yazd unit, Yazd, Iran

Melika Montazeri Hadesh: melikamontazeri82@gmail.com

**Introduction:** In recent years, the use of caffeinated drinks to increase alertness and stay awake has increased, as a result of which there are concerns, including its negative impact on mental and physical health, especially in people who stay awake for long hours due to their work conditions. This article deals with the effect of consuming caffeinated drinks on the health of people in society.

**Search Method:** In this review article, we searched three Persian databases (SID, IranMedex, Magiran) and three English databases (PubMed, Scopus, PsycNFO). All primary studies that investigated the effect of caffeine on health were included in the study. All studies conducted on specific samples were excluded. After screening the found samples, all selected studies were evaluated separately.

**Results:** According to the study of previous studies, we concluded that the consumption of 5 mg of caffeine in coffee per kilogram of body weight from 24 hours before to 12 hours after delayed muscle contusion is effective. Of course, due to the negative effects of excessive caffeine consumption on blood pressure and heart rate, it is better to avoid its excessive consumption. We also found that it has the opposite effect in improving the regenerative function of mesenchymal stem cells, and long-term coffee consumption is associated with a lower risk of gout in women.

**Conclusion:** Based on the findings, we concluded that caffeinated drinks have positive effects on physical and mental health, and not all effects are negative. However, its excessive consumption can endanger physical and mental health.

**Keywords:** Caffeine, Mental health, Physical health





## آستازانتین با سرکوب مسیر سیگنالینگ HMGB1/TLR4/NF-kB پاسخ التهابی را در موش‌های مبتلا به آسیب نخاعی کاهش می‌دهد

فاطمه عباس زاده (دکتری)<sup>۱،۲</sup>، معصومه جرجانی (دکتری)<sup>۳</sup>، محمدتقی جغتایی (دکتری)<sup>۱</sup>، ثریا مهرابی (دکتری)<sup>۱</sup>

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

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

۳- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

فاطمه عباس زاده: f.abbaszadehm@gmail.com

### چکیده

هدف: التهاب در آسیب نخاعی با آزادسازی مولکول‌های پیش‌التهابی به ایجاد آبشارهای آسیب ثانویه کمک می‌کند. علاوه بر این، التهاب هم‌چنین می‌تواند آستروسیت‌ها را فعال کند، که منجر به تشدید پاسخ التهابی، از بازسازی سلول‌های عصبی آسیب دیده و تشکیل گلیال اسکار جلوگیری کند. آستازانتین یک کاروتنوئید محلول در چربی با اثرات ضد التهابی و یک کاندید امیدوارکننده برای درمان اختلالات عصبی است. این مطالعه به منظور بررسی مکانیسم زمینه‌ای آستازانتین در کاهش پاسخ‌های التهابی و مهار فعالیت آستروسیت‌ها در یک مدل آسیب نخاعی فشرده‌سازی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر پس از بیهوشی، در ناحیه مهره سینه‌ای ۹-۸ تحت عمل لامینکتومی قرار گرفتند. آسیب نخاعی با اعمال فشار به بافت نخاع با استفاده از گیره آنوریسم القاء شد. ۳۰ دقیقه پس از آسیب، موش‌های گروه کنترل و درمان به ترتیب تزریق داخل نخاعی دی‌متیل سولفوکسید ۵ درصد یا آستازانتین ۰/۲ میلی‌مولار دریافت کردند. اثرات آستازانتین بر عملکرد حرکتی با استفاده از تست راه رفتن شعاعی در طی چهار هفته بررسی شد. تکنیک وسترن‌بلات برای تعیین اثرات آستازانتین بر بیان پروتئین‌های HMGB1، TLR4، NF-kB و GFAP ۱۲ ساعت و ۱، ۳ و ۷ روز بعد از آسیب نخاعی انجام شد.

یافته‌ها: تجویز یک دوز آستازانتین باعث بهبود توانایی گام برداشتن و توانایی حمایت پاها از وزن بدن در مقایسه با هفته اول طی ۲۸ روز پس از آسیب نخاعی شد. نتایج مطالعات مولکولی نشان داد که آستازانتین بیان GFAP و پروتئین‌های مسیر التهابی (HMGB1، TLR4 و NF-kB) را در تمام زمان‌های مورد بررسی کاهش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: تجویز آستازانتین پس از آسیب نخاعی باعث بهبود فعالیت حرکتی همراه با کاهش التهاب می‌شود، احتمالاً این اثرات را از طریق مهار مسیر سیگنالینگ HMGB1/TLR4/NF-kB و سرکوب فعال‌سازی آستروسیت اعمال می‌کند.

واژه‌های کلیدی: آسیب نخاعی، آستازانتین، التهاب، آستروسیت



# Astaxanthin reduces the inflammation response in rats with spinal cord injury by suppressing the HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway

Fatemeh Abbaszadeh (Ph.D)<sup>1, 2</sup>, Masoumeh Jorjani (Ph.D)<sup>2, 3</sup>, Mohammad taghi Joghataei (Ph.D)<sup>1</sup>, Soraya Mehrabi (Ph.D)<sup>1</sup>

1- Department of Neuroscience, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran

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

3- Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Fatemeh Abbaszadeh: f.abbaszadehm@gmail.com

**Introduction:** The inflammatory process in spinal cord injury contributes to the development of secondary injury cascades by releasing pro-inflammatory molecules. In addition, inflammation can also activate astrocytes, which can exacerbate the inflammatory response and prevent the regeneration of damaged nerve cells by scar formation. Astaxanthin (AST) is a fat-soluble carotenoid with anti-inflammatory effects and a promising candidate for the treatment of neurological disorders. This study was conducted to investigate the underlying mechanism of AST on the reduction of inflammatory responses, and astrocyte activation in a rat compression SCI model.

**Methods and Materials:** Male rats were anesthetized and subjected to laminectomy in the area of 8-9 thoracic vertebrae. SCI was induced by applying pressure to the spinal cord tissue using an aneurysm clips. 30 minutes after injury, rats in the control and treatment groups received intrathecal injections of 5% dimethyl sulfoxide or 0.2 mM AST respectively. The effects of AST on motor function were evaluated using Beam walking in four weeks. Western blot technique was performed to determine the effects of AST on the expression of high mobility group box 1 (HMGB1), toll-like receptor 4 (TLR4) nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B), and glial fibrillary acidic protein (GFAP) after SCI at 12 hours and 1, 3 and 7 days.

**Results:** Administering a single dose of AST improved the ability to step and the ability to support body weight compared to the first week during 28 days after SCI. The results of molecular studies showed that AST decreased the expression of GFAP, and inflammatory pathway proteins (HMGB1, TLR4, and NF- $\kappa$ B) at all-time points.

**Conclusion:** Post-SCI administration of AST improves motor activity along with a reduction in inflammation, probably through inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway and suppressing astrocyte activation.

**Keywords:** Spinal cord injury, Astaxanthin, Inflammation, Astrocyte



## اثر سیتاگلیپتین بر فیروز کبدی ناشی از انسداد مجرای صفراوی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر: نقش استرس اکسیداتیو، التهاب و سستین ۲

شادان صابری<sup>۱\*</sup>، محمد خاکساری<sup>۲</sup>، مجید عسکری پور<sup>۳</sup>، محمد اخباری<sup>۴</sup>

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

۲- دکترای فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- دکترای فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

شادان صابری: shdnsbr@yahoo.com

### چکیده

هدف: انسداد مجرای صفراوی یکی از دلایل آسیب کبد و ایجاد فیروز است. سیتاگلیپتین که در درمان دیابت مصرف می‌شود دارای اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. با توجه به نقش التهاب و استرس اکسیداتیو در بروز فیروز، اثر سیتاگلیپتین در فیروز کبدی ناشی از مدل تجربی انسداد مجرای صفراوی و مکانیسم‌های احتمالی مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ۲۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار (۱۸۰-۲۲۰ گرم) به‌طور تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند: ۱- شام، ۲- دریافت کننده دوز ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم سیتاگلیپتین (Sham+Sit50)، ۳- انسداد مجرای صفراوی (BDL)، گروه‌های ۴ تا ۶ BDL به ترتیب سیتاگلیپتین را با دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (BDL+Sit10, BDL+Sit50, BDL+Sit100) دریافت کردند. حیوانات تحت بیهوشی با کتامین/زایلازین (۱۰/۸۰) لاپاراتومی شدند. در گروه‌های شام روی مجرای صفراوی انسدادی ایجاد نشد. در گروه‌های BDL مجرای صفراوی با نخ بخیه بسته شد و سپس عضله و پوست بخیه شد. به مدت ۱۴ روز حیوانات تحت گاوژ سالین/سیتاگلیپتین در دوزهای مختلف قرار گرفتند. در پایان مطالعه حیوانات قربانی و نمونه سرم و بافت کبد برای ارزیابی‌های بیوشیمیایی و مولکولی جمع‌آوری شدند.

یافته‌ها: میزان سرمی توتال بیلی‌روبین، آنزیم‌های لاکتات‌دهیدروژناز، آلکالین فسفاتاز و سطوح کبدی MDA، TNF- $\alpha$ ، سستین ۲ (پروتئین القا شونده توسط استرس)، TGF- $\beta$  و محتوای هیدروکسی‌پرولین در بافت کبد گروه BDL افزایش یافت. از طرفی میزان فعالیت آنزیم SOD، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی TAC و نسبت TAC/MDA در این گروه کاهش یافت. درمان با سیتاگلیپتین باعث برگشت پارامترهای فوق شد. در برخی پارامترها دوز ۱۰ سیتاگلیپتین مؤثرتر بود.

نتیجه‌گیری: سیتاگلیپتین با کاهش مارکرهای التهابی و اکسیدانی و تقویت فعالیت آنتی‌اکسیدانی فیروز کبدی ناشی از BDL را کاهش داد و پیشنهاد می‌شود در درمان بیماران کلستاتیک مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: فیروز کبد، انسداد مجرای صفراوی، سیتاگلیپتین، التهاب، استرس اکسیداتیو



# The effect of sitagliptin on liver fibrosis induced by bile duct ligation in male rats: the role of oxidative stress, inflammation and sestrin2

Shadan Saberi<sup>\*1</sup>, Mohammad Khaksari<sup>2</sup>, Majid Askaripour<sup>3</sup>, Mohammad Akhbari<sup>4</sup>

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

2- PhD, Professor of Physiology, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- PhD, Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

4- MSc Student, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Shadan Saberi: shdnsbr@yahoo.com

**Introduction:** Bile duct ligation (BDL) is a cause of liver injury and fibrosis. Sitagliptin, a therapeutic drug for diabetes, is suggested to have anti-inflammatory and anti-oxidant effects. Due to the role of inflammation and oxidative stress in the mechanism of fibrosis, the effects of sitagliptin on liver fibrosis induced by the experimental model of BDL and possible mechanisms were assessed.

**Methods and Materials:** Twenty-eight male Wister rats (200±20gr) were randomly assigned into the following groups: 1- sham, 2-sham received 50mg/Kg sitagliptin (sham+sit50), 3- BDL, 4 to 6 BDL received sitagliptin in doses of 10, 50, and 100 respectively (BDL+Sit10, BDL+Sit50, BDL+Sit100). The animals were laparotomy under anesthesia with ketamin-xylazine (80/10). Bile ducts were exposed without ligation in sham groups. In BDL groups, bile ducts were ligated, and abdominal muscle and skin were sutured. The animals for 14 days received saline or different doses of sitagliptin by gavage. At the end of the study, animals were euthanized, and serum and liver tissue were collected for biochemical and molecular evaluations.

**Results:** Serum levels of total bilirubin, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and liver levels of MDA, TNF- $\alpha$ , sestrin2 (stress-inducible proteins), TGF- $\beta$ , hydroxy proline content were increased in BDL groups. In addition, enzyme activity of SOD, total anti-oxidant capacity TAC, and TAC/MDA ratio was decreased in this group. The administration of sitagliptin reversed these effects. Sitagliptin in the dose of 10 was more effective in some parameters.

**Conclusion:** Sitagliptin decreased liver fibrosis induced by BDL through ameliorating inflammatory and oxidative stress biomarkers and potentiating antioxidant activity. It is suggested to pay more attention to sitagliptin in cholestatic patients' treatment.

**Keywords:** liver fibrosis, bile duct ligation, sitagliptin, inflammation, oxidative stress.



## نقش سیستم رنین-آنژیوتانسین در آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن کلیه

فرزانه کریمی<sup>۱\*</sup>، مصطفی معظم فرد<sup>۲</sup>

۱- استادیار فیزیولوژی پزشکی، دکتری تخصصی، دانشکده علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

۲- مربی اتاق عمل، کارشناسی ارشد، دانشکده علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

مصطفی معظم فرد: moazamfard6695@gmail.com

### چکیده

هدف: آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن کلیه (RIRI) علت اصلی آسیب حاد کلیه (AKI) است. در میان میانجی‌های متنوعی که در AKI ناشی از RIRI شرکت می‌کنند، سیستم رنین آنژیوتانسین (RAS) نقش مهمی را از طریق محور تنگ کننده عروق (آنژیوتانسینوژن، رنین، آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، آنژیوتانسین II و گیرنده نوع یک آنژیوتانسین II (AT<sub>1</sub>R)) و محور گشاد کننده عروق ((ACE2)، Ang 1-7، Ang 1-9، گیرنده AT<sub>2</sub> (AT<sub>2</sub>R) و گیرنده Mas (MasR)) ایفا می‌کند. روش جستجو: پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar و WOS برای اثرات و مسیرهای مداخله‌کننده در فعال شدن RAS در RIRI با استفاده از کلمات کلیدی "سیستم آنژیوتانسین رنین"، "ایسکمی-ریپرفیوژن کلیه"، "آنژیوتانسین II"، "AT<sub>1</sub>R" و "MasR" جستجو شدند.

یافته‌ها: RIRI تعادل هر دو محور را تغییر می‌دهد به طوری که RAS می‌تواند AKI ناشی از RIRI را تحت تأثیر قرار دهد. RIRI دوطرفه (۶۰ دقیقه ایسکمی؛ ۹۰ دقیقه ریپرفیوژن)، ایسکمی کلیوی یک‌طرفه (۶۰ دقیقه) باعث افزایش AngII کلیوی می‌شود که به دلیل افزایش فعالیت رنین و در نتیجه کاهش فعالیت ACE بعد از ایسکمی می‌باشد. بیان AT<sub>1</sub>R در کلیه ایسکمیک و ریپرفیوژن ۲۴ ساعت کاهش می‌یابد که بعد از ۷۲ ساعت ریپرفیوژن بهبود می‌یابد. پس از RIRI، اثر انقباض عروق توسط AngII کاهش می‌یابد که احتمالاً به دلیل کاهش AT<sub>1</sub>R است. در حیوانات Mas<sup>-/-</sup>، جریان خون کلیوی کاهش می‌یابد، مقاومت عروق کلیوی، GFR و دفع آلبومین ادراری افزایش می‌یابد. بیان AT<sub>2</sub>R و MasR در RIRI افزایش می‌یابد، که ممکن است یک مکانیسم جبرانی برای محافظت کلیه در برابر RIRI باشد. نتیجه‌گیری: درک بیشتر نقش RAS با تمرکز بر شناسایی مسیرهای پیام‌رسانی التهابی، آپوپتوز و پاسخ‌های همودینامیک ناشی از فعال شدن RAS در RIRI می‌تواند مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: سیستم رنین-آنژیوتانسین، آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن کلیه، آنژیوتانسین II، AT<sub>1</sub>R، MasR



## Role of the renin-angiotensin system in renal ischemia-reperfusion injury

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:** Renal ischemia-reperfusion injury (RIRI) is the most common cause of acute kidney injury (AKI). Among the diverse mediators that take part in RIRI-induced AKI, the renin-angiotensin system (RAS) plays an important role via vasoconstrictor (angiotensinogen, renin, angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensin (Ang) II, and Ang II type 1 receptor (AT<sub>1</sub>R)) and vasodilator (ACE2, Ang 1-7, Ang 1-9, AT<sub>2</sub> receptor (AT<sub>2</sub>R), and Mas receptor (MasR)) axes.

**Search Method:** PubMed, Google Scholar, and WOS databases were searched for the effects and interactions of RAS activities during RIRI with using key words; "renin angiotensin system", "renal ischemia-reperfusion", "angiotensin", "AT<sub>1</sub>R", and "MasR".

**Results:** RIRI alters the balance of both axes so that RAS can affect RIRI-induced AKI. The bilateral RIRI (60 min ischemia; 90 min reperfusion), and unilateral renal ischemia (60 min) cause a significant increase in renal tissue levels of Ang II, which may be due to the increase in cortical renin activity and a consequent decrease of cortical ACE activity after ischemia. AT<sub>1</sub>R expression was reduced in the ischemic kidney at 24 h reperfusion and recovery at 72 h reperfusion. After RIRI, the vasoconstrictor effect of Ang II decreases, possibly due to AT<sub>1</sub>R reduction in the ischemic kidney. In the Mas<sup>-/-</sup> animals, RBF (Renal blood flow) is reduced, renal vascular resistance (RVR), GFR (Glomerular filtration rate), and urinary albumin excretion are increased. The expression of AT<sub>2</sub>R and MasR is increased in RIRI, which may be a compensatory mechanism to protect the kidney against RIRI. The reno-protective role of ACE inhibitors (ACEIs) and the AT<sub>1</sub>R blockers in the deleterious effects of activation of the vasoconstrictor axis against ischemic AKI has been demonstrated.

**Conclusion:** The understanding of the role of RAS components by focusing on identifying the signaling pathways of inflammation, apoptosis, oxidant, and hemodynamic responses due to activation of the RAS in RIRI can be useful.

**Keywords:** Renin-angiotensin system, Renal ischemia-reperfusion injury, Angiotensin, AT<sub>1</sub>R, MasR



## اثر داروی سیتاگلیپتین بر برخی پارامترهای کلیوی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)

محمد مبارک صالح الزویحم<sup>۱</sup>، فرنگیس قاسمی<sup>۲\*</sup>

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

۲- استادیار گروه زیست شناسی، واحد جهرم، دانشگاه آزاد اسلامی، جهرم، ایران

فرنگیس قاسمی: ghassemi.fr@gmail.com

### چکیده

هدف: مصرف بسیاری از داروها همراه با عوارض کلیوی است. سیتاگلیپتین یک داروی ضدقند است. چون سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) با مقاومت به انسولین رابطه مستقیم دارد، استفاده از این دارو برای درمان PCOS یک گزینه پیشنهادی است و در این تحقیق اثر آن بر عملکرد کلیه موش‌های PCOS بررسی شد.

مواد و روش‌ها: ۴۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی ماده (۲۰۰-۲۲۰g) انتخاب و به ۵ گروه مساوی دسته‌بندی شدند. همه موش‌ها به جز گروه کنترل (موش‌های سالم)، با ۱ mg/kg/bw از محلول لتروزول به صورت خوراکی و روزانه (۴۰ روز) تحت القای سندرم تخمدان پلی کیستیک قرار گرفتند. پس از اطمینان از PCOS شدن آن‌ها، یک گروه بدون تیمار (شاهد ۱) و یک گروه با متفورمین ۵۰۰ mg/kg/bw و دو گروه با دو دوز ۳۰ و ۶۰ mg/kg/bw از سیتاگلیپتین محلول در آب طی ۴۰ روز تیمار شدند. سپس با رعایت اخلاق کار با حیوانات، موش‌ها را بیهوش و از آن‌ها خون‌گیری انجام شد. هورمون‌های جنسی، قند و پارامترهای ارزیابی عملکرد کلیه در سرم اندازه‌گیری گردید. داده‌ها با آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی تحلیل شد.

یافته‌ها: مصرف سیتاگلیپتین و متفورمین در گروه‌های تیمار، علاوه بر بهبود قندخون و هورمون‌های پروژسترون و تستوسترون، سطح سرمی نیتروژن اوره خون، کراتینین، اسیداوریک، بیلیروبین مستقیم و تام را در موش‌های PCOS را به صورت معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) کاهش دادند. همچنین کاهش پروتئین تام و آلبومین در موش‌های PCOS با مصرف دو دارو، افزایش معنی‌داری یافت. داروی متفورمین نسبت به سیتاگلیپتین به خصوص با دوز کمتر اثر قوی‌تری نشان داد.

نتیجه‌گیری: با استناد به نتایج حاصل، سیتاگلیپتین در اثری مشابه با متفورمین با تأثیر مثبت بر تعدیل هورمون‌های جنسی و قند در موش‌های PCOS، قادر به بهبود عملکرد کلیه است. لذا تحقیقات بیشتر در رابطه با مکانسیم عمل این دارو توصیه می‌شود تا شاید به‌عنوان راهکار جدید در درمان PCOS مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: پروژسترون، سندرم تخمدان پلی کیستیک، کراتینین، گلوکز خون



## The effect of Sitagliptin on some renal parameters in rats with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Mohammed Mubarak Salih Alwzihm<sup>1</sup>, Farangis Ghasemi<sup>2\*</sup>

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

2- Assistant professor of Department of Biology, Jahrom Branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran

Farangis Ghasemi: ghassemi.fr@gmail.com

**Introduction :** The use of many drugs is associated with kidney complications. Sitagliptin is an antidiabetic drug. Due to polycystic ovary syndrome (PCOS) having a direct relationship with insulin resistance, the use of this drug in the treatment of PCOS is recommended, and in this research, its effect on the renal function of rats with PCOS was investigated.

**Methods and Materials:** 40 female rats (220-200g) were selected and divided into 5 equal groups. All rats, except the control group (healthy mice), were induced with polycystic ovary syndrome with 1 mg/kg/bw of letrozole solution orally and daily (40 days). After confirming the induction of PCOS, one group without treatment (PCO) one group with metformin 500 mg/kg/bw, and two groups with doses of 30 and 60 mg/kg/bw of water-soluble sitagliptin were treated for 40 days. Then, following the animal's ethics, rats were anesthetized and blood was taken from them. Sex hormones, glucose, and the parameters for evaluation of renal function were measured in serum. Data were analyzed by one-way analysis of variance and Tukey's test. Blood Urea Nitrogen

**Results:** Taking of sitagliptin and metformin in the treatment groups, in addition to improving blood glucose, progesterone, and testosterone hormones, increased the serum levels of blood urea nitrogen, creatinine, uric acid, direct and total bilirubin in PCOS rats at a significant level ( $p < 0.05$ ) reduced. Also, the reduction of total protein and albumin in PCOS rats was significantly increased with the use of two drugs. Metformin showed more effect than sitagliptin, especially with a lower dose.

**Conclusion:** According to these results, sitagliptin can improve renal function in a similar effect to metformin with a positive effect on regulating sex hormones and blood glucose in PCOS rats. Therefore, more research on the mechanism of this drug is recommended, maybe it will be considered as a new drug in the treatment of PCOS.

**Keywords:** Blood glucose, Creatinine, Polycystic ovary syndrome, Progesterone





## تعدیل هورمون‌های محور هیپوفیز-تخمدان در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) در اثر تیمار با لیناگلیپتین

نوال عباس عطیه الخلیفاوی<sup>۱</sup>، فرنگیس قاسمی<sup>۲\*</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۲- استادیار گروه زیست‌شناسی، واحد جهرم، دانشگاه آزاد اسلامی، جهرم، ایران

فرنگیس قاسمی: ghassemi.fr@gmail.com

### چکیده

هدف: یکی از عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، غیرطبیعی بودن سطح سرمی هورمون‌های جنسی است. افزایش قندخون نیز در شرایط مزمن این سندرم دیده می‌شود. لذا اثر لیناگلیپتین به‌عنوان داروی ضدقند بر تغییرات هورمون‌های جنسی در موش PCOS تحقیق شد.

مواد و روش‌ها: این تحقیق روی ۴۰ سر موش آزمایشگاهی بالغ ماده (۲۰۰g-۲۲۰g) که به‌جز گروه کنترل، بقیه با مصرف خوراکی لتروزول PCOS شدند انجام شد. موش‌های PCOS به گروه بدون تیمار، گروه تیمار شده با متفورمین ۵۰۰ mg/kg/bw و دوگروه تیمار شده با دوزهای ۴ و ۸ mg/kg/bw از محلول لیناگلیپتین تقسیم شدند. پس از ۴۰ روز تیمار، موش‌ها با تزریق درون‌صفاقی مخلوطی از کتامین هیدروکلراید و زایلازین هیدروکلراید بیهوش و از قلب آن‌ها خون‌گیری شد. پارامترهای سرمی مورد بررسی اندازه‌گیری شد. داده‌های حاصل با آزمون‌های استاندارد تحلیل و گروه‌ها با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: یافته‌ها حاکی از افزایش قند، وزن، هورمون‌های لوتئینی و تستوسترون در همه موش‌های PCOS در مقایسه با گروه کنترل بود که در گروه‌های تیمار شده با متفورمین و لیناگلیپتین کاهش معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) در مقایسه با گروه PCOS بدون تیمار نشان داده شد. افزایش معنی‌داری نیز در سطح سرمی هورمون‌های محرکه فولیکول و پروژسترون در گروه‌های تیمار شده با هر دو دارو در مقایسه با گروه بدون تیمار مشاهده گردید. اثر تعدیلی متفورمین اختلاف معنی‌داری با دوز بیشتر لیناگلیپتین نداشت. مصرف این دو دارو افزایش قندخون و وزن را در گروه‌های تیمار شده، در مقایسه با موش‌های PCOS بدون تیمار کاهش معنی‌دار دادند.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل نشان داد که لیناگلیپتین با اثر مثبت بر هورمون‌های محور هیپوفیز-تخمدان، برخی عوارض ناشی از سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مانند افزایش قندخون و وزن را که در ایجاد دیگر عوارض این سندرم نقش دارند، تعدیل می‌کند. هم‌چنین به وابستگی اثر دارو به دوز مصرفی نیز باید توجه کرد.

واژه‌های کلیدی: استروژن، گنادوتروپین، لیناگلیپتین، متفورمین، وزن



# Modulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in rats with polycystic ovary syndrome (PCOS) due to treatment with linagliptin

Nawal Abbas Attia Al-Khelifawi<sup>1</sup>, Farangis Ghasemi<sup>2\*</sup>

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

2- Assistant professor of Department of Biology, Jahrom Branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran

Farangis Ghasemi: ghassemi.fr@gmail.com

**Introduction:** One of the complications of polycystic ovary syndrome (PCOS) is abnormal levels of sex hormones in serum. Hyperglycemia can be seen in chronic PCOS. Therefore, the effect of linagliptin as an antidiabetic drug on the changes in sex hormones in PCOS rats was investigated.

**Methods and Materials:** This research was conducted on 40 adult female rats (220-200g), except the control group, the rest were induced PCOS by taking letrozole orally. PCOS rats were divided into the untreated group, a treated group with metformin 500 mg/kg/bw, and two groups treated with doses of 4 and 8 mg/kg/bw of linagliptin solution. After 40 days, the rats were anesthetized by intraperitoneal injection of a mixture of ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride, and blood was taken from their hearts. The investigated serum parameters were measured. The resulting data were analyzed with appropriate tests and groups were compared.

**Results:** The findings indicated an increase in sugar, weight, and lutein and testosterone hormones in all PCOS mice compared to the control group, which showed a significant decrease ( $p < 0.5$ ) in the groups treated with metformin and linagliptin compared to the untreated PCOS group. A significant increase was also observed in the serum levels of follicle-stimulating hormone and progesterone in the groups treated with both drugs compared to the untreated group. The modulating effect of metformin was not significantly different from the higher dose of linagliptin. Taking these two drugs reduced significantly the increase of blood glucose and weight in the treatment groups compared to PCOS rats without treatment.

**Conclusion:** The results showed that linagliptin, with its positive effect on the hormones of the pituitary-ovarian axis, moderates some complications caused by polycystic ovary syndrome, such as the increase of blood glucose and weight, which are the reason for other complications of this syndrome.

**Keywords:** Estrogen, Gonadotropin, Linagliptin, Metformin, Weight



## استفاده طولانی مدت متفورمین منجر به کاهش استرس اکسیداتیو وابسته به سن و بهبود عملکرد عصبی شناختی در موش های بزرگ آزمایشگاهی پیر غیر دیابتی می شود

انعام الحق چرخت گرگیچ<sup>۱\*</sup>، هومان پارسایی<sup>۲</sup>، سیدجمال حسینی<sup>۳</sup>، مریم سریشگی<sup>۴</sup>

۱- گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات سلول های بنیادی سیستم عصبی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- گروه مهندسی زیست پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

۴- گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

انعام الحق چرخت گرگیچ: enam.gorgich@yahoo.com

### چکیده

هدف: سالمندی یک فرآیند فیزیولوژیکی اجتنابناپذیر است که با کاهش عملکرد شناختی و ناتوانی های عملکردی بسیار همراه است. متفورمین باعث افزایش امید به زندگی و بهبود نتایج بالینی در بیماران دیابتی می شود. مطالعات به خواص ضد پیری متفورمین توجه فزاینده ای دارند. استرس اکسیداتیو یک عامل برجسته در بیماری های مرتبط با سالمندی است. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی اثرات استفاده طولانی مدت مصرف متفورمین بر استرس اکسیداتیو وابسته به سن و عملکرد شناختی در موش های غیر دیابتی پیر بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار در دو گروه کنترل و متفورمین (n=۱۶) تقسیم شدند. گروه متفورمین، روزانه ۱۰۰ mg/kg متفورمین به مدت ۶ ماه به آب آشامیدنی آن ها اضافه شد و گروه کنترل هیچ گونه درمانی دریافت نکردند. آزمون شاتل باکس برای بررسی فعالیت اجتنابی غیرفعال در موش های ۲۴ ماهه استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی، محتوای MDA و TAC اندازه گیری شد. رنگ آمیزی Nissl و TUNEL برای ارزیابی هیستوپاتولوژیک استفاده شد.

یافته ها: نتایج نشان داد که تجویز متفورمین به طور معنی داری باعث کاهش محتوای MDA و افزایش سطح TAC در هیپوکامپ گروه متفورمین نسبت به گروه کنترل می شود ( $p < 0.05$ ). بقای نورون های ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه متفورمین به طور قابل توجهی بیشتر از گروه کنترل بود، در حالی که تعداد نورون های TUNEL مثبت به طور قابل توجهی در این گروه کاهش یافت ( $p < 0.05$ ). از سوی دیگر، دریافت متفورمین به طور قابل توجهی حافظه اجتنابی غیرفعال را در گروه متفورمین در مقایسه با گروه کنترل تقویت کرد ( $p < 0.05$ ).

نتیجه گیری: مصرف طولانی مدت متفورمین با تعدیل مکانیسم های اکسیدان/آنتی اکسیدانی، از تخریب نورون های هیپوکامپ ناشی از استرس اکسیداتیو وابسته به سن جلوگیری می کند و عملکردهای عصبی شناختی را در موش های مسن بهبود می بخشد.

واژه های کلیدی: متفورمین، استرس اکسیداتیو، سالمندی، هیپوکامپ، آنتی اکسیدان ها



# Metformin long-term use alleviates age-dependent oxidative stress and improves neurocognitive function in non-diabetic aged rats

Enam Alhagh Charkhat Gorgich<sup>\*1</sup> (Ph.D), Houman Parsaie<sup>2</sup> (Ph.D), Seyed Jamal Hosseini<sup>3</sup> (M.Sc), Maryam Sarbishegi<sup>4</sup> (Ph.D)

1- Department of Anatomy, School of Medicine, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran

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

3- Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

4- Department of Anatomy, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Enam Alhagh Charkhat Gorgich: enam.gorgich@yahoo.com

**Introduction:** Aging is an inevitable physiological process, associated with a decline in cognitive function and many functional disabilities. It has been shown that metformin increases life expectancy and improves clinical outcomes in diabetic patients. Studies are paying increasing attention to metformin's anti-aging properties. Oxidative stress is a prominent factor in age-associated diseases. Thus, the purpose of the study was to investigate the effects of metformin long-term use on age-dependent oxidative stress and cognitive function.

**Methods and Materials:** In this experimental study, 32 non-diabetic male Wistar rats were randomly divided into control (Ctrl) and metformin (Met) groups (n=16). In the Met group, 100 mg/kg of Met was added to drinking water daily for six months and the Ctrl received no treatment. After 6 months of Met administration, behavioral, biochemical, and histological evaluations were performed on the hippocampus. The shuttle box test was used for the passive avoidance task in 24-month-old rats. To the biochemical analysis, the malondialdehyde (MDA) content and the total antioxidant capacity (TAC) were detected. Nissl and TUNEL staining were also used for histopathological assessments. Data were analyzed using an independent t-test.

**Results:** The findings demonstrated that Met significantly reduced the MDA content and enhanced the TAC in the hippocampus of the Met group ( $p<0.05$ ). The survival of hippocampal CA1 neurons was significantly higher in the Met group as compared to the Ctrl group, while the number of TUNEL-positive neurons decreased significantly ( $p<0.05$ ). On the other hand, Met markedly boosted the passive avoidance memory in the Met group as compared to the Ctrl group ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** These findings suggest that Met long-term intake, by modulating the oxidant/antioxidant mechanisms, prevents the loss of hippocampal neurons caused by age-dependent oxidative stress and improves neurocognitive functions in aged rats. Our findings also extend our understanding of Met's effects on aging processes.

**Keywords:** Metformin, Oxidative stress, Aging, Hippocampus, Antioxidants



## سلوکسیب التهاب عصبی و آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو را در مدل موش بزرگ آزمایشگاهی بیماری پارکینسون ناشی از روتنون سرکوب می کند

انعام الحق چرخت گرگیچ<sup>۱\*</sup>، هومان پارسایی<sup>۲</sup>، سیدجمال حسینی<sup>۳</sup>، مریم سریشگی<sup>۴</sup>

۱- گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات سلول های بنیادی سیستم عصبی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- گروه مهندسی زیست پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

۴- گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

انعام الحق چرخت گرگیچ: enam.gorgich@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماری پارکینسون یکی از شایع ترین اختلالات عصبی مرتبط با حرکت است که با تخریب نورون های دوپامینرژیک با مکانیسم های زمینه ای نامشخص شناخته می شود و می تواند توسط روتنون (ROT) مدل شود. التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو ممکن ترین فرضیه برای ایجاد پارکینسون هستند. لذا هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات سلوکسیب بر بیماری پارکینسون القاء شده توسط روتنون در موش های بزرگ آزمایشگاهی بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۳۲ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد Sprague-Dawley در ۴ گروه (n=۸) طبقه بندی شدند: کنترل، گروه شم، پارکینسون (PD) (۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم هر ۴۸ ساعت ROT زیر جلدی برای ایجاد مدل تزریق شد)، پارکینسون+سلوکسیب (CLX+PD) (دریافت ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم هر ۴۸ ساعت ROT زیر جلدی برای ایجاد مدل پارکینسون+دریافت ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم روزانه سلوکسیب). پس از ۲۸ روز از آزمایش، موش ها کشته شدند و مغز آن ها خارج شد. سپس ارزیابی های بافت شناسی (رنگ آمیزی Nissl) و بیوشیمیایی، (TAC) و (MDA) اندازه گیری شد و داده ها با آزمون ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها: ارزیابی های بیوشیمیایی نشان داد که TAC در گروه CLX+PD در مقایسه با گروه PD به طور قابل توجهی افزایش یافته است، در حالی که MDA در گروه CLX+PD در مقایسه با گروه PD کاهش یافته است ( $P<0/01$ ). نتایج ما حاکی از کاهش معنی دار در میانگین تعداد نورون های دوپامینرژیک در ماده سیاه در گروه PD ( $P<0/001$ ) بود اما درمان با سلوکسیب به طور قابل توجهی باعث حفاظت نورون های دوپامینرژیک در گروه CLX+PD در مقایسه با گروه PD شد ( $P<0/01$ ).

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه نشان داد که سلوکسیب می تواند به طور مؤثر سیستم دفاع آنتی اکسیدانی را بهبود بخشد. این یافته ها نشان داد که سلوکسیب نقش محافظت کننده عصبی در مهار استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی ناشی از بیماری پارکینسون القاء شده توسط روتنون در موش بزرگ آزمایشگاهی ایفا می کند.

واژه های کلیدی: بیماری پارکینسون، سلوکسیب، استرس اکسیداتیو، روتنون، نورون های دوپامینرژیک



# Celecoxib suppresses neuroinflammation and oxidative stress-mediated apoptosis in rotenone-induced rat model of Parkinson's disease

Enam Alhagh Charkhat Gorgich<sup>\*1</sup> (Ph.D), Houman Parsaie<sup>2</sup> (Ph.D), Seyed Jamal Hosseini<sup>3</sup> (M.Sc), Maryam Sarbishegi<sup>4</sup> (Ph.D)

1- Department of Anatomy, School of Medicine, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran

2- Nervous System Stem Cells Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

4- Department of Anatomy, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Enam Alhagh Charkhat Gorgich: enam.gorgich@yahoo.com

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative movement-related disturbances characterized by the degeneration of dopaminergic neurons with uncertain underlying mechanisms, which can be modeled by the rotenone (ROT). Neuroinflammation and oxidative stress (OS) are the most possible hypotheses to create this condition. Thus, the aim of this study was to evaluate the effects of celecoxib (CLX) on the ROT-induced rat model of PD.

**Methods and Materials:** In this experimental study, thirty-two male Sprague-Dawley rats were randomly classified into 4 groups (n = 8 rats/group) in the following order: control, sham, PD (2.5 mg/kg/48 hours ROT subcutaneously), CLX+PD (20 mg/kg/24 daily orally CLX+2.5 mg/kg/48 hours ROT). After 28 days of the experiment, the rats were sacrificed and their brain was removed. Then histological (Nissl staining) and biochemical assessments (total antioxidant capacity (TAC) were carried out and malondialdehyde (MDA) levels were measured. The data were analyzed by ANOVA test.

**Results:** The biochemical assessments showed TAC was significantly increased in the CLX+PD group compared with the PD group, whereas MDA was decreased in the CLX+PD group compared with the PD group ( $p < 0.01$ ). We found a significant decrease in the number of dopaminergic cells in substantia nigra pars compacta (SNc) in the PD group ( $p < 0.001$ ), and treatment with CLX markedly increased dopaminergic neurons in CLX+PD compared to the PD group ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Our findings indicated that CLX treatment can effectively improve the antioxidant defense system. These findings suggest that CLX plays a neuroprotective role in the inhibition of oxidative stress and neuroinflammation.

**Keywords:** Parkinson's disease, Celecoxib, Oxidative stress, Rotenone, Dopaminergic neurons



## اثر ضد دیابتی عصاره متانولی گل آذین Ferula persica در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

سیما نصری<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، مجید قربانی نهوجی<sup>۲</sup> (Ph.D)، فاطمه حاج ابراهیم کاشانی<sup>۱</sup> (M.Sc)

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی، کرج، ایران

سیما نصری: s\_nasri2000@yahoo.com

### چکیده

هدف: گیاه کما Ferula persica از گیاهان بومی ایران است که در طب سنتی کاربردهای فراوانی دارد. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر ضد دیابتی عصاره متانولی این گیاه می‌باشد.

مواد و روش‌ها: عصاره‌گیری از گل آذین به روش پرکولاسیون صورت گرفت. در این مطالعه از موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ نژاد Wistar با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۰۰ استفاده شد. موش‌ها به گروه‌های کنترل، کنترل دریافت کننده عصاره، دیابتی و دیابتی دریافت کننده عصاره متانولی گل آذین کما تقسیم شدند. دیابت با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین القا شد. گروه‌های دریافت کننده عصاره و شاهد به مدت ۲۸ روز تحت تزریق درون صفاقی عصاره یا حلال قرار گرفتند. میزان قند خون ناشتای حیوانات قبل از شروع تزریق و بعد از ۲۸ روز سنجیده شد.

یافته‌ها: میزان قند خون موش‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود ( $P < 0.05$ ) و عصاره کما میزان قند خون را در مقایسه با گروه دیابتی کاهش داد ( $P < 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: با توجه به وجود سسکوئی‌ترین‌ها در این گیاه و اثرات هیپوگلیسمی این ترکیبات، به نظر می‌رسد که اثرات آنتی‌دیابتی عصاره متانولی گل آذین، مربوط به وجود این ترکیبات باشد. جهت تعیین مکانیزم اثرات آنتی‌دیابتی کما پیشنهاد می‌شود که مطالعات در سطح مولکولی صورت گیرد.

واژه‌های کلیدی: دیابت، موش بزرگ آزمایشگاهی، عصاره Ferula persica



## Antidiabetic effect of methanolic extract of *Ferula persica* inflorescence in male rats

Sima Nasri<sup>1\*</sup> (Ph.D), Majid Ghorbani Nohooji<sup>2</sup> (Ph.D), Fatemeh Haj Ebrahim Kashani<sup>1</sup> (M.Sc)

1- Biology department, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran

2- Medicinal Plants research center, Institute of Medicinal Plants, ACECR, Karaj, Iran

Sima Nasri: s\_nasri2000@yahoo.com

**Introduction:** *Ferula persica* is one of the native plants of Iran that has many uses in traditional medicine.

**Methods and Materials:** The inflorescence was extracted by percolation. In this study, adult male Wistar rats weighing 180-200 were used. Rats were divided into control, extract-receiving control, Diabetic, and diabetic-receiving methanolic extract of *Ferula persica* inflorescence groups. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin. The extract and solvent-receiving groups were treated intraperitoneally for 28 days. Fasting blood glucose levels were measured before the injection and after 28 days.

**Results:** The blood sugar level of diabetic rats was significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ) and the *Ferula persica* extract reduced the blood sugar compared to the diabetic group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Considering the existence of sesquiterpene in this plant and the hypoglycemic effects of these compounds, it seems that the antidiabetic effects of the methanolic extract of the *Ferula persica* inflorescence are related to these compounds. To determine the mechanism of the antidiabetic effects of *Ferula persica*, it is recommended that be performed at the molecular level.

**Keywords:** Diabetes, Rat, *Ferula persica*





## بررسی اثر محافظتی آستاگزانتین بر اثرات منفی لیپوپلی ساکاریدهای (LPS) باکتریایی اعمال شده در دوران پیش از تولد بر رفتارهای مادرانه و تغییرات نوروئی در زاده‌های نر بالغ موش‌های نژاد NMRI

الهه غلامی رودمعجنی<sup>۱\*</sup>، مهدی گودرزوند<sup>۲</sup>، نسیم حیاتی رودباری<sup>۳</sup>، کاظم پریور<sup>۴</sup>

۱- دکتری زیست شناسی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۲- دکتری فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، البر، ایران

۳- دکتری زیست شناسی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۴- دکتری زیست شناسی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

الهه غلامی رودمعجنی: asal\_gholami26@yahoo.com

### چکیده

هدف: مواجهه با لیپوپلی ساکاریدهای باکتریایی در دوران جنینی، منجر به آسیب مغزی و گنادی می‌شود. هدف این مطالعه، بررسی اثر محافظتی آستاگزانتین بر اثرات نامطلوب لیپوپلی ساکاریدهای باکتریایی اعمال شده در دوران جنینی بر رفتارهای مادرانه، وزن، قد و تغییرات نوروئی هیپوتالاموس در زاده‌های نر بالغ موش‌های نژاد NMRI می‌باشد. مواد و روش‌ها: موش‌های ماده باردار به ۴ گروه تقسیم شدند. (۱) مادران کنترل: فقط آب مقطر را در روز ۱۱ بارداری به صورت گاوژ دریافت کردند. (۲) مادران حامله دریافت کننده LPS: در روز ۱۱ بارداری LPS با دوز ۲۰  $\mu\text{g/kg}$  به صورت زیرجلدی دریافت کردند. (۳) مادران حامله دریافت کننده AST: در روزهای ۱۱، ۱۲، ۱۳ بارداری آستاگزانتین را با دوز ۵  $\text{mg/kg}$  به صورت گاوژ دریافت کردند. (۴) مادران حامله دریافت کننده LPS+AST: در روزهای ۱۱، ۱۲، ۱۳ بارداری آستاگزانتین را با دوز ۵  $\text{mg/kg}$  به صورت گاوژ دریافت کردند. هم‌چنین در روز ۱۱ حاملگی، LPS را با دوز فوق، یک و نیم ساعت بعد از گاوژ آستاگزانتین دریافت کردند. سپس بعد از به دنیا آمدن فرزندان، رفتار مادرانه برای ۳ روز، و قد و وزن نیز اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، پس از روز ۶۰، هیپوتالاموس فرزندان جهت مطالعه تغییرات نوروئی بررسی شد. یافته‌ها: آستاگزانتین موجب بهبود معنی‌دار رفتارهای مادرانه نشد و بر قد و وزن فرزندان نیز اثری نداشت در صورتی که موجب افزایش تعداد نوروئی‌های هیپوتالاموس در فرزندان گردید. نتیجه‌گیری: آستاگزانتین دارای اثرات محافظت عصبی می‌باشد که احتمالاً از طریق خاصیت آنتی‌اکسیدانی عمل می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: آستاگزانتین، لیپوپلی ساکارید باکتریایی، رفتار مادرانه، موش نژاد NMRI



# Evaluation of the protective effect of astaxanthin against undesired effects of Prenatal bacterial lipopolysaccharide (LPS) exposure on maternal behaviors and neuronal changes in Adult Male Offspring in NMRI Mice

Elaheh Gholami Roudmajani<sup>\*1</sup>, Mahdi Goudarzvand<sup>2</sup>, Nasim Hayati Roodbari<sup>3</sup>, Kazem Parivar<sup>4</sup>

1- Ph.D of Animal Biology, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Associate Professor of Physiology, Physiology and Pharmacology Department, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Alborz, Iran

3- Associate Professor of Animal Biology, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Professor of Animal Biology, Cell and Developmental Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Elaheh Gholami Roudmajani: asal\_gholami26@yahoo.com

**Introduction:** Prenatal bacterial lipopolysaccharide (LPS) exposure causes damage to the brain and gonadal systems. This study aimed to determine the effect of astaxanthin in ameliorating the undesired effects of bacterial LPS during the fetal period and improving maternal behavior, body weight and length, and neural changes in adult male NMRI mice.

**Methods and Materials:** Pregnant female mice were divided into four groups. 1) Control: This group received only distilled water via the gavage route on day 11 of pregnancy. 2) LPS group: This group received subcutaneous 20 µg/kg of body weight LPS on day 11 of pregnancy. 3) AST-receiving females: Pregnant mice received 5 mg/kg body weight AST by gavage on days 11, 12, and 13 of pregnancy. 4) Females receiving LPS+AST: Pregnant females received 5 mg/kg AST by gavage at time intervals of 11, 12, and 13 of pregnancy. On day 11 of pregnancy, mice received 20 µg/kg LPS 1.5 h after AST gavage. Maternal care behaviors were assessed for 3 days. After breeding the offspring, their body weight and height were measured. Moreover, neuronal changes in the hypothalamus were studied in adult offspring on day 60.

**Results:** In this study, AST did not lead to significant improvement in maternal behaviors, body weight, or height of offspring; however, AST had a positive effect on neuronal cells of the hypothalamus.

**Conclusion:** AST has neuroprotective effects, which may ameliorate the deficits, presumably through its antioxidant properties.

**Keywords:** Astaxanthin, Bacterial lipopolysaccharides, Maternal behaviors, NMRI mice



## اثر سیمواستاتین بر تغییرات آپوپتوزی ناشی از تورم بیضه خودایمن تجربی در بافت بیضه موش های BALB/c: شواهد ارزیابی های ایمونوهیستوشیمیایی و بیوشیمیایی

حسام امین محلاتی<sup>۱</sup>، علی شالیزار جلالی<sup>۱\*</sup>، سید میثم ابطحی فروشانی<sup>۲</sup>

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

۲- گروه میکروبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ایران

علی شالیزار جلالی: alishalizarjalali@gmail.com

### چکیده

هدف: تورم بیضه خودایمن به عنوان التهابی مزمن به واسطه القای آپوپتوز در سلول های زیای بیضه موجبات تخریب بافتی قابل ملاحظه ای را فراهم می آورد. مطالعه حاضر در راستای ارزیابی آثار سیمواستاتین بر تغییرات آپوپتوزی ناشی از تورم بیضه خودایمن تجربی در بافت بیضه موش های BALB/c انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۳۶ موش نر بالغ به صورت تصادفی به شش گروه مساوی شامل گروه های شاهد فاقد تیمار، دریافت کننده سیمواستاتین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت خوراکی به مدت ۵ هفته)، آنتی ژن (۱۰۰ میکرولیتر به صورت زیر جلدی) و باکتری بوردتلا پاراپرتوسیس (۱۰۹ باکتری در روز تزریق آنتی ژن و ۴۸ ساعت بعد به صورت داخل صفاقی)، تورم بیضه خودایمن تجربی و تورم بیضه خودایمن تجربی به همراه سیمواستاتین، تقسیم شدند. تورم بیضه خودایمن تجربی به واسطه تزریق هموزن بافتی بیضه به همراه ادجوانت کامل فروند و باکتری بوردتلا پاراپرتوسیس القاء گردید. تمامی حیوانات پس از گذشت ۵ هفته از شروع مطالعه آسان گشی شدند و میزان سنتز پروتئین های کاسپاز ۳ و Bcl-2 در بافت بیضه به واسطه ارزیابی های ایمنوهیستوشیمیایی و نیز سطح ظرفیت آنتی اکسیدانتهی تام در بافت بیضه مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته ها: تورم بیضه خودایمن تجربی به ترتیب افزایش و کاهش معنی داری در سطوح پروتئین های کاسپاز ۳ و Bcl-2 در بافت بیضه به همراه کاهش مشهودی در میزان ظرفیت آنتی اکسیدانتهی تام بیضه را در مقایسه با گروه های شاهد و دریافت کننده سیمواستاتین، آنتی ژن و باکتری بوردتلا پاراپرتوسیس موجب گردید. با این وجود، تجویز هم زمان سیمواستاتین موجب بهبود قابل ملاحظه اختلالات تولیدمثلی ناشی از تورم بیضه خودایمن تجربی شد.

نتیجه گیری: بر اساس یافته های مطالعه حاضر سیمواستاتین می تواند واجد فعالیت محافظت تولیدمثلی قابل ملاحظه در برابر تغییرات آپوپتوزی ناشی از تورم بیضه خودایمن تجربی در بافت بیضه موش های BALB/c باشد.

واژه های کلیدی: آپوپتوز، بیضه، تورم بیضه خودایمن، سیمواستاتین، موش



# Effect of simvastatin on experimental autoimmune orchitis-induced apoptotic alterations in testicular tissue of BALB/c mice: Evidence from immunohistochemical and biochemical screens

Hesam Amin-Mahallati (DVM)<sup>1</sup>, Ali Shalizar-Jalali (PhD)<sup>1\*</sup>, Seyyed Meysam Abtahi-Foroushani (PhD)<sup>2</sup>

1- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

2- Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

Ali Shalizar-Jalali: alishalizarjalali@gmail.com

**Introduction:** Autoimmune orchitis as a chronic inflammation leads to apoptosis in testicular germ cells causing serious tissue destruction. This study was executed to probe the effects of simvastatin (SIM) on experimental autoimmune orchitis (EAO)-induced apoptotic alterations in BALB/c mice testicular tissue.

**Methods and Materials:** In this experimental study, 36 adult male mice were randomly divided into six equal groups including untreated, SIM (20 mg/kg/day; orally for 5 weeks), antigen (100 µL; subcutaneously), and Bordetella pertussis (10<sup>9</sup> bacteria at the day of antigen injection and 48 hours later; intraperitoneally) control groups, EAO and EAO + SIM. The EAO was induced through testicular homogenate plus complete Freund's adjuvant plus B. pertussis injection. All animals were euthanized after 5 weeks and testicular caspase 3 and Bcl-2 levels using immunohistochemical analyses as well as testicular total anti-oxidant capacity (TTAC) were determined.

**Results:** The EAO respectively resulted in significant elevation and reduction in testicular caspase 3 and Bcl-2 levels along with a marked decrease in TTAC compared to control, SIM, antigen, and B. pertussis groups; while SIM co-administration caused notable amelioration of EAO-induced reproductive impairments.

**Conclusions:** These findings suggest that SIM may have significant repro-protective activity against EAO-related apoptotic alterations in BALB/c mice testicular tissue.

**Keywords:** Apoptosis, Autoimmune orchitis, Mouse, Simvastatin, Testis



## بهبود پارامترهای اسپرمی و بیوشیمیایی با اسید فولیک در موش‌های تحت درمان با ۵-فلورواوراسیل

پریسا شیرینی نژاد<sup>۱\*</sup>، منیره محمودی<sup>۲</sup>

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

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران

پریسا شیرینی نژاد: shiri7722@gmail.com

### چکیده

هدف: ۵-فلورواوراسیل (5-FU) یکی از پرمصرف‌ترین داروهای ضد سرطان در جهان است که علی‌رغم استفاده گسترده در درمان انواع سرطان‌ها، موجب اختلال در باروری مردان می‌شود. این مطالعه به منظور بررسی تأثیر آنتی‌اکسیدان‌تی اسید فولیک بر پارامترهای اسپرم و استرس اکسیداتیو در موش‌های تیمار شده با ۵-فلورواوراسیل انجام شد. مواد و روش‌ها: در این آزمایش تجربی ۲۴ سر موش نر بالغ نژاد NMRI (۳۵-۴۰ گرم) به ۴ گروه (n=۶) کنترل، ۵-فلورواوراسیل (۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۵ روز متوالی)، اسید فولیک (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، روزانه) و ۵-فلورواوراسیل+اسید فولیک تقسیم‌بندی شدند. حیوانات به مدت ۳۵ روز به صورت داخل صفاقی تیمار شدند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین تیمار، نمونه‌های اسپرم از دم اپی دیدیم جمع‌آوری و برای ارزیابی تعداد، تحرک، قابلیت حیات و تولید روزانه اسپرم مورد استفاده قرار گرفت. غلظت هورمون تستوسترون، سطح مالون دی‌آلدئید و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل سرم نیز سنجش شد. داده‌ها با روش آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) و تست Tukey مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و در سطح ( $P < 0.05$ ) معنی‌دار در نظر گرفته شد. یافته‌ها: کاهش معنی‌داری در پارامترهای اسپرمی، سطح هورمون تستوسترون و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل در گروه تیمار با ۵-فلورواوراسیل در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). در حالی که سطح MDA در گروه ۵-فلورواوراسیل نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری یافت ( $P < 0.05$ ). در گروه تیمار هم‌زمان، اسید فولیک اثرات سمی ۵-فلورواوراسیل بر سیستم تولیدمثلی موش نر را کاهش و پارامترهای فوق را بهبود بخشید. نتیجه‌گیری: نتایج حاصل نشان داد که اسید فولیک به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان احتمالاً از طریق مهار رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو و افزایش سطح هورمون تستوسترون می‌تواند اثر درمانی و محافظتی خود را در برابر آسیب سیستم تولیدمثل نر القاء شده توسط فلورواوراسیل القاء کند.

واژه‌های کلیدی: ۵-فلورواوراسیل، اسید فولیک، اسپرم، استرس اکسیداتیو



## Improvement of sperm and biochemical parameters with folic acid in 5-fluorouracil-treated mice

Parisa shirinezhad<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

Parisa shirinezhad: shiri7722@gmail.com

**Introduction:** Background and purpose: 5-Fluorouracil (5-FU) is among the most consumed anticancer drugs in the world, which, despite its widespread use in the treatment of various cancers, causes male fertility disorders. This study was conducted to investigate the antioxidant effect of folic acid on sperm parameters and oxidative stress in mice treated with 5-fluorouracil.

**Methods and Materials:** In this experiment, 24 adult male NMRI mice (35-40 g) were divided into 4 groups (n=6) control, 5-fluorouracil (15mg/kg, 5 consecutive days), folic acid (1mg/kg, daily) and 5-fluorouracil + folic acid. Animals were treated intraperitoneally for 35 days. 24 hours after the last treatment, sperm samples were collected from the tail of the epididymis and used to evaluate the number, motility, viability, and daily sperm production. The level of testosterone hormone, malondialdehyde, and total serum antioxidant capacity were also measured. The data were statistically analyzed by One-Way ANOVA and Tukey's test and were considered significant at the level of ( $p < 0.05$ ).

**Results:** A significant decrease in sperm parameters, testosterone hormone level, and total antioxidant capacity was observed in the 5-fluorouracil treatment group compared to the control group ( $p < 0.05$ ). The level of MDA in the 5-fluorouracil group showed a significant increase compared to the control group ( $p < 0.05$ ). In the simultaneous treatment group, folic acid reduced the toxic effects of 5-fluorouracil on the reproductive system of male mice and improved the above parameters.

**Conclusion:** The results showed that folic acid as an antioxidant can induce its therapeutic and protective effect against the damage of the male reproductive system induced by fluorouracil, probably through inhibiting free radicals and oxidative stress and increasing the level of testosterone hormone.

**Keywords:** 5-Fluorouracil, Folic Acid, Sperm, Oxidative Stress



## استرس دوران بارداری منجر به آسیب‌پذیری شناختی و رفتاری فرزندان می‌شود: نقش تحریک‌پذیری بیش از حد نورون‌های کولینرژیک ناحیه تگمنتوم جانبی پستی

محمد شعبانی<sup>۱</sup>، مهران ایلاقی<sup>۲</sup>، معظه السادات رضوی نسب<sup>۱،۳\*</sup>

۱- آزمایشگاه ثبت داخل سلولی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، مؤسسه نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- آزمایشگاه عصب شناسی احساسات، مؤسسه زیست‌شناسی تجربی ننکی، آکادمی علوم لهستان، ورشو، لهستان

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

معظه السادات رضوی نسب: razavimoaz@yahoo.com

### چکیده

هدف: مواجهه با استرس دوران بارداری منجر به آسیب‌پذیری شناختی و رفتاری فرزندان می‌شود. ناحیه تگمنتوم جانبی پستی بخشی از سیستم کولینرژیک ساقه مغز است که نقش مهمی در اضطراب، اختلال حافظه و رفتارهای اعتیادآور مرتبط با استرس دارد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، هدف ما بررسی تغییرات الکتروفیزیولوژیک نورون‌های کولینرژیک ناحیه تگمنتوم جانبی پستی و پیامدهای رفتاری و شناختی همراه با آن در فرزندان موش‌هایی بود که در معرض استرس فیزیکی یا روانی دوران جنینی قرار داشتند. موش‌های سوئیس وبستر در روز دهم بارداری در معرض استرس فیزیکی یا روانی قرار گرفتند. برش‌های مغزی از ناحیه تگمنتوم جانبی پستی فرزندان نر بالغ برای ارزیابی اثرات دو نوع استرس بر فعالیت نورون‌های کولینرژیک انجام شد. آزمون میدان باز، ماز به‌علاوه مرتفع، آزمون اجتنابی غیرفعال و ترجیح مکان شرطی برای ارزیابی تغییرات رفتاری و شناختی در فرزندان انجام شد.

یافته‌ها: فرزندان موش‌های در معرض استرس فیزیکی و روانی، افزایش فعالیت حرکتی، رفتار شبه‌اضطرابی، اختلال حافظه و ترجیح به مورفین را نشان دادند. در هر دو نوع نورون کولینرژیک سریع و تأخیری، استرس دوران جنینی باعث افزایش فرکانس شلیک، کاهش آداپتاسیون، کاهش آستانه پتانسیل عمل و بنابراین باعث افزایش تحریک‌پذیری در مقایسه با گروه کنترل شد. نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تحریک‌پذیری بیش از حد نورون‌های کولینرژیک ناحیه تگمنتوم جانبی پستی ممکن است در ایجاد رفتارهای اضطرابی مرتبط با استرس دوران جنینی، مانند افزایش میل به مصرف مواد مخدر و اختلال حافظه نقش داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: استرس بارداری، تگمنتوم جانبی پستی، رفتارهای شبه‌اضطرابی، حافظه



# Prenatal stress leads to altered behavioral and cognitive outcomes in the offspring: the role of hyperexcitability of laterodorsal tegmentum cholinergic neurons

Mohammad Shabani<sup>1</sup>, Mehran Ilaghi<sup>2</sup>, Moazamehosadat Razavinasab<sup>1,3\*</sup>

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

2- Laboratory of Emotions Neurobiology, Nencki Institute of Experimental Biology, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

3- Department of Physiology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Moazamehosadat Razavinasab: razavimoz@yahoo.com

**Introduction:** Exposure to prenatal stress (PS) leads to the offspring's vulnerability to the development of cognitive and behavioral disorders. Laterodorsal tegmentum (LDT) is a part of the brainstem cholinergic system that is believed to play a pivotal role in the stress-associated progression of anxiety, memory impairment, and addictive behaviors.

**Methods and Material:** In this study, we aimed to investigate the electrophysiological alterations of LDT cholinergic neurons and their accompanied behavioral and cognitive outcomes in the offspring of mice exposed to physical or psychological PS. Swiss Webster mice were exposed to physical or psychological stress on the tenth day of gestation. Ex vivo investigations in LDT brain slices of adult male offspring were performed to evaluate the effects of two stressor types on the activity of cholinergic neurons. Open field test, elevated plus maze, passive avoidance test, and conditioned place preference were conducted to assess behavioral and cognitive alterations in the offspring.

**Results:** The offspring of both physical and psychological PS-exposed mice exhibited increased locomotor activity, anxiety-like behavior, memory impairment, and preference for morphine. In both early- and late-firing cholinergic neurons of the LDT, stressed groups demonstrated higher firing frequency, lower adaptation ratio, decreased action potential threshold, and therefore increased excitability compared to the control group.

**Conclusion:** The findings of the present study suggest that the hyperexcitability of the cholinergic neurons of LDT might be involved in the development of PS-associated anxiety-like behaviors, drug seeking, and memory impairment.

**Keywords:** Prenatal stress, Laterodorsal tegmentum, Anxiety-like behavior, Memory





## تأثیر گیرنده‌های اپیوئیدی هسته میخی شکل بر پاسخ‌های قلبی عروقی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نرموتانسو و هیپوتانسو ناشی از هموراژی

رضا محبتی (Ph.D)<sup>\*</sup>، محمدناصر شافعی (Ph.D)<sup>۲</sup>، عباسعلی عباس نژاد (Ph.D)<sup>۱</sup>

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

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

رضا محبتی: mohebbatir@gmail.com

### چکیده

هدف: وجود گیرنده‌های اپیوئیدی در هسته میخی شکل (CnF) واقع شده در ناحیه مزانسفالی و دخالت آن‌ها در پاسخ‌های قلبی عروقی مرکزی نشان داده شده است. بنابراین، این مطالعه به منظور بررسی نقش احتمالی گیرنده‌های اپیوئیدی  $\mu$ - $\mu$  و دلتا ( $\delta$ ) در CnF در پاسخ‌های قلبی عروقی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نرموتانسو و هیپوتانسو ناشی از هموراژی طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: پس از بیهوشی و ثبت فشار خون، آگونیسست و آنتاگونیسست گیرنده‌های  $\mu$  (مورفین و نالوکسان) و گیرنده‌های  $\delta$  (DPDPE (D-Pen 2, 5-Enkephalin hydrate و نالتریدول) به داخل هسته CnF تزریق شدند. در گروه‌های هموراژیک، داروها ۲ دقیقه پس از برداشت ۱۵ درصد از حجم کل خون (TBV) به داخل هسته تزریق شدند. تغییرات دوره زمانی ( $\Delta$ ) در میانگین فشار شریانی (MAP)، فشار خون سیستولیک (SBP) و ضربان قلب (HR) به دست آمد و با گروه‌های کنترل و هموراژی مقایسه شد.

یافته‌ها: تزریق مورفین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نرموتانسو و هیپوتانسو ناشی از هموراژی به طور معنی‌داری باعث کاهش  $\Delta$ SBP،  $\Delta$ MAP و HR شد. همچنین، نالوکسان به طور معنی‌داری تمام این پارامترها را افزایش داد. اثرات قلبی عروقی DPDPE و نالتریدول در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نرموتانسو معنی‌دار نبود. با این حال، DPDPE تنها تاکی‌کاردی ناشی از هیپوتانسو هموراژیک را کاهش داد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که گیرنده‌های اپیوئیدی موجود در CnF اثر مهمی بر پارامترهای قلبی عروقی در هر دو شرایط نرموتانسو و هیپوتانسو هموراژیک دارند و این اثرات بیشتر توسط گیرنده‌های اپیوئیدی  $\mu$  واسطه‌گری می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: گیرنده اپیوئیدی، هسته میخی شکل، هموراژی، فشار خون، مورفین



# Effect of opioid receptors of the cuneiform nucleus on cardiovascular responses in normotensive and hypotensive hemorrhagic rats

Reza Mohebbati (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Mohammad Naser Shafei (Ph.D)<sup>2</sup>, Abbasali Abbasnezhad (Ph.D)<sup>1</sup>

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

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

Reza Mohebbati: mohebbatir@gmail.com

**Introduction:** The presence of opioid receptors in the cuneiform nucleus (CnF), located in the mesencephalic area, and their involvement in the central cardiovascular responses have been shown. Therefore, this study is designed to examine the possible role of mu- ( $\mu$ ) and delta- ( $\delta$ ) opioid receptors in the CnF in the cardiovascular responses in normotensive and hemorrhagic hypotensive rats.

**Methods and Materials:** Following anesthesia and the recording of the blood pressure, the agonist and antagonist of  $\mu$ - (morphine and naloxone) and  $\delta$ - (D-Pen 2, 5-Enkephalin hydrate (DPDPE) and naltrexone) receptors were microinjected into the CnF. In the hemorrhagic groups, the drugs were microinjected into the nucleus 2 min after withdrawing 15% of the total blood volume (TBV). Time-course changes ( $\Delta$ ) in the mean arterial pressure (MAP), systolic blood pressure (SBP), and heart rate (HR) were obtained and compared with the control and hemorrhage groups.

**Results:** Microinjecting morphine in both normotensive and hemorrhagic rats significantly decreased  $\Delta$ SBP,  $\Delta$ MAP, and  $\Delta$ HR; also, naloxone significantly increased all these parameters. The cardiovascular effects of DPDPE and naltrexone were not significant in the normotensive rats; however, DPDPE attenuated only the tachycardia induced by the hypotensive hemorrhage.

**Conclusion:** The findings of this study revealed that the opioid receptors in the CnF had an inhibitory effect on the cardiovascular parameters in both normotensive and hypotensive hemorrhagic conditions and these effects were mostly mediated by  $\mu$ -opioid receptors.

**Keywords:** Opioid receptor, Cuneiform nucleus, Hemorrhage, Blood pressure, Morphine



## مقایسه اثرات نانوسیلیمارین و سیلیمارین بر کبد چرب غیرالکلی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ

عباسعلی عباس نژاد<sup>۱</sup> (Ph.D)، رضا محبتی<sup>۱</sup> (Ph.D)

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

عباسعلی عباس نژاد: abbasnezhad.abbasali@gmail.com

### چکیده

هدف: با توجه به شیوع بالای بیماری کبد چرب غیرالکلی و عوارض آن و نبود اطلاعات کافی در خصوص پیش‌گیری و درمان‌های قطعی آن، این مطالعه با هدف تعیین و مقایسه اثر نانوسیلیمارین و سیلیمارین بر کبد چرب غیرالکلی در موش بزرگ آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی به ۵ گروه کنترل، رژیم غذایی پرچرب، رژیم غذایی پرچرب و آتورواستاتین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، رژیم غذایی پرچرب و سیلیمارین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و رژیم غذایی پرچرب و نانوسیلیمارین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. پس از ۱۲ هفته، نمونه خون برای اندازه‌گیری کلسترول، تری‌گلیسیرید، لیپوپروتئین با چگالی بالا، لیپوپروتئین با چگالی کم، آلانین ترانس‌آمیناز و آسپاراتات آمینوترانسفراز گرفته شد. سپس حیوانات کشته شدند و بافت کبد برای بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک برداشته شد.

یافته‌ها: تغذیه با رژیم غذایی پرچرب به مدت ۱۲ هفته باعث افزایش معنی‌داری در میزان کلسترول، تری‌گلیسیرید و لیپوپروتئین با چگالی بالا در سرم موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نسبت به شاهد شد. نانوسیلیمارین توانست سطح تری‌گلیسیرید سرم را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل منفی کاهش دهد، اما کاهش سطوح کلسترول، لیپوپروتئین با چگالی بالا، آلانین ترانس‌آمیناز و آسپاراتات آمینوترانسفراز توسط نانوسیلیمارین معنی‌دار نبود. نتایج بافت‌شناسی کبد نشان داد که دریافت نانوسیلیمارین باعث کاهش معنی‌دار درصد واکوئل‌های چربی و درجه استئاتوز نسبت به گروه آتورواستاتین شده است.

نتیجه‌گیری: استفاده از نانوسیلیمارین در مقایسه با سیلیمارین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تحت درمان با رژیم غذایی پرچرب منجر به کاهش غیر قابل توجهی در درصد واکوئل‌های چربی و درجه استئاتوز کبدی شد و می‌توان از آن به‌عنوان یکی از عوامل پیش‌گیری کننده از بیماری کبد چرب غیرالکلی استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: سیلیمارین، نانوسیلیمارین، کبد چرب غیرالکلی



## Comparison of the effects of nano silymarin and silymarin on non-alcoholic fatty liver of adult male rats

Abbasali Abbasnezhad<sup>1</sup> (Ph.D), Reza Mohebbati<sup>1</sup> (Ph.D)

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

Abbasali Abbasnezhad: abbasnezhad.abbasali@gmail.com

**Introduction:** Considering the high prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its complications and the lack of sufficient information regarding its prevention and definitive treatments, this study aims to determine and compare the effect of nano silymarin and silymarin on non-alcoholic fatty liver in rats.

**Methods and Materials:** Rats were divided into 5 groups: Control, High-fat diet, high-fat diet, and atorvastatin (20 mg/kg), high-fat diet and silymarin (100 mg/kg), and high-fat diet and nano silymarin (100 mg/kg). After 12 weeks, blood samples were taken to measure cholesterol (Chol), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), alanine transaminase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST). Then the animals were killed and the liver tissue was removed to examine the histopathological changes.

**Results:** Feeding with a high-fat diet for 12 weeks caused a significant increase in the amount of Chol, TG, and LDL-C in the serum of rats compared to the control. Nanosilymarin could significantly reduce serum TG levels compared to the negative control group but the reduction of Chol, LDL-C, AST, and ALT levels by nanosilymarin was not significant. The results of liver histology showed that receiving nanosilymarin has caused a significant decrease in the percentage of fat vacuoles and degree of steatosis compared to the atorvastatin group.

**Conclusion:** The use of nano silymarin compared to silymarin in rats treated with a high-fat diet led to a nonsignificant decrease in the percentage of fat vacuoles and the degree of hepatic steatosis and can be used as one of the preventive factors of non-alcoholic fatty liver disease.

**Keywords:** Silymarin; nano silymarin, Non-alcoholic fatty liver



## مروری سیستماتیک بر مدل‌های ایجاد سمیت کبدی و کلیوی در حیوانات آزمایشگاهی

عباسعلی عباس نژاد\*<sup>۱</sup> (Ph.D)، رضا محبتی<sup>۱</sup> (Ph.D)

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

عباسعلی عباس نژاد: abbasnezhad.abbasali@gmail.com

### چکیده

هدف: مداخلات درمانی معمولاً روی حیوانات آزمایشگاهی برای بررسی مکانیسم یا مکانیسم‌های احتمالی اثر عوامل سمی و هم‌چنین داروها یا مواد مورد بررسی، انجام می‌شود. استفاده از سموم در مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی، از جمله موش‌های بزرگ آزمایشگاهی، برای ایجاد سمیت صورت می‌گیرد. این مطالعه با هدف بررسی مدل‌های ایجاد سمیت کبدی و کلیوی در حیوانات آزمایشگاهی برای کمک به محققین در پیشبرد اهداف تحقیقاتی خود انجام شد.

روش جستجو: کلمات کلیدی از پایگاه‌های داده از قبیل Medline، Web of Science، Scopus و Embase و تا تاریخ ژوئن ۲۰۲۱ مورد جستجو قرار گرفت. مدل‌های سمیت کلیوی و کبدی ایجاد شده توسط برخی عوامل سمی مانند سیس پلاتین، استامینوفن، دوکسوروبیسین، برخی داروهای ضد سرطان و مواد دیگر از طریق مسیرهای سیگنالینگ مختلف مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مقاله مروری، سعی شد فهرستی از مواد و داروهای سمی که باعث ایجاد مدل‌های سمیت کبدی و یا کلیوی در حیوانات آزمایشگاهی می‌شوند به همراه پروتکل‌های نسبی برای ایجاد آن مدل‌ها برای محققان ارائه شود تا آن‌ها بسته به موقعیت بتوانند انتخاب‌های مناسبی داشته باشند.

نتیجه‌گیری: برای ارزیابی اولیه اثر هر یک از مواد فوق، با توجه به این‌که این مواد دارای سمیت کبدی و یا کلیوی هستند، ابتدا باید روی حیوانات آزمایشگاهی، به آزمایش گذاشته شوند. برای دستیابی به این هدف، درک مدل‌های القای سمیت کلیوی یا کبدی در حیوانات آزمایشگاهی مهم است.

واژه‌های کلیدی: حیوان، سمیت دارویی، اختلال عملکرد کبد، آسیب کلیوی



## A systematic review of hepatotoxicity and renal toxicity models in laboratory animals

Abbasali Abbasnezhad<sup>1\*</sup> (Ph.D), Reza Mohebbati<sup>1</sup> (Ph.D)

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

Abbasali Abbasnezhad: abbasnezhad.abbasali@gmail.com

**Introduction:** Therapeutic Interventions are commonly performed on laboratory animals to investigate the possible mechanism(s) of action of toxic agents as well as drugs or substances under consideration. The use of toxins in laboratory animal models, including rats, is intended to cause toxicity. This study was conducted to investigate models of liver and kidney toxicity in laboratory animals to help researchers in advancing their research goals.

**Search Method:** Keywords were searched from databases such as Medline, Web of Science, Scopus, and Embase up to the date of June 2021. Models of renal and hepatotoxicity caused by some toxic agents such as cisplatin, acetaminophen, doxorubicin, some anticancer drugs, and other substances were investigated through different signaling pathways.

**Results:** In this review article, we tried to provide a list of toxic materials and drugs that cause hepato- and/ or renal toxicity models in laboratory animals, along with relative protocols for creating those models for researchers so that they can make appropriate choices depending on the situation.

**Conclusions:** For the initial evaluation of the effect of each of the above substances, considering that experiments must first be performed on laboratory animals that have liver or kidney toxicity, to achieve this goal, it is important to understand the models of induction of kidney or liver toxicity in laboratory animals.

**Keywords:** Animal, Drug toxicity, Liver dysfunction, Renal injury



## بررسی تأثیر پروژسترون بر میزان هیستامین بافت تخمدان پس از تحریک تخمک گذاری در زمان پیش از لانه‌گزینی

نسیم بیگی بروجنی<sup>۱</sup>، نگار آزادی<sup>۲</sup>، لایلا نظری<sup>۳</sup>، ماندانا بیگی بروجنی<sup>۴\*</sup>

۱- دکتری کلینیکال پاتولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲- کارشناسی ارشد علوم تشریحی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۴- دکتری علوم تشریحی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

ماندانا بیگی بروجنی: mandbe2000@yahoo.com

### چکیده

هدف: تجویز پروژسترون پس از تحریک تخمک‌گذاری یکی از درمان‌های ناباروری می‌باشد. هیستامین مترشحه از ماست سل در لانه‌گزینی نقش دارد. هیستامین تخمدانی به‌دنبال تحریک هورمون LH ترشح می‌شود. تعامل هیستامین و پروستاگلاندین در فرایندهای تخمدانی می‌تواند سبب پارگی فولیکول شود. تاکنون مطالعه‌ای در خصوص تجویز پروژسترون پس از تحریک تخمک‌گذاری انجام نشده است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر پروژسترون بر میزان هیستامین تخمدان پس از تحریک تخمک‌گذاری بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۱۵ سوسری ماده بالغ به گروه‌های کنترل (۱)، تحریک تخمک‌گذاری (۲) و تحریک تخمک‌گذاری با پروژسترون تقسیم شد. ابتدا ۱۰ واحد HCG به‌صورت داخل‌صفاقی به گروه‌های ۲ و ۳ تزریق کرده، بعد از ۴۸ ساعت ۱۰ واحد تزریق داخل‌صفاقی HMG به گروه‌های ۲ و ۳ و هم‌زمان در هر سه گروه با کشیدن سوپ واژینال حاملگی کاذب ایجاد شد و پس از آن به مدت سه روز روزانه ۱ میلی‌گرم پروژسترون زیرجلدی به گروه ۳ تزریق کردیم. پس از سه و نیم روز، نمونه‌گیری از بافت تخمدان جهت اندازه‌گیری میزان هیستامین انجام شد.

یافته‌ها: میزان ترشح هیستامین در گروه پروژسترون در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشت و اختلاف آماری معنی‌داری نشان داد. میزان هیستامین در گروه تحریک، اختلاف آماری معنی‌داری با گروه کنترل داشت. اگر چه میزان ترشح هیستامین از ماست سل‌ها بین گروه پروژسترون و تحریک نیز افزایش داشت اما اختلاف آماری معنی‌داری نشان داده نشد. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که احتمالاً القای تخمک‌گذاری و تجویز پروژسترون در سطح هیستامین تأثیر گذار بوده است.

واژه‌های کلیدی: تخمدان، پروژسترون، تحریک تخمک‌گذاری، هیستامین



# The effect of progesterone on the amount of histamine in ovarian tissue after stimulation of ovulation in the pre-implantation period

Nasim Beigi Boroujeni<sup>1</sup>, Negar Azadi<sup>2</sup>, Leila Nazari<sup>3</sup>, Mandana Beigi Boroujeni<sup>4\*</sup>

1- Razi Herbal Medicines Research Center, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran. PhD in clinical pathology

2- Razi Herbal Medicines Research Center, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran. MSC of Anatomical Sciences

3- Razi Herbal Medicines Research Center, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran. General Physician

4- Razi Herbal Medicines Research Center, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran. Ph.D. in Anatomical Sciences

Mandana Beigi Boroujeni: mandbe2000@yahoo.com

**Introduction:** Administering progesterone after stimulation of ovulation is one of the infertility treatments. Histamine secreted by mast cells plays a role in implantation. Ovarian histamine is secreted following LH hormone stimulation. The interaction of histamine and prostaglandin in ovarian processes can cause follicle rupture, so far no study has been conducted on the administration of progesterone after ovulation stimulation. The purpose of this study was to investigate the effect of progesterone on ovarian histamine levels after ovulation stimulation.

**Methods and Materials:** In this study 15 adult female mice were divided into control groups (1), ovulation stimulation (2), and ovulation stimulation with progesterone. First, 10 units of HCG were injected intraperitoneally to groups 2 and 3, after 48 hours, 10 units of HMG were injected intraperitoneally to groups 2 and 3, and at the same time in all three groups, a pseudopregnancy was created by pulling a vaginal swap, and then for three We inject 1mg of progesterone subcutaneously to group 3. After three and a half days, ovarian tissue was sampled to measure the amount of histamine.

**Results:** The amount of histamine secretion increased in the progesterone group compared to the control group and showed a statistically significant difference. The amount of histamine in the stimulation group had a statistically significant difference from the control group. The amount of histamine released from mast cells increased between the progesterone and stimulation groups, but there was no statistically significant difference.

**Conclusion:** The results of the present study showed that ovulation induction and progesterone administration were probably effective in histamine levels.

**Keywords:** Ovary, Progesterone, Ovulation stimulation, Histamine





## تأثیر اعتیاد بر حافظه کاری نوجوانان؛ از آسیب تا مداخله

مناگرچی<sup>۱\*</sup>، رضوانه گردوئی<sup>۲</sup>، مجتبی رجب پور<sup>۳</sup>

۱- کارشناسی ارشد روان شناسی تربیتی، دانشگاه پیام نور سمنان، سمنان، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد روان شناسی بالینی، دانشگاه آزاد واحد سمنان، سمنان، ایران

۳- دکتری روان شناسی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

مناگرچی: mona.grj5144@gmail.com

### چکیده

هدف: با توجه به شواهد و آمارهای اعلام شده سوءمصرف مواد یک بحران در حال افزایش در بین نوجوانان در جوامع مختلف است. هدف پژوهش حاضر مروری بر مبانی نظری و پیشینه پژوهش‌ها در خصوص تأثیر اعتیاد بر حافظه کاری نوجوانان و تعیین اثربخشی توان‌بخشی شناختی بر کارکردهای اجرایی حافظه است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر توصیفی (از نوع مروری) است. از مقالات منتشر شده در مجلات داخلی و خارجی شامل SID، Google Scholar، PubMed و Science Direct از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۳ استفاده شده است.

یافته‌ها: تحقیقات در بین نوجوانان مصرف‌کننده مواد نشان می‌دهد حافظه کاری و توانایی‌های توجه آن‌ها دچار آسیب شده و حتی پس از چند هفته ترک، باز هم علائم باقی می‌ماند. تصویربرداری‌های پیشرفته از مغز نوجوانان مصرف‌کننده مواد نشان می‌دهد پاسخ‌های عصبی پیشانی و پارینتال ضعیفی در طول فرآیندهای حافظه دارند. رویکردهای آموزش شناختی رایانه‌ای و توان‌بخشی شناختی جهت بازگرداندن نقص شناختی در نوجوانان دارای سوءمصرف مواد بررسی شده است که نتایج نشان داد توان‌بخشی شناختی رایانه‌ای باعث ارتقاء بازداری پاسخ و بهبود عملکرد اجرایی حافظه کاری در نوجوانان مصرف‌کننده مواد می‌گردد. هم‌چنین توان‌بخشی شناختی در تقویت عملکردهای شناختی و بازگشت کارآمدی حافظه کاری افراد تحت مطالعه تأثیر معنی‌داری دارد. نتیجه‌گیری: بنابراین می‌توان از این روش در درمان و توان‌بخشی افراد وابسته به مواد استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: اعتیاد، کارکرد شناختی، حافظه کاری، توان‌بخشی شناختی



## The Effect of addiction on the working memory of adolescents; from injury to intervention

Mona Gorji<sup>\*1</sup>, Rezvaneh Gerdooei<sup>2</sup>, Mojtaba Rajabpour<sup>3</sup>

1- M.Sc in Educational Psychology, Semnan Payamnoor University, Semnan, Iran

2- M.Sc student in Clinical Psychology, Semnan Azad University, Semnan, Iran

3- Ph.D. in psychology, Physiology Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Mona Gorji: mona.grj5144@gmail.com

**Introduction:** According to the evidence, drug abuse is an increasing crisis among adolescents in different communities. The purpose of this study is to review the theoretical foundations and background of research on the effect of addiction on adolescents' working memory and determine the effectiveness of cognitive rehabilitation on executive functions of memory.

**Search Method:** The present study is descriptive (review type). The articles published in SID, Google Scholar, Pubmed, and Science Direct journals from 2015 to 2023 were used in this article.

**Results:** Research among adolescent drug users shows that their working memory and attention abilities are impaired and symptoms persist even after a few weeks of withdrawal. Advanced imaging of the brains of adolescent drug users showed poor frontal and parietal neural responses during memory processes. Approaches of Computerized Cognitive Training and Cognitive Rehabilitation to Restore Cognitive Deficit in Adolescents with Substance Abuse were studied. The results showed that computerized cognitive rehabilitation improves response inhibition and executive function of working memory in adolescents with substance abuse. Also, cognitive rehabilitation has a significant effect on the enhancement of cognitive functions and the return of working memory efficiency in the subjects under study.

**Conclusion:** Therefore, this method can be used in the treatment and rehabilitation of drug dependents.

**Keywords:** Addiction, Cognitive function, Working Memory, Cognitive rehabilitation



## اثرات مثبت اسید تانیک بر اضطراب ناشی از سپسیس در موش بزرگ آزمایشگاهی از طریق تعدیل مسیر IL-1 $\beta$ و گیرنده GABA $_A$

مینا رنجبران<sup>۱\*</sup> (Ph.D.)، فرزانه کیانیان<sup>۱</sup> (Ph.D.)، قربانگل اصحابی<sup>۱</sup> (Ph.D.)، کیوان لریان<sup>۲</sup> (Ph.D.)

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

۲- پژوهشکده علوم تولید مثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

مینا رنجبران: m-ranjbaran@tums.ac.ir

### چکیده

هدف: انسفالوپاتی مرتبط با سپسیس شایع ترین عارضه در بیماران سپتیک بستری در ICU است. با توجه به نقش عمده التهاب در پاتوفیزیولوژی اضطراب ناشی از سپسیس به عنوان یکی از علائم شدید و اولیه انسفالوپاتی، در مطالعه حاضر به بررسی اثرات ضد اضطرابی اسید تانیک (به عنوان یک عامل ضد التهاب) در سپسیس پرداخته شد.

مواد و روش ها: چهل سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به چهار گروه تقسیم شدند: (۱) شام، (۲) شام+اسید تانیک، (۳) سپسیس و (۴) سپسیس+اسید تانیک. سپسیس با بستن سکوم و ایجاد دو سوراخ در آن ایجاد شد. حیوانات در گروه های شام+اسید تانیک و سپسیس+اسید تانیک، ۶، ۱۲ و ۱۸ ساعت پس از القای سپسیس، اسید تانیک (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) دریافت کردند. بیست و چهار ساعت پس از القای سپسیس، فشارخون سیستولیک و نمره سپسیس بررسی شد. رفتارهای مرتبط با اضطراب با استفاده از آزمون های elevated plus-maze و dark-light transition مورد ارزیابی قرار گرفتند. مارکرهای التهابی و پارامترهای استرس اکسیداتیو در بافت مغز و علاوه بر آن، سطوح پروتئین IL-1 $\beta$  و گیرنده های GABA $_A$  در هیپوکامپ اندازه گیری شد.

یافته ها: تجویز اسید تانیک نمره سپسیس و افت فشارخون ناشی از سپسیس را به طور معنی داری بهبود بخشید. رفتارهای مرتبط با اضطراب کاهش معنی داری را در گروه سپسیس+اسید تانیک در مقایسه با گروه سپسیس نشان داد. اسید تانیک باعث کاهش معنی دار مارکرهای التهابی مغز و بهبود وضعیت اکسیداتیو مغز در مقایسه با موش های سپتیک گردید. اسید تانیک از کاهش میزان گیرنده های GABA $_A$  و افزایش میزان پروتئین IL-1 $\beta$  در هیپوکامپ در مقایسه با گروه سپسیس جلوگیری کرد. نتیجه گیری: در مطالعه حاضر، اسید تانیک از طریق کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو و تعدیل سطح IL-1 $\beta$  و گیرنده GABA $_A$ ، رفتارهای مرتبط با اضطراب را کاهش داد. بنابراین، استفاده از اسید تانیک به عنوان یک درمان موثر در کاهش اضطراب در حیوانات سپتیک نویدبخش بود.

واژه های کلیدی: انسفالوپاتی مرتبط با سپسیس، اسید تانیک، التهاب، اضطراب، گیرنده های GABA $_A$



## Positive effects of tannic acid on sepsis-induced anxiety in rats through modifying IL-1 $\beta$ /GABA<sub>A</sub> receptor pathway

Mina Ranjbaran (Ph.D.)<sup>1\*</sup>, Farzaneh Kianian (Ph.D.)<sup>1</sup>, Ghorbangol Ashabi (Ph.D.)<sup>1</sup>, Keivan Lorian (Ph.D.)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>- Research and Clinical Center for Infertility, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Mina Ranjbaran: m-ranjbaran@tums.ac.ir

**Introduction:** Sepsis-associated encephalopathy (SAE), a neurological dysfunction caused by sepsis, is the most common complication among septic ICU patients. Given the major role of inflammation in the pathophysiology of sepsis-induced anxiety, an extreme and early manifestation of SAE, the present study examined whether tannic acid, as an anti-inflammatory agent, had anxiolytic effects in cecal ligation and puncture (CLP)-induced sepsis.

**Methods and Materials:** Forty male Wistar rats were assigned to four groups: (1) sham; (2) sham+tannic acid; (3) sepsis and (4) sepsis + tannic acid. Sepsis was induced by the cecal ligation and puncture model. Animals in the sham + tannic acid and sepsis + tannic acid groups received tannic acid (20 mg/kg, i.p.), 6, 12, and 18 h after the sepsis induction. Twenty-four hours after the sepsis induction, systolic blood pressure and sepsis score were assessed. Anxiety-related behaviors were evaluated using elevated plus-maze and dark–light transition tests. Moreover, inflammatory markers (TNF- $\alpha$  & IL-6) and oxidative stress parameters (MDA and SOD) were measured in the brain tissue while protein levels (GABA<sub>A</sub> receptors and IL-1 $\beta$ ) were assessed in the hippocampus.

**Results:** Administration of tannic acid significantly improved sepsis score and hypotension induced by sepsis. Anxiety-related behaviors showed a significant decrease in the sepsis + tannic acid group compared to the sepsis group. Tannic acid caused a significant decrease in the brain inflammatory markers and a remarkable improvement in the brain oxidative status compared to the septic rats. Tannic acid prevented animals from decreasing GABA<sub>A</sub> receptors and increasing IL-1 $\beta$  protein levels in the hippocampus compared to the sepsis group.

**Conclusion:** This study indicated that tannic acid mitigated anxiety-related behaviors by decreasing inflammation and oxidative stress and positively modifying the IL-1 $\beta$ /GABA<sub>A</sub> receptor pathway. Therefore, tannic acid showed promise as an efficacious treatment for comorbid anxiety in septic animals.

**Keywords:** Sepsis-associated encephalopathy, Tannic acid, Inflammation, Anxiety, GABA<sub>A</sub> receptors



## بررسی اثرات پیش‌درمان با ترکیب ورزش و اسید گالیک بر پارامترهای الکتروکاردیوگرافی (ECG) طی ایسکمی میوکارد القاء شده توسط ایزوپرنول در موش بزرگ آزمایشگاهی نر

نجمه صادقی<sup>۱\*</sup>، صفر زارعی<sup>۲</sup>، افسانه رنجبر<sup>۳</sup>، حسن علی عابدی<sup>۳</sup>، حسین کارگر جهرمی<sup>۴</sup>

۱- دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی سیرجان، سیرجان، ایران

۲- کارشناسی ارشد زیست‌شناسی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، دانشکده علوم پزشکی، جهرم، ایران

۳- دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، جهرم، ایران

۴- دکتری تخصصی بافت‌شناسی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، جهرم، ایران

نجمه صادقی: najmehsa@yahoo.com

### چکیده

هدف: مطالعات نشان داده‌اند که گالیک اسید و یا ورزش از طریق تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی از قلب محافظت می‌کنند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر پیش‌درمان ترکیب گالیک اسید و ورزش بر میزان مقاومت قلب نسبت به پارامترهای نوار قلب پس از صدمه ناشی از ایسکمی بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم به صورت تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند: کنترل سالم، شاهد ایسکمی، ورزش، ورزش ایسکمی، گالیک اسید ۱۵ mg/kg/BW، گالیک اسید ایسکمی، ورزش+گالیک اسید سال، ورزش+گالیک اسید ایسکمی. سپس نوار قلب حیوان قبل از القا ایسکمی با ایزوپرنول (۸۰ mg/kg IP) و بعد از آن ثبت شد.

یافته‌ها: این مطالعه نشان داد که، دوره QRS، فاصله‌های PR، QT، JT، TpTe، QTc، RR و ولتاژهای موج P و R در اثر ایسکمی نسبت به گروه کنترل افزایش یافته و پیش‌درمان با گالیک اسید (۱۵ mg/kg) به تنهایی آن‌ها را به‌طور معنی‌داری کاهش داد. اما ورزش به تنهایی موجب افزایش، و ترکیب گالیک اسید و ورزش موجب افزایش کمتری نسبت به ورزش به تنهایی در پارامترهای مذکور شد. دوره موج P، تعداد ضربان، ولتاژ موج‌های TQ و S در گروه ایسکمی نسبت به کنترل کاهش معنی‌دار یافت. گالیک اسید و ورزش به تنهایی موجب بهبود ولتاژها نشده اما ترکیب آن دو موجب نزدیک‌تر شدن معنی‌دار ولتاژها به نرمال شده است. همچنین ایسکمی موجب بالا رفتن معنی‌دار قطعه ST نسبت به کنترل شده است.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه ما نشان دادیم گالیک اسید و ورزش در مقابل عوارض ناشی از ایسکمی در سلول‌های میوکارد اثرات بهبودی‌دهنده بیشتری بر ولتاژ و دوره پارامترهای الکتروکاردیوگرافی نسبت به کاربرد هر یک از آن‌ها به تنهایی داشته است.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی میوکارد، موش بزرگ آزمایشگاهی، ایزوپرنول، الکتروکاردیوگرافی



# Investigating the effects of pretreatment with the combination of exercise and gallic acid on electrocardiographic parameters (ECG) during myocardial ischemia induced by isoproterenol (ISO) in male rats

Najmeh Sadeghi<sup>\*1</sup>, Safar Zarei<sup>2</sup>, Hassanali Abedi<sup>3</sup>, Afsane Ranjbar<sup>3</sup>, Hossein kargar jahromi<sup>4</sup>

1- PhD of physiology, Sirjan school of Medical Sciences, Sirjan, Iran

2- MSc of biology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

3- PhD of physiology, Research center for noncommunicable Diseases, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

4- PhD of histology, Research center for noncommunicable Diseases, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

Najmeh Sadeghi: najmehsa@yahoo.com

**Introduction:** Previous Studies have shown that gallic acid or exercise protects the heart by reinforcing the antioxidant system. The aim of this study was to investigate the pretreatment effects of the combination of gallic acid and exercise on the resistance of the heart on electrocardiogram parameters after ischemic injury.

**Methods and Materials:** Male Wistar rats weighing 250-300 grams were randomly divided into the following groups: intact control, sham ischemia, exercise intact, exercise ischemia, gallic intact, gallic ischemia, exercise+gallic+intact, exercise+gallic+ischemia. Then the animal's ECG was recorded before and after ischemia induction with isoproterenol (80 mg/kg) IP.

**Results:** This study showed that the QRS duration, PR, QT, JT, TpTe, QTc, RR intervals, R and P wave voltages increased due to ischemia compared to the control group and pretreatment with gallic acid (15 mg/kg) alone significantly reduced them. But exercise alone increased and the combination of gallic acid and exercise increased less than exercise alone the mentioned parameters. The duration of P wave, heart rate (HR), the voltage of T, Q and S waves in the ischemia group were significantly reduced compared to the control. Gallic acid and exercise alone did not improve the voltages, but the combination of the approach the voltages significantly to normal. Also, ischemia caused a significant elevation of the ST segment compared to the control

**Conclusion:** In this study, we showed that gallic acid and exercise had more healing effects against complications induced by ischemia in myocardial cells on the voltage and period of electrocardiographic parameters than the use of each of them alone.

**Keywords:** myocardial ischemia, rat, isoproterenol, electrocardiograph



## بررسی تأثیر محدودیت خواب مزمن قبل از ایسکمی میوکارد بر عملکرد و ساختار قلب در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

طناز پارسازادگان<sup>۱</sup> (دکتر)، علیرضا ایمانی<sup>۲\*</sup> (دکتر)، مهدیه فقیهی<sup>۱</sup> (دکتر)، کامران رخششان<sup>۱</sup> (دکتر)  
۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

طناز پارسازادگان: t\_parsazadegan@yahoo.com

### چکیده

هدف: محدودیت خواب (SR) می‌تواند عواقب نامطلوب قلبی عروقی قابل توجهی داشته باشد. SR در صورتی که درمان نشود ممکن است باعث عملکرد ضعیف قلب به دنبال ایسکمی شده و خطر مرگ ناشی از ایسکمی میوکارد (MI) را افزایش دهد. در اینجا ما تأثیر SR مزمن قبل از MI را بر عملکرد و ساختار قلب در مدل موش بزرگ آزمایشگاهی بررسی کردیم. مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار (n=۲۴) به طور تصادفی در ۴ گروه آزمایشی قرار گرفتند: ۱) کنترل، ۲) محدودیت خواب، ۳) ایسکمی میوکارد (MI)، ۴) محدودیت خواب و ایسکمی میوکارد (SR+MI)، حیوانات SR و SR+MI به مدت ۱۴ روز تحت SR مزمن قرار گرفتند. به منظور القای MI، ایزوپروترونول ۱۳۰ mg/kg/day به صورت زیرجلدی در دو روز متوالی تزریق شد. نمونه‌گیری خون یک روز پس از تزریق ایزوپروترونول برای ارزیابی سطح پلاسمایی لاکتات دهیدروژناز (LDH) انجام شد. ۲۸ روز پس از تزریق ایزوپروترونول، از اکوکاردیوگرافی برای تعیین ساختار و عملکرد قلب استفاده شد. رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم و هماتوکسیلین و اتوزین (H&E) به ترتیب برای تشخیص فیبروز و تغییرات بافت میوکارد استفاده شد. یافته‌ها: در مطالعه حاضر، SR قبل از ایسکمی، پارامترهای عملکردی مانند کسر جهشی (EF%) و کسر کوتاه شدگی (%FS) را در مقایسه با گروه MI کاهش می‌دهد (p<۰/۰۵). سطح سرمی LDH در گروه‌های MI و SR+MI نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت. تغییرات تخریبی بطن چپ و فیبروز قلب در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی SR و SR+MI نسبت به گروه کنترل افزایش قابل توجهی داشت. تمامی پارامترهای ذکر شده در حیواناتی که القای SR قبل از MI داشتند، بالاتر بود (p<۰/۰۵). نتیجه‌گیری: داده‌های ما نشان می‌دهد که تجربه SR مزمن قبل از MI منجر به بازسازی نامطلوب بطن چپ و تضعیف عملکرد و ساختار قلبی به دنبال ایسکمی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: محدودیت خواب مزمن، ایسکمی میوکارد، ایزوپروترونول



# Evaluating the effect of chronic sleep restriction before myocardial ischemia on cardiac function and structure in male rats

Tannaz Parsazadegan<sup>1</sup> (PhD), Alireza Imani<sup>\*1</sup> (PhD), Mahdiah Faghihi<sup>1</sup> (PhD), Kamran Rakhshan<sup>1</sup> (PhD)  
1- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tannaz Parsazadegan: t\_parsazadegan@yahoo.com

**Introduction:** Sleep restriction (SR) can have significant adverse cardiovascular consequences. Untreated SR may lead to poor functional outcomes following ischemia and increase the risk for myocardial ischemia (MI) morbidity. Here we investigated the influence of chronic SR before MI on cardiac function and structure in rat models.

**Methods and Materials:** Male Wistar rats (n=24) were randomly assigned to 4 experimental groups: 1) Control; 2) Sleep restriction (SR); 3) Myocardial ischemia (MI); 4) Sleep restriction and myocardial ischemia (SR+MI). SR and SR+MI animals were subjected to a chronic SR paradigm for 14 days. To induce MI, isoproterenol (130mg/kg/day) injected subcutaneously on two consecutive days. Blood sampling was done 1 day after isoproterenol injection for evaluation of the plasma level of Lactate Dehydrogenase (LDH). Echocardiography was used to define cardiac structure and function 28 days after isoproterenol injection. Masson's trichrome staining and hematoxylin and eosin (H&E) were used to detect fibrosis and myocardial histology respectively.

**Results:** In the current study SR before ischemia attenuates functional parameters such as ejection fraction (%EF) and fractional shortening (%FS) in comparison to the MI group ( $p<0.05$ ). Serum levels of LDH significantly increased in MI and SR+MI groups in comparison to control. Destruction changes of left ventricular tissue and cardiac fibrosis in SR and SR+MI rats increased considerably compared to the control group. All of the mentioned parameters had higher levels in animals that had SR induction before MI ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** Our data suggests that the experience of chronic sleep disruption before MI leads to unfavorable left ventricular remodeling and exacerbates poor functional and structural outcomes following ischemia.

**Keywords:** Chronic sleep restriction, Myocardial ischemia, Isoproterenol





## سلول‌های گلیا از طریق برداشت گلوتامات از فضای سیناپسی در تغییرات شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکمپ در مدل صرعی کیندلینگ در موش بزرگ آزمایشگاهی نقش دارند

نرگس حسین مردی (Ph.D)<sup>۱\*</sup>، محدثه گیاهی (M.Sc)<sup>۱</sup>، مهیار جان احمدی (Ph.D)<sup>۱</sup>

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

نرگس حسین مردی: nargeshosseiniardi@gmail.com

### چکیده

هدف: شکل‌پذیری عصبی هم به‌عنوان علت و هم نتیجه صرع مطرح است. بعد از فعالیت تشنجی نه تنها مرگ نورون‌ها به دلیل سمیت سلولی اتفاق می‌افتد، بلکه وقایع سلولی و مولکولی دیگر سبب تغییر ارتباطات سیناپسی می‌شود. غلظت بالای گلوتامات در صرع‌زایی و شکل‌پذیری سیناپسی نقش دارد. سلول‌های گلیا به تشنج و مرگ نورونی با پدیده واکنشی شدن پاسخ می‌دهند که تأثیر بزرگی بر شکل‌پذیری مربوط به صرع‌زایی دارد. ظرفیت آستروسیت واکنشی در هومئوستاز گلوتامات، به‌خصوص از طریق بیان ناقلین گلوتامات ویژه گلیا (GLT-1)، کاهش می‌یابد. در این مطالعه نقش سلول‌های گلیا از طریق برداشت گلوتامات از فضای سیناپسی، در تغییرات شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکمپ ناشی از پنتیلین تترازول بررسی شد. مواد و روش‌ها: به منظور صرعی کردن حیوانات پنتیلین تترازول،  $37/5 \text{ mg/kg/48h}$ ، به صورت داخل صفاقی تزریق شد. پتانسیل میدانی از ناحیه CA1 هیپوکمپ به دنبال تحریک مسیر جانبی شافر در حیواناتی که GLT-1 آن‌ها با تزریق داخل بطن مغزی  $0/5$  میکرولیتر سفتریاکسون  $0/5$  میلی مولار، هر ۲۴ ساعت یکبار ۶۰ دقیقه قبل از هر تزریق PTZ فعال شده است ثبت گردید. یافته‌ها: فعال کردن GLT-1 سبب کاهش معنی‌دار شاخص زوج پالس در فاصله بین‌پالسی ۲۰ میلی ثانیه نسبت به حیوانات کیندل شده گردید ( $P < 0/001$ , Two Way ANOVA). تزریق PTZ سبب تشدید تقویت سیناپسی بلندمدت (LTP) القاء شده با تحریک با فرکانس بالا شد ( $P < 0/05$ , Unpaired t-test). فعال کردن GLT-1 توانست این اثر PTZ را کاهش دهد ( $P < 0/05$ ). نتیجه‌گیری: فعال کردن GLT-1 از متاپلاستیستی القاء شده در مدل صرعی کیندلینگ جلوگیری می‌کند. بر اساس نتایج به دست آمده می‌توان گفت سلول‌های گلیا در تغییرات شکل‌پذیری سیناپسی ناحیه CA1 هیپوکمپ ناشی از القای تشنج، از طریق برداشت گلوتامات از فضای سیناپسی دخیل می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: صرع، کیندلینگ شیمیایی، شکل‌پذیری سیناپسی، سلول‌های گلیا، GLT-1



# Glial cells play a role in changes in hippocampal synaptic plasticity through glutamate uptake from synaptic cleft in a rat kindling model of epilepsy

Narges Hosseinmardi (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Mohadeseh Giahi (M.Sc)<sup>1</sup>, Mahyar Janahmadi (Ph.D)<sup>1</sup>  
1- Department of Physiology, Medical School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Narges Hosseinmardi: nargeshosseinmardi@gmail.com

**Introduction:** The neuroplastic process has been considered both a cause and consequence of epilepsy. After seizure activity not only neuronal death occurs because of excitotoxicity but cellular and molecular events occur that modify synaptic communication. Increased extracellular glutamate levels are both involved in epileptogenesis and synaptic plasticity. Glial cells also respond to seizures and neuronal damage through a process known as “glial reactivity”, which has a strong influence on the plastic changes related to epileptogenesis. Reactive astrocytes have shown a reduced capacity to maintain extracellular glutamate homeostasis, especially through the expression of glial glutamate transporter (GLT-1). In this study, the role of glial glutamate transporter (GLT-1) in changes in synaptic plasticity induced by Pentylentetrazole has been investigated.

**Methods and Materials:** Pentylentetrazol, 37.5 mg/kg/48h, was injected intraperitoneally to make the animals fully kindled. In vivo, field potential was recorded from the CA1 area of the hippocampus following Schaffer collateral stimulation in animals whose glial glutamate transporters were activated by intracerebroventricular injection of 0.5 µl of ceftriaxone (0.5 mM) every 24 hours, 60 minutes before each PTZ injection.

**Results:** The results showed that activating GLT-1 by injection of ceftriaxone before PTZ administration caused a significant decrease in the paired-pulse index in the inter-pulse-interval of 20 milliseconds compared to kindled rats (Two Way ANOVA, Bonferroni test,  $P < 0.001$ ). PTZ injection increased HFS-induced long-term potentiation (LTP, Unpaired t-test,  $P < 0.05$ ). GLT-1 activation could reduce this effect of PTZ (Unpaired t-test,  $P < 0.05$ ).

**Conclusions:** The results showed that GLT-1 activation prevented the metaplasticity induced in the kindling model. It can be concluded that glia is involved in the changes of synaptic plasticity of CA1 neurons due to seizure induction partly through glutamate uptake from the synaptic cleft.

**Keywords:** Epilepsy, Chemical kindling, Synaptic plasticity, Glial cells, GLT-1



## تأثیر انجماد اسپرم بر بیان miRNAs و ارتباط آن‌ها با پارامترهای اسپرمی در مردان اولیگوآستنوتراتوزو اسپرمی

علی ایزدپناه<sup>۱\*</sup>، منیره محمودی<sup>۲</sup>، راحیل جنتی<sup>۳</sup>

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

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۳- دکتری، گروه بیولوژی تولید مثل، مرکز آموزشی، فرهنگی و تحقیقاتی، جهاد دانشگاهی واحد قم، قم، ایران

علی ایزدپناه: aliizadpanah22@gmail.com

### چکیده

هدف: اگر چه انجماد اسپرم یک روش رایج برای حفظ باروری می‌باشد، اما ممکن است با تغییر بیان رونوشت‌های miRNAs بر روند اسپرم‌زایی و ناباروری مردان تأثیر بگذارند. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بیان miRNAs 34c (mir 34C) و miRNAs 15b با پارامترهای اسپرمی در افراد نابارور اولیگوآستنوتراتوزواسپرمی در طی فرایند انجماد اسپرم بود. مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۵ نمونه اسپرم اولیگوآستنوتراتوزواسپرمی از افراد مراجعه‌کننده به مرکز درمان ناباروری قم جمع‌آوری شد. هر نمونه به دو گروه غیرمنجمد (شاهد) و منجمد تقسیم شد. پس از انجماد سریع و نگهداری سه روزه در نیتروژن مایع، نمونه‌ها در آب لوله‌کشی ذوب شدند و به مدت ۲ ساعت در انکوباتور CO<sub>2</sub> انکوبه شدند. با استفاده از معیارهای WHO، پارامترهای اسپرم مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان بیان miRNAها (15b و 34c) با تکنیک Real-time PCR ارزیابی شد. نتایج با روش اندازه‌گیری‌های مکرر ANOVA تجزیه و تحلیل و اختلاف در سطح ( $P < 0.05$ ) معنی‌داری در نظر گرفته شد. یافته‌ها: بیان miRNAs 34c کاهش و miRNAs 15b افزایش معنی‌داری در گروه انجماد نسبت به گروه تازه نشان داد ( $P \leq 0.05$ ). کاهش معنی‌داری در غلظت، تحرک کل و مورفولوژی اسپرم در گروه انجماد در مقایسه با گروه تازه وجود داشت ( $P \leq 0.05$ ). کاهش سطح GPx، SOD و TAC و افزایش سطح MDA و قطعه‌قطعه شدن DNA در طی فرآیند انجماد-ذوب در الیگوآستنوتراتوزواسپرمی مشاهده شد ( $P \leq 0.05$ ). غلظت، تحرک و مورفولوژی اسپرم و همچنین عوامل استرس اکسیداتیو و یکپارچگی DNA با میزان بیان miRNAها (15b و 34c) همبستگی داشت ( $P \leq 0.05$ ). نتیجه‌گیری: مطالعه ما نشان داد که انجماد اسپرم می‌تواند بیان miRNAها که می‌توانند در کیفیت اسپرم دخیل باشند را تغییر دهد. این RNAهای غیرکدکننده ممکن است به‌عنوان نشانگر زیستی باروری برای توسعه استراتژی‌های انجماد-ذوب شناخته شوند.

واژه‌های کلیدی: اسپرم، miRNAها، انجماد



# Effect of sperm cryopreservation on miRNAs expression and their correlation with sperm parameters in oligoasthenoteratozoospermia men

Ali Izadpanah<sup>1\*</sup>, Monireh Mahmoodi<sup>2</sup>, Rahil Jannatifar<sup>3</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

3- Ph.D, Department of Reproductive Biology, Academic Center for Education, Culture and Research, Qom Branch, Qom, Iran

Ali Izadpanah: aliizadpanah22@gmail.com

**Introduction:** Although sperm cryopreservation is a common method to preserve fertility, it may affect spermatogenesis and male infertility by changing the expression of miRNA transcripts. This study aimed to investigate the relationship between the expression of miRNAs 34c (mir 34C) and miRNAs 15b (mir15b) with sperm parameters in infertile oligoasthenoteratozoospermia men during the sperm freezing-thawing process.

**Methods and Materials:** In this experimental study, 25 semen samples in terms of oligoasthenoteratozoospermia parameters were collected from individuals referred to Infertility Treatment Center Qom. Each sample was divided into two, non-frozen (Fresh) and frozen groups. After rapid freezing and three-day storage in liquid nitrogen, samples were thawed in tap water and incubated for 2 hours in a CO<sub>2</sub> incubator. Sperm parameters were evaluated using WHO criteria. The expression level of miRNAs (34c and 15b) was assessed by Real-time PCR technique. The results were analyzed by repeated measures ANOVA and the difference was considered significant at the level ( $p < 0.05$ ).

**Results:** The expression of miRNAs 34c decreased and miRNAs 15b increased significantly in the frozen group compared to the fresh group ( $P \leq 0.05$ ). There was a significant decrease in sperm concentration, total motility, and morphology in the frozen group compared to the fresh group ( $P \leq 0.05$ ). A decrease in the level of GPx, SOD, and TAC and an increase in the level of MDA and DNA fragmentation were observed during the freeze-thaw process in oligoasthenoteratozoospermia. ( $P \leq 0.05$ ). Sperm concentration, motility, and morphology as well as oxidative stress factors and DNA integrity were correlated with the expression level of miRNAs (34c and 15b) ( $P \leq 0.05$ ).

**Conclusion:** Our study suggested that cryopreservation of sperm can change the expression of miRNAs that can be involved in sperm quality. These non-coding RNAs may be considered fertility biomarkers for developing freeze-thaw strategies.

**Keywords:** Sperm, miRNAs, Cryopreservation



## نقش گیرنده Mas در پاسخ‌های همودینامیک کلیوی به تجویز آنژیوتانسین II در رت‌های نر و ماده تحت سمپاتکتومی مزمن کلیه

هاجرالسادات حسینی دستگردی<sup>۱،۲\*</sup> (M.Sc)، علی اصغر پورشانظری<sup>۲</sup> (Ph.D)، مهدی نعمت بخش<sup>۱،۲،۳</sup> (Ph.D)

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

۲- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- موسسه تحقیقات علوم پایه و کاربردی اصفهان MN، اصفهان، ایران

هاجرالسادات حسینی دستگردی: anesthesia.hosseini@gmail.com

### چکیده

هدف: همودینامیک کلیه تحت تأثیر اعصاب سمپاتیک کلیه و سیستم رنین-آنژیوتانسین است. به علاوه، تغییرات همودینامیک کلیه بر وزن کلیه تأثیر می‌گذارد. در مطالعه حاضر تأثیر طولانی‌مدت سمپاتکتومی کلیه بر پاسخ‌های همودینامیک کلیه تحت شرایط پایه و در پاسخ به آنژیوتانسین II در رت‌های نر و ماده با توجه به نقش گیرنده Mas مورد ارزیابی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: ۴۸ رت نر و ماده بیهوش و ضمن نفرکتومی یک‌طرفه، اعصاب سمپاتیک در کلیه دست نخورده قطع و ۴ هفته بعد حیوانات مجدداً بیهوش و کانول گذاری شدند. سپس، بعد از پایداری از لحاظ همودینامیک و تزریق آنتاگونیست گیرنده Mas، پارامترهای همودینامیک و تغییرات وزن کلیه تعیین گردید. یافته‌ها: سمپاتکتومی مزمن کلیه باعث افزایش مقاومت عروق کلیه ( $P < 0.001$ ) و متعاقباً کاهش جریان خون کلیه در رت‌های نر و ماده شد ( $P = 0.001$  و  $P < 0.001$ ). فشار پرفیوژن کلیه نیز پس از سمپاتکتومی در رت‌های نر و ماده افزایش معنی‌دار داشت ( $P < 0.01$  و  $P < 0.05$ )، در حالی که فشار متوسط شریانی تغییر معنی‌داری نداشت. سمپاتکتومی کلیه باعث کاهش بیشتر جریان خون کلیه در پاسخ به تزریق آنژیوتانسین II در تمام گروه‌های آزمایشی شد ( $P < 0.05$ ،  $P = 0.001$  و  $P < 0.01$  در گروه‌های مختلف)، در حالی که بر پاسخ فشار متوسط شریانی به تزریق آنژیوتانسین II تأثیری نداشت. به علاوه، پس از سمپاتکتومی مزمن کلیه افزایش وزن کلیه چپ در رت‌های نفرکتومی، بیشتر از رت‌های بدون سمپاتکتومی بود ( $P < 0.05$ ). نتیجه‌گیری: سمپاتکتومی مزمن کلیه، همودینامیک کلیوی را در شرایط پایه و در پاسخ به آنژیوتانسین II تغییر می‌دهد و هیپرتروفی جبرانی کلیه را در رت‌های نفرکتومی شده افزایش می‌دهد. این تغییرات تحت تأثیر تفاوت‌های جنسیتی و بلوک‌کننده گیرنده Mas قرار نمی‌گیرند.

واژه‌های کلیدی: آنژیوتانسین II، قطع عصب کلیه، جریان خون کلیه



# The role of Mas receptor on renal hemodynamics responses to AngiotensinII administration in chronic renal sympathectomized male and female Rats

Hajaralsadat Hosseini-Dastgerdi<sup>\*1,2</sup> (M.Sc), Ali-Asghar Pourshanzari<sup>2</sup> (Ph.D), Mehdi Nematbakhsh<sup>1,2,3</sup> (Ph.D)

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

2- Department of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Isfahan MN Institute of Basic and Applied Sciences Research, Isfahan, Iran

Hajaralsadat Hosseini-Dastgerdi: anesthesia.hosseini@gmail.com

**Introduction:** Renal hemodynamics is under influence of the renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system. Furthermore, renal hemodynamic changes affect kidney weight. In the current study evaluated the long-term impact of renal sympathectomy on renal hemodynamic responses under basal conditions and in response to angiotensinII in female and male rats, considering the Mas receptor role.

**Methods and Materials:** 48 male and female rats were anesthetized and during unilateral nephrectomy, sympathetic nerves were cut in the intact kidney and 4 weeks later the animals were anesthetized again and cannulated. Then, after hemodynamic stability and Mas receptor antagonist injection, hemodynamic parameters including renal vascular resistance, mean arterial pressure, renal blood flow, and kidney weight changes were determined in chronic sympathectomy rats.

**Results:** Chronic renal sympathectomy increased renal vascular resistance ( $P<0.001$ ) and subsequently decreased renal blood flow in male and female rats ( $P=0.001$ ,  $P<0.001$ ). Renal perfusion pressure also increased after sympathectomy in male and female rats ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), while mean arterial pressure did not change significantly. In response to angiotensinII injection, renal sympathectomy caused a greater decrease in renal blood flow in all experimental groups ( $P<0.05$ ,  $P=0.001$  and  $P<0.01$  in different groups), while it did not affect the mean arterial pressure response. In addition, after chronic sympathectomy of the contralateral kidney, the increase in left kidney weight in right nephrectomy rats was greater than the rats without sympathectomy ( $P<0.05$ ).

**Conclusions:** Chronic renal sympathectomy changes renal hemodynamics in baseline conditions and in response to angiotensinII. Moreover, chronic sympathectomy increases compensatory hypertrophy of the kidney in nephrectomized rats. These changes are unaffected by gender differences and Mas receptor blocker.

**Keywords:** AngiotensinII, Renal Denervation, Renal Blood Flow



## اثر عصاره الکلی میوه فیجوآ در ترمیم زخم تمام ضخامت دیابتی در موش بزرگ آزمایشگاهی

رضا عطائی دیسفانی<sup>۱</sup> (دانشجوی پزشکی)، امیر رضا رفوفی<sup>۲</sup> (دکتری علوم تشریح)، داود نصیری<sup>۳</sup> (دکتری علوم تشریح)

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

۲- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

۳- دانشکده پیراپزشکی آمل، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

رضا عطائی دیسفانی: reza.ataee2018@yahoo.com

### چکیده

هدف: از مهم‌ترین عوارض حاصل از دیابت، اختلال در ترمیم زخم‌های دیابتی است. با توجه به گزارشات متعدد از اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی میوه فیجوآ و تاثیرش در ترمیم زخم حاد پوستی، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر عصاره الکلی میوه فیجوآ در ترمیم زخم تمام ضخامت دیابتی در موش بزرگ آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۳۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر، ۳۰ روز پس از القاء دیابت به صورت تصادفی به ۲ گروه ۱۵ عددی تقسیم شدند. ۱۵ سر موش دیگر بدون دیابت در نظر گرفته شدند. گروه‌ها شامل زخم نرمال (کنترل سالم)، زخم دیابتی (کنترل دیابتی) و زخم دیابتی تیمار شده با عصاره ۵ درصد میوه فیجوآ (تیمار) بودند. نمونه‌گیری در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از ایجاد زخم انجام شد. ارزیابی‌ها شامل درصد بسته شدن زخم، بررسی بافت‌شناسی (تراکم کلاژن) و استریولوژیکی (حجم بافت و تعداد سلول‌ها)، بیان ژن‌های مؤثر در ترمیم، بازسازی و آنژیوژنز ( $VEGF$ ,  $bFGF$ ,  $TGF-\beta$ ) و ژن‌های التهابی ( $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$ ) با روش qRT-PCR می‌باشد.

یافته‌ها: سرعت بسته شدن زخم، حجم اپی‌درم و درم جدید، تعداد کل سلول‌های فیبروبلاست و رسوب کلاژن در گروه تیمار افزایشی معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل دیابتی داشت. در خصوص بیان ژن‌های ( $VEGF$ ,  $bFGF$ ,  $TGF-\beta$ ) افزایشی معنی‌دار در گروه تیمار نسبت به گروه کنترل دیابتی مشاهده شد. در خصوص التهاب، کاهش معنی‌دار در بیان ژن‌های التهابی ( $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$ ) و تعداد ماست‌سل‌ها در گروه تیمار نسبت به گروه کنترل دیابتی مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: عصاره ۵ درصد میوه فیجوآ با اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی، تأثیر بیشتری در روند بهبودی زخم دیابتی و مژمن داشته است.

واژه‌های کلیدی: دیابت قندی، زخم حاد، ترمیم زخم، فیجوآ



## Evaluation of alcoholic extract of Feijoa fruit in full-thickness diabetic wound healing in rats

Reza Ataee Disfani<sup>\*1</sup> (M.D Student), Amir Reza Raoofi<sup>2</sup> (PhD), Davood Nasiry<sup>3</sup> (PhD)

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

2- Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

3- Amol Faculty of Paramedicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Reza Ataee Disfani: reza.ataee2018@yahoo.com

**Introduction:** One of the most common complications of diabetes is the disorder in healing diabetic wounds. Feijoa Fruit has anti-inflammatory and antioxidant effects in repairing acute skin wounds. The present study was performed to investigate the effect of alcoholic extract of Feijoa Fruit on wound healing in diabetic male rats.

**Methods and Materials:** This experimental study was carried out in 45 male rats. Thirty rats were randomly divided into two groups (n=15), 30 days after induction of diabetes, and the rest were considered non-diabetic. The groups included normal wounds, diabetic wounds, and diabetic wound groups treated with 5% Feijoa Fruit extract. Sampling was performed on days 7, 14, and 21 after wounding. Assessments included wound closure rate, histological (collagen density) and stereological (tissue volume and number of cells) examinations, expression of genes involved in repair, regeneration, and angiogenesis (TGF- $\beta$ , bFGF, VEGF), and inflammatory genes (TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ) using qRT-PCR.

**Results:** Wound closure rate, new epidermis and dermis volume, total fibroblast cells, and collagen deposition significantly increased in the treated group compared with the diabetic control group. The gene expression was significantly higher in the treatment group than in the diabetic control group. Findings showed a significant decrease in the expression of inflammatory genes and the number of mast cells in the treatment group compared with the diabetic control group.

**Conclusion:** The 5% extract of Feijoa Fruit, with anti-inflammatory and antioxidant effects, showed greater effects on the healing process of diabetic and chronic wounds.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Acute wound, Wound healing, Feijoa





## ارزیابی استریولوژیکی و مولکولی پُماد عصاره برگ گردو (*Juglans regia*) بر ترمیم زخم تمام ضخامت پوستی در موش بزرگ آزمایشگاهی

رضا عطائی دیسفانی<sup>۱</sup> (دانشجوی پزشکی)، داود نصیری<sup>۲</sup> (دکتری علوم تشریح)، امیر رضا رثوفی<sup>۳</sup> (دکتری علوم تشریح)

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

۲- دانشکده پیراپزشکی آمل، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

Reza.Ataee2018@yahoo.com : رضا عطائی دیسفانی

### چکیده

هدف: داروهای مؤثر به خصوص محصولات گیاهی در سال اخیر مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر ترمیم زخم پماد عصاره برگ گردو، به عنوان ترکیبی با توان آنتی‌اکسیدانی بالا، در ترمیم زخم تمام ضخامت پوستی در موش بزرگ آزمایشگاهی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر ۵۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر به صورت تصادفی به ۵ گروه بدون درمان (کنترل)، تیمار شده با وازلین، تیمار شده با پماد ۲ درصد عصاره برگ گردو، تیمار شده با پماد ۵ درصد عصاره برگ گردو و تیمار شده با پماد Madecassol تقسیم شدند. زخم‌های پوستی تمام ضخامت در تمامی گروه‌ها وجود داشت. درصد بسته شدن زخم، تراکم کلاژن، حجم بافت، تعیین تعداد سلول‌ها، میزان بیان ژن‌های تکثیری و التهابی و هم‌چنین تکثیر سلولی در همه گروه‌ها بررسی شد.

یافته‌ها: افزایش معنی‌دار در سرعت ترمیم، ضخامت اپیدرم و درم، تراکم کل سلول‌های پایه فیبروبلاست و اپیدرم، تراکم کلاژن، تکثیر سلولی و نیز بیان ژن تکثیری  $TGF-\beta$  در گروه‌های تحت درمان با عصاره به خصوص گروه پماد ۵٪ در مقایسه با گروه‌های کنترل و وازلین مشاهده گردید. علاوه بر این کاهش معنی‌داری در میزان بیان ژن‌های التهابی ( $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$ ) در گروه‌های دریافت کننده عصاره به خصوص گروه پماد ۵٪ نسبت به گروه‌های کنترل و وازلین مشاهده گردید. نتیجه‌گیری: عصاره برگ گردو به خصوص در غلظت ۵٪ تأثیر بیشتری در روند بهبودی زخم حاد نسبت به سایر گروه‌های مورد بررسی در این مطالعه داشته است.

واژه‌های کلیدی: زخم حاد، ترمیم زخم، برگ گردو



## Stereological and molecular studies on the effects of *Juglans regia* extract on full-thickness wound healing in rats

Reza Ataee Disfani<sup>1\*</sup> (Medical Student), Davod Nasiry<sup>2</sup> (PhD), Amir Reza Raoofi<sup>3</sup> (PhD)

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

2- Assistant Professor, Amol Faculty of Paramedicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- Assistant Professor, faculty of medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Reza Ataee Disfani: Reza.Ataee2018@yahoo.com

**Introduction:** Effective medicines, especially herbal products, have received a lot of interest in recent years. The purpose of this study was to investigate the wound-healing effect of *Juglans regia* extract ointment which has high antioxidant power in the healing of full-thickness skin wounds in rats.

**Methods and Materials:** In this experimental study, 50 male rats were randomly divided into 5 groups, including control, Vaseline, *Juglans regia* 2% ointment, *Juglans regia* 5% ointment, and Madecassol ointment. There were full-thickness skin wounds in all groups. The percentage of wound closure, collagen density, tissue volume, number of cells, expression of proliferative and inflammatory genes, and cell proliferation were investigated in all groups.

**Results:** The wound closure rate, epidermis, and dermis thickness, the total density of fibroblast and epidermal basal cells, collagen deposition, cell proliferation, and expression of the TGF- $\beta$  gene significantly increased in the extract-treated groups, especially in the group treated with *Juglans regia* 5% ointment compared with the control group and Vaseline group. Furthermore, a significant decrease was seen in the expression of inflammatory genes (TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ) in the extract-treated groups, especially in *Juglans regia* 5% ointment group compared with the control group and Vaseline group.

**Conclusion:** The extract of *Juglans regia*, especially at 5%, had a greater effect on the healing process of acute wounds than other groups examined in this study.

**Keywords:** Acute wound, Wound healing, *Juglans regia*, Corresponding Author: Reza Ataee Disfani



## کور کومین با کاهش سیتوکین‌های التهابی هیپوکامپ در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دریافت‌کننده لیپوپلی‌ساکارید، اختلالات حافظه و اختلالات تقویت طولانی مدت را کاهش می‌دهد

صادق مرادی وستگانی (کارشناسی ارشد)<sup>۱،۴\*</sup>، سید اسماعیل خوشنام (دکتری)<sup>۱،۲</sup>، زینب بهداروند مرغا (کارشناسی ارشد)<sup>۱،۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

صادق مرادی وستگانی: smv6020@yahoo.com

### چکیده

هدف: التهاب عصبی یک رویداد پاتولوژیک کلیدی است که فرآیند تخریب نورونی را تحریک می‌کند و منجر به اختلالات عصبی می‌شود. کور کومین اخیراً به دلیل خواص ضدالتهابی آن مورد توجه فزاینده‌ای قرار گرفته است. بنابراین، ما اثرات محافظتی کور کومین را بر اختلالات حافظه ناشی از لیپوپلی‌ساکارید، کاهش تقویت طولانی مدت (LTP)، سیتوکین‌های التهابی هیپوکامپ و آسیب نورون‌ها در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه به شرح زیر تقسیم شدند: (۱) کنترل؛ (۲) لیپوپلی‌ساکارید؛ (۳) کور کومین؛ و (۴) لیپوپلی‌ساکارید/کور کومین. به‌دنبال پیش‌درمانی کور کومین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، از طریق گاواژ، ۱۴ روز متوالی)، حیوانات یک تک‌دوز لیپوپلی‌ساکارید (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) یا سالین دریافت کردند. بیست و چهار ساعت پس از تجویز لیپوپلی‌ساکارید/یا سالین، آزمون حافظه اجتنابی غیرفعال، ثبت LTP هیپوکامپ، سیتوکین‌های التهابی ( $TNF\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ) و آسیب نورونی در بافت هیپوکامپ موش‌ها بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج ما نشان داد که پیش‌درمانی با کور کومین در موش‌های دریافت‌کننده لیپوپلی‌ساکارید، اختلال حافظه را کاهش می‌دهد، که با افزایش قابل توجهی در پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی (fEPSP) و دامنه اسپایک‌های دسته‌جمعی (PS) همراه بود. از این رو، پیش‌درمانی با کور کومین در موش‌های تحت درمان با لیپوپلی‌ساکارید باعث کاهش  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  و همچنین کاهش مرگ نورون‌ها در بافت هیپوکامپ شد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه شواهدی ارائه می‌دهد که پیش‌درمانی با کور کومین، اختلال حافظه و کاهش LTP ناشی از لیپوپلی‌ساکارید را بهبود می‌بخشد، که ممکن است تا حدی با کاهش سیتوکین‌های التهابی و کاهش مرگ نورون‌ها در بافت هیپوکامپ مرتبط باشد.

واژه‌های کلیدی: کور کومین، لیپوپلی‌ساکارید، حافظه اجتنابی غیرفعال، التهاب، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Curcumin attenuates memory impairments and long-term potentiation deficits by damping hippocampal inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-challenged rats

Sadegh Moradi Vestegani (M.Sc)<sup>\*1,2</sup>, Seyed Esmail Khoshnam (Ph.D)<sup>1,2</sup>, Zeinab Behdarvand-Margha (M.Sc)<sup>1,2</sup>

1- Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Physiology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Sadegh Moradi Vestegani: smv6020@yahoo.com

**Introduction:** Neuroinflammation is a key pathological event triggering neurodegenerative processes, resulting in neurologic sequelae. Curcumin (cur) has recently received increasing attention due to its anti-inflammatory properties. Therefore, we investigated the protective effects of curcumin on lipopolysaccharide (LPS)-induced memory impairments, long-term potentiation (LTP) deficits, hippocampal inflammatory cytokines, and neuronal loss in male rats.

**Methods and Materials:** Rats were randomly divided into four groups as follows: (1) Vehicle; (2) cur; (3) LPS; and (4) cur/LPS. Following curcumin pretreatment (50 mg/kg, per oral via gavage, 14 consecutive days), animals received a single dose of LPS (1 mg/kg, intraperitoneally) or saline. Twenty-four hours after LPS/or saline administration, passive avoidance test (PAT), hippocampal LTP, inflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), and neuronal loss were assessed in the hippocampal tissue of rats.

**Results:** Our results indicated that pretreatment with curcumin in LPS-challenged rats attenuates memory impairment in PAT, which was accompanied by a significant increase in the field excitatory post-synaptic potential (fEPSP) slope and population spike (PS) amplitude. Hence, pretreatment with curcumin in LPS-treated rats decreased hippocampal concentration of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), as well as reduced neuronal loss in the hippocampal tissue.

**Conclusion:** This study provides evidence that pretreatment with curcumin attenuates LPS-induced memory impairment and LTP deficiency, which may be partly related to the amelioration of inflammatory cytokines and neuronal loss in the hippocampal tissue.

**Keywords:** Curcumin, Lipopolysaccharide, Passive avoidance memory, Inflammation, Rat



## بررسی اثر دانه کتان بر هیستوپاتولوژی کبد، وزن و فاکتورهای خونی ماهی قزل آلاهی رنگین کمان

محمد علی نادری<sup>۱</sup>، الهام مقتدایی خوراسگانی<sup>۲</sup>، حسین جلیلی<sup>۳\*</sup>

۱- دکتری دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی شهرکرد، ایران

۲- دانشیار بخش پاتوبیولوژی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی شهرکرد، ایران

۳- دانشجوی دکتری دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

حسین جلیلی: jalilihosseini77@gmail.com

### چکیده

هدف: در این مطالعه اثرات عصاره دانه کتان بر رشد، فاکتورهای خونی، سرمی و کبدی ماهی قزل آلاهی رنگین کمان مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش ۱۲۰ قطعه به ۳ گروه (شاهد و گروه‌های دریافت کننده عصار با غلظت ۰/۵ و ۱ درصد در هر کیلوگرم جیره غذایی) تقسیم و به مدت ۲ هفته مورد تغذیه قرار گرفتند. در پایان دوره پس از بیهوشی از ساقه دمی آن‌ها خون‌گیری به عمل آمد و وزن و طول ماهی‌ها اندازه‌گیری شدند. بافت کبد نیز جهت بررسی هیستوپاتولوژیک در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. یافته‌ها: نتایج نشان داد هماتوکریت و میزان آنزیم AST در گروه دریافت کننده ۱ درصد عصاره، رو به افزایش است، از نظر هیستوپاتولوژیک نیز کبد دچار واکوئوله شدن و نکروز گردید، به نحوی که در برخی سیاهرگ‌های مرکزی نیز قابل مشاهده بود. همین عوارض در غلظت‌های بالاتر با شدت بیشتری دیده شد. نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره دانه کتان نقش مؤثری در ارتقای سیستم ایمنی یا رشد ماهی قزل آلاهی رنگین کمان ندارد.

واژه‌های کلیدی: ماهی، دانه کتان، کبد، بررسی هیستوپاتولوژیک



## Investigating the effect of flaxseed on liver histopathology, weight, and blood factors of rainbow trout

Mohammad Ali Naderi<sup>1</sup>, Elham Moghtadaei Khorasgani<sup>2</sup>, Hossein Jalili<sup>\*3</sup>

1- Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahre kord, Iran

2- Associate Professor, Pathobiology Department, Shahre kord Branch, Islamic Azad University, shahre kord, Iran

3- Vet Student, shahre kord Branch, Islamic Azad University, Shahre kord, Iran

Hossein Jalili: jalilhossein77@gmail.com

**Introduction:** In this study, the effects of flaxseed extract on growth performance, blood, serum, and liver parameters of rainbow trout were investigated.

**Methods and Materials:** In this research, 120 pieces were divided into 3 groups (control and groups receiving Assar with a concentration of 0.5 and 1% per kilogram of diet) and were fed for 2 weeks. At the end of the period, after anesthesia, blood was taken from their tail, and the weight and length of the fish were measured. The liver tissue was placed in 10% formalin for histopathological examination.

**Results:** It showed that hematocrit and AST enzyme levels are increasing in the group receiving 1% extract, histopathologically, the liver became vacuolated and became necrotic in a way that was also visible in some central veins. The same side effects were more severe in higher concentrations.

**Conclusion:** The results showed that flaxseed extract did not play an important role in enhancing the immune system or growth of rainbow trout.

**Keywords:** Fish, Flaxseed, Liver, Histopathological examination



## بررسی خواص ضد افسردگی، ضد اضطراب و آنتی‌اکسیدانی آکوبین بر استرس انزوای اجتماعی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

زینب بهداروند مرغا (کارشناسی ارشد)<sup>۱،۲\*</sup>، صادق مرادی وستگانی (کارشناسی ارشد)<sup>۱،۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

زینب بهداروند مرغا: z.behdad1110@gmail.com

### چکیده

هدف: شواهد روزافزون نشان می‌دهد که انزوای اجتماعی ممکن است از طریق استرس اکسیداتیو به پاتوفیزیولوژی اضطراب و افسردگی کمک کند. آکوبین دارای برخی خواص بیولوژیکی از جمله اثرات آنتی‌اکسیدانی است. در اینجا، ما خواص ضد اضطراب و ضد افسردگی آکوبین را در مدل انزوای اجتماعی موش‌ها و نقش بالقوه اثرات آنتی‌اکسیدانی آن را بررسی کردیم. مواد و روش‌ها: موش‌ها به مدت چهار هفته جدا شدند و سپس آکوبین (۲/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) یا نرمال سالین یک بار در روز به مدت ۷ روز متوالی داده شد. تست‌های رفتاری ۲۴ ساعت پس از درمان از طریق تست شنای اجباری (FST)، ماز به علاوه مرتفع (EPM) و تست میدان باز (OFT) انجام شد. علاوه بر این، سطح سرمی سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) و مالون دی‌آلدئید (MDA) در هیپوکامپ اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: نتایج ما نشان داد که انزوای اجتماعی باعث افزایش زمان بی‌حرکتی در FST و افزایش رفتار شبه‌اضطرابی در EPM و OFT شد، بدون این‌که بر فعالیت حرکتی در OFT تأثیر بگذارد. درمان با آکوبین تغییرات در FST، EPM و OFT ناشی از انزوای اجتماعی را معکوس کرد. علاوه بر این، درمان با آکوبین به‌طور قابل توجهی باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های SOD و GPx و هم‌چنین کاهش قابل توجه غلظت MDA در بافت مغز موش‌های بزرگ آزمایشگاهی در معرض استرس انزوای اجتماعی شد. نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان داد که آکوبین ممکن است به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی خود یک عامل درمانی مؤثر برای رفتارهای شبه‌اضطرابی و افسردگی ناشی از انزوای اجتماعی باشد.

واژه‌های کلیدی: آکوبین، انزوای اجتماعی، اضطراب، افسردگی، استرس اکسیداتیو



## Evaluating the anti-depressant, anti-anxiolytic, and antioxidant properties of Aucubin on social isolation stress of male rats

Zeinab Behdarvand-Margha (M.Sc)<sup>\*1,2</sup>, Sadegh Moradi Vestegani (M.Sc)<sup>1,2</sup>

1- Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Physiology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Zeinab Behdarvand-Margha: z.behdad1110@gmail.com

**Introduction:** Increasing evidence shows that social isolation may contribute to the pathophysiology of anxiety and depression through oxidative stress. Aucubin has a number of biological actions including anti-oxidative effects. Here, we examined the anxiolytic and antidepressant-like properties of Aucubin in a socially isolated model of rats, and the potential involvement of its antioxidant effects.

**Methods and Materials:** Rats were isolated for four weeks and then Aucubin (2.5 mg/kg) or normal saline was given once daily for 7 consecutive days. Behavioral tests were performed 24 h after treatment via forced swimming test (FST), elevated plus maze (EPM), and open field test (OFT). In addition, Serum levels of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), and malondialdehyde (MDA) were measured in the hippocampus.

**Results:** The results showed that social isolation increased the immobility time in FST and increased anxiety-like behavior in EPM and OFT ( $P < 0.05$ ), without affecting spontaneous locomotor activity in the OFT ( $P > 0.05$ ). Treatment with Aucubin reversed alterations in the FST, EPM, and OFT induced by social isolation. Moreover, treatment with Aucubin significantly increased SOD and GPX enzyme activity, as well as significantly decreased MDA concentration in brain tissue of rats exposed to social isolation stress ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our results indicate that Aucubin may be an effective therapeutic agent for social isolation-induced anxiety-like and depressive-like behavior, due to its antioxidant properties.

**Keywords:** Aucubin, Social isolation, Anxiety, Depression, Oxidative stress





## مهار متیلاسیون H3K9 می تواند بیان پروتئین های مرتبط با حافظه را حفظ کرده و از اختلال شناختی ناشی از دمانس عروقی پیش گیری کند

فردین صحتی<sup>۱</sup> (PhD)، قربانگل اصحابی<sup>۱\*</sup> (استادیار)، مینا رنجبران<sup>۱</sup> (استادیار)، فاطمه نبوی زاده<sup>۱</sup> (استاد)، سید مرتضی کریمیان<sup>۱</sup> (استاد)، الهام زاهدی<sup>۱</sup> (دانشجوی دکتری)

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

فردین صحتی: sehaty-f@razi.tums.ac.ir

### چکیده

هدف: دمانس عروقی (VD) در نتیجه انسداد، پارگی عروق و نهایتاً ایسکمی مغزی به وقوع پیوسته و منجر به کاهش پیش رونده قوای شناختی می گردد. متیلاسیون لایزین ۹ در هیستون شماره ۳ (H3K9me2) در طول دمانس عروقی افزایش یافته و بیان ژن های نوروپروتکتیو را مهار می کند.

مواد و روش ها: شریان های کاروتید در موش های بزرگ آزمایشگاهی نر به منظور ایجاد مدل VD بسته شد و درمان با BIX01294 (مهارگر H3K9me2) به مدت یک ماه ادامه یافت (۲۲/۵ μm). میزان بیان پروتئین های P-CREB, cfos, brain derived neurotrophic factor (BDNF), H3K9me2, B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), Bcl-2-associated X protein (Bax) تست های رفتاری، رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین (H&E)، کنگورد و تانل نیز به انجام رسید. به علاوه، تست های فلوسایتومتری و MTT در شرایط اینویترو انجام شد.

یافته ها: درمان با BIX01294 بیان پروتئین های P-CREB (P < 0.05), cfos (P < 0.01), BDNF (P < 0.01) را در ناحیه هیپوکمپ گروه درمان نسبت به گروه کنترل بهبود بخشیده و نسبت Bax/Bcl2 را کاهش داد (P < 0.05). تزریق داروی BIX01294 سطح آپوپتوز را کاهش داده (P < 0.05) و تعداد سلول های زنده را در گروه درمان نسبت به گروه کنترل افزایش داد (P < 0.01)، اما تأثیر معنی داری بر تجمع آمیلوئید بتا نداشت. اختلال شناختی و رفتار شبه اضطرابی در گروه درمان نسبت به گروه کنترل به شکل معنی داری کاهش یافت (P < 0.05). درمان با BIX01294 هم چنین عملکرد حافظه ی فضایی و حافظه اجتنابی را در مقایسه با گروه کنترل به شکل قابل توجهی بهبود بخشید (P < 0.01 و P < 0.05 به ترتیب). اثر ضد آپوپتوزی BIX01294 در تست فلوسایتومتری هم تایید شد و نهایتاً تست MTT نشان از افزایش معنی دار میزان زندهمانی نورونی در گروه درمان نسبت به گروه کنترل داشت (P < 0.001).

نتیجه گیری: به طور خلاصه، استفاده ی طولانی مدت از BIX01294 می تواند مانع از آسیب پیش رونده ی نورونی پس از ایسکمی مغزی شده و با افزایش بیان عوامل نوروتروفیک و کاهش سطح آپوپتوز، خطر VD را کاهش دهد.

واژه های کلیدی: دمانس عروقی، ایسکمی، متیلاسیون هیستونی، H3K9



## Inhibiting the H3K9 methylation can preserve the expression of the memory-related protein and ameliorate neurological deficits in vascular dementia

Fardin Sehati<sup>1\*</sup> (Ph.D candidate), Ghorbangol Ashabi<sup>1</sup> (Associate Professor), Mina Ranjbaran<sup>1</sup> (Associate Professor), Fatemeh Nabavizadeh<sup>1</sup> (Professor), Seyed Morteza Karimian<sup>1</sup> (Professor), Elham Zahedi<sup>1</sup> (PhD candidate)  
1- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Fardin Sehati: sehaty-f@razi.tums.ac.ir

**Introduction:** Dementia develops as a result of multiple factors including cerebrovascular disease which is called vascular dementia (VD). Histone 3 lysine 9 dimethylation (H3K9me2) broadly increases during VD and inhibits neuroprotective gene expression.

**Methods and Materials:** Common carotid artery occlusion was employed in order to VD induction in male Wistar rats and followed by BIX01294 (H3K9me2 inhibitor) treatment (22.5  $\mu$ m) intraperitoneally for one month. P-CREB, cfos, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), H3K9me2, B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), and Bcl-2-associated X protein (Bax) were detected at the end of the experimental period. Behavioral tests, hematoxylin and eosin (H&E), Congo red, and TUNEL staining were carried out after treatment. Additionally, Flow cytometry and MTT test were performed in an invitro condition.

**Results:** Treatment with BIX01294 restored the expression of P-CREB ( $P < 0.05$ ), cfos ( $P < 0.01$ ), BDNF ( $P < 0.01$ ) and lowered the Bax/Bcl2 ratio ( $P < 0.05$ ) by suppressing the H3K9me2 ( $P < 0.001$ ) in the hippocampus of treatment group when compared to the VD group. BIX01294 injection reduced the apoptosis level in TUNEL staining ( $P < 0.05$ ) and raised neural cell count in H&E staining ( $P < 0.01$ ); however, it couldn't affect amyloid beta accumulation. Furthermore, neurological deficit and anxiety-related behavior significantly reduced in the treatment group against the VD group ( $P < 0.05$  for both). BIX01294 consumption also improved spatial and passive avoidance memory ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$  respectively) against the VD group. The anti-apoptotic impact of BIX01294 was validated by flow cytometry, and finally, the treatment group's cell viability considerably increased as compared to the VD group in the MTT assay ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** In summary, long-term treatment with BIX01294 can prevent the progression of neuronal loss after ischemia and reduce the risk of VD by raising the expression of neurotrophic factors and reducing the apoptosis level.

**Keywords:** Vascular dementia, Ischemia, Histone methylation, H3K9



## مهار G9a/GLP دارای اثرات نوروپروتکتیو و ضد آپوپتوزی در کورتکس پری فرونتال موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به دمانس عروقی می‌باشد

فردین صحتی<sup>۱\*</sup> (دانشجوی دکتری)، قربانگل اصحابی<sup>۱</sup> (دانشیار)، مینا رنجبران<sup>۱</sup> (دانشیار)، فاطمه نبوی‌زاده<sup>۱</sup> (استاد)، سید مرتضی کریمیان<sup>۱</sup> (استاد)، الهام زاهدی<sup>۱</sup> (دانشجوی دکتری)  
۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

فردین صحتی: sehaty-f@razi.tums.ac.ir

### چکیده

هدف: دمانس عروقی (VD) دومین عامل اختلال شناختی در جهان است که منجر به کاهش پیش‌رونده توانایی تفکر و یادآوری در بیمار می‌گردد. مطالعات نشان داده‌اند آنزیم G9a/GLP با افزایش دی‌متیلاسیون لیزین ۹ در هیستون ۳ (H3K9me2) نقش کلیدی در VD ایفا می‌کند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه اثر مهارکننده G9a/GLP (BIX01294) بر VD با استفاده از مدل انسداد دائمی شریان‌های کاروتید مشترک مورد بررسی قرار گرفت. BIX01294 (22.5µm) به صورت داخل صفاقی سه بار در هفته و به مدت یک ماه تجویز شد. تست‌های رفتاری، تست آبی ایوانس و محتوای آب مغزی تعیین شده و سطح فاکتورهای نوروتروفیک، پلاستیسیته نورونی و آپوپتوز با استفاده از تکنیک وسترن بلات در ناحیه پری فرونتال مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تزریق BIX01294 شاخص تشخیص شیء جدید و زمان سپری شده در بازوی بسته در ماز به علاوه مرتفع را در گروه درمان نسبت به گروه VD بهبود بخشید (به ترتیب  $P < 0.001$  و  $P < 0.05$ ). استفاده از BIX01294 باعث افزایش مقاومت سد خونی مغزی ( $P < 0.05$ ) و متعاقباً کاهش محتوای آب مغزی در مقایسه با گروه VD شد ( $P < 0.05$  برای هر دو). همچنین میزان بیان پروتئین cfos، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و p-CREB در گروه درمان نسبت به گروه VD به شکل معنی‌داری افزایش یافت (به ترتیب  $P < 0.05$ ،  $P < 0.01$  و  $P < 0.05$ ). از سوی دیگر، نسبت Bax/Bcl2 به طور قابل توجهی در گروه درمان نسبت به گروه VD کاهش یافت ( $P < 0.0001$ ). نهایتاً میزان دی‌متیلاسیون H3K9 در گروه VD افزایش یافت، در حالی که تزریق BIX01294 سطح آن را در گروه درمان به طور قابل توجهی به حد نرمال کاهش داد ( $P < 0.01$ ).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد سرکوب کمپلکس آنزیمی G9a/GLP توسط BIX01294 از طریق کاهش اِدم مغزی و سطح آپوپتوز از آسیب نورونی متعاقب ایسکمی مغزی جلوگیری کرده و می‌تواند یک هدف جدید برای کنترل VD باشد.

واژه‌های کلیدی: G9a/GLP، دمانس عروقی، ایسکمی مغزی، اختلال شناختی، H3K9



## G9a/GLP inhibition exhibits neuroprotective and anti-apoptotic effects in the prefrontal cortex of rats with vascular dementia

Fardin Sehaty<sup>1</sup> \* (Ph.D candidate), Ghorbangol Ashabi (Associate Professor), Mina Ranjbaran (Associate Professor), Fatemeh Nabavizadeh (Professor), Seyed Morteza Karimian (Professor), Elham Zahedi (Ph.D candidate)  
1- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Fardin Sehaty: sehaty-f@razi.tums.ac.ir

**Introduction:** Vascular dementia (VD) is the second cause of cognitive impairment worldwide and causes a long-term and often gradual decrease in the ability to think and remember that is severe enough to affect daily functioning. Studies have shown that the G9a/GLP enzyme plays a key role in vascular dementia by increasing histone 3 lysine 9 dimethylation (H3K9me2).

**Methods and Materials:** We explored the effect of a G9a/GLP inhibitor (BIX01294) on VD using a model of permanent common carotid artery occlusion. Two common carotid arteries were occluded, and then BIX01294 (22.5µm) was intraperitoneally administered three times per week for one month. Behavioral tests, Evans blue, and brain water content were determined, and the prefrontal level of neurotrophic, neuronal plasticity, and apoptotic factors was examined using Western blot analysis.

**Results:** BIX01294 improved the novel object recognition index ( $P<0.001$ ) and time spent in the closed arm of the elevated plus maze ( $P<0.05$ ) in the treatment group compared with the VD group. Using BIX01294 enhanced blood-brain barrier stability ( $P<0.05$ ) and subsequently reduced brain edema in comparison to the VD group ( $P<0.05$  for both). Expression of cfos ( $P<0.05$ ), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ( $P<0.01$ ), and p-CREB ( $P<0.05$ ) significantly increased in the treatment group compared to the VD group. On the other hand, the Bax/Bcl2 ratio considerably decreased in the treatment group ( $P<0.0001$ ). H3K9me2 was raised in the VD group, while BIX01294 injection significantly reduced its level in the treatment group ( $P<0.01$ ).

**Conclusion:** As a result, G9a/GLP is now known to be a new target for VD. Our research shows that BIX01294's suppression of the G9a/GLP complex produces notable neuroprotective benefits in VD rats.

**Keywords:** G9a/GLP, vascular dementia, cerebral ischemia, cognitive impairment, H3K9



## رابطه بین وزن مولکولی و فعالیت زیستی در هتروگلیکانهای فوکوئیدان، آلزینات، آرایینوگالاکتان و گلوکوالاکتو آرایینان

سعید خواجهی\* (Ph.D)، مهدی طبرسا<sup>۱</sup> (Ph.D)، حسن احمدی گاولیقی<sup>۲</sup> (Ph.D)، مسعود رضایی<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱- گروه فرآوری آرایینان، دانشکده علوم دریایی، دانشگاه تربیت مدرس، نور، ایران

۲- گروه علوم و مهندسی صنایع غذایی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

سعید خواجهی: khajavisaeed@gmail.com

### چکیده

هدف: هتروگلیکانها به دلیل پیچیدگی ساختار شیمیایی و ناهمگنی وزن مولکولی دارای ویژگی‌های زیستی متنوعی بوده که می‌توانند از طریق روش‌های مهندسی و اعمال اصلاحات ساختاری بهبود یابند. هدف از مطالعه حاضر، ارزیابی ویژگی‌های ضد اکسایشی و ضد دیابتی هتروگلیکان‌های با منشأ دریایی و خشکی و بررسی رابطه وزن مولکولی با فعالیت زیستی می‌باشد. مواد و روش‌ها: چهار هتروگلیکان با پراکندگی و میانگین متفاوت وزن مولکولی شامل فوکوئیدان و آلزینات جلبک قهوه‌ای پادینا (*Padina pavonica*) و آرایینوگالاکتان دانه خاکشیر (*Descurainia sophia*) و گلوکوالاکتو آرایینان (*Foeniculum vulgare*) رازیانه در سه سطح، در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵، ۱۰ و ۲۰ دقیقه توسط اسید هیدروکلریک ۰/۰۵ نرمال تحت هیدرولیز قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین وزن مولکولی در فوکوئیدان ۲۰۵۹/۵-۳۷۸۱/۸، آلزینات ۱۷۷۴/۴-۲۳۲۴/۹، هتروگلیکان خاکشیر ۲۲۰/۴-۱۳۷۳/۸ و هتروگلیکان رازیانه ۵۷۵۲/۶-۱۴۰۷۷/۵-۱۰۳ گرم/مول بود. ارتباط کاهش وزن مولکولی با بازدارندگی فعالیت آنزیم  $\alpha$ -آمیلاز در فوکوئیدان (۳۲/۸-۵۲/۱ درصد) و آلزینات (۶۷/۶-۳۲/۲ درصد) کاهش و در رازیانه (۶۱/۲-۴۵/۰ درصد) افزایشی بود. کاهش وزن مولکولی سبب افزایش قابلیت مهار رادیکال آزاد DPPH و کاهندگی یون آهن در فوکوئیدان (۴۷/۹-۲۷/۸ درصد؛ جذب ۰/۴۷-۰/۳۷) و رازیانه (۳۹/۰-۱۲/۷؛ جذب ۰/۳۴-۰/۱۶) شد. تأثیر کاهش وزن مولکولی در ویژگی‌های ضد اکسایشی آلزینات و خاکشیر بسیار محدود بود.

نتیجه‌گیری: به طور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که وزن مولکولی عاملی تعیین‌کننده در بروز فعالیت زیستی هتروگلیکان‌های مورد مطالعه است و کاربرد آن‌ها به عنوان ترکیبات واجد فعالیت ضد دیابتی و ضد اکسایشی می‌تواند در اشکال طبیعی و یا هیدرولیزات آن‌ها صورت پذیرد. ضمناً لازم به ذکر است که محتوای این مقاله در مجله علوم و فنون شیلات دانشگاه تربیت مدرس به چاپ رسیده است.

واژه‌های کلیدی: فوکوئیدان، آلزینات، ضد دیابتی، ضد اکسایشی



# Relationship between molecular weight and biological activity of fucoidan, alginate, arabinogalactan, and glucogalactorabinan heteroglycans

Saeed Khajavi<sup>\*1</sup> (Ph.D), Mehdi Tabarsa<sup>1</sup> (Ph.D), Hassan Ahmadi Gavlighi<sup>2</sup> (Ph.D), Masoud Rezaei<sup>1</sup> (Ph.D)

1- Department of Seafood Processing, Tarbiat Modares University, Nur, Iran

2- Department of Food Science and Technology, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Saeed Khajavi: khajavisaeed@gmail.com

**Introduction:** Heteroglycans possess diverse biological properties due to the complexity of chemical structure and heterogeneity of molecular weight which could be improved through engineering approaches and chemical modifications. The objective of the present study was to determine the antioxidant and anti-diabetic effects of marine and land-originated Heteroglycans and explore the correlation between molecular weight and biological activities.

**Methods and Materials:** four Heteroglycans with varying size distribution and average molecular weight including fucoidan and alginate from brown seaweed (*Padina pavonica*) and arabinogalactan from Flixweed (*Descurainia sophia*) and glucogalactoarabinan from Fennel (*Foeniculum vulgare*) were subjected to hydrolysis in three levels using 0.05 N hydrochloric acid at 100 °C for 5, 10 and 20 minutes.

**Results:** The average molecular weight ranged between 2059.5 -3781.8 in fucoidan, 1774.4 -2324.9 in alginate, 720.4 -1373.8 in Flixweed, and  $5752.6 -14077.5 \times 10^3$  g/mol in Fennel. The relation between molecular weight reduction and  $\alpha$ -amylase activity inhibition was decreased in fucoidan (52.1 -32.8%) and alginate (67.6 -32.2%) and increased in Fennel (61.2 -45.0%). Reduction of molecular weight enhanced the DPPH radical scavenging and ferric-reducing power of fucoidan (47.9 -27.8%; 0.47 -0.37 Abs) and Fennel (39.0 -12.7%; 0.34 -0.16 Abs). The effect of molecular weight reduction was limited to the antioxidant activities of alginate and Flixweed.

**Conclusion:** the findings of the current study revealed that molecular weight is a determinant factor affecting the bioactivities of the tested polysaccharides and thus their applications as ingredients having anti-diabetic and antioxidant functions could be possible in their native and/or hydrolyzed forms.

**Keywords:** Fucoidan, Alginate, Anti-diabetic, Antioxidant



## اختلال در بیان کانال‌های کلری نوع ۲ و پروتئین caveolin-1 همراه با آسیب سد اپی‌تلیال روده در مدل حیوانی IBS

مائده قاسمی<sup>۱\*</sup>، حسن جمالی<sup>۱</sup>، نسرین مهران فرد<sup>۲</sup>

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

۲- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، پژوهشکده پزشکی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

مائده قاسمی: ghasemi.m@med.mui.ac.ir

### چکیده

هدف: اختلال عملکرد سد اپی‌تلیالی روده یکی از اندوفنوتیپ‌های فیزیولوژیکی کلیدی در سندرم روده تحریک‌پذیر است. شواهد اخیر نشان می‌دهد که کانال‌های کلری نوع ۲ (CIC-2) دارای اثربخشی بالقوه در بهبود یکپارچگی سد اپی‌تلیالی روده هستند. هدف ما بررسی اختلال عملکرد سد روده در مدل حیوانی IBS، و همچنین ارتباط آن تغییرات با سطوح بیان کانال‌های CIC-2 و پروتئین caveoline-1 درگیر در انتقال درون سلولی پروتئین‌های اتصالات محکم و علائم IBS بود.

مواد و روش‌ها: ۱۶ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار (۲۲۰-۲۰۰ گرم) انتخاب و به‌طور تصادفی در گروه‌های کنترل شم و اجتناب از آب (WA) قرار گرفتند. در پایان ۱۰ روز القای استرس، تغییرات در بیان و فراوانی کانال‌های کلودین-۱ و ZO-1 و CIC-2 و پروتئین‌های بافت کولون Caveolin-1 با روش ایمونوفلورسانس بررسی شد. LPS سرم نیز با روش ایمونواسی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: القای IBS در موش‌ها باعث افزایش محتوای آب مدفوع، نشت LPS روده‌ای و کاهش بیان پروتئین‌های اتصال محکم کلودین-۱ و ZO-1 در بافت‌های کولون شد. این آسیب‌ها با کاهش بیان کانال‌های CIC-2 و Caveolin-1 در بافت‌های کولون همراه بود.

نتیجه‌گیری: از آنجایی که کانال‌های CIC-2 در بهبود ساختار اتصالات محکم و عملکرد سد اپی‌تلیال روده نقش دارند، نتایج حاضر نقص را در فراوانی کانال‌های CIC-2 در آسیب سد روده‌ای موش‌های بزرگ آزمایشگاهی IBS علاوه بر نشت‌پذیری سد روده‌ای معرفی می‌کند که می‌تواند یک هدف درمانی باشد.

واژه‌های کلیدی: نفوذپذیری روده، کلودین-۱، ZO-1، کانال CIC-2، کاوئولین-۱، سندرم روده تحریک‌پذیر



## Impairment in the expression of type 2 chloride channels and caveolin-1 accompany intestinal epithelial barrier damage in a rat model of IBS

Maedeh Ghasemi<sup>\*1</sup>(Ph.D), Hassan Jamali<sup>1</sup> (M.Sc), Nasrin Mehranfard<sup>2</sup> (Ph.D)

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

2- Neurophysiology Research Center, Cellular and Molecular Medicine Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Maedeh Ghasemi: ghasemi.m@med.mui.ac.ir

**Introduction:** Gut barrier dysfunctions are one of the key physiological endophenotypes of irritable bowel syndrome. The recent data showed that CIC-2 channels have potential efficacy in improving mucosal integrity. We aimed to investigate the intestinal barrier dysfunction in the rat model of IBS, as well as to link those changes with expression levels of CIC-2 channels and caveolin-1 protein involved in the trafficking of tight junctions and IBS symptoms.

**Methods and Materials:** Sixteen Wistar male rats (200-220 g) were selected and randomly allotted to Sham control, water avoidance (WA)-stressed groups. At the end of 10 days of stress induction, changes in the expression and abundances of colon-tight protein claudin-1 and ZO-1, and CIC-2 channels and caveolin-1 proteins were measured by the Immunofluorescence labeling method. Serum LBP was measured with a commercial immunoassay.

**Results:** Induction of IBS in rats increased fecal water content and intestinal leakiness of LPS and decreased tight junction proteins claudin-1 and ZO-1 in colon tissues. These damages were accompanied by the reduction of CIC-2 channels and caveolin-1 expression in colon tissues.

**Conclusion:** Since the CIC-2 channels are involved in improving the structure of tight junctions and the function of the intestinal epithelial barrier, the present results introduced a deficit in the abundance of CIC-2 channels in intestinal barrier damage of IBS rats, which can be a therapeutic target.

**Keywords:** Intestinal permeability, Claudin-1, ZO-1, CIC-2 channel, Caveolin-1, Irritable bowel syndrome





## بررسی میزان هیستامین بافت رحم پس از تجویز پروژسترون در موش‌های تحریک تخمک‌گذاری شده در زمان پیش از لانه‌گزینی

ماندانا بیگی<sup>۱</sup>، بروجنی<sup>۱</sup>، نسیم بیگی<sup>۲</sup>، فاطمه رسولی<sup>۳</sup>، نگار آزادی<sup>۴\*</sup>

۱- دکتری علوم تشریحی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

۲- دکتری کلینیکال پاتولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

۳- کارشناسی ارشد زیست‌شناسی، گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، خرم‌آباد، ایران

۴- کارشناسی ارشد علوم تشریحی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

نگار آزادی: negar.freedom89@yahoo.com

### چکیده

هدف: در روش‌های تحریک تخمک‌گذاری، از تجویز روزانه پروژسترون برای تثبیت فاز لوتئال استفاده می‌شود که اثر آن بر اندومتر و جنین هم‌چنان مورد بحث است. با توجه به فرآیند تحریک تخمک‌گذاری و به هم خوردن تعادل هورمون‌های تخمدان و نقش هیستامین در فرآیند لانه‌گزینی هدف از مطالعه حاضر تأثیر تخمک‌گذاری و هم‌چنین تجویز پروژسترون پس از تحریک تخمک‌گذاری بر میزان هیستامین بافت رحم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: ۱۵ سر موش سوری ماده بالغ به گروه‌های کنترل (۱)، تحریک تخمک‌گذاری (۲) و تحریک تخمک‌گذاری همراه با پروژسترون تقسیم شدند. ابتدا ۱۰ واحد HCG به صورت داخل‌صفاقی به گروه‌های ۲ و ۳ تزریق شد. بعد از ۴۸ ساعت ۱۰ واحد داخل‌صفاقی HMG به گروه‌های ۲ و ۳ تزریق شده و هم‌زمان در هر سه گروه با کشیدن سوپ واژینال حاملگی کاذب ایجاد و پس از آن به مدت سه روز، روزانه ۱ میلی‌گرم پروژسترون زیر جلدی به گروه ۳ تزریق گردید. پس از سه روز و نیم از رحم نمونه‌گیری انجام و میزان هیستامین بافت رحم اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: مشاهده شد که میزان ترشح هیستامین در گروه پروژسترون اختلاف آماری معنی‌داری با گروه کنترل دارد و کاهش نشان داده است، اما میزان هیستامین در گروه تحریک تخمک‌گذاری اختلاف آماری معناداری با گروه کنترل ندارد. میزان ترشح هیستامین از ماست‌سل‌ها بین گروه پروژسترون و تحریک نیز کاهش داشته و اختلاف آماری معنی‌داری نشان داد. نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد تزریق پروژسترون منجر به کاهش ترشح هیستامین از بافت رحم گردیده است و می‌توان گفت که غلظت هورمون پروژسترون می‌تواند اثر مهارتی بر روی میزان ترشح هیستامین بافت رحم داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: پروژسترون، هیستامین، تحریک تخمک‌گذاری، رحم



## Investigating the amount of histamine in the uterine tissue after progesterone administration in ovulated stimulated mice in pre-implantation time

Nasim Beigi Boroujeni<sup>1</sup>, Mandana Beigi Boroujeni<sup>2</sup>, Fatemeh Rasuli<sup>3</sup>, Negar Azadi<sup>\*4</sup>

1- Razi Herbal Medicines Research Center, School of medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran. PhD of clinical pathology

2- Razi Herbal Medicines Research Center, School of medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran. PhD of Anatomical Sciences

3- Department of biology, Basic sciences, azad university of Lorestan, Khorramabad, Iran. MSC of biology

4- Razi Herbal Medicines Research Center, School of medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran. MSC of Anatomical Sciences

Negar Azadi: negar.freedom89@yahoo.com

**Introduction:** In ovulation stimulation methods the daily administration of progesterone is used to stabilize the luteal phase, and its effect on the endometrium and fetus is still under discussion. Considering the process of ovulation stimulation the disruption of the balance of ovarian hormones and the role of histamine in the process of implantation, we knew to conduct a study regarding the effect of ovulation and the administration of progesterone after stimulation of ovulation on the amount of histamine in the uterine tissue.

**Methods and Materials:** 15 adult female mice were divided into control groups (1), ovulation stimulation (2), and ovulation stimulation with progesterone (3). First, 10 units of HCG were injected intraperitoneally into groups 2 and 3, after 48 hours 10 intraperitoneal units of HMG were administered to groups 2 and 3, and at the same time in all three groups, pseudopregnancy was induced by pulling a vaginal swab and after that, 1 mg of progesterone was injected subcutaneously to group 3 daily for three days. After three and a half days from the uterus, Sampling was done and the amount of histamine in the uterine tissue was measured.

**Result:** It was observed that the amount of histamine secretion in the progesterone group had a statistically significant difference with the control group and showed a decrease but the amount of histamine in the stimulation group did not have a statistically significant difference with the control group. The amount of histamine secretion from mast cells also decreased between the progesterone and stimulation groups and the statistical difference showed a significant decrease.

**Conclusion:** It seems that the injection of progesterone has led to a decrease in the secretion of histamine from the uterine tissue, and it can be said that the concentration of progesterone hormone can have an inhibitory effect on the amount of histamine secretion from the uterine tissue.

**Keywords:** Progesterone, Histamine, Uterine, Ovulation stimulation



## بررسی تأثیر پروژسترون بر تعداد ماست سل رحم ۳/۵ روز پس از تحریک تخمک گذاری

ماندانا بیگی<sup>۱</sup>، پروجنی<sup>۲</sup>، نسیم بیگی<sup>۳</sup>، فاطمه رسولی<sup>۴</sup>، نگار آزادی<sup>\*</sup>

۱- دکتری علوم تشریحی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲- دکتری کلینیکال پاتولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۳- کارشناسی ارشد زیست شناسی، گروه زیست شناسی دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، خرم آباد، ایران

۴- کارشناسی ارشد علوم تشریحی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

نگار آزادی: negar.freedom89@yahoo.com

### چکیده

هدف: پروژسترون باعث بلوغ ماست سل های رحم می شوند. پروژسترون در زمان بارداری افزایش می یابد. با توجه به اختلال در تعادل هورمونی پس از تحریک تخمک گذاری و نقش ماست سل ها در فرآیند لانه گزینی، هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تخمک گذاری و همچنین تجویز پروژسترون پس از تحریک تخمک گذاری بر تعداد ماست سل رحم بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۱۵ سر موش سوری ماده بالغ به گروه های کنترل (۱)، تحریک تخمک گذاری (۲) و تحریک تخمک گذاری با پروژسترون تقسیم شدند. ابتدا ۱۰ واحد HCG به صورت داخل صفاقی به گروه های ۲ و ۳ تزریق شد. بعد از ۴۸ ساعت ۱۰ واحد HMG به گروه های ۲ و ۳ تزریق شد و هم زمان در هر سه گروه با کشیدن سوپ واژینال حاملگی کاذب ایجاد گردید. پس از آن به مدت سه روز روزانه ۱ میلی گرم پروژسترون زیرجلدی به گروه ۳ تزریق گردید. پس از گذشت ۳/۵ روز، از رحم موش نمونه گیری شد و پس از تهیه سریال سکشن، تعداد ماست سل در گروه های مورد مطالعه بررسی شد.

یافته ها: میانگین تعداد ماست سل ها در ناحیه اندومتر کمتر از ماست سل ها در ناحیه میومتر بود و میانگین تعداد ماست سل ها در ناحیه میومتر تفاوت معنی داری با میانگین تعداد ماست سل ها در ناحیه اندومتر داشت. تزریق پروژسترون باعث کاهش میانگین تعداد ماست سل ها در گروه های دریافت کننده پروژسترون در ناحیه اندومتر شد. پروژسترون تفاوت معنی داری در میانگین تعداد ماست سل های اندومتر و میومتر در مقایسه با گروه کنترل و تحریک تخمک گذاری ایجاد نکرد، ولی موجب افزایش ماست سل ها در میومتر نسبت به اندومتر گردید.

نتیجه گیری: به نظر می رسد این تفاوت معنی دار در میانگین تعداد ماست سل ها به علت تفاوت در بیان گیرنده پروژسترون در نواحی مختلف رحم باشد و میزان پروژسترون در گروه های مختلف بر بیان گیرنده پروژسترون تأثیر داشته است.

واژه های کلیدی: تحریک تخمک گذاری، پروژسترون، رحم، ماست سل



## The effect of progesterone on the number of uterine mast cells 3.5 days after ovulation stimulation

Mandana Beigi Boroujeni<sup>1</sup>, Nasim Beigi Boroujeni<sup>2</sup>, Fatemeh Rasuli<sup>3</sup>, Negar Azadi<sup>4\*</sup>

1- Razi Herbal Medicines Research Center, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran. Ph.D. in Anatomical Sciences

2- Razi Herbal Medicines Research Center, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran. PhD in Clinical Pathology

3- Department of biology, Basic sciences, Azad university of Loretan, Khorramabad, Iran. MSC of biology

4- Razi Herbal Medicines Research Center, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran. MSC of Anatomical Sciences

Negar Azadi: negar.freedom89@yahoo.com

**Introduction:** Progesterone causes the maturation of mast cells in the uterus. Progesterone increases during pregnancy due to the disruption of the hormonal balance after ovulation stimulation and the role of mast cells in the implantation process. The purpose of this study is to investigate the effect of ovulation and the administration of progesterone after ovulation stimulation. It was the number of uterine mast cells.

**Methods and Material:** In this study, 15 adult female mice were divided into control groups (1), ovulation stimulation (2), and ovulation stimulation with progesterone. First, 10 units of HCG were injected intraperitoneally into groups 2 and 3, after 48 hours, 10 units of HMG were injected into groups 2 and 3 and at the same time, a false pregnancy was created in all three groups by pulling a vaginal swap. 1 mg of progesterone was injected subcutaneously into group 3. After 3.5 days, a sample was taken from the mouse uterus, and after serial section preparation, the number of mast cells in the studied groups was checked.

**Results:** The average number of mast cells in the endometrial region was less than the number of mast cells in the myometrial region, and the average number of mast cells in the myometrial region was significantly different from the average number of mast cells in the endometrial region. Progesterone injection caused a decrease in the average number of mast cells in the progesterone-receiving groups in the endometrial area. Progesterone did not cause a significant difference in the average number of endometriomyometrial mast cells compared to the control and ovulation stimulation group, but it caused an increase in the number of mast cells in the myometrium compared to the endometrium.

**Conclusion:** It seems that this significant difference in the average number of mast cells is due to the difference in the expression of the progesterone receptor in different areas of the uterus and the amount of progesterone in different groups has an effect on the expression of the progesterone receptor.

**Keywords:** Stimulation of ovulation, Progesterone, Uterus, Mast cell



## بررسی اثر نانوذرات مبتنی بر استروژن بر آسیب‌های تروماتیک منتشر مغز در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

صدیقه امیراسماعیلی<sup>۱\*</sup>(Ph.D)، محمد خاکساری<sup>۲</sup>(Ph.D)، قاسم سرگزی<sup>۳</sup>(Ph.D)

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

۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب و غدد و متابولیسم، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران

صدیقه امیراسماعیلی: esmailisedigheh@yahoo.com

### چکیده

هدف: اثرات نوروپروتکتیو استروژن در درمان آسیب‌های ناشی از ضربه مغزی به‌خوبی شناخته شده است. با این حال نگرانی‌های ایمنی در مورد استفاده از دوزهای بالا و مزمن استروژن وجود دارد، به‌همین دلیل کاربرد بالینی محدودی دارد. در سال‌های اخیر، اثرات نوروپروتکتیو نانوذرات به‌عنوان یک مداخله‌ی درمانی در بیماران با اختلالات نورولوژیک مطالعه شده است. در مطالعه‌ی حاضر دوزهای پایین استروژن با استفاده از نانوذرات در درمان ضربه مغزی مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ضربه مغزی منتشر به‌وسیله‌ی روش مارمارو در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر اعمال گردید. در این مطالعه تجربی از ۴۲ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار، با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد و حیوانات به‌طور تصادفی به ۶ گروه که در هر گروه ۷ سر موش بود و شامل: شم، ضربه مغزی، حلال (DMSO یک درصد) نانواسترادیول با سه دوز مختلف: دوز کم ۲/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، دوز متوسط ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، دوز زیاد ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بودند، تقسیم شدند. داروها نیم ساعت بعد از ضربه مغزی به‌صورت داخل صفاقی (ip) تزریق گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ضربه مغزی باعث افزایش ادم مغزی، بیومارک‌های اکسیدانی (MDA, NO) و کاهش VCS و عوامل آنتی‌اکسیدانی (SOD, GPX) می‌شود. هم‌چنین نانواسترادیول به‌صورت وابسته به دوز اثرات نوروپروتکتیو را اعمال می‌کند، به گونه‌ای که دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم نسبت به بقیه‌ی دوزهای نانواسترادیول اثرات پروتکتیو بهتری نشان داد و با کاهش ادم مغزی و تعدیل عوامل استرس اکسیداتیو همراه بود.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که نانواسترادیول به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان، قادر به تعدیل عوامل استرس اکسیداتیو ناشی از آسیب مغزی و در نتیجه بهبود عوارض آن، مانند ادم مغزی و VCS می‌باشد. هم‌چنین نشان داده شد با افزایش دوز دارو، میزان ادم مغزی، VCS و عوامل استرس اکسیداتیو به‌طور قابل توجهی بهبود یافت.

واژه‌های کلیدی: ضربه مغزی، نانواسترادیول، استرس اکسیداتیو



# Investigating the effect of estrogen-based nanoparticles on diffuse traumatic brain injuries in male rats

Sedigheh Amiresmaili (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Mohammad Khaksari (Ph.D)<sup>2</sup>, Ghasem Sargazi (Ph.D)<sup>3</sup>

1- Department of Physiology, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

2- Neuroscince and Endocrinology and Metabolism Research Centers, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Non-communicable Diseases Research Center, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

Sedigheh Amiresmaili: esmailisedigheh@yahoo.com

**Introduction:** The neuroprotective effects of estrogen in the treatment of traumatic brain injury (TBI) are well known. However, there are safety concerns regarding the use of high and chronic doses of estrogen, so it has limited clinical use. The neuroprotective benefits of nanoparticles as a therapeutic intervention in patients with neurological diseases have been researched recently. In the current study, low doses of estrogen using nanoparticles were studied in the treatment of brain injury.

**Methods and Materials:** Diffuse TBI caused by the Marmarou model in male rats. In this experimental study, 42 male Wistar rats, weighing 200-250 grams, were used and the animals were randomly divided into 4 groups, with 7 rats in each group including: Sham, TBI, vehicle (DMSO 1%), and three different doses of nanoestradiol including: the low dose (2.5 µg/kg), the middle dose (5 µg/kg), and the high dose (10 µg/kg). Drugs were injected intraperitoneally (ip) 30 minute after TBI.

**Results:** The results showed that TBI causes an increase in brain edema, oxidant biomarkers (MDA and NO) and a decrease in VCS and antioxidant factors (GPX and SOD). Also, nanoestradiol exerts a dose-dependent neuroprotective effect, so that dose 10 µg/kg shows better protective effects than nanoestradiol other doses.

**Conclusion:** The results of the experiments showed that nanoestradiol as an antioxidant is capable of sweeping species Reactive oxygen (ROS) caused by traumatic brain injury and as a result improves its complications such as brain edema and VCS. Also, with increasing the drug dose, the amount of brain edema, VCS, and oxidative stress factors significantly improved.

**Keywords:** Traumatic brain injury, Nanoestradiol, Oxidative stress



## عوارض زیستی - رفتاری مواجهه با نیکوتین در مراحل اولیه زندگی

سید محمد احمدی سلیمانی<sup>۱،۲\*</sup>، فریماه بهشتی<sup>۱،۲</sup>

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

۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تربیت مدرس، تربیت مدرس، تهران، ایران

سید محمد احمدی سلیمانی: ahmadim1@thums.ac.ir

### چکیده

هدف: سوءمصرف مواد در نوجوانی یکی از نگرانی‌های جدی جوامع مدرن است که می‌تواند بار اقتصادی-اجتماعی سنگینی را بر سلامت عمومی جامعه تحمیل کند. اهمیت ویژه این مسئله به این دلیل است که شواهد علمی نشان می‌دهند مغز نوجوانان در مقایسه با بزرگسالان، آسیب‌پذیری بیشتری در برابر مواد روان‌گردان دارد. در دوره نوجوانی، مدارهای عصبی مغز دچار تغییرات تکاملی می‌گردند که این تغییرات زمینه را برای بروز برخی رفتارهای جستجوگرانه و حتی پرخطر فراهم می‌نماید. امروزه مصرف سیگار در بین نوجوانان به یک عادت مخرب تبدیل شده است که می‌تواند منجر به ایجاد وابستگی به نیکوتین در مرحله ابتدایی زندگی فرد گردد. هدف از انجام این مطالعه بررسی این موضوع بود که آیا مواجهه با نیکوتین و سندرم قطع مصرف در دوره نوجوانی می‌تواند اثرات مخرب طولانی‌مدت بر حافظه و یادگیری در زندگی آینده فرد داشته باشد یا خیر. به‌علاوه، اثرات محافظتی اسیدهای چرب امگا ۳ در پیش‌گیری از اثرات مضر نیکوتین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از موش‌های نر نژاد ویستار استفاده شد و آزمون‌های رفتاری ماز آبی و اجتنابی غیرفعال برای ارزیابی رفتاری به‌کار رفت. هم‌چنین غلظت‌های بافتی در هیپوکمپ برای نشان‌گرهای اکسیداتیو، التهابی، نروتروفیک، آمیلوئید بتا و کولینرژیک سنجیده شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه نشان داد که مواجهه با سندرم ترک نیکوتین در دوره نوجوانی منجر به کاهش عملکرد حافظه و یادگیری در بزرگسالی می‌گردد و این امر با تغییرات مهم در برخی شاخص‌های بیوشیمیایی در بافت هیپوکمپ در ارتباط است. هم‌چنین مشاهده شد که مصرف هم‌زمان اسیدهای چرب امگا ۳ با نیکوتین می‌تواند تا حد زیادی از اثرات مضر سندرم قطع نیکوتین بر حافظه و یادگیری پیش‌گیری نماید.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه مصرف مکمل امگا ۳ را به‌عنوان یک ماده ایمن و مؤثر برای پیش‌گیری از عوارض شناختی سندرم ترک نیکوتین پیشنهاد می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: نیکوتین، نوجوانی، امگا ۳، استرس اکسیداتیو، التهاب



## Biobehavioral complications of early life nicotine challenge

S. Mohammad Ahmadi-Soleimani<sup>1,2\*</sup>, Farimah Beheshti<sup>1,2</sup>

1- Departments of Physiology, School of medicine, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

2- Neuroscience Research Center, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

S. Mohammad Ahmadi-Soleimani: ahmadim1@thums.ac.ir

**Introduction:** Adolescent substance abuse is a growing concern of modern societies which causes a significant socio-economic burden on public health. The higher significance of this issue is based on the evidence indicating higher vulnerability of adolescent brains versus adults to the detrimental effects of psychoactive substances. During adolescence, brain circuits undergo developmental changes mediating specific behaviors such as novelty-seeking and risk-taking. Nowadays, tobacco smoking is one of the most popular habits among adolescents which could result in nicotine dependence at this early age. In the present study, the main objective was to reveal whether adolescent nicotine exposure, followed by a period of cessation, could affect the processes of learning and memory in future life. Moreover, we aimed to reveal whether the administration of omega-3 fatty acids could prevent nicotine withdrawal complications.

**Methods and Materials:** Male Wistar rats were used as the experimental subjects. Morris water maze and passive avoidance test were done and the hippocampal levels/activity of oxidative stress markers, inflammatory indices, brain-derived neurotrophic factor, amyloid- $\beta$ , and acetylcholinesterase were measured.

**Results:** We found that nicotine withdrawal during adolescence results in learning and memory impairment later in life by disturbing various biochemical markers within the hippocampal tissues. In addition, it was observed that co-administration of nicotine with omega-3 fatty acids significantly prevents nicotine-induced adverse effects through restoration of the mentioned biochemical changes.

**Conclusion:** Our findings suggest the administration of omega-3 supplementation as a safe and effective therapeutic option for treating cognitive complications associated with nicotine abstinence.

**Keywords:** Nicotine, Adolescent, Omega-3, Oxidative stress, Inflammation





## اثر آلفا پینن طی اعمال استرس مزمن با مدل جدایی از مادر بر رفتار اجتماعی و سطح سرمی کورتیکوسترون در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ

سیدشهریار حسینی<sup>۱</sup>، زهره قطب‌الدین<sup>۲\*</sup>، سیدرضا فاطمی<sup>۳</sup>، کاوه رحیمی<sup>۴</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۳- استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۴- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

زهره قطب‌الدین: z.ghotbeddin@scu.ac.ir

### چکیده

هدف: یکی از بحرانی‌ترین مراحل رشد و تحول بشر سال‌های اولیه زندگی است. در این دوران سیستم عصبی مغز حساسیت بسیار زیادی به استرس‌های محیطی و روانی دارد، به گونه‌ای که مواجهه با استرس مخصوصاً استرس مزمن می‌تواند پیامدهای نامطلوبی در رفتار و عملکرد شخص در بزرگسالی داشته باشد. تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر آلفا پینن طی اعمال استرس مزمن با مدل جدایی از مادر بر رفتار اجتماعی و سطح سرمی کورتیکوسترون در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ صورت پذیرفت. مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۴۹ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر استفاده و به‌طور تصادفی به ۷ گروه تقسیم شدند شامل: (۱) گروه کنترل: دریافت‌کننده حلال آلفا پینن، (۲ و ۳) گروه‌های دریافت‌کننده آلفا پینن با دوز ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، (۴) گروه استرس: زاده‌ها در ۲۱ روز اول پس از تولد هر روز به مدت ۶ ساعت از مادر خود جدا می‌شدند، (۵ و ۶) گروه‌های دریافت‌کننده آلفا پینن با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه استرس، (۷) گروه کنترل مثبت: ایمی پرامین هیدروکلراید را با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش داخل صفاقی دریافت می‌کردند. سنجش رفتار اجتماعی، اندازه‌گیری میزان کورتیکوسترون سرم با روش الایزا انجام شد و جهت سنجش استرس اکسیداتیو، فعالیت MDA و GPx در بافت مغز اندازه‌گیری شدند. یافته‌ها: نتایج نشان داد در آزمون سنجش رفتار اجتماعی، میانگین زمان سپری شده در اطراف موش آشنا در گروه استرس نسبت به کنترل، افزایش ( $p < 0/05$ ) و زمان سپری شده در اطراف موش غریبه در گروه استرس نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری نشان داد ( $p < 0/01$ ). کورتیکوسترون سرم نیز در گروه استرس نسبت به سایر گروه‌های آزمایشی افزایش معنی‌داری یافت ( $p < 0/001$ ) و فعالیت MDA و GPx در گروه استرس نسبت به گروه کنترل، به ترتیب افزایش ( $p < 0/05$ ) و کاهش معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0/001$ ).

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که استرس جدایی از مادر در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ می‌تواند موجب بروز رفتارهای افسردگی مانند کاهش رفتارهای اجتماعی و افزایش سطح کورتیکوسترون سرمی گردد. با استفاده از غلظت‌های مختلف آلفا پینن می‌توان انتظار بهبود در رفتارهای اجتماعی و کاهش سطح کورتیکوسترون سرمی خون موش‌هایی که تحت استرس جدایی از مادر قرار گرفته بودند، را داشت.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، سطح سرمی کورتیکوسترون، استرس جدایی از مادر، آلفا پینن



# The effect of alpha-pinene on social behavior and serum corticosterone level in adult rats during chronic stress with maternal separation model

Seyed Shahryar Hosseini<sup>1</sup>, Zohreh Ghotbeddin<sup>\*2</sup>, Seyed Reza Fatemi<sup>3</sup>, Kaveh Rahimi<sup>4</sup>

1- MSc student of physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Associate Professor, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3- Professor, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

4- Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Zohreh Ghotbeddin: z.ghotbeddin@scu.ac.ir

**Introduction:** One of the most critical stages of human growth and development is the early years of life. During this period, the nervous system of the brain is very sensitive to environmental and psychological stress, so that facing stress, especially chronic stress, can have adverse consequences in the behavior and performance of a person in adulthood. The present study was conducted with the aim of investigating the effect of alpha-pinene during chronic stress with the model of separation from the mother on social behavior and serum corticosterone levels in adult rats.

**Methods and Materials:** In this study, 49 male rats were used and randomly divided into 7 groups, including: 1) control group: receiving alpha-pinene solvent, 2 and 3) groups receiving alpha-pinene with doses of 5 and 10 mg/kg, 4) stress group: those born on 21 On the first day after birth, they were separated from their mother for 6 hours every day, 5 and 6) groups receiving alpha-pinene with doses of 5 and 10 mg/kg along with stress, 7) Positive control group: They received imipramine hydrochloride at a dose of 10 mg/kg by intraperitoneal method. Measurement of social behavior, measurement of serum corticosterone was done by ELISA method, and to measure oxidative stress, MDA and GPx activity in brain tissue were measured.

**Results:** It showed that in the social behavior test, the average time spent around the familiar mouse in the stress group compared to the control group increased ( $p < 0.05$ ) and the time spent around the strange mouse in the stress group compared to the control group showed a significant decrease ( $p < 0.01$ ). Serum corticosterone also increased significantly in the stress group compared to other experimental groups ( $p < 0.001$ ) and the activity of MDA and GPx in the stress group compared to the control group showed an increase ( $p < 0.05$ ) and a significant decrease ( $p < 0.001$ ), respectively.

**Conclusion:** In general, it can be concluded that the stress of separation from the mother in adult rats can cause depressive behaviors such as a decrease in social behaviors and an increase in serum corticosterone levels. By using different concentrations of alpha-pinene, we can expect an improvement in social behavior and a decrease in serum corticosterone levels in mice that were under the stress of separation from their mothers.

**Keywords:** Oxidative stress, Corticosterone serum level, Maternal separation stress, Alpha-pinene



## نقش تله‌های خارج سلولی نوتروفیل در بیماری‌های قلبی عروقی

حمید ثریا<sup>۱\*</sup>، علیرضا گرجانی<sup>۲</sup>، نسرین مالکی دیزجی<sup>۳</sup>، اسماعیل لاهر<sup>۳</sup>

۱- دپارتمان فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۲- دپارتمان فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- دپارتمان بیوشیمی، فارماکولوژی و تراپیوتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، ونکوور، کانادا

حمید ثریا: hamid\_soraya2000@yahoo.com

### چکیده

هدف: نوتروفیل‌ها شایع‌ترین جمعیت لکوسیت در گردش خون هستند. نوتروفیل‌ها سلول‌های چند منظوره‌ای هستند که قابلیت‌های گسترده‌ای در طیف وسیعی از شرایط بیماری‌های عفونی و غیرعفونی دارند. نوتروفیل‌ها علاوه بر عملکرد دفاعی خود در برابر عفونت‌ها، نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های قلبی عروقی (CV) مانند انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی نشان داده‌اند، همان‌طور که تیم تحقیقاتی ما در چندین مقاله منتشر شده در مورد آن‌ها بحث کرده‌اند. این سلول‌ها همچنین در فیبروز حاد قلبی پس از MI نقش دارند، زیرا نکرور با التهاب و فیبروز همراه است، اما آن‌ها NETهایی را آزاد می‌کنند که به فیبروز مزمن قلبی و بازسازی پس از MI کمک می‌کند. نوتروفیل‌ها تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NETs) را آزاد می‌کنند که در واقع ساختارهای شبکه‌ای هستند که از رشته‌های DNA پوشیده شده با هیستون‌ها و پروتئین‌های گرانول تشکیل شده‌اند. این پدیده اخیراً به دلیل انتشار بیش از حد NETها که باعث التهاب و آسیب بافت میزبان می‌شود و فراتر از عملکردهای ضد میکروبی آن‌ها است، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. در زمینه بیماری عروق کرونر (CAD)، NETها نقشی محوری دارند. به‌طور خاص، سطوح بالاتری از نشانگرهای NET در گردش، مانند MPO-DNA، cit-H3 و mDNA و همچنین نشان‌گرهای فعال‌سازی پلاکتی مانند پی-سلکتین محلول، گزارش شده است که باعث افزایش خطر حوادث قلبی عروقی اصلی (MACEs) پس از انفارکتوس میوکارد می‌شوند. شواهد اخیر نشان می‌دهد که تشکیل کنترل نشده و بیش از حد NETها در داخل عروق ممکن است به ایجاد اختلالات ترومبوتیک پاتولوژیک کمک کند. به‌طور خاص، تأیید شده است که ترومبوزهای کرونر حاوی مقدار قابل توجهی از NETها می‌باشند، که به‌عنوان داربستی برای پلاکت‌ها، گلبول‌های قرمز خون و فیبرین عمل می‌کنند. از این‌رو مهار تشکیل NETها می‌تواند یک استراتژی بالقوه برای کاهش ترومبوزنیسیته باشد، که گزینه‌های درمانی امیدوارکننده‌ای را ارائه می‌دهد. در نتیجه، NETها به‌عنوان یک حوزه تحقیقاتی امیدوارکننده برای درمان‌های هدفمند می‌باشند. با این حال، تحقیقات بیشتر برای روشن کردن تمامی کارکردهای متنوع NETها و اهمیت بالینی آن‌ها ضروری است.

واژه‌های کلیدی: نوتروفیل، NETs، التهاب، ترومبوز، قلبی عروقی، آسیب میوکارد



# The role of neutrophil extracellular traps in cardiovascular diseases

Hamid Soraya (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Alireza Garjani (Ph.D)<sup>2</sup>, Nasrin Maleki-Dizaji (Ph.D)<sup>2</sup>, Ismail Laher (Ph.D)<sup>3</sup>

1- Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

2- Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada

Hamid Soraya: hamid\_soraya2000@yahoo.com

**Introduction:** Neutrophils are the most prevalent leukocyte population in the circulation. Neutrophils are multifunctional cells that have broad capabilities in a wide range of infectious and non-infectious disease conditions. In addition to their defensive function against infections, neutrophils have demonstrated an important role in the pathophysiology of cardiovascular (CV) diseases such as myocardial infarction and heart failure as our research team has discussed in several published papers. Neutrophils are also implicated in acute cardiac fibrosis after MI, as necrosis is associated with inflammation and fibrosis, but they release NETs that contribute to chronic cardiac fibrosis and remodeling after MI. Neutrophils are known to release neutrophil extracellular traps (NETs) which are web-like structures composed of DNA filaments coated with histones and granule proteins. This phenomenon has recently garnered significant attention because the excessive release of NETs induces inflammation and host tissue damage that goes beyond their antimicrobial functions. In the context of coronary artery disease (CAD), NETs have been shown to play a pivotal role. Specifically, higher levels of circulating NET markers such as MPO-DNA, nDNA, and cit-H3, as well as platelet activation markers like soluble P-selectin, have been reported to confer an increased risk of major cardiovascular events (MACEs) after MI. Recent evidence indicates that uncontrolled and excessive formation of neutrophil extracellular traps (NETs) within the vasculature may contribute to the development of pathological thrombotic disorders. Specifically, it has been confirmed that coronary thrombi are enriched with a significant amount of NETs, which act as a scaffold for platelets, red blood cells, and fibrin. Inhibition of NET formation may represent a potential strategy for reducing thrombogenicity, thereby offering promising therapeutic options. Consequently, NETs have emerged as a promising area of research for targeted therapies. However, further investigations are necessary to comprehensively elucidate all of the diverse functions of NETs and their clinical significance.

**Keywords:** Neutrophil, NETs, Inflammation, Thrombosis, Cardiovascular, Myocardial injury



## IC87201، یک مهارکننده جدید PSD95/nNOS، طولانی شدن فاصله QT پس از ایسکمی مغزی را کاهش می دهد

مریم محمدیان<sup>۱\*</sup> (دانشجوی دکتری)، امین اله بهاءالدینی (پروفسور)،<sup>۱</sup> هاجر ابراهیمیان<sup>۱</sup> (دانشجوی دکتری)  
۱ - بخش زیست شناسی، دانشکده ی علوم، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

مریم محمدیان: mohamadian.maryam69@yahoo.com

### چکیده

هدف: طولانی شدن فاصله QT شایع ترین پیامد قلبی پس از سکته ی ایسکمیک در نیمکره ی راست مغز است. مطالعه حاضر به منظور بررسی پتانسیل درمانی IC87201، به عنوان یک مهارکننده جدید برهم کنش PSD95/nNOS در آبخار درون سلولی گیرنده ی NMDA، بر بهبود طولانی شدن فاصله QT ناشی از ایسکمی مغزی انجام شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۱۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ به صورت تصادفی به دو گروه MCAO و MCAO+ IC87201 تقسیم شدند. در هر دو گروه، ایسکمی مغزی به روش انسداد شریان مغزی میانی و به مدت یک ساعت ایجاد شد. دو ساعت پس از پایان دوره ی ایسکمی، در گروه MCAO حلال و در گروه دیگر IC87201 به صورت داخل صفاقی تزریق شد. از همه ی حیوانات، پیش و ۴۸ ساعت پس از ایسکمی الکتروکاردیوگرام با استفاده از لید II ثبت شد. دُمین های فرکانسی نوسانات ضربان قلب شامل فرکانس پایین (LF)، فرکانس بالا (HF) و نسبت LF/HF با استفاده از فواصل امواج R-R محاسبه شد. همه حیوانات پیش از سکته ی مغزی و دو ساعت پس از آن، از نظر عملکرد عصبی با استفاده از آزمون نقص نورولوژیک (NDS) مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: امتیاز نقص عصبی به عنوان شاخص القای سکته، دو ساعت پس از ایسکمی افزایش یافت. ۴۸ ساعت پس از ایسکمی، فاصله QT، نسبت LF/HF به عنوان نشان گر تعادل سیستم عصبی خودمختار بر عملکرد قلب، و LF به عنوان شاخصی از فعالیت سیستم سمپاتیک در مقایسه با حالت پیش از ایسکمی به طور قابل توجهی بالا رفت که این افزایش پس از تزریق IC87201 به حالت نرمال بازگشت. تغییرات HF از نظر آماری معنی دار نبود.

نتیجه گیری: یافته های ما نشان داد که ایسکمی مغزی منجر به فعال سازی سیستم سمپاتیک و طولانی شدن فاصله QT می شود که تجویز IC87201 می تواند این عوارض را بهبود بخشد. بنابراین، IC87201 را می توان به عنوان یک کاندید مناسب برای کاهش عوارض قلبی پس از سکته در نظر گرفت.

واژه های کلیدی: الکتروکاردیوگرام، IC87201، فاصله ی QT، سکته ی مغزی



# IC87201, a novel PSD95/nNOS inhibitor, attenuates QT interval prolongation after brain ischemia

Maryam Mohammadian<sup>1\*</sup> (PhD student), Aminollah Bahaoddini<sup>1</sup> (Professor), Hajar Ebrahimiyan<sup>1</sup> (PhD student)  
*1- Department of Biology, College of Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran*

Maryam Mohammadian: mohamadian.maryam69@yahoo.com

**Introduction:** The QT interval prolongation is the most common cardiac consequence after right hemisphere ischemic stroke. The present study was conducted to investigate the therapeutic potential of IC87201, a novel inhibitor of PSD95/nNOS interaction in the intracellular cascade of NMDA receptor, on the improvement of QT interval prolongation caused by cerebral ischemia.

**Methods and Materials:** In present study, 10 adult Sprague- Dawley male rats were randomly divided into MCAO and MCAO+ IC87201 groups. In both groups, cerebral ischemia was induced by middle cerebral artery occlusion method for one hour. Two hours after the ischemic period, vehicle and IC87201 were injected intraperitoneally in the MCAO and IC87201 groups, respectively. Electrocardiogram was recorded from all animals before and 48 hours after ischemia using lead II configuration. Frequency domains of heart rate variability including Low Frequency (LF), High Frequency (HF) and LF/HF ratio were calculated using the R-R interval. All animals were evaluated for neurological function using the Neurological Deficit Score (NDS) before and two hours after stroke.

**Results:** The NDS as an index of ischemia induction increased significantly two hours after ischemia. 48 hours after cerebral ischemia, QT interval, LF/HF ratio as an index of autonomic nervous system balance on cardiac function, and LF as an index of sympathetic system activity were significantly elevated compared to the pre-ischemic state, and this increase returned to the normal level after IC87201 injection. HF changes were not statistically significant.

**Conclusion:** Our finding demonstrated that cerebral ischemia significantly results in QT interval prolongation as a consequence of sympathetic overactivation which IC87201 administration improves this prolongation. Therefore, IC87201 can be considered as an appropriate candidate for reducing post- stroke cardiac complications.

**Keywords:** Electrocardiogram, IC87201, QT interval, Stroke



## قرار گرفتن موش‌های آزمایشگاهی در معرض ریزگرد های معلق محیطی ناشی از طوفان‌های گرد و غبار با ایجاد استرس اکسیداتیو و التهاب مغزی موجب اختلال حافظه فضایی و تقویت طولانی‌مدت (LTP) هیپوکمپ می‌شود

سمیه حاجی پور<sup>۱</sup>، یعقوب فریود<sup>۱</sup>، محمد کاظم غریب ناصری<sup>۱</sup>، غلامرضا گودرزی<sup>۱</sup>، محمد رشنو<sup>۲</sup>، حیدر ملکی<sup>۱</sup>، نیما بختیاری<sup>۴</sup>، علی نثاری<sup>۱</sup>، سید اسماعیل خوشنাম<sup>۱</sup>، مهین دیانت<sup>۱</sup>، بهجت سرکاکی<sup>۱</sup>، علیرضا سرکاکی<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، انستیتوی تحقیقاتی علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۲- مرکز تحقیقات آلودگی هوا و بیماری‌های تنفسی (APRD)، مرکز تحقیقات فناوری‌های محیطی (ETRC)، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۳- گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۴- مرکز تحقیقات درد، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

علیرضا سرکاکی: sarkaki145@gmail.com

### چکیده

هدف: قرار گرفتن افراد سالم در معرض گرد و غبار معلق محیطی (PM) موجب اختلال در عملکرد مغز می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثرات قرار گرفتن مزمن موش‌های آزمایشگاهی در یک محفظه ویژه طراحی شده برای ایجاد شرایط طوفان گرد و غبار بر حافظه فضایی، تقویت طولانی‌مدت، میزان سایتوکاین‌ها و استرس اکسیداتیو بافت مغز می‌باشد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار (۳۰۰-۲۵۰ گرم) به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: Sham (هوای پاک، غلظت گرد و غبار کمتر از  $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )، DS1 (گرد و غبار با غلظت  $200-500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )، DS2 (گرد و غبار با غلظت  $500-2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )، DS3 (گرد و غبار با غلظت  $2000-8000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )، در این مطالعه موش‌های آزمایشگاهی به‌مدت چهار هفته متوالی (۳۰ دقیقه، دو بار در روز) در یک محفظه با غلظت‌های مختلف طوفان گرد و غبار و یا هوای پاک قرار گرفتند. پس از آن، عملکرد شناختی، LTP هیپوکمپ، نفوذپذیری سد خونی مغزی (BBB) و اِدم مغزی حیوانات و هم‌چنین سایتوکاین‌های التهابی و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت مغز مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: قرار گرفتن مزمن موش‌های جوان سالم در معرض طوفان گرد و غبار با غلظت‌های متفاوت موجب اختلال معنی‌دار حافظه فضایی و تقویت طولانی‌مدت هیپوکامپی ( $P < 0/001$ )، افزایش آب مغز و نفوذپذیری بیشتر سد خونی مغزی ( $P < 0/001$ )، افزایش شاخص استرس اکسیداتیو و میزان سایتوکاین‌های مغزی ( $P < 0/001$ ) گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد قرار گرفتن در معرض گرد و غبار محیط PM باعث افزایش اِدم مغز و نفوذپذیری BBB، اختلال حافظه و کمبود LTP هیپوکامپ با افزایش استرس التهابی و اکسیداتیو در مغز شد.

واژه‌های کلیدی: طوفان گرد و خاک، حافظه، تقویت طولانی‌مدت، استرس اکسیداتیو، التهاب



## Exposure to ambient dusty particulate matter impairs spatial memory and hippocampal LTP by increasing brain inflammation and oxidative stress in rats

Somayeh Hajipour<sup>1</sup>, Yaghoob Farbood<sup>1</sup>, Mohammad Kazem Gharib-Naseri<sup>1</sup>, Gholamreza Goudarzi<sup>2</sup>, Mohammad Rashno<sup>3</sup>, Heidar Maleki<sup>2</sup>, Nima Bakhtiari<sup>4</sup>, Ali Nesari<sup>1</sup>, Seyed Esmaeil Khoshnam<sup>1</sup>, Mahin Dianat<sup>1</sup>, Behjat Sarkaki<sup>1</sup>, Alireza Sarkaki<sup>1\*</sup>

1- Persian Gulf Physiology Research center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- Air Pollution and Respiratory Diseases Research Center (APRD), Environmental Technologies Research Center (ETRC), Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Department of Immunology, Medicine Faculty, Cellular and Molecular Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

4- Pain Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Alireza Sarkaki: sarkaki145@gmail.com

**Introduction:** Exposure of healthy subjects to ambient airborne dusty particulate matter (PM) causes brain dysfunction. This study aimed to investigate the effect of sub-chronic inhalation of ambient PM in a designed special chamber to create factual dust storm (DS) conditions on spatial cognition, hippocampal long-term potentiation (LTP), inflammatory cytokines, and oxidative stress in the rat brain tissue.

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats (250–300 g) were randomly divided into four groups: Sham (clean air, the concentration of dusty PM was  $<150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), DS1 (200–500  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), DS2 (500–2000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) and DS3 (2000–8000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Experimental rats were exposed to clean air or different sizes and concentrations of dust PM storm for four consecutive weeks (30 min, twice daily) in a real-ambient dust exposure chamber. Subsequently, cognitive performance, hippocampal LTP, blood-brain barrier (BBB) permeability, and brain edema of the animals, as well as, inflammatory cytokines and oxidative stress indexes in the brain tissue were evaluated.

**Results:** Chronic exposure of healthy young mice to dust storms with different concentrations caused significant impairment of spatial memory and long-term strengthening of the hippocampus ( $p<0.001$ ), increased brain water, and greater permeability of the blood-brain barrier ( $p<0.001$ ), oxidative stress index and brain cytokines increased ( $p<0.001$ ).

**Conclusions:** The results showed that exposure to PM environmental dust increased brain edema and BBB permeability, memory impairment, and hippocampal LTP deficiency with increased inflammatory and oxidative stress in the brain.

**Keywords:** Dust storm PM, Memory, Long-term potentiation, Oxidative stress, Inflammation





## ریز تزریق اکسی توسین به قشر پیش پیشانی میانی باعث تخفیف آلودینی مکانیکی در مدل درد نوروپاتیک SNI گردید

علی حاتمی مرندي<sup>۱\*</sup>، اسماعیل تمدن فرد<sup>۱</sup>، امیر عرفان پرست<sup>۱</sup>، بهزاد فیروزنیا<sup>۱</sup>  
۱- ارومیه، دانشگاه ارومیه، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه، بخش فیزیولوژی

علی حاتمی مرندي: ali.hatami.ma@gmail.com

### چکیده

هدف: درد نوروپاتیک به آسیب در سیستم اعصاب حسی پیکری بدن اطلاق می شود که با علائمی مانند آلودینی و پردردی همراه است. یافته ها حاکی از آن است که قشر پیش پیشانی با به کارگیری گاما آمینوبوتیریک اسید، گلو تامات، دوپامین و هیستامین سهم چشم گیری در پردازش جنبه های حسی و عاطفی درد نوروپاتیک دارد. از سوی دیگر، اکسی توسین علاوه بر تنظیم روندهای تولید مثلی، در بسیاری از فعالیت های مغزی شامل رفتارهای تغذیه ای، خواب و بیداری، یادگیری و حافظه و پردازش درد شرکت می کند. در این مطالعه، اثرات ریز تزریق اکسی توسین در قشر پیش پیشانی میانی بر آلودینی مکانیکی ناشی از آسیب عصب سیاتیک بررسی گردید.

مواد و روش ها: در پروتکل مطالعه، یک دوره پانزده روزه در نظر گرفته شد. در روز اول، مدل درد نوروپاتیک توسط لیگاتور زدن و قطع شاخه های تی بیال و پروئال عصب سیاتیک القاء شد. در روز هفتم، در قشر پیش پیشانی سمت چپ و راست کانول راهنما قرار داده شد. در روز چهاردهم، آلودینی مکانیکی با استفاده از فیلامان وون فری ثبت و به صورت ۵۰ درصد آستانه ی عقب کشیدن پنجه پا (PWT 50%) بیان گردید. در روز پانزدهم، مغز جهت تبیین موقعیت کانول ها بیرون آورده شد. یافته ها: ریز تزریق اکسی توسین در دوز ۵ و ۱۰ نانوگرم در محل، ۵۰ درصد آستانه ی عقب کشیدن پنجه پا را افزایش داد. ریز تزریق L-۳۶۸۸۸۹ (۲۰ نانوگرم در محل) که یک آنتاگونیست گیرنده ی اکسی توسین است، از اثر تخفیف دهندگی اکسی توسین جلوگیری کرد. هم چنین پیش تزریق نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده های اپیوئیدی، ۱۰۰ میکروگرم در محل) و AM-۲۵۱ (آنتاگونیست گیرنده های کانابینوئیدی نوع ۱، ۱۰۰ نانوگرم در محل) از اثرات تخفیف دهندگی اکسی توسین جلوگیری کرد. نتیجه گیری: بر مبنای نتایج به دست آمده می توان اظهار داشت که اکسی توسین در سطح قشر پیش پیشانی میانی درد نوروپاتیک را کاهش می دهد و در این عملکرد، از همکاری بین گیرنده های اکسی توسین، اپیوئیدی و کانابینوئیدی بهره می برد.

واژه های کلیدی: اکسی توسین، قشر پیش پیشانی میانی، آلودینی مکانیکی، مدل درد نوروپاتیک



# Microinjection of oxytocin into the medial prefrontal cortex attenuated mechanical allodynia in the spared nerve injury model of neuropathic pain

Ali Hatami Marandi<sup>1\*</sup>, Esmaeal Tamaddonfard<sup>1</sup>, Amir Erfanparast<sup>1</sup>, Behzad Firooznia<sup>1</sup>

*1- Division of Physiology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran*

Ali Hatami Marandi: ali.hatami.ma@gmail.com

**Introduction:** Neuropathic pain refers to damage in the body's somatosensory system, which is accompanied by symptoms such as allodynia and hyperalgesia. It has been found that the prefrontal cortex has a significant contribution to the processing of sensory and emotional aspects of neuropathic pain using GABA, glutamate, dopamine, and histamine. On the other hand, in addition to regulating reproductive processes, oxytocin contributes to many brain functions, including feeding behavior, sleep and wakefulness, learning and memory, and pain processing. In this study, the effects of microinjection of oxytocin into the medial prefrontal cortex were investigated on mechanical allodynia caused by damage to the sciatic nerve.

**Methods and Materials:** In the study protocol, a period of 15 days was considered. On the first day, spared nerve injury was induced by ligating and cutting the tibial and peroneal branches of the sciatic nerve. On the seventh day, the guide cannulas were placed on the right and left sides of the prefrontal cortex. On the 14<sup>th</sup> day, mechanical allodynia was recorded using von Frey filaments and expressed as paw withdrawal threshold 50 % (PWT 50%). On the 15<sup>th</sup> day, the brains were taken out to verify the location of the cannulas. Intra-mPFC microinjection of oxytocin at doses of 5 and 10 ng/site increased PWT by 50 %.

**Results:** Microinjection of L-368,889 (20 ng/site), an oxytocin receptor antagonist, prevented the suppressing effect of oxytocin. Prior microinjection of naloxone (an opioid receptors antagonist, 100 ng/site) and AM-251 [a cannabinoid 1 (CB1) receptor antagonist, 100 ng/site] also inhibited the reducing effect of oxytocin.

**Conclusion:** Based on the results, it can be stated that at the level of the medial prefrontal cortex, oxytocin reduces neuropathic pain and, in this function, it benefits from the cooperation between oxytocin, opioid, and CB1 receptors.

**Keywords:** Oxytocin, Medial prefrontal cortex, Mechanical allodynia, Spared nerve injury



## بررسی اثر عصاره هیدروالکلی پوست بادام زمینی متعاقب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد بر حافظه شناختی و فعالیت حرکتی در موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ

لیلا خانگاہ<sup>۱\*</sup>، مهناز کسمتی<sup>۱</sup>، علی شهرباری<sup>۱</sup>، مهران درست قول<sup>۱</sup>، مژگان ترابی<sup>۱</sup>

۱ - بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهیدچمران اهواز، اهواز، ایران

لیلا خانگاہ: leila.khangah1989@gmail.com

### چکیده

هدف: سکنه مغزی مهم‌ترین نتیجه ایسکمی مغزی است و خون‌رسانی مجدد متعاقب آن موجب تولید رادیکال‌های آزاد شده که موجب استرس اکسیداتیو و اختلال در حافظه شناختی می‌شود. در این مطالعه اثرات عصاره‌ی هیدروالکلی پوست بادام زمینی در مدل سکنه مغزی (ایسکمی - خون‌رسانی مجدد سراسری) بر حافظه شناختی و فعالیت حرکتی در موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ به گروه‌های کنترل، شاهد ایسکمی، ایسکمی/ریپرفیوژن، ایسکمی/ریپرفیوژن دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی پوست بادام زمینی ۱۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، تقسیم شدند. ایسکمی به صورت انسداد دوطرفه شریان کاروتید به مدت ۲۰ دقیقه و ریپرفیوژن ۲۴ ساعته انجام گردید. تزریقات به مدت یک هفته بعد از ریپرفیوژن و به صورت درون صفاقی انجام شدند. بعد از یک هفته آزمون‌های تشخیص شیء جدید جهت بررسی حافظه شناختی و صفحه باز جهت بررسی فعالیت حرکتی انجام گردیدند.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و شاهد در میزان حافظه شناختی مشاهده نشد. ایسکمی/ریپرفیوژن سبب کاهش حافظه شناختی گردید اگرچه این کاهش معنی‌داری نبود. دریافت پوست بادام زمینی ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در موش‌های ایسکمی/ریپرفیوژن سبب افزایش معنی‌داری حافظه شناختی گردید ( $p < 0.05$ ). فعالیت حرکتی در گروه شاهد نسبت به کنترل به طور معنی‌دار کاهش یافت ( $p < 0.05$ ). ایسکمی/ریپرفیوژن پس از یک هفته سبب افزایش فعالیت حرکتی گردید، این افزایش معنی‌دار نبود. در موش‌های ایسکمی/ریپرفیوژن دریافت پوست بادام زمینی ۱۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم فعالیت حرکتی را کاهش داد، این کاهش معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تجویز پوست بادام زمینی بعد از ایسکمی - خون‌رسانی سراسری مغزی باعث بهبود حافظه شناختی می‌شود که احتمالاً ناشی از فعالیت آنتی‌اکسیدانی پوست بادام زمینی است.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی - خون‌رسانی مجدد، حافظه شناختی، فعالیت حرکتی، پوست بادام زمینی



# Investigating the effect of hydroalcoholic extract of peanut skin following ischemia/reperfusion on cognitive memory and motor activity in adult male rats

Leila Khangah<sup>1\*</sup> (Ph.D), Mahnaz Kesmati<sup>1</sup> (Ph.D), Ali Shahriari<sup>1</sup> (Ph.D), Mehran Dorostghoal<sup>1</sup> (Ph.D), Mozghan Torabi<sup>1</sup> (Ph.D)

*1- Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran*

Leila Khangah: leila.khangah1989@gmail.com

**Introduction:** Brain stroke is the most important result of cerebral ischemia, and subsequent blood reperfusion leads to the production of free radicals that cause oxidative stress and cognitive memory impairment. The aim of the current study is to investigate the effects of peanut skin hydroalcoholic extract in a brain stroke model (global ischemia/reperfusion) on cognitive memory and motor activity in adult male rats.

**Methods and Materials:** In this experimental study adult male Wistar rats were divided into groups of control, sham ischemia, ischemia/reperfusion, and ischemia/reperfusion with 10 and 100 mg/kg of peanut skin hydroalcoholic extract. Ischemia was performed by bilateral carotid artery occlusion for 20 minutes, and reperfusion for 24 hours. Injections were done intraperitoneally, 24 hours after reperfusion, and for one week. Cognitive memory was evaluated by the novel object recognition test, and motor activity was evaluated by the open-field test.

**Results:** There was no significant difference between the control group and the sham group in cognitive memory. Cognitive memory was decreased by Ischemia/reperfusion, which was not significant. In ischemia/reperfusion rats, peanut skin 100 mg/kg significantly improved cognitive memory ( $P<0.05$ ). Motor activity was decreased significantly in the sham group compared to the control group ( $P<0.05$ ). Motor activity was increased by Ischemia/reperfusion, which was not significant. In ischemia/reperfusion rats, motor activity was decreased by the peanut skin 10 and 100 mg/kg, which was not significant.

**Conclusion:** It seems that the administration of peanut skin hydroalcoholic extract after global cerebral ischemia/reperfusion improves cognitive memory, which is probably caused by the antioxidant activity of peanut skin.

**Keywords:** Ischemia/reperfusion, Cognitive memory, Motor activity, Peanut skin



## بررسی اثر امپاگلیفلوزین بر فاکتورهای بیوشیمیایی بافت بیضه رت‌های دیابتی نوع ۲

مینا کیانی<sup>۱\*</sup>، ملک سلیمانی مهرنجانی<sup>۲</sup>، سیدمحمد علی شریعت زاده<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی دکترا، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۲- استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران

مینا کیانی: minakiani335@gmail.com

### چکیده

هدف: امپاگلیفلوزین یک داروی جدید است که با عملکرد مستقل از انسولین و با مهار آنزیم سدیم-گلوکز کوترانسپورتر ۲ باعث کاهش قند خون می‌شود و با افزایش تکثیر سلول‌های بتا مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد. در دیابت نوع ۲ (T2DM)، مقاومت به انسولین سبب افزایش سطح فاکتورهای التهابی بیضه می‌شود، و هایپیرگلیسمی طولانی مدت بر میزان کلسترول و سنتز تستوسترون بیضه اثر می‌گذارد. با توجه به تأثیر امپاگلیفلوزین بر کاهش مقاومت به انسولین لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر امپاگلیفلوزین بر سطح فاکتورهای التهابی اینترلوکین ۶ (IL-6) و فاکتور نکروز توموری  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )، کلسترول و تستوسترون بیضه در رت‌های دیابتی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: ۱۸ سر رت نر نژاد ویستار در سه گروه شامل کنترل، دیابتی (با تزریق تک دوز و درون صفاقی استرپتوزوتوسین ۶۵ mg/kg) و نیکوتین آمید (۱۱۰ mg/kg) و گروه دیابتی+امپاگلیفلوزین (۱۰ mg/kg)، از طریق گاواژ به مدت ۸ هفته به رت‌های دیابتی داده شد) تقسیم شدند. پس از تشریح رت‌ها، بیضه چپ جدا و جهت بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی در فریزر  $^{\circ}C -80$  ذخیره شد. اندازه‌گیری IL-6، TNF- $\alpha$  و تستوسترون بیضه با روش الایزا و اندازه‌گیری کلسترول بیضه با اسپکتروفتومتر انجام شد.

یافته‌ها: افزایش معنی‌داری در میانگین سطح IL-6 و TNF- $\alpha$  ( $P < 0.001$ ) و کاهش معنی‌داری در میانگین سطح کلسترول ( $p < 0.05$ ) و تستوسترون بیضه ( $P < 0.001$ ) در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. در گروه دیابتی+امپاگلیفلوزین کاهش معنی‌داری در میانگین سطح IL-6 ( $P < 0.01$ ) و TNF- $\alpha$  ( $P < 0.001$ ) نسبت به گروه دیابتی مشاهده شد در حالی که در میانگین سطح کلسترول و تستوسترون تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ). نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان داد امپاگلیفلوزین التهاب بیضه ناشی از دیابت را کاهش می‌دهد و بر سنتز تستوسترون بیضه تأثیری ندارد.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، امپاگلیفلوزین، IL-6، TNF- $\alpha$ ، تستوسترون



## Investigating the effect of empagliflozin on biochemical factors of testicular tissue in rats with type 2 diabetes

Mina Kiani<sup>1\*</sup>, Malek Soleimani Mehranjani<sup>2</sup>, Seyed Mohammad Ali Shariatzadeh<sup>2</sup>

1- Ph.D Student, Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran

2- Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran

Mina Kiani: minakiani335@gmail.com

**Introduction:** Empagliflozin is a new drug that reduces blood sugar and insulin resistance by inhibiting the sodium-glucose cotransporter 2 enzyme and increasing the proliferation of beta cells. In type 2 diabetes (T2DM), insulin resistance increases the level of testicular inflammatory factors, and long-term hyperglycemia affects cholesterol levels and testicular testosterone synthesis. Considering the effect of empagliflozin on reducing insulin resistance, the aim of this study is to investigate the effect of empagliflozin on the level of pro-inflammatory factor Interleukin-6 (IL-6), Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), cholesterol and testicular testosterone in diabetic rats.

**Methods and Materials:** 18 adult male rats were divided into control, diabetic (streptozotocin (65 mg/kg) and nicotinamide (110 mg/kg), intraperitoneal injection) and diabetic+Empagliflozin group (10 mg/kg, gavage, 8 weeks). After dissecting the rats, the left testis was separated and stored at -80°C for further assessment of biochemical factors. Testicular levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , and testosterone were measured by the ELISA method, and testicular cholesterol was measured by spectrophotometer.

**Results:** A significant increase in the mean level of IL-6 and TNF- $\alpha$  ( $P < 0.001$ ) and a significant decrease in the mean level of cholesterol ( $P < 0.05$ ) and testosterone ( $P < 0.001$ ) were observed in the diabetic group compared to the control group. In the diabetic + Empagliflozin group, a significant decrease in the level of IL-6 ( $P < 0.01$ ) and TNF- $\alpha$  ( $P < 0.001$ ) was observed compared to the diabetic group, while no significant difference was observed in the level of cholesterol and testosterone ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Our results showed that Empagliflozin reduces testicular inflammation caused by diabetes but has no effect on testicular testosterone synthesis.

**Keywords:** Type 2 diabetes, Empagliflozin, IL-6, TNF- $\alpha$ , Testosterone



## بررسی اثر میواینوزیتول بر هورمون‌های جنسی در رت‌های دیابتی نوع ۲

مینا کیانی<sup>۱\*</sup>، ملک سلیمانی مهرنجانی<sup>۲</sup>، سیدمحمد علی شریعت زاده<sup>۲</sup>  
۱- دانشجوی دکتر، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران  
۲- استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران

مینا کیانی: minakiani335@gmail.com

### چکیده

هدف: میواینوزیتول نوعی کربوهیدرات ساده و یکی از اجزای اصلی غشای سلولی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی است. مقاومت به انسولین و هایپرانسولینمی در دیابت نوع ۲ سبب تغییر سطح هورمون‌های جنسی می‌شود. با توجه به نقش میواینوزیتول به‌عنوان پیام‌رسان ثانویه در تعدیل عملکرد آنزیم‌های متابولیکی و اثرات مشابه با انسولین، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر میواینوزیتول بر سطح سرمی هورمون تستوسترون، هورمون لوتئینه کننده (LH) و هورمون تحریک‌کننده فولیکول (FSH) و در رت‌های دیابتی نوع ۲ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: رت‌های نر نژاد ویستار (N=18) به‌صورت تصادفی در سه گروه شامل کنترل، دیابتی (با تزریق تک دوز و درون‌صفاقی استرپتوزوتوسین (۶۵ mg/kg) و نیکوتین‌آمید (۱۱۰ mg/kg)) و گروه دیابتی+میواینوزیتول (۳۰۰ mg/kg) از طریق گاوژ به مدت ۸ هفته به رت‌های دیابتی داده شد. تقسیم شدند. پس از ۸ هفته، از همه گروه‌ها خون‌گیری صورت گرفت و پس از جداسازی سرم، سطح سرمی هورمون تستوسترون، LH و FSH با کمک کیت مخصوص و با روش الیزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون ONE WAY ANOVA و تست Tukey تجزیه و تحلیل شدند و سطح معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) در نظر گرفته شد. یافته‌ها: کاهش معنی‌داری در میانگین سطح تستوسترون، LH و FSH ( $p < 0.001$ ) در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. در گروه دیابتی+میواینوزیتول افزایش معنی‌داری در میانگین سطح تستوسترون ( $p < 0.001$ )، LH ( $p < 0.05$ ) و FSH ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه دیابتی مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد میواینوزیتول با بهبود اثرات دیابت سبب افزایش سطح هورمون‌های جنسی تستوسترون، LH و FSH کاهش یافته در اثر دیابت می‌شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، رت، میواینوزیتول، هورمون‌های جنسی



## Investigating the effect of Myo-inositol on sex hormones in rats with type 2 diabetes

Mina Kiani<sup>1\*</sup>, Malek Soleimani Mehranjani<sup>2</sup>, Seyed Mohammad Ali Shariatzadeh<sup>2</sup>

1- Ph.D. Student, Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran

2- Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran

Mina Kiani: minakiani335@gmail.com

**Introduction:** Myo-inositol is a simple carbohydrate known as one of the main components of cell membranes with antioxidant properties. Insulin resistance and hyperinsulinemia in type 2 diabetes cause alterations in the level of sex hormones. Considering the role of myo-inositol as a secondary messenger in modulating the function of metabolic enzymes along with its insulin-like effects, the aim of this study is to investigate the effect of myo-inositol on the serum levels of testosterone, luteinizing hormone (LH), and follicle-stimulating hormone (FSH) in type 2 diabetic rats.

**Methods and Materials:** 18 adult male rats were divided into control, diabetic (streptozotocin (65 mg/kg) and nicotinamide (110mg/kg), intraperitoneal injection) and diabetic+Myo-inositol group (300 mg/kg, gavage, 8 weeks). After 8 weeks, blood samples were collected from all groups, and after serum separation, serum levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), and testosterone were measured with the help of a special kit and by the ELISA method. Data were analyzed using ONE-WAY ANOVA and Tukey's test, and  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** A significant decrease in the mean level of testosterone, LH, and FSH ( $P < 0.001$ ) was observed in the diabetic group compared to the control group. In the diabetic + Myo-inositol group, a significant increase in the mean level of testosterone ( $p < 0.001$ ), LH ( $p < 0.05$ ), and FSH ( $p < 0.001$ ) were observed compared to the diabetic group.

**Conclusion:** Our results indicated that Myoinositol increases the level of sex hormones that have been reduced due to diabetes.

**Keywords:** Type 2 diabetes, Rat, Myo-inositol, Sex hormones





## اثر آزمایشگاهی داروی فلوکستین بر کیفیت و سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل اسپرم انسان

زهرا روستائی<sup>۱\*</sup>، ملک سلیمانی مهرنجانی<sup>۲</sup>، ابراهیم چراغی<sup>۳</sup>، سیدمحمدعلی شریعت زاده<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی دکتری زیست شناسی سلولی تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۲- استاد تمام گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۳- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه قم، قم، ایران

زهرا روستائی: roostaeez143@gmail.com

### چکیده

هدف: فلوکستین، یک نوع مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) است که در درمان اختلالات عصبی مانند افسردگی، پرخوری عصبی و اختلالات وسواس فکری استفاده می‌شود. در میان تمامی SSRI فلوکستین به دلیل ایمنی و اثربخشی مناسب، از نظر بالینی مصرف بالایی دارد. با این حال بر اساس مطالعات گذشته، فلوکستین از طریق افزایش استرس اکسیداتیو منجر به کاهش زنده‌مانی در سلول‌های مختلفی مانند اپی‌تلیال تخمدان، سلول‌های هیپوکامپ و سلول‌های کبدی می‌شود. از آنجایی که بسیاری از مردان افسرده در سنین تولیدمثلی قرار دارند و برای درمان افسردگی خود، نیاز به مصرف طولانی‌مدت داروی فلوکستین دارند، بررسی اثرات آن بر کیفیت سلول‌های اسپرم ضروری به نظر می‌رسد. هدف از این مطالعه ارزیابی اثر فلوکستین بر تحرک، زنده‌مانی، مورفولوژی و سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل اسپرم انسان در شرایط آزمایشگاهی است.

مواد و روش‌ها: نمونه‌های منی ۳۰ مرد طبیعی و بارور جمع‌آوری و هر نمونه به سه گروه: تازه، کنترل (بدون تیمار و ۱ ساعت انکوبه) و فلوکستین (تیمار شده با ۵  $\mu\text{M}$  فلوکستین و ۱ ساعت انکوبه) تقسیم شد. تحرک (کل، پیش‌رونده، غیرپیش‌رونده)، زنده‌مانی، مورفولوژی، سطح TAC و سطح ROS در اسپرم ارزیابی گردید. داده‌ها با استفاده از Repeated measures analysis آنالیز شد و تفاوت معنی‌داری در سطح  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین درصد تحرک کل، تحرک پیش‌رونده، زنده‌مانی، مورفولوژی طبیعی و سطح TAC اسپرم کاهش معنی‌داری را در گروه فلوکستین نسبت به گروه‌های تازه و کنترل نشان داد ( $P < 0.001$ ). افزایش معنی‌داری در میانگین درصد تحرک غیرپیش‌رونده و سطح ROS در گروه فلوکستین نسبت به گروه‌های تازه و کنترل مشاهده گردید ( $P < 0.001$ ). نتیجه‌گیری: فلوکستین منجر به کاهش سطح TAC و افزایش سطح ROS در اسپرم شد که کیفیت اسپرم و سلامت باروری مردان را مختل می‌کند.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، افسردگی، اسپرم انسان، فلوکستین، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل



# The in vitro effect of Fluoxetine drug on the quality and level of total antioxidant capacity of the human sperm

Zahra Roostaei<sup>\*1</sup>, Malek Soleimani Mehranjani<sup>2</sup>, Ebrahim Cheraghi<sup>3</sup>, Seyed Mohammad Ali Shariatzadeh<sup>2</sup>

1- Ph.D. student of Developmental Cell Biology, Department of Biology, Faculty of Science, Arak University, Arak, Iran

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

3- Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Qom, Qom, Iran

Roostaei Zahra: roostaei143@gmail.com

**Introduction:** Fluoxetine is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) used in the treatment of neurological disorders such as depression, bulimia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. Among all SSRIs, fluoxetine has a high clinical use due to its safety and effectiveness. However, based on past studies, fluoxetine leads to a decrease in viability in various cells such as ovarian epithelial, hippocampal cells, and liver cells through increasing oxidative stress. Since many depressed men are at reproductive age and need long-term use of fluoxetine to treat their depression, it is necessary to investigate its effects on sperm cell quality. The aim of this study is to evaluate, the effect of fluoxetine on the motility, viability, morphology, and total antioxidant capacity (TAC) of human sperm in vitro.

**Methods and Materials:** Semen samples from 30 normal fertile men were collected and divided into three groups: fresh, control (without treatment and 1-hour incubation), and fluoxetine (treated with 5  $\mu$ M fluoxetine and 1-hour incubation). The motility (total, progressive, non-progressive), viability, morphology, TAC level, and ROS level in the sperm were evaluated. Data were analyzed using repeated measures analysis and considered significantly different at  $p < 0.05$ .

**Results:** The mean percentage of total motility, progressive motility, viability, normal morphology, and sperm TAC level showed a significant decrease in the fluoxetine group compared to the fresh and control groups ( $p < 0.001$ ). A significant increase in the mean percentage of non-progressive mobility and ROS level was observed in the fluoxetine group compared to the fresh and control groups ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Fluoxetine led to a decrease in TAC level and an increase in ROS level in sperm which disturbs the sperm quality and the male reproductive health.

**Keywords:** Oxidative stress, Depression, Human sperm, Fluoxetine, Total antioxidant capacity



## اثر آزمایشگاهی N-استیل سیستین بر قابلیت تحرک، تمامیت غشاء، شکست DNA و سطح ROS اسپرم انسان

زهرا روستائی<sup>۱\*</sup>، ملک سلیمانی مهرنجان<sup>۲</sup>، ابراهیم چراغی<sup>۳</sup>، سیدمحمدعلی شریعت زاده<sup>۲</sup>  
۱- دانشجوی دکتری زیست شناسی سلولی تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران  
۲- استاد تمام گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران  
۳- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه قم، قم، ایران

زهرا روستائی: roostaeez143@gmail.com

### چکیده

هدف: تکنیک‌های کمک باروری (ART) به مجموعه‌ای از روش‌های درمان ناباروری گفته می‌شود که در آن لقاح تخمک و اسپرم در خارج از رحم و در شرایط آزمایشگاهی انجام می‌شود. در طی تکنیک ART، در مرحله فرآوری اسپرم، استرس اکسیداتیو می‌تواند توسط عوامل آگزوزن مانند سانتریفیوژ و انکوباسیون ایجاد شود. در این میان اسپرم به دلیل وجود اسیدهای چرب غیراشباع و کمبود آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سیتوپلاسمی به استرس اکسیداتیو حساس است. به همین منظور استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها جهت کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش موفقیت ART در نظر گرفته شده است. N-استیل سیستین (NAC) به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی شناخته شده است که قادر به حذف گونه‌های فعال اکسیژن است. در این مطالعه بر آن شدیم تا اثر NAC را بر تحرک، یکپارچگی غشاء، شکست DNA و سطح ROS اسپرم طبیعی انسان طی یک ساعت انکوباسیون در شرایط آزمایشگاهی بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها: نمونه‌های سمن نرمال از ۳۰ مرد طبیعی و بارور جمع‌آوری شد، سپس هر نمونه به ۳ گروه تازه، کنترل و NAC (انکوبه شده با ۵۰mM، NAC به مدت یک ساعت) تقسیم شد. سپس پارامترهای تحرک، تمامیت غشاء، شکست DNA و سطح ROS اسپرم اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از Repeated measures analysis آنالیز شد و در سطح  $P < 0.05$  تفاوت معنی‌داری در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها: افزایش معنی‌داری در میانگین درصد تحرک کل و تحرک پیش‌رونده اسپرم در گروه NAC نسبت به گروه‌های تازه و کنترل گزارش شد ( $P < 0.001$ ). میانگین درصد یکپارچگی غشاء اسپرم نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0.001$ ). کاهش معنی‌داری در میانگین درصد تحرک غیرپیش‌رونده، شکست DNA و میزان سطح ROS اسپرم در گروه NAC نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ( $P < 0.001$ ).

نتیجه‌گیری: NAC با کاهش سطح ROS می‌تواند تحرک پیش‌رونده و تحرک کل اسپرم و یکپارچگی DNA و یکپارچگی غشاء را بهبود بخشد.

واژه‌های کلیدی: کیفیت اسپرم، N-استیل سیستین، استرس اکسیداتیو



# In vitro effect of N-acetylcysteine on motility, membrane integrity, DNA fragmentation, and ROS level of human sperm

Zahra Roostaei<sup>\*1</sup>, Malek Soleimani Mehranjani<sup>2</sup>, Ebrahim Cheraghi<sup>3</sup>, Seyed Mohammad Ali Shariatzadeh<sup>2</sup>

1- Ph.D. student of Developmental Cell Biology, Department of Biology, Faculty of Science, Arak University, Arak, Iran

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

3- Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Qom, Qom, Iran

Zahra Roostaei: roostaez143@gmail.com

**Introduction:** Assisted reproductive techniques (ART) are a set of infertility treatment methods in which oocyte and sperm fertilization is performed outside the uterus in laboratory conditions. During the ART technique, in the sperm processing stage, oxidative stress can be caused by exogenous factors such as centrifugation and incubation. Meanwhile, sperm is sensitive to oxidative stress due to the presence of unsaturated fatty acids and lack of cytoplasmic antioxidant enzymes. For this purpose, using antioxidants to reduce oxidative stress and increase the success of ART is considered. N-acetyl cysteine (NAC) is known as an antioxidant that is able to remove reactive oxygen species. In this study, we decided to investigate the effect of NAC on motility, membrane integrity, DNA fragmentation, and ROS level of normal human sperm during one hour of incubation in vitro.

**Methods and Materials:** Semen samples were collected from 30 normal fertile men, and then each sample was divided into 3 fresh, control, and NAC groups (incubated with 50mM NAC for one hour). Then sperm motility, membrane integrity, DNA fragmentation, and sperm ROS level were measured. Data were analyzed using repeated measures analysis and were considered significantly different at  $p < 0.05$ .

**Results:** A significant increase in total and progressive sperm motility was reported in the NAC group compared to the fresh and control groups ( $P < 0.001$ ). The mean percentage of sperm membrane integrity showed a significant increase compared to the control group ( $P < 0.001$ ). A significant decrease in the mean percentage of non-progressive motility, DNA breakage, and sperm ROS level was observed in the NAC group compared to the control group ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** NAC can improve progressive and total sperm motility and DNA and membrane integrity by reducing the ROS level.

**Keywords:** Sperm quality, N-acetylcysteine, Oxidative stress



## اثر ضدبیوفیلمی و ضدباکتریایی درمان پسرالن به همراه اشعه ماوراء بنفش A (PUVA) بر سویه استاندارد استافیلوکوکوس اورئوس تشکیل دهنده بیوفیلیم

حدیث صدری (PHD)\*<sup>۱</sup>، مهشید آخوندیان (B.Sc)<sup>۱</sup>، محمد پویا (MD/PHD)<sup>۱</sup>، پرستو احسانی (PHD)<sup>۱</sup>

۱- آزمایشگاه بیولوژی مولکولی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

حدیث صدری: hadissadr@yahoo.com

### چکیده

هدف: افزایش مقاومت چندگانه آنتی بیوتیکی منجر به جست و جوی درمان‌های ضد میکروبی نوین شده است. PUVA درمانی به‌عنوان یک کاندید بالقوه، ترکیبی از دارویی به نام پسرالن و اشعه ماوراء بنفش A (UVA) است. این روش هم‌چنین یک مکمل ایمن و سودمند برای درمان‌های رایج آنتی بیوتیکی جهت درمان عفونت‌های موضعی و سطحی است. هدف از این مطالعه بررسی اثر ضدبیوفیلمی و ضدباکتریایی تیمار PUVA بر سویه استاندارد استافیلوکوکوس اورئوس تشکیل دهنده بیوفیلیم (ATCC5538) بود.

مواد و روش‌ها: سویه‌های باکتری استافیلوکوکوس اورئوس شامل سویه بدون بیوفیلیم (ATCC 25923) به‌عنوان کنترل منفی در LB براث کشت داده شدند و سپس به پلیت ۱۲ خانه حاوی LB، مکمل گلوکز و غلظت‌های متفاوت (8-MOP) تلقیح شدند. پلیت‌ها ابتدا شیک شدند سپس در معرض نور UVA با دوزهای متفاوت قرار گرفته و یک شبانه روز انکوبه شدند. اثر ضدباکتریایی این تیمار در حالت پلانکتونیک از طریق کشت باکتری بر روی LB آگار ارزیابی شد. بیوفیلیم تشکیل شده به شیوه رنگ‌آمیزی با کریستال ویوله بررسی شد و جذب نوری در طول موج ۵۷۰nm با استفاده از دستگاه میکروپلیت ریدر اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تیمار PUVA در دوز ۱۰۰۰ mj/cm<sup>2</sup> UVA و غلظت ۵۰mg/ml 8-MOP و غلظت‌های بیشتر از آن اثر مهاری بسیار قابل توجهی بر تشکیل بیوفیلیم و مهار رشد باکتریایی سویه استاندارد استافیلوکوکوس اورئوس (ATCC 5538) داشت. با این حال با کاهش دوز UVA به ۵۰۰ mj/cm<sup>2</sup> (به این معنی که زمان تابش نصف شد) مهار تشکیل بیوفیلیم از غلظت ۷۵ mg/ml 8-MOP شروع شد.

نتیجه‌گیری: اگرچه تیمار PUVA به‌طور قابل توجهی تشکیل بیوفیلیم استافیلوکوکوس اورئوس را به شکل وابسته به دوز UVA کاهش داد، اما به نظر می‌رسد دوز بهینه 8-MOP و UVA به ترتیب ۷۵ mg/ml و ۵۰۰ mj/cm<sup>2</sup> است.

واژه‌های کلیدی: PUVA، بیوفیلیم، استافیلوکوکوس اورئوس، پسرالن



# Anti-biofilm and antibacterial effect of psoralen plus ultraviolet-A (PUVA) treatment against biofilm-forming *Staphylococcus aureus* standard strain

Hadis Sadri (PHD)\*<sup>1</sup>, Mahshid Akhoondian (B.Sc)<sup>1</sup>, Mohammad Pooya (MD/PHD)<sup>1</sup>, Parastoo Ehsani (PHD)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Molecular Biology Lab, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Hadis Sadri: hadissadr@yahoo.com

**Introduction:** The rise of multiple antibiotic-resistant bacteria has led to searches for novel antimicrobial therapies. PUVA treatment, a potential candidate, is a combination of a drug called psoralen (P) and ultraviolet light A (UVA). It is also a safe and useful adjunct to traditional antibiotic therapy for treating localized and superficial infections.

The objective of this study was to investigate the anti-biofilm and antibacterial effect of PUVA treatment against biofilm-forming *Staphylococcus aureus* standard strain (ATCC 5538).

**Methods and Material:** *S. aureus* strains, including a non-biofilm forming one (ATCC 25923) as a negative control, were cultured in LB broth and then inoculated into a 12-well plate with LB supplemented with glucose and different concentrations of 8-methoxypsoralen (8-MOP). The plates were shaken and exposed to UVA light at varying doses before being incubated overnight. The antibacterial effect of the treatment was evaluated in planktonic mode by culturing on LB agar. Biofilm formation was assessed by crystal violet staining and measuring the optical density at 570 nm using a microplate reader.

**Results:** PUVA treatment had a very significant inhibition effect on biofilm formation and bacterial growth ability of ATCC 5538 *S. aureus* strain, in the UVA dose of 1000 mj/cm<sup>2</sup> and the 8-MOP concentration of 50 mg/ml and more. However, when the UVA dose decreased to 500 mj/cm<sup>2</sup> (which meant UVA irradiation time halved) inhibition of biofilm formation started from 8-MOP concentration of 75 mg/ml.

**Conclusion:** Although it seems that PUVA treatment significantly reduced *S. aureus* biofilm formation in a dose-dependent manner, the optimized dose of 8-MOP and UVA seems to be 75 mg/ml and 500 mj/cm<sup>2</sup> respectively.

**Keywords:** PUVA, biofilm, *Staphylococcus aureus*, 8-methoxy psoralen



## نانوذرات لیزوستافین با نیوزوم به عنوان یک رویکرد جدید برای افزایش اثرات ضدباکتریایی و ضدبیوفیلم بر استافیلوکوکوس اورئوس

حدیث صدری (PHD)\*<sup>۱</sup>، مهشید آخوندیان (B.Sc)<sup>۱</sup>، محمد پویا (MD/PHD)<sup>۱</sup>، پرستو احسانی (PHD)<sup>۱</sup>

۱- آزمایشگاه بیولوژی مولکولی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

حدیث صدری: hadissadr@yahoo.com

### چکیده

هدف: توانایی تشکیل بیوفیلم در استافیلوکوکوس اورئوس باعث مرگ و میر و عوارض قابل توجهی در عفونت زخم می شود. نانوذرات به دلیل افزایش غلظت دارو در محل تماس نانوذرات و باکتری ها و رهاپش کندتر دارو در محل مورد نظر، ابزار مناسبی برای غلبه بر مشکل درمانی عفونت های مقاوم به آنتی بیوتیک محسوب می شوند. این مطالعه با هدف بررسی فعالیت ضد بیوفیلمی و ضد باکتریایی نانوذرات لیزوستافین علیه استافیلوکوکوس اورئوس انجام شد.

مواد و روش ها: فرمول نیوزومال با استفاده از روش هیدراتاسیون لایه نازک با سورفکتانت، کلسترول و لیزوستافین تهیه شد. این فرآیند شامل حل کردن سورفکتانت ها و کلسترول در کلروفرم، حذف حلال و سپس حل کردن لایه لیپیدی حاصل در محلول لیزوستافین است. محلول ها برای کاهش اندازه تحت امواج فراصوت قرار گرفتند. اندازه نیوزوم ها توسط دستگاه به دست آمد و به منظور بررسی اثر نیوزوم های بارگذاری شده با لیزوستافین بر تولید بیوفیلم، سوبه های باکتریایی را با نیوزوم های بارگذاری شده با لیزوستافین به مدت ۲۴ ساعت تحت تیمار قرار دادیم. تعیین حداقل غلظت مهاری و حداقل غلظت مهاری بیوفیلم در نیوزوم های حاوی لیزوستافین و لیزوستافین آزاد برای ارزیابی اثربخشی فرمول ها انجام شد.

یافته ها: سایز، توزیع سایز، و پتانسیل زتای نیوزومی لود شده با لیزوستافین با پراکندگی نور دینامیک (DLS) تعیین شد. نیوزوم های گردی که با لیزوستافین بارگذاری شده بودند، قطری برابر با ۱۰۰ نانومتر داشتند که دارای شاخص پراکندگی ۰/۴۳۱ بود. علاوه بر این، نانوذرات دارای راندمان کپسولاسیون (EE%) ۹۸/۸ بودند. نتایج به دست آمده نشان داد که فرم های کپسوله شده دارای MIC کمتر از فرم های آزاد بودند (۱۴/۶ < ۱۵/۶۲). فرم کپسوله شده لیزوستافین MBIC را از ۶۴ به ۵۲/۵ کاهش داد.

نتیجه گیری: عفونت های مرتبط با بیوفیلم هم چنان یک نگرانی جدی در خدمات بالینی است. با توجه به تأثیر بیماری های عفونی بر سلامت انسان، به نظر می رسد توسعه سیستم های تحویل پیشرفته که قادر به هدف قرار دادن داروها به طور مستقیم به محل مورد نظر هستند، در حوزه داروسازی دارای اولویت باشد.

واژه های کلیدی: نیوزوم، لیزوستافین، بیوفیلم، استافیلوکوکوس اورئوس



# Niosomes-loaded lysostaphin nanoparticles as a new approach for enhanced antibacterial, anti-biofilm effects on *Staphylococcus aureus*

Hadis Sadri (PHD)<sup>\*1</sup>, Mahshid Akhoondian (B.Sc)<sup>1</sup>, Mohammad Pooya (MD/PHD)<sup>1</sup>, Parastoo Ehsani (PHD)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Molecular Biology Lab, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Hadis Sadri: hadissadr@yahoo.com

**Introduction:** The ability of biofilm formation in *Staphylococcus aureus* causes significant mortality and morbidity in wound infections. Nanoparticles because of the drug concentration increment at the point of contact of nanoparticles and bacteria and slower release of the drug at the desired location are considered as proper tools to overcome the therapeutic problem of antimicrobial-resistant infections. This study aimed to evaluate the anti-biofilm and antibacterial activity of lysostaphin-loaded nanoparticles against *Staphylococcus aureus*.

**Methods and Material:** Niosomal formulation were prepared using a thin film hydration method with surfactants, cholesterol, and lysostaphin. The process involves dissolving the surfactants and cholesterol in chloroform, removing the solvent, and then dissolving the resulting lipid film in a lysostaphin solution. The solutions were sonicated for size reduction. The size of niosomes was obtained by Nano Zetasizer and in order to verify the effect of lysostaphin-loaded niosomes on biofilm production, we treated bacterial strains with lysostaphin-loaded niosomes for 24 h. The Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Biofilm Inhibitory Concentration (MBIC) determination of lysostaphin-loaded niosomes and free lysostaphin was performed to evaluate the efficacy of the formulations.

**Results:** The size, size distribution, and zeta potential of ciprofloxacin-loaded niosomal preparation were determined by dynamic light scattering. The round-shaped lysostaphin-loaded niosomes had a diameter of 100 nm, a 0.431 polydispersity index. Moreover, nanoparticles had an encapsulation efficiency (EE%) of 98.8%. The results obtained showed that encapsulated forms had MIC lower than free ones (14.6<15.62). The encapsulated form of lysostaphin reduced the MBIC from 64 to 52.5.

**Conclusion:** Biofilm-related infections remain a serious concern in clinical services. Considering the impact of infectious diseases on human health, the development of advanced delivery systems able to target drugs directly to the site of interest appears to be a priority in the pharmaceutical area.

**Keywords:** Niosome, lysostaphin, biofilm, *Staphylococcus aureus*





## اثر جنسیت بر بیان قلبی گیرنده غشایی استروژن (GPR30) به دنبال هیپرتروفی میوکارد ناشی از اورلود فشار در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

سجاد صالحیه یزدی\*<sup>۱</sup> (Ms.C)، نسرين البرزی<sup>۱</sup>، فاطمه صفری<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

سجاد صالحیه یزدی: sajadsalehi074@gmail.com

### چکیده

هدف: با وجود نقش کلیدی گیرنده غشایی استروژن (GPR30) در میانجی‌گری اثرات قلبی-عروقی استروژن، اطلاعات کمی درباره اثر جنسیت بر بیان این گیرنده در سیستم قلب و عروق وجود دارد. لذا مطالعه حاضر به بررسی بیان قلبی GPR30 در حالت فیزیولوژیک و هیپرتروفی بطن چپ (LVH) در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر و ماده پرداخته است.

مواد و روش‌ها: ۴۰ موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار به دو گروه کنترل نر (CM) و ماده (CF) و هم‌چنین دو گروه هیپرتروفی نر (LVH-M) و ماده (LVH-F) تقسیم شدند (N=10). هیپرتروفی به روش تنگی آنورت شکمی القاء گردید. فشار خون از طریق کاتتریزاسیون شریان کاروتید اندازه‌گیری شد. فیبروز قلبی و اندازه سلول‌ها در برش‌های رنگ شده با مازون تری کروم و هماتوکسیلین/ائوزین بررسی گردید. بیان پروتئین و ژن به ترتیب توسط تکنیک‌های وسترن‌بلاتینگ و Real time RT-PCR تعیین گردید.

یافته‌ها: نشان‌گرهای هیپرتروفی شامل فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، نسبت وزن قلب به وزن بدن و اندازه کاردیومیوسیت‌ها در گروه LVH-M نسبت به گروه LVH-F به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ( $P < 0.05$ ). در خصوص بیان قلبی GPR30، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های CM و CF در سطح mRNA و پروتئین وجود نداشت. اما به دنبال هیپرتروفی، در گروه LVH-F سطح mRNA و پروتئین GPR30 به‌طور معنی‌داری نسبت به CF افزایش یافت (به ترتیب  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$ ). این در حالی است که در گروه LVH-M نسبت به گروه CM بیان GPR30 نه در سطح mRNA و نه در سطح پروتئین تغییری نشان نداد. هم‌چنین تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های LVH-F و LVH-M در سطح پروتئین ( $P < 0.001$ ) و mRNA ( $P < 0.01$ ) گیرنده GPR30 مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: به دنبال هیپرتروفی قلبی ناشی از اورلود فشار، بطن چپ موش‌های ماده نسبت به موش‌های نر سطح بالاتری از GPR30 را بیان می‌کند. این افزایش ممکن است یک مکانیسم محافظتی در برابر هیپرتروفی بطن چپ در موش‌های ماده باشد.

واژه‌های کلیدی: هیپرتنشن، هیپرتروفی بطن چپ، جنسیت، استروژن، GPR30



# Gender difference in the cardiac expression of the membrane estrogen receptor (GRP30) following pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats

Sajad Salehiyeh<sup>1\*</sup> (M.Sc), Nasrin Alborzi<sup>1</sup>, Fatemeh Safari<sup>1</sup> (Ph.D)

*1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran*

Sajad Salehiyeh: sajadsalehi074@gmail.com

**Introduction:** Despite the crucial role of a novel membrane estrogen receptor, GPR30, in mediating the cardiovascular pleiotropic effects of estrogen, relatively little is known about the gender-specific expression of this receptor in the cardiovascular system. Therefore, the current study was designed to investigate the cardiac expression of GPR30 in a sex-specific manner in physiological state and pathological left ventricular hypertrophy (LVH).

**Methods and Materials:** Forty female and male Wistar rats were divided into two control groups including intact male (CM) or female (CF) rats and two hypertrophy groups in which male (LVH-M) or female (LVH-F) animals were subjected to abdominal aorta banding (N=10). Blood pressure was measured through carotid artery catheterization. Cardiac fibrosis was assessed by Masson's trichrome staining. Cell area was determined in hematoxylin/eosin-stained cardiac sections. Protein and gene expression were evaluated by western blotting and real-time RT-PCR techniques.

**Results:** Hypertrophy markers including systolic and diastolic blood pressure, heart weight to body weight ratio and cardiomyocyte area were significantly higher in the LVH-M group compared to the LVH-F group ( $P<0.05$ ). Regarding the cardiac expression of GPR30, there was no significant difference between CM and CF groups neither at mRNA nor at protein levels. However, in response to hypertrophy, in the LVH-F group both mRNA and protein levels of GPR30 were upregulated significantly (vs. CF at  $P<0.01$  and  $P<0.001$ , respectively). Interestingly, in the LVH-M group, the expression of GPR30 was unchanged either at mRNA or protein levels (vs. CM group). There was also a significant difference between LVH-F and LVH-M groups at GPR30 protein ( $P<0.001$ ) and mRNA ( $P<0.01$ ) levels.

**Conclusion:** This study demonstrated that during pressure overload-induced hypertrophy, the left ventricles of female rats express a higher level of GPR30 compared to males. Hence, the augmented expression of GPR30 may represent a protective mechanism against pathological hypertrophy in females.

**Keywords:** Hypertension, Left ventricular hypertrophy, Gender, Estrogen, GPR30



## اثرات کورکومین بر پارامترهای اسپرم و مکانیسم‌های زمینه‌ای در آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن (I/R) بیضه در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

سجاد صالحیه یزدی<sup>۱\*</sup>، علی نبی<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲- مرکز تحقیقات اندروولوژی، پژوهشکده علوم تولیدمثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ایران

سجاد صالحیه یزدی: sajadsalehi074@gmail.com

### چکیده

هدف: پیچیدگی بیضه یک عارضه اورولوژیک شایع است که می‌تواند به بافت بیضه آسیب برساند و باروری را از طریق افزایش استرس اکسیداتیو کاهش دهد. کورکومین (CUR)، یک عامل با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد آپوپتوزی، اثرات مهمی در جلوگیری از آسیب‌های ایسکمی-ریپرفیوژن اندام‌های مختلف دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات محافظتی CUR بر آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن بیضه می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه بر روی ۱۸ موش بزرگ آزمایشگاهی در قالب ۳ گروه ۶ تایی شم، تورشن-دتورشن، تورشن-دتورشن+ کورکومین انجام گردید. پیچ‌خوردگی با چرخش بیضه چپ در جهت عقربه‌های ساعت و ۷۲۰ درجه به دست آمد. بیضه ثابت شد. دو ساعت پس از پیچ‌خوردگی، دتورشن انجام گردید و بیضه در وضعیت طبیعی خود در کیسه بیضه جایگزین شد. تزریق داخل صفاقی کورکومین نیم ساعت قبل از دتورشن اعمال گردید. پارامترهای اسپرمی (حرکت، زنده‌مانی، مورفولوژی و تعداد)، بیومارکرهای استرس اکسیداتیو (MDA, SOD)، فاکتورهای هیستولوژیک (قطر لوله منی‌ساز و ضخامت سلول‌های ژرمینال اپی‌تلیال)، فراگمنتاسیون DNA با تست SCD، بیان ژن‌های Bax, Bcl-2 و Caspase-3 با استفاده از تکنیک Real-time RT-PCR و هم‌چنین میزان سلول‌های آپوپتوزی از طریق TUNEL مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: پارامترهای اسپرم در گروه تورشن-دتورشن نسبت به گروه شم به‌طور معنی‌داری کاهش یافتند. تجویز کورکومین، بهبود قابل ملاحظه‌ای بر پارامترهای اسپرم و هم‌چنین فراگمنتاسیون DNA در مقایسه با گروه تورشن-دتورشن داشت. اگرچه کورکومین منجر به کاهش سطح MDA، درصد سلول‌های آپوپتوزی و بیان ژن‌های Bax/Bcl-2 و Caspase-3 گردید، فعالیت آنزیمی SOD را افزایش داد. از طرفی ضخامت و قطر لوله‌های منی‌ساز در گروه کورکومین حفظ گردید. نتیجه‌گیری: بررسی نتایج فوق نشان می‌دهد که کورکومین می‌تواند به‌عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی و ضد آپوپتوز مؤثر در کاهش آسیب‌های ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن بیضه در موش بزرگ آزمایشگاهی استفاده گردد.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی-ریپرفیوژن بیضه، کورکومین، اسپرم، استرس اکسیداتیو، آپوپتوز



# The effects of curcumin on sperm biological parameters and underlying mechanisms in ischemia-reperfusion (I/R) induced testicular injury in rats

Sajad Salehiyeh<sup>1\*</sup> (M.Sc), Ali Nabi<sup>2</sup> (Ph.D)

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

2- Andrology Research Center, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Sajad Salehiyeh: sajadsalehi074@gmail.com

**Introduction:** Spermatic cord torsion is a common urologic emergency that can harm testicular tissue and decrease fertility via oxidative stress. Curcumin (CUR), an agent with antioxidant and anti-apoptotic properties, has crucial effects in preventing I/R injuries in various organs. This study aims to evaluate the protective effects of CUR on testicular I/R damage.

**Methods and Materials:** An experimental study was conducted on 18 adult rats. The rats were divided into three groups, namely Sham-operated (SO), Torsion/detorsion (T-D), and Torsion/detorsion+Curcumin (CUR) groups, by random distribution. The induction of ischemia/reperfusion (I/R) injury was carried out via dual surgical procedures, involving the counterclockwise rotation of the left testis to a 720° angle, followed by detorsion after two hours. The administration of curcumin was performed thirty minutes before the detorsion process. Sperm parameters (motility, vitality, morphology, and count), oxidative stress biomarkers (MDA, SOD), histopathological factors (seminiferous tubular diameter, germinal epithelial cell thickness), sperm chromatin dispersion test for DNA fragmentation, Real-time RT-PCR technique for gene expression (Bax, Bcl-2, and Caspase-3), and the TUNEL technique for the detection of germ cell apoptosis were performed in this study.

**Results:** Sperm parameters significantly decreased in I/R group compared to the sham group. Administration of curcumin remarkably improved sperm parameters and DFI compared to I/R group. Although curcumin increased SOD activity, it decreased the levels of MDA as well as gene expression (Bax/Bcl-2 and Caspase-3) and the percentage of apoptotic cells. In addition, the thickness and diameter of seminiferous tubules were preserved in the curcumin group.

**Conclusion:** CUR can be used as an effective antioxidant and anti-apoptotic agent in reducing damage caused by testicular I/R. These results strongly suggested that curcumin may serve as a promising therapeutic agent for safeguarding against testicular I/R in rats.

**Keywords:** Testicular Ischemia/reperfusion (I/R), Curcumin, Sperm, Oxidative stress, Apoptosis



## بررسی اثر مهار کانال ولتاژی کلسیمی بر رفتار Grooming در موش‌های دریافت‌کننده متامفتامین

مریم دستورانی<sup>۲</sup> (M.D)، حسین محمد پور کارگر<sup>۱،۲</sup> (Ph.D)

۱- دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، دامغان، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، دامغان، ایران

حسین محمد پور کارگر: pourkargar@yahoo.com

### چکیده

هدف: پرگابالین دارویی است که به زیرواحد خاصی از کانال‌های ولتاژی کلسیمی در مغز متصل می‌شود و باعث کاهش انتقال انتقال‌دهنده‌های عصبی درگیر در مسیرهای اضطراب و درد می‌شود. پرگابالین، دارویی است که معمولاً برای درمان دردهای عصبی و صرع استفاده می‌شود و در مدل‌های حیوانی اضطراب نیز اثرات ضد اضطرابی از خود نشان می‌دهد. در این مطالعه، اثر پیش‌گیرانه پرگابالین بر رفتار شبه اضطرابی (Grooming) در سمیت عصبی ناشی از متامفتامین مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: ۳۵ موش بزرگ آزمایشگاهی (نر به ۵ گروه: ۱) کنترل، ۲) متامفتامین و سه گروه متامفتامین تحت درمان با پرگابالین (۵، ۱۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. موش‌ها متامفتامین را به‌طور مکرر (۲۰×۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم با فاصله زمانی ۱ ساعت) دریافت کردند و ۳۰ دقیقه پس از آخرین تزریق متامفتامین، پرگابالین تزریق شد. برای ارزیابی رفتار Grooming از آزمون اسپلش استفاده شد. زمان کل آزمون ۳۰۰ ثانیه تعیین گردید و مقایسه گروه‌های آزمایشی با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی LSD انجام شد.

یافته‌ها: تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که تزریق متامفتامین به‌طور معنی‌داری باعث افزایش زمان Grooming ( $P < 0.05$ ) و کاهش دفعات آن ( $P < 0.001$ ) شد. تجویز پره‌گابالین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مدت‌زمان Grooming را کاهش داد ( $P < 0.001$ ) اما تأثیری بر فرکانس این رفتار نداشت.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که قرار گرفتن در معرض متامفتامین حاد باعث افزایش رفتار نظافتی موش‌ها می‌شود. نشان داده شده است که مواجهه حاد با متامفتامین باعث افزایش آزادسازی گلوتامات در شکاف سیناپسی می‌شود، جایی که سمیت عصبی و مرگ عصبی رخ می‌دهد. پرگابالین بسته به دوز و مدت درمان و همچنین مدل حیوانی خاص مورد استفاده ممکن است اثرات متفاوتی بر رفتارهای شبه اضطرابی داشته باشد. به نظر می‌رسد پرگابالین غلظت گلوتامات را در سیناپس‌ها کاهش می‌دهد و از مرگ نورون‌ها در بعضی نواحی مغز، مانند هسته آمیگدالوئید مرکزی جلوگیری می‌کند و در نهایت از رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های تحت درمان با متامفتامین جلوگیری می‌کند.

واژه‌های کلیدی: متامفتامین، پرگابالین، رفتار شبه اضطرابی



# The effect of voltage-gated calcium channel inhibition on Grooming behavior in methamphetamine-treated rats

Maryam Dastourani<sup>2</sup> (M.D), Hossain Mohammad pour kargar<sup>1,2\*</sup> (Ph.D)

1- Faculty of Pharmacy, Islamic Azad University, Damghan Branch, Damghan, Iran

2- Department of Biology, School of Sciences, Islamic Azad University, Damghan branch, Iran

Hossain Mohammad pour kargar: pourkargar@yahoo.com

**Introduction:** Pregabalin is a drug that binds to a specific subunit of voltage-gated calcium channels in the brain and reduces the release of neurotransmitters involved in anxiety and pain pathways. Pregabalin, a medication commonly used to treat neuropathic pain and epilepsy, has also been found to have anxiolytic effects in animal models of anxiety. In this study, the preventive effect of pregabalin on anxiety-like behavior (grooming) in methamphetamine-induced neurotoxicity has been investigated.

**Methods and Materials:** 35 male rats were allocated to 5 groups: 1) control, 2) methamphetamine, and three methamphetamine groups under treatment with pregabalin (5, 10, and 30 mg/kg). Rats received methamphetamine repeatedly (2×20 mg/kg, 1-hour intervals) and pregabalin was injected 30 min after the last methamphetamine injection. A splash test was used for the evaluation of grooming behavior. The total test time was set to 300 seconds, and a comparison of experimental groups was performed by one-way ANOVA followed by an LSD post hoc test.

**Results:** Statistical analysis showed that injection of methamphetamine increased grooming time ( $P<0.05$ ) and attenuated grooming frequency ( $P<0.001$ ) significantly. Administration of pregabalin decreased grooming time at 10 mg/kg ( $P<0.001$ ), but it had no effect on the frequency of this behavior.

**Conclusion:** The present study showed that exposure to acute methamphetamine increases grooming behavior in rats. It has been demonstrated that acute exposure to methamphetamine increases the release of glutamate in the synaptic cleft, where neurotoxicity and neuronal death occur. Pregabalin may have different effects on anxiety-like behavior depending on the dose and duration of treatment, as well as the specific animal model used. Pregabalin appears to reduce glutamate concentrations in synapses and prevent neuronal death in the brain area such as the central amygdaloid nucleus, ultimately preventing anxiety-like behaviors in methamphetamine-treated rats.

**Keywords:** Methamphetamine, Pregabalin, anxiety-like behavior



## بررسی اثر کورکومین و عصاره برگ مورینگا اولیفرای بر تکثیر رده سلولی سرطان مری Ym1

حسین محمد پور کارگر<sup>۱،۲\*</sup> (Ph.D)، مهیار انصاری<sup>۲</sup> (Ph.D)، حامد ولی زاده<sup>۱</sup> (M.D)

۱- دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، دامغان، ایران

۲- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد دامغان، دامغان، ایران

حسین محمد پور کارگر: pourkargar@yahoo.com

### چکیده

هدف: کورکومین و عصاره برگ مورینگا اولیفرای ترکیبات طبیعی هستند که اثرات مهاری بر بسیاری از سلول‌های سرطانی دارند. کورکومین، یک پلی فنول مشتق شده از ریزوم‌های *Curcuma longa* می‌باشد که به دلیل فعالیت سرکوب‌کنندگی تومور و سمیت کم آن مورد توجه گسترده قرار گرفته است. با این حال، فراهمی زیستی کم کورکومین اثرات ضد سرطانی آن را محدود می‌کند. بنابراین، ما حلال جدیدی را برای افزایش فراهمی زیستی کورکومین به کار برده‌ایم. در تحقیق حاضر، با توجه به نیاز مبرم برای درمان سرطان مری، تأثیر کورکومین و عصاره برگ مورینگا اولیفرای بر رده سلولی سرطان مری Ym1 بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: ابتدا عصاره اتانولی برگ مورینگا اولیفرای تهیه گردید. هم‌چنین کورکومین در  $\alpha$ -سیکلودکسترین حل و سپس با استفاده از روتاری خشک شد. سلول‌های Ym1 در صفحات ۹۶ چاهکی کشت شده و اجازه داده شد تا به کف چسبیده و تکثیر شوند. پس از آن که سلول‌های Ym1 ۷۰ درصد کف چاهک را پر کردند، به مدت ۲ یا ۲۴ ساعت در معرض غلظت‌های مختلف کورکومین (۱/۲۵، ۲/۵ و ۵ میلی‌مولار) و مورینگا اولیفرای (۲/۷۵، ۵/۵ و ۱۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) قرار گرفتند. اثر سیتوتوکسیک این داروها با روش رنگ‌سنجی میتنی بر MTT تعیین شد.

یافته‌ها: آنالیز واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی LSD نشان داد که کورکومین دارای اثر سیتوتوکسیک بر رده سلولی سرطان مری Ym1 در دوزهای ۲/۵ میکرومولار پس از ۲ ساعت ( $P < 0/01$ ) و ۵ میلی‌مولار بعد از ۲۴ ساعت ( $P < 0/001$ ) می‌باشد. مورینگا اولیفرای اثر سیتوتوکسیک را تنها در ۲/۷۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر پس از ۲ ساعت ( $P < 0/05$ ) نشان داد. ترکیب کورکومین ۵ میلی‌مولار و مورینگا اولیفرای ۱۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر باعث کاهش زنده‌مانی سلول‌های سرطانی شد ( $P < 0/05$ ). نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که کورکومین اثری مهاری بر تکثیر رده سلولی سرطان مری Ym1 دارد و ممکن است اثر سیتوتوکسیک عصاره برگ مورینگا اولیفرای را نیز افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی: رده سلولی سرطان مری Ym1، کورکومین، مورینگا اولیفرای، فعالیت ضد سرطانی



# The effect of curcumin and *Moringa oleifera* leaf extract on the proliferation of esophagus cancer cell line Ym1

Hossain Mohammad pour kargar<sup>1,2\*</sup> (Ph.D), Mahyar Ansari<sup>2</sup> (Ph.D), Hamed Valizadeh<sup>1</sup> (M.D)

1- Faculty of Pharmacy, Islamic Azad University, Damghan Branch, Damghan, Iran

2- Department of Biology, School of Sciences, Islamic Azad University, Damghan branch, Iran

Hossain Mohammad pour kargar: pourkargar@yahoo.com

**Introduction:** Curcumin and *Moringa oleifera* leaf extract are natural compounds that show tumor-suppressive effects on cancer cells. Curcumin, a polyphenol derived from the rhizomes of *Curcuma longa*, has received extensive attention due to its tumor-suppressive activity and low toxicity. However, curcumin's low bioavailability limits its anticancer effects. Therefore, we used a new solvent to increase the bioavailability of curcumin. Given the need for new therapies to treat esophagus cancer, we investigated the effect of curcumin and *Moringa oleifera* leaf extract on esophagus cancer cell line Ym1.

**Methods and Materials:** First, ethanolic leaf extract of the *Moringa oleifera* was prepared. Also, curcumin was dissolved in  $\alpha$ -Cyclodextrin and then dried using a rotary evaporator. Ym1 cells were seeded in 96-well plates and allowed to attach and proliferate. At 70% confluence, Ym1 cells were exposed to different concentrations of curcumin (1.25, 2.5 and 5 mM), and *Moringa oleifera* (2.75, 5.5 and 11 mg/ml) for 2 or 24 hours. The cytotoxic effect of these drugs was determined using an MTT-based colorimetric assay.

**Results:** One-way ANOVA followed by LSD post hoc analysis showed that curcumin has a cytotoxic effect on the Ym1 esophagus cancer cell line at 2.5 mM after 2 (P<0.01) and 5 mM after 24 (P<0.001) hours. *Moringa oleifera* showed a cytotoxic effect only at 2.75 mg/ml after 2 (P<0.05) hours. A combination of curcumin 5 mM and *Moringa oleifera* 11 mg/ml showed a cytotoxic effect (P<0.05).

**Conclusion:** Our results obtained here demonstrate that curcumin has a potential therapeutic effect on the Ym1 esophagus cancer cell line, and it may enhance the cytotoxic effect of the *Moringa oleifera* leaf extract.

**Keywords:** Esophagus cancer cell line Ym1, Curcumin, *Moringa oleifera*, Anti-cancer activity





## تأثیر عصاره هیدروالکلی ترب سیاه بر آنزیم‌ها و بافت کبد در موش کوچک آزمایشگاهی

امیر امانی<sup>۱</sup>، الهام مقتدایی خوراسگانی<sup>۲</sup>، امیرحسین ملت<sup>۳\*</sup>، اشکان صادقی<sup>۴</sup>

۱- دکتری دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۲- دانشیار بخش پاتوبیولوژی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۳- دانشجوی دکتری دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۴- دانشجوی دکتری تخصص جراحی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

امیرحسین ملت: amihosmella@gmail.com

### چکیده

هدف: کبد دومین عضو بزرگ، بعد از پوست و بزرگترین غده در بدن است. ذخیره عملکردی گسترده کبد اثر بالینی آسیب کبدی در مراحل اولیه را پنهان می‌کند. آسیب‌های ناشی از نکروز کبدی، منجر به افزایش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی خاصی در خون می‌شود. تربچه سیاه که با نام علمی *Raphanus sativus L var niger* شناخته می‌شود دارای خواص شناخته شده‌ای بر دستگاه گوارش و به‌ویژه برای تنظیم عملکرد صفرا برای سال‌های زیادی داشته است.

مواد و روش‌ها: به‌منظور انجام آزمایش ۵۰ عدد موش ماده بالغ را در ۵ گروه ۱۰ تایی کنترل و سه گروه درمان مورد تجزیه و تحلیل قرار داده‌ایم. گروه‌های درمان را با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ mg/kg عصاره هیدروالکلی ترب کوهی سیاه و به‌مدت ۱۰ بار و به‌صورت بین و داخل صفاقی درمان کرده‌ایم و پس از ۲۰ روز آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALP از طریق آزمایش خون اندازه‌گیری شدند. پس از استراحت، کبد استخراج و جهت تثبیت در فرمالین نگهداری شد. برای بررسی‌های هیستوپاتولوژیک بافت کبد، کبد موش‌ها مورد آزمایش قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان تری‌گلیسرید، ALT و ALP بین گروه‌های درمان شده با دوز ۱۰۰ و ۱۵۰ mg/kg با عصاره هیدروالکلی تربچه سیاه بیشتر از گروه کنترل و گروه درمان شده با دوز ۵۰ mg/kg می‌باشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج آنزیمی و پاتولوژیک می‌توان نتیجه گرفت که مصرف عصاره تربچه سیاه در دوزهای بالا اثرات سمی بر بافت کبد می‌گذارد و با توجه به نتایج مطالعه فوق می‌توان گفت دوز ۵۰ mg/kg عصاره تربچه سیاه می‌تواند به‌عنوان دوز مناسب‌تری نسبت به دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ mg/kg معرفی شود.

واژه‌های کلیدی: *Raphanus Sativus*، کبد، آنزیم‌های کبدی



## Effect of Black Radish Hydro Alcoholic Extract on Liver's Enzymes and Histology in Small Laboratory Mice

Amir Amani<sup>1</sup>, Elham Moghtadaei khorasgani<sup>2</sup>, Amir Hossein Mellat<sup>\*3</sup>, Ashkan Sadeghi<sup>4</sup>

1- Vet, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

2- Associate Professor, Pathobiology Department, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

3- Vet student, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

4- Vet surgery student, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

Amir Hossein Mellat: amihosmella@gmail.com

**Introduction:** The liver is the second largest organ (after the skin) and the largest gland in the body. Extensive functional storage of the liver obscures the clinical effect of early-stage liver injury. Injuries followed by hepatic necrosis lead to elevated serum levels of specific liver enzymes in the blood. Black radish is known by the scientific name *Raphanus sativus* L. var *niger*. The properties of black radish on the digestive system and especially to regulate bile function have been well known for many years.

**Methods and Material:** In order to test 50 adult female mice in 5 groups of ten; Control and three treatment groups were analyzed. Treatment groups with doses of 50, 100 and 150 mg/kg of hydroalcoholic extract of black horseradish were treated 10 times in between and intraperitoneally. After 20 days, liver enzyme levels ALT, AST and ALP were measured through blood tests. After relaxation, liver extraction and fixation in formalin. For histopathological examinations, liver tissue of mice was examined.

**Results:** The levels of triglycerides, ALT and ALP between the treated groups at a dose of 100 mg/kg and 150 mg/kg of black radish hydroalcoholic extract were higher than the control group and the treated group at a dose of 50 mg.

**Conclusion:** According to the enzymatic and pathological results. It can be concluded that consumption of black radish extract depends on high doses of toxic effects on liver tissue and based on the results of the above study, it can be said that the dose is 50 mg/ml of black radish extract can be introduced as a more appropriate dose than doses of 100 and 150 mg/kg.

**Keywords:** *Raphanus Sativus*, Liver, Liver enzymes



## عصاره‌ی آبی اکینوپس سفالوتس سبب بهبود عملکرد قلب و کاهش استرس اکسیداتیو در مدل ایسکمی-ریپرفیوژن قلب در موش بزرگ آزمایشگاهی نمی‌شود

مسعود فلاح<sup>۱\*</sup>، یاسر عزیزی<sup>۲</sup>

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

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

مسعود فلاح: masoudfallahmsc@gmail.com

### چکیده

هدف: عدم تناسب جریان خون کرونری و تقاضا برای آن معرف انفارکتوس میوکارد (MI) است و نتیجه‌ی آن آسیب سلول‌های قلبی است. MI رتبه‌ی نخست علت مرگ و ناتوانی در دنیا محسوب می‌شود. گیاه اکینوپس سفالوتس از خانواده‌ی آسترسی خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی شناخته شده دارد. هدف این مطالعه بررسی اثرات عصاره‌ی آبی اکینوپس سفالوتس بر مدل MI است.

مواد و روش‌ها: ۳۶ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار در ۳ گروه تقسیم شدند. با باز کردن قفسه سینه و بستن شریان LAD ایسکمی القاء شده و بعد از ۳۰ دقیقه با باز کردن LAD، به مدت ۲۸ روز ریپرفیوژن انجام می‌شود. در گروه‌های تحت درمان از ۲۴ ساعت بعد از جراحی به مدت ۲۸ روز، اکینوپس سفالوتس با دوز ۱۵۰ mg/kg به حیوانات گاوآژ شد. و در روز آخر (روز ۲۹) سنجش نسبت وزن قلب به وزن بدن به عنوان شاخصی از هایپرتروفی قلب، اکوکاردیوگرافی برای ارزیابی عملکرد قلب و سنجش آنزیم‌های GSH، SOD و MDA به منظور بررسی سطح استرس اکسیداتیو در بافت قلب انجام شد.

یافته‌ها: Ef و FS در گروه دریافت‌کننده اکینوپس افزایش معنی‌دار ( $P < 0/01$ ) در مقایسه با گروه MI داشت. MDA در گروه اکینوپس در مقایسه با گروه MI به صورت معنی‌دار ( $P < 0/05$ ) کاهش یافت. GSH و SOD در گروه اکینوپس در مقایسه با گروه MI به صورت معنی‌دار ( $P < 0/05$ ) افزایش یافت، در حالی که GSH به سطح گروه شم رسیده است. نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه اکینوپس در مقایسه با گروه شم به طور معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) کاهش پیدا کرد.

نتیجه‌گیری: اکینوپس سفالوتس با افزایش شاخص‌های عملکردی قلب (EF و FS) و آنتی‌اکسیدان‌ها (GSH و SOD) و کاهش آنزیم اکسیدان MDA و کاهش نسبت وزن قلب به وزن بدن، سبب کاهش آسیب ناشی از مدل ایسکمی-ریپرفیوژن قلبی می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی-ریپرفیوژن، اکینوپس سفالوتس، اکوکاردیوگرافی، استرس اکسیداتیو



# Aqueous extract of Echinops cephalotes improves cardiac function and reduces oxidative stress in the ischemia-reperfusion model of the heart in male rats

Masoud Fallah<sup>\*1</sup>, Yaser Azizi<sup>2</sup>

1- PhD student, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Masoud Fallah: masoudfallahmsc@gmail.com

**Introduction:** Inadequacy of coronary blood flow and demand for it is indicative of myocardial infarction (MI) and the result is heart cell damage. MI is the first cause of death and disability in the world. Echinops cephalotes plant from the Asteraceae family has known antioxidant and anti-inflammatory properties. The aim of this study is to investigate the effects of Echinops cephalotes aqueous extract on the MI model.

**Methods and Materials:** 36 male Wistar rats were divided into 3 groups. Ischemia was induced by opening the chest and closing the LAD artery, and after 30 minutes by opening the LAD, reperfusion was performed for 28 days. In the treated groups, from 24 hours after surgery for 28 days, Echinops cephalotes with a dose of 150 mg/kg was gavaged to the animals. And on the last day (day 29), heart weight to body weight was measured as an indicator of cardiac hypertrophy, echocardiography was performed to evaluate heart function, and GSH, SOD, and MDA enzymes were measured in order to check the level of oxidative stress in heart tissue.

**Results:** Ef and FS in Echinops group increased significantly ( $P<0/01$ ) compared to MI group. MDA decreased significantly ( $P<0/5$ ) in Echinops group compared to MI group. GSH and SOD increased significantly ( $P<0/05$ ) in Echinops group compared to MI group. And of course, GSH has reached the level of sham group. The ratio of heart weight to body weight decreased significantly ( $P<0/05$ ) in Echinops group compared to sham group.

**Conclusion:** Echinops cephalotes by increasing heart functional indices (EF and FS) and antioxidants (GSH and SOD) and reducing the oxidant enzyme MDA and reducing the ratio of heart weight to body weight cause a reduction in damage. It comes from cardiac ischemia-reperfusion model.

**Keywords:** ischemia-reperfusion, Echinops cephalotes, echocardiography, oxidative stress



## تغییرات در تقویت طولانی مدت (LTP) و التهاب در هیپوکامپ دو طرفه به دنبال خونریزی داخل مغزی نیم کره چپ

فرزانه وفاقی<sup>۱،۲\*</sup>، شیما شیرزاد<sup>۱،۲</sup>، میترا طیرانیان مرویان<sup>۱</sup>، آرمان آبرومند<sup>۳</sup>، محمود حسینی<sup>۴</sup>

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

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

۳- گروه بیولوژی سلولی و علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

فرزانه وفاقی: farzanehvafae@yahoo.com

### چکیده

هدف: هیپوکامپ نقش مهمی در اختلالات شناختی خصوصاً حافظه ایفا می کند، بررسی تغییرات هیپوکامپ پس از آسیب می تواند یک رویکرد مناسب برای استراتژی های درمان ICH باشد. هدف این مقاله بررسی تغییرات الکتریکی ایجاد شده در LTP، التهاب و آسیب مغزی در هیپوکامپ دو طرفه به دنبال خونریزی داخل مغزی استریاتوم در زمان های مختلف می باشد. مواد و روش ها: در این پژوهش از ۹۶ رت نر نژاد ویستار استفاده شد (۶ گروه شاهد و ۶ گروه ICH). برای القاء ICH ۱۰۰ میکرولیتر از اتولوگ به استریاتوم چپ تزریق شد. سپس در روزهای ۳، ۷ و ۱۴ پس از جراحی، تغییرات LTP در هیپوکامپ دو طرف به روش ثبت field potential انجام شد. بعد از تهیه برش و رنگ آمیزی هماتوکسیلین، حجم و تعداد سلول های هیپوکامپ اندازه گیری شد. تعداد سلول های مثبت NF-kB به روش ایمنو هیستوشیمی بررسی شد. یافته ها: تغییرات آمپلی تود LTP در هیپوکامپ تنها در روز ۷ پس از جراحی دیده شد به این صورت که در گروه ICH-7، در هیپوکامپ همان طرف کاهش معنی داری نسبت به گروه sham-7 داشت. در حالی که در هیپوکامپ طرف مقابل به طور چشم گیری افزایش یافته بود که نشان می دهد هیپوکامپ طرف مقابل پس از القاء ICH جبرانی عمل می کند. بافت شناسی کاهش تعداد سلول های شمارش شده در هیپوکامپ دو طرف را در گروه ICH-14 نسبت به گروه sham-14 نشان داد. با این حال، حجم هیپوکامپ در بین گروه ها تغییر معنی داری نداشت. در مطالعات ایمنو هیستوشیمی افزایش معنی دار در تعداد سلول های مثبت NF-kB در هر دو نیم کره و در تمام گروه های ICH نسبت به گروه شاهد دیده شد. نتیجه گیری: این یافته ها نشان می دهد که آسیب جسم مخطط ممکن است منجر به التهاب و مرگ سلولی در هیپوکامپ دو طرفه شود که می تواند عملکرد شناختی را پس از ICH مختل کند. همچنین، تغییرات در سطوح NF-kB نشان داد که التهاب عامل مهمی در آسیب طولانی مدت هیپوکامپ پس از ICH است که می توان آن را زود شناسایی کرد و رویکردهای درمانی را می توان قبل از شروع اختلالات تأخیری اجرا کرد.

واژه های کلیدی: خونریزی داخل مغزی، شناخت، التهاب عصبی، هیپوکامپ



# Changes in long-term potentiation (LTP) and inflammation in the bilateral hippocampus following left hemisphere intracerebral hemorrhage

Farzaneh Vafae<sup>1,2\*</sup>, Shima Shirzad<sup>1,2</sup>, Mitra Tayaranian Marvian<sup>1</sup>, Arman Abroumand Gholami<sup>3</sup>, Mahmoud Hosseini<sup>4</sup>

1- Neuroscience Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

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

3- Department of Cellular Biology and Anatomical Sciences, School of Medicine Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Farzaneh Vafae: farzanehvafae@yahoo.com

**Introduction:** Hippocampus plays an important role in cognitive disorders, especially memory, examining hippocampus changes after injury can be a suitable approach for ICH treatment strategies. The purpose of this article is evaluating electrical changes in LTP, inflammation and brain damage in bilateral hippocampus following intracerebral hemorrhage of striatum at different times.

**Methods and Materials:** In this research, 96 male Wistar rats were used (6 control groups and 6 ICH groups). To induce ICH, 100  $\mu$ L of autologous was injected into the left striatum. Then, on the 3rd, 7th and 14th days after surgery, LTP changes in the ipsilateral and contralateral hippocampus were performed by field potential recording method. After preparing the section and staining with hematoxylin, the volume and number of hippocampal cells were measured. The number of NF- $\kappa$ B positive cells was evaluated by immunohistochemistry method.

**Results:** The changes in LTP amplitude in the hippocampus were seen only on the 7th day after surgery, so in the ICH-7 group, it was significantly decreased in the ipsilateral hippocampus compared to the sham-7 group, while it was significantly increased in the contralateral hippocampus. It shows that the contralateral hippocampus acts compensatory after the induction of ICH. Histology showed a decrease in the number of cells counted in the bilateral hippocampus in the ICH-14 group compared to the sham-14 group. However, hippocampus volume did not change significantly between groups. In immunohistochemical studies, a significant increase in the number of NF- $\kappa$ B positive cells was seen in both hemispheres and in all ICH groups compared to the sham groups.

**Conclusion:** These findings suggest that striatal injury may lead to inflammation and cell death in the bilateral hippocampus, which can impair cognitive function after ICH. Also, changes in NF- $\kappa$ B levels indicated that inflammation is an important factor in long-term hippocampal damage after ICH that can be detected early and therapeutic approaches can be implemented before the onset of delayed disorders.

**Keywords:** Intracerebral hemorrhage, Cognition, Neuroinflammation, Hippocampus



## سیتی کولین استرس اکسیداتیو و عوارض حرکتی در مدل موش بزرگ آزمایشگاهی بیماری پارکینسون را تعدیل می کند

سید زانیار اطهری (دانشجوی دکتری تخصصی)\*<sup>۱</sup>

۱- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

سید زانیار اطهری: zanyarathari@gmail.com

### چکیده

هدف: بیماری پارکینسون (PD) به دنبال آسیب به نورون‌های دوپامینرژیک در مسیر نیگرواستریاتال ایجاد می‌شود. سیتی کولین، با عبور از سد خونی-مغزی دارای اثر محافظت کننده عصبی می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین تأثیر محافظت عصبی سیتی کولین بر مدل موش بزرگ آزمایشگاهی PD القاء شده توسط ۶-هیدروکسی دوپامین (OHDA) بود. مواد و روش‌ها: ۲۸ موش بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار به طور تصادفی به چهار گروه شم، PD، کنترل مثبت و تیمار با سیتی کولین تقسیم شدند. القای پارکینسون از طریق تزریق تک دوز ۶-OHDA (۱۲/۵ میکروگرم) به جسم سیاه انجام شد. تست‌های رفتاری شامل چرخش با آپومورفین و تست Murprogo's، برای تأیید بیماری استفاده شد. گروه درمان سیتی کولین (۵۰۰ mg/kg/i.p) دارو را به مدت ۷ روز دریافت کردند. لوودوپا (۱۲ mg/kg/p.o) هم‌زمان به گروه کنترل مثبت داده شد. پس از انجام آزمایش‌های رفتاری، نمونه‌های خون جمع‌آوری و حیوانات برای گرفتن نمونه‌های مغزی آسان‌کشی شدند. ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی سرم (TAC)، شاخص پراکسیداسیون لیپیدی مغز (MDA)، فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) و سطح پروتئین  $\alpha$ -سینوکلئین اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج آزمایش‌های رفتاری نشان داد که القای PD منجر به اختلالات حرکتی هم‌چون افزایش تعداد چرخش و سفتی عضلات شده است، از سوی دیگر، ۶-OHDA بر فعالیت آنتی‌اکسیدانی موش‌های PD تأثیر گذاشت بدین صورت که موجب افزایش MDA و کاهش فعالیت TAC و GPx در مغز موش‌ها شد. هم‌چنین تجمع  $\alpha$ -سینوکلئین (مهم‌ترین شاخص تخریب نورون‌های دوپامینرژیک) پس از القای PD در مغز موش‌ها دیده شد. سیتی کولین علائم حرکتی و سطوح استرس اکسیداتیو را با کاهش سطح MDA مغز و افزایش سطوح GPx و TAC مغز بهبود بخشید. جالب توجه است که سطح  $\alpha$ -سینوکلئین مغز در گروه سیتی کولین کاهش یافت. از لحاظ موارد اندازه‌گیری شده، سیتی کولین اثر بهتری نسبت به لوودوپا داشت. نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده، سیتی کولین اثر مفیدی بر درمان استرس اکسیداتیو و علائم حرکتی موش‌های مدل ناشی از تزریق ۶-OHDA دارد.

واژه‌های کلیدی: سیتی کولین، آنتی‌اکسیدان،  $\alpha$ -سینوکلئین، ۶-OHDA، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Citicoline Attenuate Oxidative Stress and Motor Complication in Rat Model of Parkinson's Disease

Seyed Zanyar Athari (Ph.D Candidate)<sup>1\*</sup>

*1- Ph.D Candidate of Medical Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran*

Seyed Zanyar Athari: zanyarathari@gmail.com

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is caused by damage to dopaminergic neurons in the nigrostriatal pathway. Citicoline, which can pass the blood-brain barrier, exhibits neuroprotective properties. The objective of this study aimed to determine the neuroprotective benefits of citicoline on a rat model of PD induced by 6-OHDA.

**Methods and Materials:** Twenty-eight male Wistar rats were randomly divided into four equal groups: sham, PD, positive control, and citicoline treatment. Induction of Parkinson's was performed through a single injection of 6-OHDA (12.5 $\mu$ g) into the substantia nigra. Behavioral tests, such as rotation with apomorphine and Murprogo's test, were used to confirm the disease. The citicoline treatment group received the drug (500mg/kg/i.p) for seven days. Levodopa (12mg/kg/p.o.) was simultaneously provided to the positive control group. Following behavioral tests, blood samples were collected, and the animals were sacrificed to obtain brain samples. Total serum antioxidant capacity (TAC), brain lipid peroxidation index (MDA), glutathione peroxidase activity (GPx), and  $\alpha$ -synuclein protein level were measured.

**Results:** Behavioral tests showed that PD indication caused motor impairment by increasing the number of rotations and rigidity; on the other hand, 6-OHDA affected the antioxidant activity of the PD rats by increasing MDA and decreasing TAC and GPx activity in the brain of rats. Also, the level of  $\alpha$ -synuclein (the most important indicator of dopaminergic neuron destruction), aggregated after PD induction. Citicoline improved motor symptoms and oxidative stress levels by decreasing brain MDA levels and increasing brain GPx and TAC levels. Interestingly brain  $\alpha$ -synuclein levels were decreased in the citicoline group. In terms of measured items, citicoline had a better effect than levodopa.

**Conclusions:** According to the results, citicoline is beneficial in treating oxidative stress and motor symptoms of the rat model of PD induced by 6-OHDA.

**Keywords:** Citicoline, Antioxidant,  $\alpha$ -synuclein, 6-OHDA, Rat





## محور میکروبیوتا-روده-هیپوکامپ؛ یک مرور سیستماتیک

سید علیرضا طلائی<sup>۱\*</sup>

۱- استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کاشان، کاشان، ایران

سید علیرضا طلائی: talaeizavareh@gmail.com

### چکیده

هدف: باکتری‌های روده تأثیر به‌سزایی بر فرآیندهای فیزیولوژیکی بسیاری از اندام‌های بدن دارند. به‌طور خاص، میکروبیوتای روده عمیقاً بر رشد و عملکرد سیستم عصبی از طریق یک ارتباط دوطرفه به‌نام محور روده-میکروبیوتا-مغز تأثیر می‌گذارد. هیپوکامپ، به‌عنوان بخش میانی لوب گیجگاهی، درگیر شناخت، احساسات و اضطراب است. شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد هیپوکامپ تحت تأثیر میکروبیوتای روده قرار می‌گیرد. ما با انجام یک مرور سیستماتیک رابطه بین هیپوکامپ، میکروبیوتای روده و پروبیوتیک‌ها را بررسی کردیم.

روش جست‌جو: همه مطالعات تجربی و بالینی منتشر شده تا سال ۲۰۲۳ مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه مروری، اثرات میکروبیوتای روده بر جنبه‌های رفتاری، الکتروفیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و بافت‌شناسی هیپوکامپ مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌ها: تأثیر اختلال میکروبیوتای روده و مکمل پروبیوتیک بر رابطه میکروبیوتا-هیپوکامپ نیز مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده سالم برای یادگیری، حافظه و شکل‌پذیری سیناپسی وابسته به هیپوکامپ طبیعی لازم است. مکانیسم‌های شناخته شده در حال حاضر شامل تولید و تنظیم نوروتروفین‌ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی و گیرنده‌های آن‌ها، تنظیم فرآیندهای مولکولی درون سلولی، برقراری تعادل بین عوامل پیش‌التهابی و ضدالتهابی، و اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدانی، و پایداری ساختار بافتی هیپوکامپ است. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت مدارهای عصبی هیپوکامپ و عملکرد رفتاری وابسته هیپوکامپ به ترکیبات مختلفی از پروبیوتیک‌ها پاسخ مثبت می‌دهند.

نتیجه‌گیری: تعداد فزاینده‌ای از شواهد حاصل از مطالعات حیوانی حاکی از وجود یک رابطه نزدیک بین هیپوکامپ، میکروبیوتای روده و پروبیوتیک‌ها است. با این حال، تعداد کمی از مطالعات انسانی یا بالینی چنین ارتباطی را تایید کرده‌اند. اکثر تحقیقات در مورد این موضوع طی چهار سال گذشته منتشر شده است، و بنابراین انجام تحقیقات بیشتر در آینده مورد انتظار است.

واژه‌های کلیدی: هیپوکامپ، میکروبیوتای روده، حافظه و یادگیری، شکل‌پذیری سیناپسی، پروبیوتیک‌ها



# The microbiota-gut-hippocampus axis: a systematic review

Seyed Alireza Talaei<sup>1\*</sup>

*1- Assistant Professor at Kashan University of Medical Sciences and Health Services, Kashan, Iran*

Seyed Alireza Talaei: talaeizavareh@gmail.com

**Introduction:** Gut bacteria are known to have a significant impact on physiological processes in many organs of the body. Specifically, the gut microbiota profoundly affects nervous system development and function through bidirectional communication called the gut-microbiota-brain axis. As a medial part of the temporal lobe, the hippocampus is known to be involved in cognition, emotion, and anxiety. There is increasing evidence that the hippocampus is a target of the gut microbiota. We conducted a systematic review linking the hippocampus with gut microbiota and probiotics.

**Search Method:** All experimental and clinical studies published by 2023 have been reviewed. In this review, the effects of gut microbiota on behavioral, electrophysiological, biochemical, and histological aspects of the hippocampus were evaluated.

**Results:** The impact of gut microbiota disruption and probiotic supplementation on the microbiota-hippocampal connection has also been considered. Studies show that a healthy gut microbiota is required for normal hippocampal-dependent learning, memory, and synaptic plasticity. Currently known mechanisms include the production and regulation of neurotrophins, neurotransmitters, and receptors, regulation of intracellular molecular processes, normalization of pro-inflammatory/anti-inflammatory and oxidative/antioxidant factors, and hippocampal histological stability. Studies have also shown that hippocampal neural circuit activity and hippocampal behavioral function respond positively to different mixtures of probiotic bacteria.

**Conclusion:** A growing number of evidence from animal studies point to a close relationship between the hippocampus, gut microbiota, and probiotic bacteria. However, few human or clinical studies have confirmed such associations. Most of the research on this subject has been published in the last four years, so future intensive research is pending.

**Keywords:** Hippocampus, Gut microbiota, Learning and memory, Synaptic plasticity, Probiotics



## لوزارتان مسدود کننده گیرنده آنژیوتانسین II نوع ۱ باعث کاهش نقایص حرکتی، رفتارهای شبه اضطرابی و یادگیری اجتنابی غیر فعال در مدل استرس تحت مزمن می شود

ایرج آقائی<sup>۱\*</sup>، محمد شعبانی<sup>۲</sup>، هدی رنجبر<sup>۳</sup>، محمود موسی زاده<sup>۴</sup>

۱- دکتری علوم اعصاب، دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲- دکتری فیزیولوژی، استاد، آزمایشگاه ثبت داخل سلولی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- دکتری علوم اعصاب، پژوهشگر، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۴- دکتری اپیدمیولوژی، دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

ایرج آقائی: iraj\_8383@yahoo.com

### چکیده

هدف: استرس عملکرد حسی و شناختی را در انسان و حیوانات تغییر می دهد. گیرنده آنژیوتانسین II نوع ۱ (AT1) نشان داده شده است که می تواند در فعال سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، درد و حافظه نقش داشته باشد. بنابراین، ما اثرات لوزارتان را در فعالیت حرکتی، درد و اختلالات حافظه ناشی از استرس تحت مزمن شنا ارزیابی می کنیم.

مواد و روش ها: آزمایش ها بر ۶۴ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار انجام شد. گروه ها شامل استرس شنای شم (SS) و شنای اجباری (FS) با استرس شنای اجباری دو جلسه ای یا پروتکل استرس ساختگی می شدند. فعالیت حرکتی، رفتار شبه اضطرابی، درد و یادگیری اجتنابی غیر فعال ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه استرس شنا مورد ارزیابی قرار گرفت. تکالیف حس درد و تکالیف حرکتی و شناختی شامل آزمون میدان باز (OFT) و آزمون اجتنابی غیر فعال (PA) در گروه های جداگانه انجام شد. پیش تیمار صفاقی با سالین (نیم میلی لیتر) و لوزارتان ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از پروتکل انجام شد.

یافته ها: استرس شنا باعث افزایش رفتار شبه اضطرابی در OFT شد به طوری که موش های FS کمتر در مرکز باقی ماندند و تحرک و نظافت را در مقایسه با شم افزایش دادند، که پیش درمانی با لوزارتان باعث تعدیل شد. افزایش آستانه حرارتی در اندازه گیری درد پس از SS مشاهده شد، به طوری که آستانه درد حرارتی در گروه FS در تست دم فلیک به طور قابل توجهی افزایش یافت. پیش درمانی با لوزارتان، آستانه افزایش یافته را کاهش داد و هم چنین از کاهش تأخیر گام به گام که در پارادایم حافظه پس از استرس شنا مشاهده شد، جلوگیری کرد.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که استرس مزمن شنا باعث اختلال در یادگیری اجتنابی غیر فعال، رفتارهای شبه اضطرابی و درد می شود. به نظر می رسد گیرنده AT1 نقش تعدیلی در این تغییرات دارند. با این حال، مطالعات بیشتری برای بررسی اثر محافظتی مهارکننده های AT1R بر اختلالات ناشی از استرس در عملکرد حسی و شناختی پیشنهاد می شود.

واژه های کلیدی: مسدود کننده گیرنده آنژیوتانسین ۲ نوع ۱، استرس تحت مزمن، حافظه احترازی غیر فعال، رفتارهای حرکتی و شبه اضطرابی، آستانه درد



# AngiotensinII type1 receptor blocker losartan attenuates locomotor, anxiety-like behavior, and passive avoidance learning deficits in a sub-chronic stress model

Iraj Aghaei<sup>1\*</sup>, Mohammad Shabani<sup>2</sup>, Hoda Ranjbar<sup>3</sup>, Mahmood Moosazadeh<sup>4</sup>

1- PhD In Neuroscience, Associate Professor, Neuroscience Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2- PhD in Physiology, Professor, Intracellular Recording Lab, Kerman Neuroscience Research Center, Neuropharmacology Institute, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- PhD in Neuroscience, Researcher, Intracellular Recording Lab, Kerman Neuroscience Research Center, Neuropharmacology Institute, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- PhD in Epidemiology, Associate Professor, Gastrointestinal Cancer Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Iraj Aghaei: iraj\_8383@yahoo.com

**Introduction:** Stress alters sensory and cognitive function in humans and animals. AngiotensinII receptor type1 (AT1) have demonstrated that can play a part in stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, nociception, and memory. Therefore, we evaluate the effects of losartan (AT1R antagonist) in locomotor activity, nociception, and memory impairments induced by sub-chronic swim stress.

**Methods and Materials:** The experiments were performed on 64 male Wistar rats. Sham swim (SS) and Forced swim (FS) stress are exposed with a two-session forced swimming stress or sham stress protocol. Locomotor activity, anxiety-like behavior, nociception, and passive avoidance learning were evaluated 24 hr after the last swim stress session. Nociception tasks (Hot plate and Tail flick) and locomotor and cognition tasks including open field (OFT) test and passive avoidance test (PA) were done in separate groups. Pretreatment with saline (0.5ml, IP) and losartan (10 mg/kg, IP) was done 30 min before protocol.

**Results:** Swim stress-induced increased anxiety-like behavior in the OFT so that FS rats stayed less in the center and increased mobility and grooming compared to sham, in which pretreatment with losartan did counterbalance. Increased thermal threshold was observed in the nociceptive measurement after SS so the thermal pain threshold was significantly increased in FS groups in the tail flick test. Pretreatment with losartan attenuated the increased threshold and also inhibited a decreased step-through latency that was observed in the memory paradigm after swim stress.

**Conclusion:** The results indicate that sub-chronic swim stress impairs passive avoidance learning, anxiety-like behaviors, and nociception; and the AT1 receptor seems to have a modulatory role in these alterations. However, further studies are suggested to examine the protective effect of AT1R inhibitors on stress-induced impairments in sensory and cognitive function.

**Keywords:** AngiotensinII type1 receptor blocker, sub-chronic stress, passive avoidance learning, locomotor and anxiety-related behaviors, Pain threshold



## تأثیر سلسله مراتب اجتماعی بر میزان رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

رومینا باقی نژاد (دانشجوی کارشناسی ارشد)\*، مریم فلاحی (دانشجوی دکتری)<sup>۱</sup>، علی جعفری سوها (دکتری تخصصی)<sup>۱</sup>، نرگس حسین مردی (دکتری تخصصی)<sup>۱</sup>، مهیار جان احمدی (دکتری تخصصی)<sup>۱</sup>، حسین عزیزی (دکتری تخصصی)<sup>۲</sup>

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

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، تربیت مدرس، تهران، ایران

رومینا باقی نژاد: rominabaaa@gmail.com

### چکیده

هدف: سلسله مراتب اجتماعی در اکثر اجتماعات جانوری دیده می‌شود. اگرچه این پدیده موجب کاهش درگیری، افزایش ذخیره انرژی و ثبات اجتماعی می‌شود، می‌تواند سبب استرس روانی-اجتماعی مزمن و سرکوب سیستم ایمنی گردد. استرس مزمن می‌تواند با ایجاد تغییرات در سیستم عصبی، استعداد ابتلا به بیماری‌های خلقی از جمله افسردگی، اضطراب و حتی اعتیاد را افزایش دهد. در این مطالعه به بررسی تأثیر سلسله مراتب اجتماعی بر میزان استرس در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی پرداختیم. مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر پس از گرفتن از شیر، در هفته چهارم الی پنجم، به صورت سه تایی در قفس قرار داده شدند. سلسله مراتب غالبیت توسط تیوب تست طی سه هفته متوالی (هفته نهم تا یازدهم) در روز ۵۶ پس از زایمان در ۵ روز آزمون برای تعیین جایگاه نسبی غالبیت انجام شد. پس از تثبیت سلسله مراتب، در هفته پانزدهم آزمون‌های رفتاری شامل میدان باز (۱۵ دقیقه) و ماز به علاوه‌ای شکل مرتفع (۵ دقیقه) جهت بررسی رفتار شبه اضطرابی انجام شد. یافته‌ها: رت‌ها بر اساس میانگین تعداد برد در تیوب تست در سه جایگاه غالب، مغلوب و حد وسط تقسیم شدند. نتایج نشان داد کل مسافت طی شده و هم‌چنین مدت زمان قرارگیری رت‌ها در مرکز میدان باز تفاوت معنی‌داری در بین سه گروه غالب، مغلوب و حد وسط نداشت (One-Way ANOVA,  $P > 0.05$ ). هم‌چنین در آزمون به علاوه‌ای شکل مرتفع نیز، تفاوتی از لحاظ مدت زمان طی شده در دو بازوی بسته و باز و تعداد دفعات ورود رت‌ها به این بازوها مشاهده نشد (One-Way ANOVA,  $P > 0.05$ ). نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد سلسله مراتب اجتماعی در مقطع زمانی مورد مطالعه بر میزان رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر تأثیری ندارد.

واژه‌های کلیدی: سلسله مراتب اجتماعی، تیوب تست، استرس، میدان باز، ماز به علاوه‌ای شکل



## The effect of social hierarchy on anxiety-like behaviors in male rats

Romina Baghinejad (M.Sc Student)\*<sup>1</sup>, Maryam Fallahi (Ph.D Candidate)<sup>1</sup>, Ali Jaafari suha (Ph.D)<sup>1</sup>, Narges Hosseinmardi (Ph.D)<sup>1</sup>, Mahyar Janahmadi (Ph.D)<sup>1</sup>, Hossein Azizi (Ph.D)<sup>2</sup>

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

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

Romina Baghinejad: rominabaaa@gmail.com

**Introduction:** Social hierarchy is a common feature of most animal societies. Although it reduces conflict, increases energy efficiency and social stability, it may lead to chronic psycho-social stress as well as suppression of the immune system. Chronic psychosocial stress could alter neural functions in different brain areas and increase vulnerability to mood disorders such as depression, anxiety, and addiction. So, we investigated the effect of social hierarchy on anxiety-like behaviors in male rats after the formation of dominance hierarchy.

**Methods and Materials:** Male rats were placed in threes in each cage in the 4–5 weeks after weaning. Social Dominance Tube Test was used to assess relative dominance rank between cage-mates across three consecutive weeks in five test trials after post-natal day 56 (weeks 9–11). Following establishment of dominance hierarchy on week fifteen, the open field test (15 minutes) and the elevated plus maze test (5 minutes) were conducted to examine anxiety-like behavior.

**Results:** Rats were divided into three ranks; dominant, middle-ranked and subordinate based on the average number of wins in the tube test. The overall results showed that the total distance traveled and also the time spent in the center of the open-field did not show a significant difference between the dominance ranks (One-Way ANOVA,  $P>0.05$ ). In addition, no significant difference was observed between the groups in the elevated plus maze test in terms of the number of entries and the time spent in open and closed arms (One-Way ANOVA,  $P>0.05$ ). Conclusion: According to the results of this study, social hierarchy has no effect on anxiety-like behaviors in the examined time-point in male rats.

**Keywords:** Social Hierarchy, Tube test, Stress, Open Field, Elevated Plus Maze



## نقش پاسخ‌های ایمنی-التهابی در فرایندهای آسیب و بهبودی پس از انفارکتوس میوکارده: اهمیت زمان

علیرضا گرجانی<sup>۱</sup> (Ph.D)، حمید ثریا<sup>۲</sup> (Ph.D)، بهادر باقری<sup>۳</sup> (Ph.D)، مریم رامش راد<sup>۴</sup> (Ph.D)، هاله واعظ<sup>۱</sup> (Ph.D)، ثمین موسوی<sup>۱</sup> (Ph.D)، مهدیه محمدی<sup>۱</sup> (Pharm.D)، سینا عندلیب<sup>۵</sup> (Ph.D)، مجتبی ضیایی<sup>۶</sup> (Ph.D)، آرش خرمی<sup>۶</sup> (Ph.D)، نسرین مالکی دیزجی<sup>۱</sup> (Ph.D)

- ۱- دپارتمان فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ تبریز؛ ایران
- ۲- دپارتمان فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه؛ ارومیه؛ ایران
- ۳- دپارتمان فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان؛ سمنان؛ ایران
- ۴- دپارتمان فارماکودینامیک و توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ مشهد؛ ایران
- ۵- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان؛ زنجان؛ ایران
- ۶- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مراغه؛ مراغه؛ ایران

علیرضا گرجانی: garjania2002@yahoo.com

### چکیده

هدف: موضوع زمان، با توجه به وابسته بودن روند واکنش التهابی ناشی از انفارکتوس قلبی به زمان، در درک پیشرفت آسیب و یا بهبودی و هم‌چنین در تعیین یک درمان مؤثر و به موقع بسیار مهم است. پاسخ ایمنی-التهابی پس از انفارکتوس را می‌توان به دو مرحله مجزا تقسیم کرد که هر کدام دارای ویژگی‌ها و عملکردهای منحصر به فرد هستند. فاز حاد، که در ۷۲ ساعت اول رخ می‌دهد و با نفوذ نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مشخص می‌شود که منجر به آزاد شدن سیتوکین‌های پیش‌التهابی و آسیب بافتی می‌گردد. تعدادی از سیتوکین‌های پیش‌التهابی عبارتند از  $TNF-\alpha$ ،  $IL-1\beta$ ،  $IL-18$ ،  $IL-8$ ،  $IL-6$ . در مرحله تحت حاد (۳ روز تا ۱-۲ هفته) با تغییر ماکروفاژها به فنوتیپ ضدالتهابی (M2) و تولید سیتوکین‌های ضدالتهابی/تنظیمی  $TGF-\beta$ ،  $IL-10$ ،  $IL-1ra$ ،  $IL-13$  و  $IL-4$  پاسخ به سوی یک شرایط ضدالتهابی تغییر می‌کند. این مرحله با بازسازی بافت، رگ‌زایی و رسوب کلاژن که منجر به تشکیل اسکار و ترمیم بافت قلبی می‌گردد مشخص می‌شود. پیشنهاد می‌شود که استراتژی‌های ضدالتهابی برای کاهش آسیب بافتی پس از انفارکتوس میوکارده باید به دقت متعادل شوند زیرا ممکن است در ترمیم و بهبود بافت قلبی اختلال ایجاد کنند. مداخلات درمانی با هدف تعدیل؛ نه صرفاً ضدالتهابی پاسخ ایمنی می‌توانند زمان و میزان فرآیندهای التهابی ایمنی را تغییر دهند و بنابراین به‌طور بالقوه ترمیم مؤثر بافت را تسهیل کرده و ریکاوری قلبی را افزایش دهند. مطالعات *in silico* اشاره به تکنیک‌های آزمایشی انجام شده توسط کامپیوتر است که در آن امکان ساخت مدل‌های محاسباتی که پویایی پیچیده پاسخ ایمنی و التهاب پس از انفارکتوس را شبیه‌سازی می‌کنند؛ وجود دارد. این مدل‌ها می‌توانند عوامل مختلفی مانند شبکه‌های سیتوکین، تعاملات سلولی ایمنی و مسیرهای سیگنالینگ را برای پیش‌بینی زمان‌بندی و نتایج مداخلات درمانی مختلف ادغام کنند.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس قلبی، واکنش‌های ایمنی التهابی، مدلینگ کامپیوتری، زمان‌سنجی



## Immuno-inflammatory responses involved in the injury and healing processes after myocardial infarction: Time matters

Alireza Garjani<sup>\*1</sup> (Ph.D), Hamid Soraya<sup>2</sup> (Ph.D), Bahador Bagheri<sup>3</sup> (Ph.D), Maryam Rameshrad<sup>4</sup> (Ph.D), Haleh Vaez<sup>1</sup> (Ph.D), Samin Mousavi<sup>1</sup> (Ph.D), Mahdieh Mohammadi<sup>1</sup> (Pharm.D), Sina Andalib<sup>5</sup> (Ph.D), Mojtaba Ziaee<sup>6</sup> (Ph.D), Arash Khorrani<sup>6</sup> (Ph.D), Nasrin Maleki Dizaji<sup>1</sup> (Ph.D);

1- Department of Pharmacology & Toxicology; Faculty of Pharmacy; Tabriz University of Medical Sciences; Tabriz; Iran

2- Department of Pharmacology and Toxicology; School of Pharmacy; Urmia; University of Medical Sciences, Urmia-Iran

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

4- Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

6- Medicinal Plants Research Center, Maragheh University of Medical Sciences, Maragheh, Iran

Alireza Garjani: garjania2002@yahoo.com

**Introduction:** The matter of time, referring to the temporal dynamics of immuno-inflammatory mechanisms following myocardial infarction, is crucial in understanding the progression and outcomes of post-myocardial infarction (MI) healing as well as in determining an on-time effective treatment. The immuno-inflammatory responses after MI can be broadly divided into two distinct phases, each with unique characteristics and functions. The acute phase, occurring within the first 72 hours, is marked by the infiltration of neutrophils and macrophages, resulting in pro-inflammatory cytokines release and therefore tissue damage. Some examples of pro-inflammatory cytokines are TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and IL-18. In the subacute phase (3 days to 1-2 weeks), the response shifts towards an anti-inflammatory environment, with macrophages transitioning to an anti-inflammatory (M2) phenotype and therefore anti-inflammatory/regulatory cytokines production of IL-10, TGF- $\beta$ , IL-1ra, IL-4, and IL-13. This phase is characterized by tissue remodeling, angiogenesis, and collagen deposition leading to scar formation tissue repair, and structural support. It is suggested that anti-inflammatory strategies to reduce inflammation in the heart after myocardial infarction should be carefully balanced as they might interfere with tissue repair and healing. Therapeutic interventions aimed at modulating the immune response rather than merely anti-inflammatory interventions can alter the timing and magnitude of the immune-inflammatory processes and potentially facilitate effective tissue repair and enhance cardiac recovery. Further research is needed to unravel the precise mechanisms. In silico studies, refer to experimental techniques performed by computers and are related to the more established terms of in vivo and in vitro, which can also allow the construction of computational models that simulate the complex dynamics of the immune response and inflammation after MI. These models can integrate various factors, such as cytokine networks, immune cell interactions, and signaling pathways, to predict the timing and outcomes of different therapeutic interventions.

**Keywords:** Myocardial Infarction, Immuno-inflammatory, Timing, In silico





## پاسخ‌های همودینامیک کلیوی به تزریق آنژیوتانسین II در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر و ماده با کلیه‌های منفرد

زهرا پزشکی\*<sup>۱،۲</sup>، مهدی نعمت بخش<sup>۱،۲</sup>

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

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

زهرا پزشکی: z.pezeski@yahoo.com

### چکیده

هدف: افراد دارای کلیه‌های منفرد (SFK) مستعد نارسایی کلیوی هستند. بر این اساس، سیستم رنین آنژیوتانسین موضعی (RAS) و عملکرد کلیوی در افراد مبتلا به SFK ممکن است در مقایسه با شرایط طبیعی متفاوت عمل کند. این مطالعه به منظور تعیین پاسخ همودینامیک کلیوی به آنژیوتانسین II در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر و ماده SFK طراحی شد. مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر و ماده ۵۰ تا ۶۰ روزه و بیستار تحت انسداد یک‌طرفه شریان کلیوی قرار گرفتند و ۲۸ روز بعد پاسخ‌های همودینامیک کلیوی پایه به AngII در گروه SFK در مقایسه با گروه‌های شم بررسی شد. یافته‌ها: نتایج نشان‌دهنده پاسخ‌های کمتر در تغییرات مقاومت عروق کلیوی (RVR) و جریان خون کلیوی (RBF) به AngII در رت‌های نر SFK نسبت به گروه شم بود. نتیجه‌گیری: افزایش متابولیسم کلیه به دلیل عملکرد بیش از حد، به‌ویژه در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر SFK، ممکن است باعث کاهش RVR شود. علاوه بر این، پاسخ پایین‌تر RBF به AngII ممکن است به تغییر گیرنده‌های AngII در کلیه باقی‌مانده در موش‌های SFK مربوط باشد.

واژه‌های کلیدی: کلیه‌های منفرد، سیستم رنین آنژیوتانسین، جنسیت



## Renal hemodynamics responses to AngiotensinII infusion in male and female rats with solitary functioning kidneys

Zahra Pezeshki<sup>1,2\*</sup>, Mehdi Nematbakhsh<sup>1,2</sup>

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

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

Zahra Pezeshki: z.pezeshki@yahoo.com

**Introduction:** People with solitary functioning kidneys (SFK) are prone to renal failure by the time. Accordingly, local renin-angiotensin system (RAS) and renal functions in subjects with SFK may act differently compared to normal conditions. This study was designed to determine the renal hemodynamics responses to angiotensin II (Ang II) in SFK male and female rats.

**Methods and Materials:** 50 to 60- to 60-day-old male and female Wistar rats were subjected to unilateral renal artery obstruction, and 28 days later basal renal hemodynamic responses to Ang II were examined in SFK groups compared to sham groups.

**Results:** The findings indicated lower renal vascular resistance (RVR) and renal blood flow (RBF) responses to Ang II in male SFK compared to the sham group.

**Conclusion:** An increase in renal metabolism due to hyperfunction, especially in SFK male rats, may cause a decrease in RVR. Moreover, the lower RBF response to Ang II may be related to alteration to Ang II receptors in the remnant kidneys in SFK rats.

**Keywords:** solitary functioning kidneys, renin-angiotensin system, sex



## اثرات ضد تشنجی کانابیدیول در صرع پایدار ناشی از لیتيوم-پیلوکارپین از طریق تعدیل التهاب عصبی و گیرنده‌های کانابینوئیدی ۱ (CB1) و نه گیرنده‌های CB2 یا $GABA_A$ هیپوکامپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر اعمال می‌شود

محمدامین معنوی<sup>۱\*</sup>، مهلا معصومی<sup>۱،۲</sup>، راضیه محمد جعفری<sup>۱</sup>، احمدرضا دهپور<sup>۲،۳</sup>

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

۲- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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

محمدامین معنوی: mohammad.amin.manavi@gmail.com

### چکیده

هدف: صرع پایدار (SE) مجموعه‌ای از تشنج‌ها است که می‌تواند منجر به آسیب‌های عصبی جدی شود. کانابیدیول (CBD) از گیاه شاهدانه استخراج می‌شود که به‌عنوان یک داروی ضد تشنج تأیید شده است. این مطالعه با هدف تعیین اثربخشی دوزهای مختلف کانابیدیول بر SE ناشی از لیتيوم-پیلوکارپین در موش بزرگ آزمایشگاهی و درگیری احتمالی مسیرهای دارویی متعدد انجام شد.

مواد و روش‌ها: SE با تزریق داخل صفاقی لیتيوم (۱۲۷ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی)-پیلوکارپین (۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی، بیست ساعت پس از لیتيوم) القاء شد. چهل و دو موش نر به هفت گروه تقسیم شدند و گروه‌های تحت درمان دوزهای مختلف CBD (۱، ۳، ۵، ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) را دریافت کردند. میزان SE دو ساعت بعد ثبت شد. علاوه بر این، سطوح برخی از عوامل بیوشیمیایی مانند عوامل التهاب‌زا از جمله اینترلوکین 1 $\beta$  و فاکتور نکروز تومور ( $TNF-\alpha$ ) با استفاده از کیت‌های ELISA و هم‌چنین CB1، CB2، و بیان گیرنده‌های  $GABA_A$  را با استفاده از تکنیک وسترن بلات در هیپوکامپ هر موش بزرگ آزمایشگاهی اندازه‌گیری کردیم.

یافته‌ها: CBD در ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور قابل توجهی مقیاس راسین و مدت تشنج را کاهش و زمان شروع تشنج را افزایش داد ( $P < 0.001$ ). علاوه بر این، CBD ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش قابل توجهی در سطوح بالا  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  و هم‌چنین افزایش قابل توجهی در کاهش سطح بیان گیرنده‌های CB1 نسبت به گروه کنترل شد. بر اساس نتایج به‌دست آمده، CBD قادر به بازگرداندن سطح کاهش یافته گیرنده‌های CB2 یا  $GABA_A$  نبود.

نتیجه‌گیری: مطالعه ما اثرات ضد تشنجی CBD را بر مدل موش بزرگ آزمایشگاهی SE ناشی از لیتيوم-پیلوکارپین با دخالت احتمالی گیرنده‌های CB1 و اثرات ضد التهابی با کاهش نشان‌گرهای  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  مستقل از گیرنده‌های CB2 و  $GABA_A$  نشان داد.

واژه‌های کلیدی: کانابیدیول، صرع پایدار، گیرنده‌های کانابینوئیدی، گابا، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Cannabidiol exerts anticonvulsant effects against lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in male rats via modulation of neuroinflammation and Cannabinoids1 (CB1) but not CB2 or GABA<sub>A</sub> receptors of hippocampus

Mohammad Amin Manavi<sup>1,2\*</sup> (PharmD), Mahla Masumi<sup>1,2</sup> (PhD), Razieh Mohammad Jafari<sup>1</sup>, Ahmad Reza Dehpour<sup>2,3</sup> (PhD)

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

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

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

Mohammad Amin Manavi: mohammad.amin.manavi@gmail.com

**Introduction:** Status epilepticus (SE) is a series of seizures which can lead to serious neurological damages. Cannabidiol (CBD) is extracted from the cannabis plant that has been approved as an anti-seizure medication. This study aimed to determine the efficacy of various doses of cannabidiol on lithium-pilocarpine-induced SE in rats and the possible involvement of multiple pharmacological pathways.

**Methods and Materials:** SE was induced by intraperitoneal (i.p.) injection of lithium (127 mg/kg, i.p.)-pilocarpine (60 mg/kg, i.p, twenty hours after lithium). Forty-two male rats were divided into seven groups, and the treated groups received different doses of CBD (1, 3, 5, 10, and 25 mg/kg, i.p.). SE score was recorded over the next two hours. Furthermore, we measured the levels of some biochemical factors in the hippocampus of each rat, such as pro-inflammatory agents including interleukin (IL)-1 $\beta$  and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) using ELISA kits, and also CB1, CB2, and GABA<sub>A</sub> receptors expression using the western blot technique.

**Results:** CBD at 5 mg/kg significantly reduced Racin's scale, and duration of the seizures, and increased the onset time of seizure (P<0.001). Moreover, CBD 5 mg/kg caused significant reductions in the elevated levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , as well as a significant increase in the decreased level of CB1 receptors expression compared to the control group. Based on the obtained results, CBD was not able to restore the declined level of CB2 or GABA<sub>A</sub> receptors

**Conclusion:** Our study found anticonvulsant effects of CBD on the SE rat model induced by lithium-pilocarpine with probable involvement of CB1 receptors and anti-inflammatory effects by reducing IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  markers independent of CB2 and GABA<sub>A</sub> receptors.

**Keywords:** Cannabidiol, GABA, cannabinoid receptors, status epilepticus, Rats



## بررسی اثر عصاره جلبک *Sargassum angustifolium* بر فولیکول‌های تخمدان

### موش

فاطمه شاهی صدرآبادی<sup>۱\*</sup>(Ph.D)، سیما نصری<sup>۱</sup>(Ph.D)، میترا آرمان<sup>۱</sup>(Ph.D)، یونس گرگ<sup>۱</sup>(M.Sc)

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

فاطمه شاهی صدرآبادی: biology\_pnu@yahoo.com

### چکیده

هدف: تغییرات بافتی تخمدان و به دنبال آن تغییرات عملکردی تخمدان یکی از عوامل مهم در ناباروری‌ها در انسان و حیوانات محسوب می‌شود و از آنجایی که جلبک‌های قهوه‌ای، منابع مناسبی از مواد فعال زیستی می‌باشند، در پژوهش حاضر به بررسی اثر عصاره جلبک سارگاسوم بر بافت تخمدان موش پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های ماده بالغ نژاد NMRI به هفت گروه تقسیم شدند: کنترل، شم (دریافت نرمال سالیان) و دوزهای مختلف عصاره جلبک (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم). عصاره‌گیری با متانول و به روش سوکسله انجام شد. موش‌ها، عصاره را به صورت گاوآژ دریافت کردند. پس از سه هفته، تخمدان‌های چپ خارج و مورد ارزیابی بافت‌شناسی قرار گرفتند. یافته‌ها: طبق یافته‌های این مطالعه، عصاره جلبک سارگاسوم می‌تواند بر تکوین فولیکول‌های تخمدان در مراحل مختلف اثر بگذارد و تعداد فولیکول‌های پری‌انترال و انترال را به خصوص در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم افزایش دهد ( $p < 0.05$ ). همچنین تعداد کل فولیکول‌ها در گروه‌های ۳۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار نشان داد ( $p < 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: جلبک سارگاسوم با توجه به ترکیبات آنتی‌اکسیدانی که دارد، می‌تواند تأثیرات مثبتی بر فولیکولوژنز داشته و گزینه مناسبی برای انجام تحقیقات بعدی در علوم تولیدمثل باشد.

واژه‌های کلیدی: جلبک سارگاسوم، تخمدان، موش



## Investigation of the effect of *Sargassum angustifolium* algae extract on mouse ovarian follicles

Fatemeh Shahi Sadrabadi<sup>1\*</sup> (Ph.D), Sima Nasri<sup>1</sup> (Ph.D), Mitra Arman<sup>1</sup> (Ph.D), Younes Gork<sup>1</sup> (M.Sc)  
1- Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran

Fatemeh Shahi Sadrabadi: biology\_pnu@yahoo.com

**Introduction:** The histological changes in ovarian tissue that are followed by changes in ovarian function are considered one of the important factors in infertility of humans and animals and since brown algae are good sources of bioactive substances, in this study the effect of Sargassum extract was investigated on ovarian tissue.

**Methods and Materials:** Adult female NMRI mice were divided into seven groups: control, Sham (received normal saline), and algae extract doses of 50, 100, 200, 300, and 400 mg/Kg. Extraction was done by methanol and soxhlet methods. Mice received the extract by gavage. After three weeks, the left ovaries were removed and histologically evaluated.

**Results:** According to the findings of this study, Sargassum extract can affect on ovarian follicles in different developmental stages and increase the number of preantral and antral follicles, especially in doses of 100, 200, and 300 mg/Kg ( $p<0.05$ ). Also, the total number of follicles showed significant increase in 200 and 300 mg/Kg groups compared to the control group ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Due to its antioxidant compounds, Sargassum algae has positive effects on folliculogenesis and is a suitable option for further research in reproductive sciences.

**Keywords:** Sargassum algae, Ovary, mouse



## الگوی تغییرات زمانی بیان گیرنده آنژیوتانسین ۷-۱ (Ang 1-7) و آنزیم مبدل آنژیوتانسین نوع ۲ (ACE2) در قلب موش بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به سیروز کبدی

آزاده خلیلی<sup>۱\*</sup>، محمد ملکی<sup>۱</sup>، غلامرضا بیات<sup>۱</sup>، سید علی هاشمی<sup>۱</sup>، حسین کریم<sup>۱</sup>، رهام مظلوم<sup>۱</sup>، مهدی گودرزوند<sup>۱</sup>  
۱- گروه فیزیولوژی فارماکولوژی فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

آزاده خلیلی: azadeh8058@yahoo.com

### چکیده

هدف: سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS) نقش مهمی در تنظیم عملکرد فیزیولوژیک اندام‌های مختلف برعهده دارد. این مطالعه با هدف درک تغییرات مرتبط با ژن‌های ACE2 و MasR در قلب موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی در طول یک تا شش هفته پس از القای سیروز انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۴۹ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر از نژاد ویستار استفاده شد که به صورت تصادفی به ۷ گروه (تعداد حیوانات سر ۷ در هر گروه) شامل گروه کنترل جراحی و ۶ گروه مبتلا به انسداد مجرای صفراوی از طریق جراحی (BDL) به مدت یک تا شش هفته تقسیم شدند. در روز انتهایی آزمایش، سطح سرمی آنزیم‌های کبدی شامل آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و هم‌چنین میزان آلکالن فسفاتاز (ALP) در کنار مطالعات هیستوپاتولوژیک انجام گرفت. هم‌چنین مطالعات مولکولی به منظور اندازه‌گیری تغییرات در بیان ژن‌های ACE2 و MasR در قلب با استفاده از تکنیک real time RT-PCR صورت گرفت.

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که BDL به صورت معنی‌داری سطح سرمی آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALP را افزایش داد. هم‌چنین تغییرات هیستوپاتولوژیک حاکی از آسیب بافتی آشکار بافت کبد بود. تغییر در میزان بیان ژن‌ها در قلب نشان داد که در میزان بیان MasR در هفته‌های ۲ و ۵ و ۶ افزایش معنی‌دار و در هفته ۳ با کاهش معنی‌داری همراه بوده است. تغییرات مشابهی نیز در بیان ACE2 در قلب دیده شد، به طوری که زمان بیان آن در هفته‌های ۱، ۵ و ۶ پس از القای سیروز کبدی با افزایش معنی‌داری همراه بود.

نتیجه‌گیری: القاء سیروز صفراوی می‌تواند عملکرد قلب را از طریق تغییر در میزان بیان گیرنده ACE2 و MasR دست‌خوش تغییر سازد. به نظر می‌رسد که افزایش در میزان بیان ژن‌های ذکر شده ناشی از فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین بوده تا با اثرات مخرب محور ACE1/Ang II/AT1R مقابله نماید.

واژه‌های کلیدی: سیروز صفراوی، ACE2، MasR



# The time-course pattern of changes in cardiac Angiotensin-1-7/Mas receptor (Ang 1-7/Mas R) and Angiotensin converting enzyme type 2 (ACE2) gene expression in rat model of cirrhosis

Azadeh Khalili<sup>1\*</sup>, Mohammad Maleki<sup>1</sup>, Gholamreza Bayat<sup>1</sup>, Seyed Ali Hashemi<sup>1</sup>, Hossein Karim<sup>1</sup>, Reham Mazloum<sup>1</sup>, Mehdi Guderzvand<sup>1</sup>

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

Azadeh Khalili: azadeh8058@yahoo.com

**Introduction:** The renin-angiotensin system (RAS) plays an important role in regulating the physiological function of various organs. This study aimed to understand the changes related to ACE2 and Mas R genes in the heart of rats during one to six weeks after the induction of cirrhosis.

**Methods and Materials:** Forty-nine male Wistar rats allocated into seven random groups (n=7 in each) including one Sham-operated group and six Bile duct ligated (BDL) groups which were divided into 1-6 weeks groups. At the end of the experiment, the serum levels of AST, ALT, LDH and ALP along with a histological evaluation of the liver have been performed. Moreover, molecular studies were performed in order to measure changes in the expression of cardiac Mas R and ACE2 genes, which have been quantified using real-time RT-PCR technique.

**Results:** The present findings showed that BDL significantly increased the serum levels of AST, ALT, and ALP. Also, histopathological changes indicated obvious tissue damage to the liver tissue. Alteration in the cardiac gene expression revealed a significant up-regulation of Mas R in the 2th, 5th, and 6th week, in spite of marked down-regulation of the gene at 3th week. A similar pattern has been observed for cardiac ACE2 expression, so a significant up-regulation was seen in 1th, 5th, and 6th week after induction of biliary cirrhosis .

**Conclusion:** Induction of biliary cirrhosis could impress the cardiac function by affecting the expression of cardiac ACE2 and Mas R. It seems that the rise in the expression of the aforementioned genes might be due to a compensatory response to activating renin-angiotensin-aldosterone system to counter the destructive effects of ACE1/Ang II/ATRI axis.

**Keywords:** Biliary cirrhosis, ACE2, Mas R





## تأثیر عصاره سعد کوفی بر اختلالات حافظه فضایی و تمایز نورونی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مدل آلزایمری

زینب شاکرین<sup>۱\*</sup>، ابراهیم اسفندیاری<sup>۲</sup>، شهناز رضوی<sup>۳</sup>، حجت اله اعلائی<sup>۳</sup>، مصطفی قنادیان<sup>۴</sup>، غلامرضا دشتی<sup>۲</sup>

۱- دکترای تخصصی علوم تشریحی و عضو هیئت علمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد نجف آباد، اصفهان، ایران

۲- دکترای تخصصی علوم تشریحی و عضو هیئت علمی گروه آناتومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دکترای تخصصی فیزیولوژی و عضو هیئت علمی گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دکترای تخصصی فارماکولوژی و عضو هیئت علمی گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

زینب شاکرین: z.shakerin@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماری آلزایمر (AD) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تخریب‌کننده سیستم عصبی در جمعیت مسن‌تر است که با اختلال پیش‌رونده حافظه و شناخت مشخص می‌شود. گیاه سعد کوفی، گیاه دارویی سنتی، دارای اثرات ضد درد، آرام‌بخش و ضدالتهابی است و در طب سنتی اسلامی برای افزایش حافظه نیز استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی اثرات عصاره سعد کوفی بر اختلال حافظه و نورونز در مدل موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بتا آمیلوئید طراحی شد.

مواد و روش‌ها: چهل و دو موش بزرگ آزمایشگاهی نر و بیستار به‌طور تصادفی به شش گروه (۷ سر) برای ارزیابی عملکرد تمرین پایه در آزمون ماز آبی موریس تقسیم شدند. سپس آمیلوئید بتا (A $\beta$ 1-42) به صورت دوطرفه در CA1 هیپوکامپ چهار گروه از حیوانات تزریق شد. اولین پروب، ۲۱ روز پس از تزریق A $\beta$  انجام شد. سپس دوزهای ۲۵۰، ۵۰۰ و ۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره به مدت ۱ ماه به سه گروه تزریقی A $\beta$  داده شد. پس از آن، پروب دوم انجام شد و موش‌ها ۲۸ روز پس از آزمایش پروب دوم قربانی شدند. نورونز در هیپوکامپ، با رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی بررسی شد.

یافته‌ها: این مطالعه نشان داد که حافظه فضایی در آزمون رفتاری در گروه آلزایمری درمان شده با عصاره در مقایسه با گروه آلزایمری (درمان نشده) افزایش یافته است (P=۰/۰۲). رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی نشان داد که تمایز عصبی در هیپوکامپ در گروه آلزایمری درمان شده با عصاره در مقایسه با گروه آلزایمری (درمان نشده) رخ داده است (P=۰/۰۱). نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که عصاره سعد کوفی، از طریق افزایش نورونز در هیپوکامپ، که می‌تواند به اجزای فلاونوئید موجود در عصاره مربوط باشد، اختلال حافظه فضایی را در موش‌های آلزایمری تا حدودی برطرف نمود.

واژه‌های کلیدی: سعد کوفی، تمایز نورونی، حافظه



# Effects of *Cyperus rotundus* Extract on Spatial Memory Impairment and Neuronal Differentiation in Rat Model of Alzheimer's Disease

Zeinab Shakerin<sup>1\*</sup>, Ebrahim Esfandiari<sup>2</sup>, Shahnaz Razavi<sup>2</sup>, Hojjatallah Alaei<sup>3</sup>, Mustafa Ghanadian<sup>4</sup>, Gholamreza Dashti<sup>2</sup>

1- Clinical research development center, Najafabad branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

2- Departments of Anatomical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Departments of physiological Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Zeinab Shakerin: z.shakerin@yahoo.com

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases in the older population and is characterized by progressive memory and cognitive impairment. *Cyperus rotundus*, a traditional medicinal herb, has analgesic, sedative, and anti-inflammatory effects and is also used to increase memory in Islamic traditional medicine. This study was designed to consider the effects of *C. rotundus* extract on memory impairment and neurogenesis in the beta-Amyloid rats' model.

**Methods and Materials:** Forty-two male Wistar rats were randomly divided into six groups ( $n = 7$ ) for the evaluation of baseline training performance in the Morris water maze test. Then, amyloid-beta ( $A\beta_{1-42}$ ) was injected in animal hippocampal CA1 bilaterally in four groups. The first probe trial was performed 21 days after  $A\beta$  injection. Then, 250, 500, and 750 mg/kg of *C. rotundus* extract were administered to three  $A\beta$ -injected groups for 1 month; after that, the second probe trial was performed, and rats were sacrificed after 28 days of the second probe trial. The neurogenesis was detected in the hippocampus, by immunohistochemical staining.

**Results:** This study showed that spatial memory increased in the behavioral test in AD treated group with *C. rotundus* extract, compared with the AD group ( $P = 0.02$ ). Immunohistochemical staining revealed that neuronal differentiation occurred in the hippocampus in the AD-treated group with *C. rotundus* extract compared with the AD group ( $P = 0.01$ ).

**Conclusions:** This study showed that *C. rotundus* extract, repaired spatial memory impairment in the  $A\beta$  rats, through increased neurogenesis in the hippocampus, which could be related to the flavonoid components in the extract.

**Keywords:** *Cyperus rotundus*, neuronal differentiation, spatial memory



## تأثیر استنشاق عصاره گل سرخ بر یادگیری و حافظه در مدل آلزایمری موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ

زینب شاکرین<sup>۱\*</sup>، زهرا سیاهمرد<sup>۲</sup>، ابراهیم اسفندیاری<sup>۳</sup>، زهرا جوکار<sup>۴</sup>، مصطفی قنادیان<sup>۵</sup>، حجت اله اعلائی<sup>۶</sup>، محمد کاظمی<sup>۷</sup>

۱- دکترای تخصصی علوم تشریحی و عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد نجف آباد، اصفهان، ایران

۲- کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دکترای تخصصی علوم تشریحی و عضو هیئت علمی گروه آناتومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- دکترای تخصصی فارماکولوژی و عضو هیئت علمی گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۶- دکترای تخصصی فیزیولوژی و عضو هیئت علمی گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۷- دکترای تخصصی ژنتیک و عضو هیئت علمی گروه ژنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

زینب شاکرین: z.shakerin@yahoo.com

### چکیده

هدف: آلزایمر یکی از شایع ترین بیماری های سنین پیری و نیز از مهم ترین علل زوال عقل در این دوران است. رایج ترین درمانی بخشی از درمان های زیرمجموعه فیتوتراپی است و شامل استفاده از اسانس گیاهان عطری برای کمک به تسکین مشکلات مرتبط با سلامت می باشد. همچنین مطالعات نشان می دهد که رزترانساز از طریق تحریک حس بویایی با بوهای مطلوب امکان پذیر است و می تواند موجب بهبود عملکرد شناختی بیماران گردد. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی تأثیر اسانس گل سرخ بر تحریک نورونز در حیوانات مدل آلزایمری می باشد.

مواد و روش ها: پنجاه موش بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار به طور تصادفی به پنج گروه (۷ رت در هر گروه) تقسیم شدند. اختلال حافظه در گروه های آزمایش با تزریق داخل صفاقی اسکوپولامین قبل از انجام تست رفتاری ایجاد شد. اسانس گل سرخ نیز به مدت ۲ هفته قبل از تزریق اسکوپولامین و همچنین در روزهای تزریق اسکوپولامین از طریق بینی و با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق گردید. پس از پایان تست های رفتاری حیوانات قربانی شدند و فعالیت نورونز با بررسی میزان بیان ژن NGF در پیاز بویایی و هیپوکامپ مشخص گردید.

یافته ها: این مطالعه نشان داد که حافظه فضایی در آزمون رفتاری در گروه آلزایمری درمان شده با اسانس در مقایسه با گروه آلزایمری افزایش یافته است. تست real time PCR نشان داد بیان ژن NGF در هیپوکامپ و پیاز بویایی در گروه آلزایمری درمان شده با اسانس در مقایسه با گروه آلزایمری افزایش یافته است ( $P < 0.05$ ) که نشان دهنده افزایش نورونز در گروه درمان شده با اسانس می باشد.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که استنشاق اسانس گل سرخ، از طریق افزایش نورونز در پیاز بویایی و هیپوکامپ، می تواند اختلال حافظه فضایی را در موش های مدل آلزایمری تا حدودی برطرف نماید.

واژه های کلیدی: گل سرخ، نورونز، حافظه



## Effect of Rosa damascena extract inhalation on learning and memory in adult male rat Alzheimer's model

Zeinab Shakerin<sup>1\*</sup>, Zahra Siahmard<sup>2</sup>, Ebrahim Esfandiari<sup>3</sup>, Zahra Jekar<sup>4</sup>, Mustafa Ghanadian<sup>5</sup> Hojjatallah Alaei<sup>6</sup>, Mohammad Kazemi<sup>7</sup>

1- Clinical research development center, Najafabad branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

2- Master of physiological Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Departments of Anatomical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- PhD of physiological Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- Departments of physiological Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

7- Departments of genetic Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Zeinab Shakerin: z.shakerin@yahoo.com

**Introduction:** Alzheimer's is one of the most common diseases of old age and also one of the most important causes of dementia. Aromatherapy is part of the phytotherapy subcategory of treatments and involves the use of essential oils from aromatic plants to help relieve health-related problems. Also, studies show that regeneration is possible by stimulating the sense of smell with pleasant smells and can improve the cognitive performance of patients. Therefore, the aim of this study is to investigate the effect of Rosa damascena essential oil on neurogenesis stimulation in Alzheimer's model animals.

**Methods and Materials:** Fifty male Wistar rats were randomly divided into five groups (n = 7). Memory impairment was induced in the experimental groups by intraperitoneal injection of scopolamine before performing the behavioral test. Rose essential oil was injected nasally for 2 weeks before scopolamine injection and also on the days of scopolamine injection with doses of 25, 50, and 100 mg/kg. After the end of the behavioral tests, the animals were sacrificed and the activity of neurogenesis was determined by examining the level of NGF gene expression in the olfactory bulb and hippocampus.

**Results:** This study showed that the spatial memory in the behavioral test increased in the Alzheimer's group treated with essential oil compared to the Alzheimer's group. Real-time PCR test showed that the expression of the NGF gene in the hippocampus and olfactory bulb in the Alzheimer's group treated with essential oil increased compared to the Alzheimer's group, which indicates an increase in neurogenesis in the group treated with essential oil.

**Conclusions:** This study showed that inhalation of Rosa damascena essential oil, through increasing neurogenesis in the olfactory bulb and hippocampus, can partially resolve the spatial memory disorder in Alzheimer's model rats.

**Keywords:** Rosa damascene, neurogenesis, memory



## نقش گیرنده‌های متابوتروپیک تیپ ۴ گلوتامات (mGlu4) هسته اکومبسن در شرطی شدن مکانی القاء شده توسط مرفین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

زهرا ابراهیمی<sup>۱\*</sup>، نازنین کهوندی<sup>۱</sup>، الهه شهریار<sup>۱</sup>، علیرضا کمکی<sup>۱</sup>، سید اسعد کریمی<sup>۲</sup>، مریم شریفی<sup>۲</sup>، عبدالرحمن صریحی<sup>۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲- دانشکده علوم و فناوریهای نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

زهرا ابراهیمی: zahraabrahimifarzad@gmail.com

### چکیده

هدف: گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات (mGluRs) در هسته اکومبسن (NAc) نقش مهمی در مسیر پاداش بازی می‌کنند. علاوه بر این، چندین مطالعه نشان داده‌اند که عملکرد سیستم گلوتاماترژیک در NAc برای ایجاد ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین (CPP) مورد نیاز است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه حاضر، اثر تزریق دوطرفه داخل NAc داروی (VU) VU0155041، یک تعدیل‌کننده آلوستریک مثبت و آگونیست نسبی mGluR4 بر اکتساب، بیان، خاموشی و بازگشت مجدد CPP ناشی از مورفین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر مورد بررسی قرار گرفت. در آزمایش ۱، VU در دوزهای ۱۰، ۳۰ و ۵۰ میکروگرم در ۰/۵ میکرولیتر سالین در هر طرف در NAc در طول ۳ روز مرحله اکتساب CPP-مرفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق شد. در آزمایش ۲، VU با دوز ۵۰ میکروگرم در ۰/۵ میکرولیتر، ۵ دقیقه قبل از آزمایش شرطی‌سازی به منظور بررسی اثر VU بر بیان CPP ناشی از مورفین، تزریق شد. در آزمایش ۳، موش‌ها (۱۰، ۳۰ و ۵۰ میکروگرم در ۰/۵ میکرولیتر) را در طول دوره خاموشی دریافت کردند و در آزمایش ۴، موش‌هایی که مرحله خاموشی را نشان داده بودند (۱۰، ۳۰ و ۵۰ میکروگرم در ۰/۵ میکرولیتر) را پنج دقیقه قبل از تجویز مورفین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به منظور بازگشت مجدد CPP خاموش شده دریافت کردند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تزریق VU داخل NAc به صورت وابسته به دوز از اکتساب CPP ناشی از مورفین جلوگیری می‌کند، اما تأثیری بر بیان نداشت و دوره خاموشی CPP را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، تزریق VU در NAc به طور وابسته به دوز از بازگشت CPP جلوگیری کرد.

نتیجه‌گیری: این اثرات ممکن است مربوط به تغییرات در فعالیت گلوتامات در NAc و یا مکانیسم وابسته به یادگیری انتقال عصبی گلوتامات در مسیر پاداش باشد.

واژه‌های کلیدی: گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات، هسته اکومبسن، ترجیح مکان شرطی، مورفین



## The role of metabotropic glutamate type 4 (mGlu4) receptors within the nucleus accumbens in morphine-induced conditioned place preference in male rats

Zahra Ebrahimi<sup>1\*</sup> (M.Sc), Nazanin Kahvandi<sup>1</sup> (M.Sc), Elahe Shahriari<sup>1</sup> (M.Sc), Alireza Komaki<sup>1</sup> (Ph.D), Seyed Asaad Karimi<sup>2</sup> (Ph.D), Maryam Sharifi<sup>2</sup> (Ph.D), Abdolrahman Sarihi<sup>2</sup> (Ph.D)

1- Neurophysiology Research Center, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan University of Medical Sciences, Shahid Fahmideh Street, Hamadan, Iran

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

Zahra Ebrahimi: zahraebrahimifarzad@gmail.com

**Introduction:** Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) in the nucleus accumbens (NAc) play an important role in the reward pathway. In addition, several studies have shown that glutamate neurotransmission in the NAc is required for the development of morphine-induced conditioned place preference (CPP).

**Methods and Materials:** In the present study, the effect of bilateral intraluminal injection of VU0155041 (VU), a positive allosteric modulator and partial agonist of mGluR4 on the acquisition, expression, extinction, and reinstatement of CPP induced by morphine in male rats was investigated. In Experiment 1, the VU was administered at doses of 10, 30, and 50  $\mu\text{g}/0.5 \mu\text{L}$  saline per side into the NAc during the 3 days of morphine (5 mg/kg) conditioning (acquisition) phase of morphine-induced CPP. In Experiment 2, rats received VU at the dose of 50  $\mu\text{g}/0.5 \mu\text{L}$ , 5 min before the post-conditioning test in order to check the effect of VU0155041 on the expression of morphine-induced CPP. In Experiment 3, VU (10, 30, and 50  $\mu\text{g}/0.5 \mu\text{L}$ ) was injected during the extinction period, and In Experiment 4, the CPP extinguished rats received VU (10, 30, and 50  $\mu\text{g}/0.5 \mu\text{L}$ ) five minutes prior to the administration of morphine (1 mg/kg) in order to reinstate the extinguished CPP.

**Results:** The results showed that the intra-accumbal injection of VU inhibits the acquisition of morphine-induced CPP in a dose-dependent manner, but has no effect on expression and reduced the extinction period of CPP. Furthermore, the administration of VU into the NAc dose-dependently inhibited the reinstatement of morphine-CPP.

**Conclusion:** These effects may be related to changes in glutamate activity in the NAC and/or the learning-dependent mechanism of glutamate neurotransmission in the reward pathway.

**Keywords:** Metabotropic glutamate receptors, Nucleus accumbens, Conditioned place preference, Morphine



## مقایسه اثر استرس همدلی در شرایط اجتماعی برابر و نابرابر بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

محمد مظاهری<sup>۱\*</sup> (M.Sc)، مریم راداحمدی<sup>۲</sup> (Ph.D)، محمدرضا شریفی<sup>۲</sup> (Ph.D)

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

محمد مظاهری: mohammad97mzr@gmail.com

### چکیده

هدف: استرس همدلی (مشاهده رنج هم‌نوعان) معمولاً می‌تواند سبب القاء دیسترس در مشاهده‌گر شود. هم‌چنین حضور مشاهده‌گر احتمالاً از طریق رفتارهای دلداری دادن، سبب کاهش استرس فرد در حال رنج کشیدن (نشان‌دهنده) می‌گردد. علاوه بر این داشتن شرایط برابر و نابرابری اجتماعی می‌تواند پاسخ‌دهی به استرس را برای هر فرد تغییر دهد و احتمالاً باعث اضطراب شود. این مطالعه اثر استرس همدلی را در شرایط برابر و نابرابری اجتماعی بر رفتارهای شبه‌اضطرابی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مقایسه کرد.

مواد و روش‌ها: چهل و دو موش بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار در شش گروه تقسیم‌بندی شدند: گروه‌های کنترل، استرس مقیدکننده (شاهد ۱)، استرس انزوا (شاهد ۲)، استرس همدلی دوتایی با شرایط برابر (هر دو رت دریافت‌کننده رستریز هستند) و استرس همدلی دوتایی نابرابر (یک رت دارای آزادی حرکت و دیگری دریافت‌کننده رستریز). در گروه استرس همدلی دوتایی با شرایط برابر، یک جفت رت به داخل رستریزهای جداگانه در یک قفس مشترک قرار گرفتند. در حالی که در گروه استرس همدلی دوتایی با شرایط نابرابر، یک رت حرکت آزادانه داشت (به‌عنوان مشاهده‌گر) و رت دیگر وارد مقیدکننده شد (به‌عنوان نشان‌دهنده). استرس به‌طور روزانه به مدت ۲ ساعت طی ۲۱ روز القاء گردید. تعداد ورودهای (%OAE) و مجموع زمان سپری‌شده در بازوهای باز (%OAT) برای ارزیابی رفتارهای شبه‌اضطرابی در آزمون ماز به‌علاوه ارزیابی شد.

یافته‌ها: %OAT و %OAE به‌طور قابل توجهی در همه گروه‌های تحت استرس، خصوصاً در گروه‌های استرس مقیدکننده و گروه استرس همدلی دوتایی با شرایط برابر کاهش یافت. هم‌چنین تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تحت استرس مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: مشاهده استرس سایکولوژیک طولانی‌مدت در دیگران، می‌تواند سبب پیش‌برد استرس به سمت اضطراب در هر دو گروه استرس همدلی با شرایط برابر و نابرابری اجتماعی گردد. بنابراین همدلی می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای در القای استرس در سایر افراد ایفا کند. به‌نظر می‌رسد حتی شرایط نابرابری اجتماعی نمی‌تواند از القای اضطراب در افراد دیگر جلوگیری کند. برخلاف انتظار، افراد مشاهده‌گر نتوانستند رفتارهای شبه‌اضطرابی را در نشان‌دهندگان در شرایط نابرابری اجتماعی کاهش دهند که شاید به‌خاطر شرایط نابرابری موجود بوده است.

واژه‌های کلیدی: استرس، رفتار شبه‌اضطرابی، ماز به‌علاوه، استرس همدلی



# Comparing effects of empathic stress in social equal and unequal conditions on anxiety-like behaviors in male rats

Mohammad Mazaheri<sup>\*1</sup> (M.Sc), Maryam Radahmadi<sup>2</sup> (Ph.D), Mohammadreza Sharifi<sup>2</sup> (Ph.D)  
1- M.Sc Student of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Esfahan University of Medical Sciences  
2- PhD of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Esfahan University of Medical Sciences

Mohammad Mazaheri: mohammad97mzr@gmail.com

**Introduction:** Empathic stress (witnessing conspecific suffering) can usually induce distress for an observer. Also, the presence of the observer probably reduces the stress of the subject who is suffering (demonstrator) through consolation behaviors. Additionally, having socially equal and unequal conditions for anyone can change stress responsiveness and probably cause anxiety. The present study compared the effects of empathic stress in socially equal and unequal conditions on anxiety-like behaviors in rats.

**Methods and Materials:** Forty-two male Wistar rats were divided into six groups: Control, restraint stress (Sham1), isolation stress (Sham2), dyadic equal empathic stress (both rats received restraint stress), dyadic unequal empathic stress (a rat was free-move and other one received restraint stress) groups. In the dyadic equal empathic stress group, a pair of rats were into separate restrainers in a common cage. Whereas, in the dyadic unequal empathic stress group, a rat was free-move (as an observer), and another one received restraint stress (as a demonstrator) in a common cage. Stress was induced 2h/day for 21 days. The number of open arm entries (OAE%) and total spent time in the open arms (OAT%) were evaluated in the elevated plus maze test for anxiety-like behavior assessment.

**Results:** The %OAT and %OAE significantly decreased in all stressed groups, especially in restraint stress and dyadic equal empathic stress. There were not any significant differences among all stressed groups.

**Conclusion:** Observing chronic psychological stress in other subjects can promote stress to anxiety in both social equal and unequal empathic stress. Therefore, empathy can play a determining role in inducing anxiety in individuals. It seems that even socially equal conditions couldn't prevent inducing anxiety in other subjects. Unexpectedly, observers couldn't reduce the anxiety-like behaviors in the demonstrators in the social unequal conditions, probably due to the inequity conditions that they were in it.

**Keywords:** Anxiety-like behavior, Elevated plus maze, Empathic stress





## عملکرد بیولوژیکی ژل رویال: مقاله مروری

دکتر افسانه چاوشانی<sup>۱\*</sup>

۱- گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت و پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

دکتر افسانه چاوشانی: chavoshani.afsane@yahoo.com

### چکیده

هدف: امروزه، محصولات تولید شده توسط زنبورها که در طب مکمل و جایگزین استفاده می‌شوند عبارتند از عسل، موم، گرده زنبور، بره موم و ژل رویال. ژل رویال یک ترشح طبیعی زنبور عسل است که توسط غدد سفالیک زنبورهای پرستار تولید می‌شود و به دلیل خواص قوی و اثرات شفابخش آن از زمان‌های گذشته تا به امروز مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعات زیادی بر سلول‌ها، حیوانات آزمایشگاهی و انسان‌ها برای بررسی خواص بالقوه مرتبط با سلامتی ژل رویال انجام شده است. با این حال، تعداد آزمایشات بالینی بسیار کمتر می‌باشند. در مطالعه حاضر، هدف ما بررسی بسیاری از یافته‌ها و تحقیقات علمی است که بسیاری از عملکردها، اثرات و برخی موارد استفاده از ژل رویال را ثابت می‌کنند.

روش جستجو: به منظور یافتن مقالات مرتبط با کلمات کلیدی ذکر شده در پایگاه‌های اطلاعات الکترونیکی شامل Web of Science، Scopus، Pubmed، Scholar، Cochrane، Proquest، SID و Magiran عمل جستجو انجام شد. یافته‌ها: در تعداد زیادی از این مطالعات به خواص و اثرات بیولوژیکی ژل رویال از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی، نوروتروفیک، هیپوگلیسمی، هیپوکلسترول و محافظت کبد، کاهش فشار خون و تنظیم فشار خون، ضد تومور بودن، خواص آنتی‌بیوتیکی، ضد التهابی، تعدیل کننده ایمنی و ضد حساسیت، مقوی عمومی و ضد پیری اشاره شده است. نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه مروری، مطالعات بالینی بیشتری لازم است انجام گیرد تا بتوان مزایا و عوارض جانبی ژل رویال را به‌عنوان یک داروی طبیعی تأیید و یا رد کرد.

واژه‌های کلیدی: ژل رویال، اثرات بیولوژیکی، زنبور عسل، شواهد علمی



## Biological functions of royal jelly: Review article

Dr. Afsane Chavoshani<sup>1\*</sup>

1- Department of Environmental Health Engineering, Health and paramedicine Faculty, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran

Afsane Chavoshani: chavoshani.afsane@yahoo.com

**Introduction:** Today, products made by bees that are used in complementary and alternative medicine (CAM) include honey, beeswax, bee pollen, propolis, and royal jelly. Royal jelly is a natural bee secretion produced by the cephalic glands of nurse bees that has been used from ancient times until today, due to its powerful properties and healing effects. Many studies have been carried out on cells, laboratory animals, and humans to investigate potential health-related to properties of royal jelly. However, clinical trials are found in a smaller number. In the current study, we aimed to review many of the scientific findings and research that prove many of the remarkable various actions, effects and some uses of royal jelly.

**Search Method:** To find the related articles, with cited keywords in electronic databases including Web of Science, Scopus, Pubmed, Scholar, Cochrane, Proquest, SID, and Magiran were searched.

**Results:** There are numerous studies exist to consider the biological properties and effects of royal jelly including antioxidant, neurotrophic, hypoglicemiant, hypocholesterolemia and hepatoprotective, hypotensive and blood pressure regulatory, antitumor, antibiotic, anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-allergic, general tonic and antiaging.

**Conclusion:** According to the results of this review, in the future, more clinical trial studies are essential to confirm or disconfirm the benefits and possible side effects of royal jelly.

**Keywords:** Royal jelly, Biological effects, Bee, scientific evidence



## ارتباط بین AMPK و پاسخ‌های ایمنی ذاتی در بافت قلب بعد از سکته قلبی

مریم رامش راد (Ph.D)<sup>۱\*</sup>، علیرضا گرجانی (Ph.D)<sup>۲</sup>، نسرین ملکی دیزجی (Ph.D)<sup>۳</sup>، حمید ثریا (Ph.D)<sup>۴</sup>، بهادر باقری (Ph.D)<sup>۵</sup>، هاله واعظ (Ph.D)<sup>۶</sup>، سینا عندلیب (Ph.D)<sup>۷</sup>، مجتبی ضیایی (Ph.D)<sup>۸</sup>، آرش خرمی (Ph.D)<sup>۹</sup>

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

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

۳- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، ارومیه؛ دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

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

۵- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۶- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران

مریم رامش راد: mrameshrad@gmail.com

### چکیده

هدف: زمانی که تأمین مواد مغذی و تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) در سلول‌ها محدود شود یا تقاضای انرژی سلولی افزایش یابد، AMPK به عنوان حسگر انرژی فعال می‌شود. نقش AMPK به ویژه در قلب که ذخایر انرژی کمی دارد برجسته می‌باشد. عملکرد AMPK به ویژه در شرایط انرژی کم، مانند ایسکمی قلبی مهم است. بنابراین، AMPK به عنوان یک هدف امیدوارکننده برای محافظت از قلب در برابر آسیب ایسکمیک، هیپرتروفی قلبی و نارسایی قلبی در نظر گرفته می‌شود. گیرنده‌های TLRs در سطوح سلولی یا بخش‌های درون سلولی یافت می‌شوند. TLRs خط اول سیستم ایمنی محسوب می‌شوند و عمدتاً روی ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک برای بررسی میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا بیان می‌شوند. همچنین در بسیاری از فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک انسانی که عامل پاتوژنی وجود ندارد، نقش مهمی ایفا می‌کنند. همچنین توسط DAMPs که در پاسخ به آسیب بافت آزاد می‌شوند، فعال می‌شوند. علاوه بر این، نه تنها سلول‌های ایمنی کلاسیک، بلکه سلول‌های غیر مشتق از مغز استخوان نیز از طریق سیگنال‌دهی TLR در آبشار التهابی شرکت می‌کنند. سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن و انواع مختلفی از سلول‌های پارانشیمی از جمله کاردیومیوسیت‌ها نیز TLR را بیان می‌کنند.

روش جستجو: مروری بر نتایج اصلی مطالعات قبلی ما.

یافته‌ها: مطالعات قبلی ما نشان داد که فعال‌سازی AMPK با متفورمین یا A-769662 می‌تواند بیان TLR-4 فعال شده در قلب را در شرایط مرتبط با التهاب مانند انفارکتوس میوکارد یا سپتی سمی مسدود کند. علاوه بر این، بر اساس مطالعات قبلی ما در شرایط *in vivo* و *in vitro*، تجویز هم‌زمان compound C به عنوان یک مهارکننده AMPK، اثرات سرکوب‌کننده فعال‌کننده‌های AMPK بر بیان TLR4 و مسیر التهابی پایین دست آن را معکوس می‌کند. نتیجه‌گیری: در مجموع، این نتایج نشان دهنده ارتباط واضح بین AMPK و TLR4 است.

واژه‌های کلیدی: AMPK، TLR4، میوکارد، التهاب



# Cross talking between AMP activated protein kinase (AMPK) and innate immuno responses in heart tissue after myocardial ischemia

Maryam Rameshrad (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Alireza Garjani (Ph.D)<sup>2</sup>, Nasrin Maleki Dizaji (Ph.D)<sup>2</sup>, Hamid Soraya (Ph.D)<sup>3</sup>, Bahador Bagheri (Ph.D)<sup>4</sup>, Haleh Vaez (Ph.D)<sup>2</sup>, Sina Andalib (Ph.D)<sup>5</sup>, Mojtaba Ziaee (Ph.D)<sup>6</sup>, Arash Khorrami (Ph.D)<sup>6</sup>

1- Pharmaceutical Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Department of Pharmacology & Toxicology; Faculty of Pharmacy; Tabriz University of Medical Sciences; Tabriz; Iran

3- Department of Pharmacology and Toxicology; School of Pharmacy; Urmia; University of Medical Sciences, Urmia-Iran

4- Department of Pharmacology; School of Medicine; Semnan Univresity of Medical Sciences, Semnan, Iran

5- Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

6- Medicinal Plants Research Center, Maragheh University of Medical Sciences, Maragheh, Iran

Maryam Rameshrad: mrameshrad@gmail.com

**Introduction:** 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) as a sensor of energy in cells, is activated when nutrient supply and adenosine triphosphate (ATP) generation are limited or cellular energy demand is increased. The role of AMPK is particularly prominent in the heart, which has a high demand for energy in the form of ATP and little energy reserves. The function of AMPK is particularly important during low-energy states such as cardiac ischemia. Thus, AMPK is considered as a promising target for the protection of the heart from ischemic injury, cardiac hypertrophy, and heart failure. Toll-like receptors (TLRs) are found on cell surfaces or intracellular compartments. TLRs are the first line of the immune system and are mainly expressed on macrophages and dendritic cells for investigation of pathogenous micro-organisms. However, they also play an important role in many pathophysiological processes in human disease that do not involve pathogens. TLRs are also activated by damage-associated molecular patterns (DAMPs) which are released in response to tissue injury. Furthermore, not only classic immune cells but also non-bone marrow-derived cells take part in the inflammatory cascade through TLR signaling. Antigen-presenting cells and several types of parenchymal cells, including cardiomyocytes, also express TLRs.

**Search Method:** A review of the golden results of our previous studies.

**Results:** Our previous studies demonstrated that activating AMPK with metformin or A-769662 could block activated TLR-4 expression in the heart in conditions associated with inflammation such as myocardial infarction or septicemia. Furthermore, based on our in vivo and in vitro studies, coadministration of compound C as an AMPK inhibitor reversed the suppressive effects of AMPK activators on TLR4 expression and its downstream inflammatory pathway.

**Conclusion:** Collectively, these results indicate a clear link between AMPK and TLR4.

**Keywords:** AMPK, TLR4, myocardium, Inflammation



## ویروس SARS-CoV-2 با اختلال در تنظیم بیان ژن های ICAM-1، VCAM-1 و VWF موجب اختلال عملکرد اندوتلیال می شود

زهره عرب<sup>۱\*</sup> (دکتری)، فاطمه سادات محمدی<sup>۲</sup> (دکتری)، سعید نیازمند<sup>۱</sup> (دکتری)، سید عبدالرحیم رضایی<sup>۳</sup> (دکتری)، امیر هاشم اثنی عشری<sup>۴</sup> (فوق تخصص ریه)، علیرضا شریعتی<sup>۵</sup> (متخصص داخلی)

۱- مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۲- مرکز تحقیقات ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۳- مرکز تحقیقات التهاب و بیماری های التهابی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۴- دپارتمان بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۵- دپارتمان داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

زهره عرب: arabz982@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: SARS-CoV-2 اولین بار در دسامبر ۲۰۱۹ در وهان گزارش شد. ویروس با اتصال به ACE 2 سلول هدف را آلوده می کند. ACE 2 در بافت های مختلف از جمله مویرگ های ریه ها ظاهر می شود. علائم عفونت COVID-19 شبیه فنوتیپ بالینی اختلال عملکرد اندوتلیال است. اختلال عملکرد اندوتلیال عامل چندین علائم بالینی بیماری COVID-19 می باشد. COVID-19 با سندرم طوفان سایتوکایینی (CSS) مرتبط است. CSS مولکول های چسبندگی مانند ICAM-1 و VCAM-1 را تحریک و چسبندگی مونوسیت ها به سلول های اندوتلیال را افزایش می دهد و منجر به افزایش فعالیت و اختلال عملکرد اندوتلیال می شود. به دنبال افزایش فعالیت اندوتلیال، VWF افزایش می یابد و باعث تجمع پلاکت ها، تکثیر لکوسیت ها، التهاب بافت و آسیب سلولی می شود. مواد و روش ها: ۵ml ترشحات تراکتوبرونشیال از ۳۴ بیمار کووید-۱۹ (آلفا و امیکرون، n= ۱۷) در ICU و ۴۰ بیمار بدون کووید-۱۹ بخش آندوسکوپی بیمارستان امام رضا جمع آوری شد. سلول ها توسط سانتریفیوژ جدا و TriPure به آن ها اضافه شد و در دمای -۷۰ درجه ذخیره شدند. RNA استخراج و cDNA سنتز شد. سپس پرایمرها و پروب ها برای ICAM-1، VCAM-1 و VWF طراحی شدند و Real-time PCR انجام شد. داده ها تجزیه و تحلیل شدند (شناسه اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد: IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.500).

یافته ها: بیان ICAM-1 در گروه کووید آلفا نسبت به شاهد افزایش یافت ( $p < 0.01$ ). بیان ICAM-1 در امیکرون بیشتر از شاهد بود، اما معنی دار نیست. هم چنین، بیان VCAM-1 در هر دو کووید آلفا و امیکرون نسبت به شاهد افزایش یافت (به ترتیب  $p < 0.05$  و  $p < 0.001$ ) هم چنین بیان VWF در گروه omicron نسبت به شاهد افزایش یافت ( $p < 0.001$ ). نتیجه گیری: ویروس Covid-19 بیان و ترشح ژن های ICAM-1، VCAM-1 و VWF را به دنبال CSS افزایش می دهد. این عوامل باعث افزایش چسبندگی لکوسیت ها به اندوتلیوسیت ها و افزایش فعالیت و اختلال عملکرد اندوتلیوم می شود.

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، فاکتور ون-ویبلراند، ژن ICAM-1، ژن VCAM-1



## SARS-CoV-2 virus causes endothelial dysfunction by dysregulation of ICAM-1, VCAM-1 and VWF genes expression

Zohreh Arab<sup>1\*</sup> (Ph.D), Fatemeh Sadat Mohammadi<sup>2</sup> (Ph.D), Saeed Niazmand<sup>1</sup> (Ph.D), Seyed Abdolrahim Rezaee<sup>3</sup> (Ph.D), Amir-Hashem Asna-Ashari<sup>4</sup> (Lung specialist), Alireza Shariati<sup>5</sup> (Internist)

1- Cardiovascular Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Immunology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Inflammation and Inflammatory Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Department of pulmonary diseases, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Department of Internal Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Zohreh Arab: arabz982@mums.ac.ir

**Introduction:** SARS-CoV-2 was first reported in Wuhan in December 2019. It infects the target cell by binding to the ACE2. This enzyme is present in various tissues mainly in the capillaries of the lungs. Evidence suggests that symptoms of COVID-19 infection resemble the clinical phenotype of endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction appears to be the common denominator of several clinical aspects of severe COVID-19 disease. Severe forms of Covid-19 are associated with cytokine storm syndrome (CSS). CSS stimulates adhesion molecules such as ICAM-1 and VCAM-1, which increase the adhesion of monocytes to endothelial cells and lead to endothelial activity and dysfunction. In addition, VWF is also a marker of endothelial activation, which is massively released after inflammatory vascular damage. It causes platelet aggregation, endothelial cell activation, vascular integrity defects, leukocyte proliferation, tissue inflammation, and cell damage.

**Methods and Materials:** Five ml of tracheobronchial secretions from 34 COVID-19 patients (Alpha and Omicron, n=17) of the ICU and 40 adult patients without COVID-19 of endoscopy-department of Emam-Reza-hospital were collected. Cells are separated by centrifuge and TriPure is added to them, stored at  $-70^{\circ}\text{C}$ . Total RNA was extracted and cDNA was synthesized then primers and probes were designed for ICAM-1, VCAM-1, and VWF. Real-time PCR was performed. Data were analyzed (Ethics identifier of MUMS: IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.500).

**Results:** ICAM-1 expression in the Covid-alpha group increased compared to the control ( $p<0.01$ ). Expression of ICAM-1 in omicron was higher than control, but it was not significant. VCAM-1 expression in both Covid-alpha and omicron increased compared to the control ( $p<0.05$  and  $p<0.001$  respectively). VWF expression increased in the omicron group compared to the control ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Covid-19 virus increases the expression and secretion of ICAM-1, VCAM-1, and VWF genes due to the CSS. These factors increase the adhesion of leukocytes to endotheliocytes and increase activity and dysfunction of the endothelium.

**Keywords:** COVID-19, ICAM-1, VCAM-1, VWF



## بهبود اختلال شناختی و سطح BDNF در هیپوکامپ به دنبال مواجهه با کوئرتستین در مدل شبه آلزایمر ناشی از اسکوپولامین در رت

- سینا عطایی (دکتری پزشکی)<sup>۱</sup>، مهدی اکبری (دکتری پزشکی)<sup>۱</sup>، میلاد بازیار (دکتری پزشکی)<sup>۱</sup>، الهام صفرزاده (دکتری تخصصی)<sup>۲</sup>، حکیمه سعادت (دکتری تخصصی)<sup>۳</sup>، معصومه دادخواه (دکتری تخصصی)<sup>۴</sup>
- ۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران  
۲- دپارتمان میکروبیولوژی، انگل شناسی، و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران  
۳- دپارتمان فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران  
۴- مرکز تحقیقات ایمونولوژی سرطان و ایمونوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران  
۵- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

سینا عطایی: sinainspiration.ataei@yahoo.com

### چکیده

هدف: روش‌های درمانی کنونی اثرات متوسطی بر اختلالات شناختی ناشی از آلزایمر نشان داده‌اند. با این حال، ترکیبات مشتق شده از گیاهان تأثیر بسیار قدرتمندی بر اضطراب، یادگیری و حافظه دارند. در این مطالعه اثرات کوئرتستین بر رفتارهای شبه‌اضطرابی، حافظه تشخیصی شیء جدید و تغییرات در بیان BDNF در هیپوکامپ در مدل مشابه آلزایمر القاء شده با اسکوپولامین در رت‌های نر بررسی شد.

مواد و روش‌ها: رت‌های نر بالغ نژاد ویستار (۲۰۰-۲۲۰ گرم) به‌طور تصادفی به ۴ گروه (هر گروه ۸ رت) شامل کنترل، اسکوپولامین، کوئرتستین، و کوئرتستین+اسکوپولامین تقسیم شدند. گروه کوئرتستین (۴۰ mg/kg) به مدت ۳۰ روز و گروه کنترل با نرمال سالین به میزان نیم سی‌سی سی‌سی گاواژ شدند. تزریق داخل صفاقی اسکوپولامین (۱ mg/kg) از روز ۲۱ام الی روز سی‌ام جهت ایجاد مدل شبه آلزایمر انجام شد. حافظه تشخیصی شیء جدید، رفتارهای شبه‌اضطرابی، میزان بیان پروتئین BDNF در هیپوکامپ با روش الایزا مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad نسخه ۸ و آزمون ANOVA که به صورت میانگین  $\pm$  SEM نشان داده شد، تجزیه و تحلیل و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: کوئرتستین منجر به کاهش در رفتارهای شبه‌اضطرابی و بهبود حافظه تشخیصی شیء جدید گردید ( $P=0/001$ ). همچنین کوئرتستین بیان BDNF در هیپوکامپ و رفتارهای شبه‌اضطرابی و اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین را به‌طور معنی‌داری بهبود بخشید ( $P=0/01$ ).

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان می‌دهد که کوئرتستین می‌تواند اختلالات شناختی ناشی از اسکوپولامین را بهبود داده و سطح BDNF هیپوکامپ را در مدل مشابه آلزایمر افزایش دهد. با توجه به این که BDNF نقش مهمی در تقویت حافظه و اثرات کوئرتستین بر حافظه و اضطراب دارد، می‌تواند ترکیب مفیدی برای درمان اختلالات شناختی در زوال عقل باشد.

واژه‌های کلیدی: کوئرتستین، اسکوپولامین، هیپوکامپ، حافظه تشخیصی شیء جدید، رفتارهای شبه‌اضطرابی، BDNF



## Amelioration of cognitive deficit and BDNF levels in hippocampus by exposure to quercetin in a scopolamine-induced Alzheimer's disease-like condition in a rat model

Sina Ataei (MD)<sup>1</sup>, Mehdi Akbari (MD)<sup>1</sup>, Milad Bazayr (MD)<sup>1</sup>, Elham Safarzadeh (Ph.D)<sup>2,3</sup>, Hakimeh Saadati (Ph.D)<sup>4,5</sup>, Masoomeh Dadkhah (Ph.D)<sup>5\*</sup>

1- Students Research Committee, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2- Department of Microbiology, Parasitology, and Immunology, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3- Cancer Immunology and Immunotherapy research center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

4- Physiology Department, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

5- Pharmaceutical Sciences Research center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

Sina Ataei: sinainspiration.ataei@yahoo.com

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is belonged to neurodegenerative disorder, and along with progressive findings obtained from AD pathogenesis, current therapeutic procedures provide only modest action on cognitive disturbances. However, intense interest has been made on plant-derived compounds which exert particularly powerful effect on anxiety, learning, and memory. Here we examined the effect of quercetin on anxiety like behavior, NORM, and corticolimbic structure changes in BDNF expression in scopolamine induced AD like condition in stressed rats.

**Methodes and Materials:** Adult male Wistar rats (200-220 gr) were randomly divided into four groups (n=8 per group) including control, quercetin, scopolamine, and quercetin+scopolamine. Animals were administered orally with quercetin (40 mg/kg, 0/5 cc) and same volume of saline for 30 days. During the 21th– 30th day, 1 mg/Kg scopolamine was administered through intraperitoneal injection to rats. Experimental animals were tested in the light phase by using the open field and novel object recognition memory test. The BDNF levels in the hippocampus was evaluated by ELIZA method. Data were analyzed using GraphPad prism version 8- and two-way ANOVA test, represented as the mean  $\pm$  SEM,  $P < 0/05$  were considered statistically significant.

**Results:** Oral exposure to quercetin, significantly decreased anxiety-like behaviors and improved NORM test (both,  $P = 0/001$ ). Furthermore, long lasting exposure to quercetin altered the BDNF expression in the hippocampus ( $P = 0/01$ ). Also, scopolamine induced anxiety like behaviors and memory impairment were improved in rats prior treated with quercetin and this was significant ( $P = 0/01$ ).

**Conclusion:** Our finding demonstrates that quercetin could improve cognitive impairments induced by scopolamine. Also, quercetin displays a strong effect on hippocampus BDNF levels in AD like model. Given that BDNF plays a significant role in memory enhancement, and quercetin effects on memory and anxiety it could be a promising compound to treat cognitive impairment in dementia.

**Keywords:** Quercetin, Scopolamine, Hippocampus, Novel object recognition memory, Anxiety-like behaviors, BDNF





## مقایسه دو روش سلول‌زدایی کلیه انسان برای تولید داربست‌های طبیعی: پزشکی بازساختی

ابوالفضل خواجهی راد<sup>۱\*</sup>، سمیرا شهرکی<sup>۲</sup>، مریم مقدم متین<sup>۳</sup>، علیرضا ابراهیم زاده بیدشکان<sup>۴</sup>، محمد اصل زارع<sup>۵</sup>، احمد رضا بهرامی<sup>۳</sup>، سارا حسینیان<sup>۶</sup>، زهرا صمدی نوشهر<sup>۷</sup>، بهروز محمدی<sup>۸</sup>

- ۱- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
- ۳- استاد زیست‌شناسی مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
- ۴- استاد آناتومی، گروه آناتومی و زیست‌شناسی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۵- دانشیار اورولوژی، مرکز تحقیقات اورولوژی و نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۶- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۷- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایرانشهر، ایرانشهر، ایران
- ۸- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

ابوالفضل خواجهی راد: khajavirada@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: از دست دادن تدریجی عملکرد کلیه در اثر بیماری‌های مختلف منجر به مرحله نهایی بیماری کلیه (ESRD) شده که با مرگ و میر بالایی همراه است. داربست‌های طبیعی که به کمک حذف اجزای سلولی از بافت‌ها توسط فرآیند سلول‌زدایی تهیه می‌شوند، مزیت‌های زیادی در مقایسه با داربست‌های سنتزی دارند. استفاده از داربست‌های طبیعی کلیه در کنار پزشکی بازساختی و تکنیک‌های مهندسی بافت، نویدبخش دست‌یابی به کلیه عملکردی است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه دو روش سلول‌زدایی قطعات کلیه انسان (قشری، مرکزی و قشری-مرکزی) با هم مقایسه شدند. در روش ۱ از مواد شوینده Triton X-100 (1A) و SDS (1B) ۱٪ و به دنبال آن از DNaseI استفاده شد. در روش ۲ از SDS (2A) ۲٪ و ۱/۵٪ SDS (2B) استفاده گردید. کارایی هر یک از روش‌های سلول‌زدایی با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین و آئوزین (H&E)، DAPI، استخراج DNA بافت و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی (IHC) بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج رنگ آمیزی‌های H&E و DAPI، حذف موفق هسته‌های سلولی را در تمامی قطعات در هر دو روش سلول‌زدایی ۱ و ۲ نشان داد. نتایج بافت‌شناسی حفظ بهتر ماتریکس خارج سلولی در قطعات مجاورت داده شده با تریتون (1A) در مقایسه با قطعات مجاورت داده شده با SDS (1B) را در تمامی زمان‌ها نشان داد. اندازه‌گیری DNA داربست‌ها نشان داد که تریتون X-100 جهت کاهش DNA در مقایسه با سایر روش‌های سلول‌زدایی ماده مؤثرتری می‌باشد. در ضمن رنگ آمیزی IHC حفظ کلاژن IV و لامینین را طی فرآیند سلول‌زدایی با تریتون X-100 در روزهای ۵ و ۱۰ نشان داد. همچنین، نتایج IHC حذف کامل آنتی‌ژن لوکوسیت انسانی (HLA) را در داربست‌های قشری و مرکزی کلیه انسانی تهیه شده با تریتون در روز ۵ و ۱۰ نشان داد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که تریتون X-100 ماده شوینده مناسب‌تری برای سلول‌زدایی کلیه انسان در مقایسه با SDS می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: کلیه انسان، ماتریکس خارج سلولی، سلول‌زدایی، تریتون، SDS



# Comparison of two decellularization methods of human kidney for the derivation of natural Scaffolds: Regenerative Medicine

Abolfazl Khajavi Rad<sup>1\*</sup>, Samira Shahraki<sup>2</sup>, Maryam Moghaddam Matin<sup>3</sup>, Alireza Ebrahimzadeh Bideskan<sup>4</sup>, Mohammad Asl Zare<sup>5</sup>, Ahmad Reza Bahrami<sup>3</sup>, Sara Hosseinian<sup>6</sup>, Zahra Samadi Noshahr<sup>7</sup>, Behrouz Mohammadi<sup>8</sup>

1- Professor of physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Assistant Professor of physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

3- Professor of Molecular Biology, Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

4- Professor of Anatomy, Department of Anatomy and Cell Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Associate Professor of Urology, Urology and Nephrology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

6- Assistant Professor of physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

7- Assistant Professor of physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran

8- PhD student of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Abolfazl Khajavi Rad: khajavirada@mums.ac.ir

**Introduction:** Various diseases can lead to end stage renal disease (ESRD) that is a progressive loss of kidney function with a high rate of morbidity and mortality. Natural biological scaffolds that are prepared by removing cellular components from the donor organs using a decellularization process have many advantages compared with synthetic scaffold. Applying natural kidney scaffolds beside regenerative medicine and tissue engineering techniques are promising to achieve functional kidney.

**Methods and Materials:** In the current work two decellularization protocols were compared on human kidney sections (cortex, medulla and cortex-medulla). In protocol 1 detergents including 1% Triton X-100 (1A) and 1% SDS (1B) followed by DNase I were used. In the second protocol 0.5% SDS (2A) and 1% SDS (2B) were used. The efficiency of these methods was assessed by using hematoxylin and eosin (H&E), 4', 6 diamidino-2-phenylindole (DAPI), DNA quantification and immunohistochemistry (IHC) staining.

**Result:** H&E and DAPI staining results revealed a successful elimination of cell nuclei in all sections of protocols 1 and 2. The histological examinations revealed a better extracellular matrix preservation in triton-treated scaffolds (1A) as compared with the SDS-treated scaffolds (1B) at all times protocols. In addition, DNA quantification showed triton X-100 was more efficient as compared with other protocols for removing DNA in kidney sections. Furthermore, IHC staining showed the expression of collagen IV and laminin was preserved during decellularization with triton X-100 on days 5 and 10. In addition, IHC staining showed human leukocyte antigen (HLA) was completely removed in the cortex and medulla of human triton-treated scaffolds on days 5 and 10.

**Conclusion:** the results of this study showed that triton X-100 was a more effective detergent for decellularization of human kidney compared with SDS.

**Keywords:** Human kidney, Extracellular matrix, Decellularization, Triton, SDS



## بررسی میزان شیوع نوتروپنی خوش خیم قومی ساکنان بومی و عرب مشهد (شمال شرق ایران)

هادی محب علیان<sup>۱</sup> (پاتولوژیست)، اکرم امینیان<sup>۲\*</sup> (دکتری)، ثمین مدرسه قهفرخی<sup>۳</sup> (دکتری)، فرزانه بنیادی<sup>۴</sup> (دکتری)

۱- گروه ایمنونولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۳- گروه علوم بالینی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۴- گروه علوم پایه، بخش بافت شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

اکرم امینیان: aminian.akram@gmail.com

### چکیده

هدف: نوتروپنی خوش خیم قومیتی از نظر بالینی در شرایط تعداد نوتروفیل کمتر از ۲۰۰۰ در میکرولیتر تعریف می شود. این تعداد از نوتروفیلها قادر به ایجاد یک پاسخ ایمنی کافی در هنگام بروز عفونتها نمی باشند. این بیماران باید از آلودگی متقاطع محافظت شوند و در صورت امکان نباید تحت عمل جراحی قرار بگیرند. در این مطالعه شیوع نوتروپنی خوش خیم قومی در ساکنان بومی و ساکنان عرب مشهد توسط ۱۴۰ ساکن بومی و ۱۴۰ ساکن عرب سالم (مرد/زن) مورد مطالعه قرار گرفت. نمونه خون برای وجود نوتروپنی خوش خیم قومی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که شیوع نوتروپنی خوش خیم قومیتی در ساکنان بومی ۱/۴۲ درصد (۲/۱۴۰) و در ساکنان عرب ۹/۲۸ درصد (۱۳/۱۴۰) بوده است. مواد و روشها: در مجموع ۱۴۰ نفر بومی و ۱۴۰ نفر ساکن سالم عرب (مرد/زن) از شهر مشهد در ایران مورد مطالعه قرار گرفتند. از آنها پیشینه خانوادگی این بیماری خواسته شد. دادهها به صورت Mean±SE بیان شد. برای تجزیه و تحلیل از آزمون تی استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار Prism انجام شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار است. یافتهها: نتایج نشان داد که شیوع نوتروپنی خوش خیم قومی در ساکنان بومی ۱/۴۲ درصد و در ساکنان عرب ۹/۲۸ درصد بود. جنبه های هماتولوژیک افتراقی هر گروه تعیین شد. کاهش معنی داری در تعداد نوتروفیلها و همچنین تعداد افتراقی آنها در بیماران نسبت به افراد سالم وجود دارد. نتیجه گیری: این مطالعه هدفمند نشان می دهد که وضعیت نوتروپنی باید در تحقیقات درمانی در نظر گرفته شود. تحقیقات بیشتری در این جمعیت برای شناسایی مسیرهایی که تحت تأثیر نوتروپنی هستند مورد نیاز است. با این دیدگاه می توان از Idiosyncrasy کاست. بنابراین، این وضعیت پروگنوستیک، می بایست در نظر گرفته شود.

واژه های کلیدی: عرب، مشهد، نوتروپنی، شیوع



## A survey on prevalence of benign ethnic neutropenia in native and Arabian residents of Mashhad (North-East of Iran)

Hadi Mohebalian<sup>1</sup> (VMD-PhD), Akram Aminian<sup>2\*</sup> (PhD), Samin MadresehGhahfarokhi<sup>3</sup> (VMD), Farzaneh Bonyadi<sup>4</sup> (VMD)

1- Department of Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2- Department of physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

3- Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

4- Department of Basic science, Histology section, Faculty of Veterinary medicine, Urmia University, Urmia, Iran

Akram Aminian: aminian.akram@gmail.com

**Introduction:** Benign ethnic neutropenia is a disease that can affect human's health. It is clinically defined as a neutrophil count less than 2000/ $\mu$ l. this population may be unable to mount an adequate immune response when challenged by infections. These patients should be protected from cross contamination and should not undergo surgical procedures when at all possible. In this study the prevalence of benign ethnic neutropenia in a native residents and Arabian residents of Mashhad were studied. Totally 140 native and 140 Arabian healthy residents (male/female) were studied. Blood samples were taken and studied for the presence of benign ethnic neutropenia. Results of this study showed that prevalence of benign ethnic neutropenia in native residents was 1.42% (2/140) and in Arabian residents was 9.28% (13/140). This study shows the high prevalence of benign ethnic neutropenia in Arabian residents of Mashhad that must be noticed.

**Methods and Materials:** Totally 140 native and 140 Arabian healthy residents (male/female) from Mashhad city in Iran were studied. They were asked for their familial background of these diseases. The data were expressed as the Mean $\pm$ SE (Standard Error Mean). Student t-test was used for analysis. Statistical analysis was done using Prism version 6.07 software. P-values less than 0.05 were considered significant.

**Results:** Results showed that prevalence of benign ethnic neutropenia in native residents was 1.42% (2/140) and in Arabian residents was 9/28% (13/140). Differential hematologic aspect of each group was determined. There is a significant decrease in number of neutrophils and also in their differential count in patients than health peoples.

**Conclusion:** This targeted study highlights that neutropenia status should be considered in therapeutic research. More research is needed in this population to identify the pathways that are affected by neutropenia. With this view, idiosyncrasy can be reduced. Therefore, this prognostic situation should be considered.

**Keywords:** Arab, Mashhad, Neutropenia, Prevalence



## نقش میکروبیوم روده در پیشرفت سرطان و مقاومت به درمان

علی محمد کشاورز<sup>۱\*</sup>، ساجده شاکری<sup>۱</sup>، فاطمه بهنام رسولی<sup>۲</sup>

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد

۲- گروه پژوهشی تشخیص‌ها و درمان‌های نوین، پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد

علی محمد کشاورز: alimuhammadkeshavarz9014@gmail.com

### چکیده

هدف: میکروبیوم انسان به جمعیتی پویا از انواع ریزموجودات از قبیل باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها اشاره دارد که در برقراری و حفظ هموستاز حائز اهمیت می‌باشند. میکروبیوم روده عبارت است از میکروب‌هایی که در لوله گوارش و به‌ویژه در قسمت روده مستقر هستند و دارای فعالیت‌های بیوشیمیایی متعددی می‌باشند. هنگامی که تعادل بین میکروبیوم روده و میزبان از بین رود، محصولات متابولیکی و وزیکول‌های ترشحی تغییر می‌کنند که نتیجه این تغییرات اختلالات فیزیولوژیکی مانند سرطان می‌باشد. در این مطالعه به نقش میکروبیوم روده در ایجاد سرطان و نیز مقاومت به انواع رویکردهای درمانی می‌پردازیم. روش جستجو: مقالات مروری جدیدی شامل کلمات کلیدی از قبیل میکروبیوم روده‌ای، ایجاد سرطان و مقاومت در برابر شیمی درمانی از بانک‌های اطلاعاتی مثل Google scholar، Web of Science و PubMed استخراج شدند. یافته‌ها: میکروبیوم روده قادر به تولید متابولیت‌هایی هستند که سبب القای آسیب DNA و تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌شوند. در اثر این تغییرات مسیرهای پیام‌رسانی مهم و فعالیت سیستم ایمنی سرکوب می‌شود، که نتیجه آن بروز سرطان است. مطالعه سرطان‌های کولون، پروستات، پستان و معده نشان داده است که Bacteroides, Fusobacterium, Bacillus, Staphylococcus و Proteobacteria به‌عنوان باکتری‌های ایجاد کننده سرطان عمل می‌کنند. از سوی دیگر، میکروبیوم روده نه تنها می‌تواند باعث کاهش اثرات شیمی درمانی گردند، بلکه اثرات ناخواسته ناشی از داروها را نیز کاهش می‌دهند. در این راستا گزارش شده است که گونه‌های Bacteroides سبب افزایش اثرات جانبی و سمیت سلولی دو داروی 5-fluorouracil و sorivudine می‌شوند، زیرا با تغییر ساختار این داروها سبب انباشته شدن آن‌ها در سیستم گردش خون می‌گردند. علاوه بر این، باکتری‌های مستقر در تومور نیز می‌توانند از طریق فعالیت‌های متابولیکی خود سبب کاهش اثرات داروهای شیمی درمانی گردند. برای مثال، فعالیت تیمیدین فسفریلازی Mycoplasma سبب کاهش سمیت آنالوگ‌های pyrimidine nucleoside می‌شود. مورد دیگر فعالیت cytidine deaminase در باکتری Gammaproteobacteria است که باعث القای مقاومت به gemcitabine در سلول‌های سرطانی می‌گردند. نتیجه‌گیری: بر اساس مطالعات اخیر میکروبیوم روده می‌تواند به‌عنوان بیومارکرهای اختصاصی ارزشمندی در نظر گرفته شوند، به این طریق که شناخت بهتر میکروبیوم‌ها می‌تواند به پیش‌بینی نتیجه انواع درمان‌های ضد سرطانی و نیز شناسایی هدف‌های میکروبی مناسب جهت درمان کمک کنند.

واژه‌های کلیدی: میکروبیوم روده، ایجاد سرطان، مقاومت در برابر سرطان، بیومارکرهای اختصاصی



# Contribution of gut microbiota in cancer development and therapy resistance

Ali Mohammad Keshavarz<sup>1\*</sup>, Sajedah Shakeri<sup>1</sup>, Fatemeh B. Rassouli<sup>2</sup>

1- Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2- Novel Diagnostics and Therapeutics Research Group, Institute of Biotechnology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Ali Mohammad Keshavarz: alimuhammadkeshavarz9014@gmail.com

**Introduction:** Human microbiota is dynamic mixture of microorganisms, including bacteria, fungi, and viruses, that is important for the maintenance of homeostasis. The gut microbiome refers to microbiota located in the gastrointestinal tract with various biochemical activities. When the balance between the gut microbiome and the host is disturbed, metabolic products and secretory vesicles change, which results to the occurrence and maintenance of physiological disorders such as cancer. In the present work, we focused on the role of gut microbiome in the induction and therapy resistance of human cancers.

**Search Method:** Recent review articles including keywords gut microbiota, cancer occurrence and chemotherapy resistance were extracted from databases Google Scholar, Web of Science and PubMed.

**Results:** Gut microbiota are involved in cancer occurrence, since they produce metabolites that induce DNA damage and epigenetics alterations, trigger aberrant signaling pathways and/or elicit immunosuppressive effects. Studying colon, prostate, breast and stomach carcinomas revealed that Bacteroides, Fusobacterium, Bacillus, Staphylococcus, Proteobacteria and Lactobacillus acted as cancer-causing microbiota. On the other hand, gut microbiota affect chemotherapy outcome via numerous mechanisms such as the xeno metabolism of anti-cancer drugs. In this regard, it has been reported that Bacteroides species increased side effects and toxicity of 5- fluorouracil (5-FU)-sorivudine bi-therapy, as they converted sorivudine, inhibited the degradation of 5-FU and thus, accumulated drugs in the blood circulation. In addition, intratumoral bacteria could reduce the efficacy of chemotherapy via their active metabolic functions. For instance, the thymidine phosphorylase activity of Mycoplasma led to reduced cytotoxicity of pyrimidine nucleoside analogs. Likewise, cytidine deaminase from Gammaproteobacteria induced gemcitabine resistance in cancer cells.

**Conclusion:** Gut microbiota could be considered as significant personalized biomarkers that help clinicians to identify dysbiotic states associated with poor therapeutic outcomes and/or identify suitable microbial targets for modification.

**Keywords:** Gut microbiota, Cancer occurrence, Therapeutic resistance, Personalized biomarkers



## ظهور پروبیوتیک‌ها به‌عنوان یک گزینه قابل اعتماد جهت پیش‌گیری و درمان سرطان

علی محمد کشاورز<sup>۱\*</sup>، ساجده شاکری<sup>۱</sup>، فاطمه بهنام رسولی<sup>۲</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد

۲- گروه پژوهشی تشخیص‌ها و درمان‌های نوین، پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد

علی محمد کشاورز: alimuhammadkeshavarz9014@gmail.com

### چکیده

هدف: پروبیوتیک‌ها ریز موجودات زنده‌ای هستند که در صورت استفاده شدن به اندازه کافی، اثرات درمانی ارزشمندی را بر میزبان اعمال می‌کنند. باکتری‌هایی که از نوع پروبیوتیک هستند عمدتاً به *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* تعلق دارند و اثرات ضد سرطانی خود را از طریق القای آپوپتوز و تغییر در پاسخ به شیمی‌درمانی و رادیودرمانی اعمال می‌کنند. در مطالعه حاضر بر اهمیت قابل توجه پروبیوتیک‌ها در زمینه پیش‌گیری و درمان سرطان متمرکز شده‌ایم.

روش جستجو: مقالات مروری اخیر شامل کلمات کلیدی پروبیوتیک، اثرات ضد سرطانی، اثرات پیش‌گیری کننده از سرطان و درمان ترکیبی از بانک‌های اطلاعاتی مثل Google scholar، Web of Science و PubMed استخراج شدند.

یافته‌ها: در سال‌های اخیر استفاده از پروبیوتیک‌ها به‌عنوان یک درمان مکمل توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. به‌عنوان مثال در یک مطالعه بالینی که روی بیماران با سرطان دهانه رحم انجام گردید، نشان داده شد که استفاده از *Lactobacillus casei* از طریق تعدیل پاسخ سیستم ایمنی سبب بهبود اثر رادیودرمانی می‌شود. در مطالعه مشابهی نشان داده شد که درمان مدل‌های سرطان کولون با ترکیبی از سویه‌های *Lactobacillus*، *Bifidobacterium* و *Streptococcus* سبب تعدیل پاسخ سیستم ایمنی شده و موجب جلوگیری از پیشرفت تومور گردیده است. همچنین، درمان هم‌زمان سرطان ریه با استفاده از *cisplatin* و *Lactobacillus* سبب افزایش تأثیر شیمی‌درمانی گردید. در یک بررسی جالب توجه در ارتباط با دارورسانی، استفاده هم‌زمان از *cisplatin* و انواع پروبیوتیک‌ها سبب افزایش اثر شیمی‌درمانی بر سرطان دهانه رحم گردید و دلیل آن تأثیر باکتری‌های بیماری‌زا اشاره کرد. در این ارتباط گزارش شده است که پروبیوتیک‌ها باعث کاهش جمعیت *Helicobacter pylori* در معده می‌شوند و به همین دلیل می‌توانند به‌عنوان گزینه مناسبی جهت درمان سرطان معده در نظر گرفته شوند. همچنین، پروبیوتیک‌ها می‌توانند اثرات ضد سرطانی خود را از طریق کاهش تبدیل انواع پروکارسینوژن به کارسینوژن و نیز کاهش سطح *Aflatoxin* و  $\beta$ -glucosidase و *Nitro reductase* اعمال کنند. در این ارتباط نشان داده شده است که انواع پروبیوتیک با کاهش سطح سبب جلوگیری از بروز سرطان کبد گردیدند.

نتیجه‌گیری: تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها دارای اثرات سودمندی در پیش‌گیری و درمان سرطان هستند. بدیهی است که اثبات فعالیت‌های زیستی پروبیوتیک‌ها نیازمند انجام بررسی‌های بالینی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: پروبیوتیک، اثر ضد سرطانی، اثرات جلوگیری کننده از سرطانی، درمان ترکیبی



## Probiotics emerge as promising options for cancer prevention and treatment

Ali Mohammad Keshavarz<sup>1\*</sup>, Sajedeh Shakeri<sup>1</sup>, Fatemeh B. Rassouli<sup>2</sup>

1- Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2- Novel Diagnostics and Therapeutics Research Group, Institute of Biotechnology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Ali Mohammad Keshavarz: alimohammadkeshavarz9014@gmail.com

**Introduction:** Probiotics are living microorganisms that provide various health-beneficial impacts to their host when administered in adequate amounts. Common bacterial probiotics belong to Lactobacillus and Bifidobacterium and induce anti-carcinogenic and anti-cancer effects by induction of apoptosis and modification of chemo/radiation therapy. In this attempt, we focused on the promising role of probiotics in cancer prevention and therapy.

**Search Method:** Recent review articles including keywords probiotics, anti-cancer effects, anti-carcinogenic activity and combination therapy were extracted from databases Google Scholar, Web of Science and PubMed.

**Results:** The use of probiotics as an adjuvant treatment has attracted a lot of attention in recent years. In a clinical study carried out on patients with cervical carcinoma, it was shown that combinatorial treatment with Lactobacillus casei and radiation enhanced tumor regression via the induction of immune response. Likewise, it was shown that treatment of colon carcinoma models with a mixture of Lactobacillus, Bifidobacterium and Streptococcus strains induced immunomodulatory effects and inhibited tumor progression. Moreover, co-treatment of lung carcinoma models with cisplatin and Lactobacillus enhanced chemotherapy efficacy. In an interesting drug delivery attempt, cisplatin and probiotic biomass induced better therapeutic effects on cervical cancer, which was due to the free-radical scavenging activity of probiotics. Another advantage of probiotics is that they control the population of pathogenic bacteria by producing antibacterial compounds. It was reported that probiotics decreased the density of Helicobacter pylori in the stomach, and thus, could be used for gastric adenocarcinoma treatment. Moreover, probiotics induce anti-carcinogenic effects via reducing the conversion of pro-carcinogens to carcinogens, as well as lowering the level of  $\beta$ -glucosidase and nitro reductase. In this regard, it was shown that probiotic supplements prevented liver carcinoma by reducing aflatoxin exposure.

**Conclusion:** Recent research has indicated the beneficial effects of probiotics in cancer prevention and treatment, which needs to be confirmed by clinical trials.

**Keywords:** Probiotics, Anti-cancer activity, Combination therapy, Anti-carcinogenic effects





## تولید سلول‌های بنیادی عصبی القاء شده از ملانوسیت‌های پوست انسان با واسطه Sox2؛ به‌عنوان یک رویکرد برای بازسازی عصبی

سمانه دهقان<sup>۱</sup>، محمد جوان<sup>۲\*</sup>، عاطفه شهبازی<sup>۳</sup>

۱- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی و طب بازساختی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

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

۳- گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

سمانه دهقان: dehghan.sa@iums.ac.ir

### چکیده

هدف: دگرتمایزی (Transdifferentiation) سلول‌های سوماتیک به سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) توسط فاکتورهای مشخص دارای پتانسیل بالایی برای مطالعات ترجمانی و همچنین سلول‌درمانی برای بیماری‌های تحلیل‌برنده سیستم عصبی می‌باشد. در شرایط آزمایشگاهی، سلول‌های بنیادی عصبی معمولاً از تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) یا سلول‌های سوماتیکی مانند فیبروبلاست‌ها یا سلول‌های گلیال ایجاد می‌شوند.

مواد و روش‌ها: در مطالعه حال حاضر هدف ما دگرتمایزی سلول‌های ملانوسیت پوست به سلول‌های بنیادی عصبی با استفاده از فاکتور اختصاصی سلول‌های عصبی SOX2 بود. علت استفاده از سلول‌های ملانوسیت قرابت ژنتیکی‌ای می‌باشد که با سلول‌های عصبی دارند چرا که این سلول‌ها نیز دارای منشأ اکتودرمی می‌باشند و لذا نیاز ما را به استفاده از فاکتورهای اختصاصی تمایزی کاهش می‌دهند.

یافته‌ها: مطالعه ما نشان داد که فاکتور نسخه برداری Sox2 برای باز برنامه‌ریزی ملانوسیت‌های انسانی به سلول‌های بنیادی عصبی با خاصیت خود تجدید شونده و مورفولوژیکی و مولکولی مشابه با سلول‌های بنیادی عصبی کنترل، کافی می‌باشد. این سلول‌ها قادر به تشکیل نوروسفر و همچنین تمایز به سلول‌های شبه‌نورونی و یا شبه‌آستروسیتی و الیگودندروسیتی بودند. آن‌ها همچنین پس از پیوند به کورپوس کالازوم توانستند در ترمیم میلین کورپوس کالازوم که ناشی از دمی‌لیناسیون با کوپریزون بود، شرکت کنند.

نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان می‌دهد که می‌توان به‌طور کارا و مؤثری سلول‌های ملانوسیت یک فرد را به سلول‌های بنیادی عصبی متمایز نمود و برای مقاصد درمانی پیوند سلولی در بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های بنیادی عصبی، ملانوسیت، Sox2، بازسازی عصبی



# Sox2 mediated generation of induced neural stem cells from human skin melanocytes; as an approach for neural regeneration

Samaneh Dehghan<sup>1</sup>, Mohammad Javan<sup>2\*</sup>, Atefeh Shahbazi<sup>3</sup>

1- Stem cells and regenerative medicine research center, Iran University of medical sciences, Tehran, Iran

2- Physiology department, School of medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3- Department of Cellular and Molecular Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Iran

Samaneh Dehghan: dehghan.sa@iums.ac.ir

**Introduction:** Transdifferentiation of somatic cells into induced neural stem cells (iNSCs) by defined factors have great potential in cell replacement therapies for different neurodegenerative disorders in addition to translational research. The iNSCs are usually differentiated from induced pluripotent stem cells (iPSCs) or transdifferentiated from somatic cells such as fibroblasts or glial cells.

**Methods and Materials:** Here we used Melanocytes as starting cells for reprogramming; because they have neuroectodermal origin and contain extensive similarities in their epigenomes with neural cells and may require fewer factor for conversion to NSCs.

**Results:** We report that a single HMG box transcription factor, Sox2, is sufficient for direct reprogramming of human melanocytes into self-renewable and multipotent iNSCs with similar morphological, molecular properties with Control NSCs, they were capable to form neurosphere-like colonies and also differentiating into neuron-like, astrocyte-like and oligodendrocyte lineage-like cells. They also were able to participate in myelin repair of cuprizone induced demyelination in mouse brain when transplanted into corpus callosum.

**Conclusion:** Together, our results suggest a safer approach to establish iNSCs for research and therapeutic purposes.

**Keywords:** neural stem cells, melanocytes, Sox2, neural regeneration



## تجویز طولانی مدت نیترات غیر ارگانیک در برابر آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن از موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده محافظت می‌کند

یونس یساقی (M.D)\*، سجاد جدی (Ph.D) ، نصیبه یوسف زاده (Ph.D) ، خسرو کشفی (Ph.D) ، اصغر قاسمی (Ph.D)<sup>۱</sup>

۱- ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات فیزیولوژی

۲- ایالات متحده آمریکا، دانشگاه علوم پزشکی CUNY، دانشگاه آموزش بیومدیسین سوفی دیویس، دپارتمان علوم مولکولی، سلولی و بیومدیکال

یونس یساقی: younes34.yasaghi@gmail.com

### چکیده

هدف: در مطالعات اثرات مطلوب نیترات در برابر آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن میوکارد (MIRI) بیشتر در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر و در کوتاه مدت مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه ما تأثیر مداخله طولانی مدت نیترات را بر عملکرد پایه قلب و مقاومت به MIRI در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده مشخص می‌کنیم.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده ویستار به طور تصادفی به دو گروه (n=۱۴/گروه)، گروه درمان نشده و گروه درمان شده با نیترات، تقسیم شدند که گروه دوم، ۱۰۰ mg/L میلی گرم در لیتر نیترات سدیم به مدت ۹ ماه در آب آشامیدنی مصرف کرده است. در انتهای مداخله، سطح سرمی پروژسترون و متابولیت‌های نیتریک اکسید (NOx)، غلظت NOx قلبی و میزان بیان ایزوفرم‌های نیتریک اکسید سنتاز (NOS) شامل ایزوفرم‌های اندوتلیال (eNOS)، نورونی (nNOS) و القایی (iNOS)، اندازه‌گیری شدند. هم‌چنین، قلب‌های ایزوله شده در معرض ایسکمی قرار گرفته و شاخص‌های عملکرد قلبی (CFI) در آن‌ها ثبت گردید. بعد از اتمام دوره ایسکمی-ریپرفیوژن، اندازه انفارکت، متابولیت‌های NO و میزان بیان eNOS، nNOS و iNOS اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی درمان شده با نیترات میزان بالاتر از پروژسترون سرمی (P=۰/۰۱۳، ۲۹/۸٪)، NOx سرمی (P=۰/۰۳۵، ۳۱/۶٪)، NOx قلبی (P=۰/۰۰۷، ۶۰/۲٪)، نیتريت قلبی (P=۰/۰۱۷، ۱۳/۱٪) و بیان eNOS (P=۰/۰۰۵، ۲۰۰٪) داشتند. نیترات هیچ اثر معنی‌داری بر میزان پایه CFI نداشت اما میزان بهبود LVDP (P=۰/۰۲۰، ۱۹٪) -dp/dt، (P=۰/۰۱۴، ۱۴٪) +dp/dt را افزایش و میزان LVEDP (P=۰/۰۰۱، ۱۷٪) و اندازه انفارکت (P=۰/۰۰۱، ۳۴٪) را بعد از ایسکمی-ریپرفیوژن کاهش داد. بعد از ایسکمی-ریپرفیوژن، دو گروه به صورت معنی‌داری در میزان نیتريت، نیترات و NOx و میزان بیان mRNA های eNOS و iNOS با یکدیگر تفاوت داشتند.

نتیجه‌گیری: مداخله با نیترات به مدت طولانی میزان مقاومت به MIRI را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده افزایش داد؛ این افزایش در ارتباط با افزایش بیان eNOS قلبی و سطح سرمی پروژسترون قبل از ایسکمی، و کاهش میزان زیاد شدن iNOS و کم شدن eNOS توسط ایسکمی بعد از MIRI بود.

واژه‌های کلیدی: نیترات، نیتریک اکسید، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده، آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن قلبی، نیتریک اکسید سنتاز القایی، نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیال



# Long-term inorganic nitrate administration protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in female rats

Younes Yassaghi (M.D)<sup>1</sup>, Sajad Jeddi (Ph.D)<sup>1</sup>, Nasibeh Yousefzadeh (Ph.D)<sup>1</sup>, Khosrow Kashfi (Ph.D)<sup>2</sup>, Asghar Ghasemi (Ph.D)<sup>\*1</sup>

1- Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Molecular, Cellular, and Biomedical Sciences, Sophie Davis School of Biomedical Education, City University of New York School of Medicine, NY, USA

Younes Yassaghi: younes34.yasaghi@gmail.com

**Introduction:** The favorable effects of nitrate against myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) have primarily been investigated in male rats and in short term. Here we determine the impact of long-term nitrate intervention on baseline cardiac function and the resistance to MIRI in female rats.

**Methods and Materials:** Female Wistar rats were randomly divided into 2 groups (n=14/group), untreated and nitrate-treated, that the latter consumed 100 mg/L sodium nitrate in drinking water for 9 months. At intervention end, levels of serum progesterone and nitric oxide metabolites (NO<sub>x</sub>), heart NO<sub>x</sub> concentration, and expressions of NO synthase isoforms (NOS), i.e., endothelial (eNOS), neuronal (nNOS), and inducible (iNOS), were measured. Isolated hearts were also exposed to ischemia, and cardiac function indices (CFI) were recorded. When the IR period ended, infarct size, NO metabolites, eNOS, nNOS, and iNOS expression were also measured.

**Results:** Nitrate-treated rats had higher serum progesterone (29.8%, P=0/013), NO<sub>x</sub> (31.6%, P=0/035), and higher heart NO<sub>x</sub> (60.2%, P=0/007), nitrite (131%, P=0/017), and eNOS expression (200%, P=0/005). Nitrate had no significant effects on baseline CFI but it increased recovery of LVDP (19%, P=0/020), +dp/dt (16%, P=0/006), -dp/dt (14%, P=0/014) and decreased LVEDP (17%, P<0/001) and infarct size (34%, P<0/001) after IR. After the IR, the two groups had significantly different heart nitrite, nitrate, NO<sub>x</sub>, and eNOS and iNOS mRNA expressions.

**Conclusion:** Long-term nitrate intervention increased the resistance to MIRI in female rats; this was associated with increased heart eNOS expression and circulating progesterone before ischemia and blunting ischemia-induced increased iNOS and decreased eNOS after MIRI.

**Keywords:** Nitrate, Nitric oxide, Female rats, Myocardial ischemia-reperfusion injury, Inducible nitric oxide synthase, Endothelial nitric oxide synthase



## دخالت کانال‌های پتاسیم حساس به ATP در اثرات اسپاسمولیتیک کوئرستین بر انقباضات عضله صاف ایلئوم جدا شده

فائزه بهرامی (دانشجوی رشته داروسازی)<sup>۱\*</sup>، حسن صدرائی (دکتری)<sup>۱</sup>، مانده قاسمی (دکتری)<sup>۲</sup>

۱- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

فائزه بهرامی: fayzhhbramy98@gmail.com

### چکیده

هدف: کوئرستین ترکیبی فلاونوئیدی و موجود در بسیاری از گیاهان از جمله میوه‌ها، سبزیجات، برگ‌ها و دانه‌ها است. مطالعات پیش‌بالینی اثرات درمانی مختلفی را برای کوئرستین پیشنهاد کرده‌اند، از جمله اثرات محافظتی بر تحرک دستگاه گوارش. مطالعه حاضر به منظور بررسی دخالت کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP ( $K_{ATP}$ ) بر اثر اسپاسمولیتیک کوئرستین بر انقباضات عضله صاف ایلئوم جدا شده از موش بزرگ آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش‌ها: انقباض ایلئوم با پتاسیم کلرید یا استیل کولین (ACh) در شرایط آزمایشگاهی القاء شد. انقباضات توسط اسیلوگرافی ثبت شد. اثرات شل‌کنندگی کوئرستین و دیازوکساید بر انقباضات ایلئوم ناشی از محرک‌های فوق مورد بررسی قرار گرفت. اثرات شل‌کنندگی کوئرستین و دیازوکساید نیز در حضور گلی‌بن‌کلامید مورد بررسی قرار گرفت. دامنه انقباض به‌عنوان انقباضات ایلئوم اندازه‌گیری شد و به‌عنوان درصد انقباضات ثبت شده قبل از افزودن دارو بیان شدند.

یافته‌ها: دیازوکساید و کوئرستین به‌صورت وابسته به غلظت، انقباضات ایلئوم ناشی از غلظت کم KCl (۲۰mM) در حمام بافتی را مهار کردند. با این حال، هر دو دارو هیچ اثری بر انقباضات یونی ناشی از غلظت بالای KCl (۲۰mM) نداشتند. اثرات ضد اسپاسم دیازوکساید و کوئرستین توسط گلی‌بن‌کلامید به‌عنوان مسدودکننده کانال  $K_{ATP}$  نیز مهار گردید. هم‌چنین پس از افزودن ACh به حمام بافت در حضور دوزهای مختلف کوئرستین، پاسخ انقباض کمتری مشاهده شد. در غلظت ۳۲mM کوئرستین، پاسخ انقباضی ACh به‌طور کامل مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP در شل شدن عضلات صاف ایلئوم موش بزرگ آزمایشگاهی ناشی از کوئرستین نقش دارند.

واژه‌های کلیدی: کوئرستین، روده کوچک، رفع انقباض، ماهیچه صاف، کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP



## Involvement of ATP- sensitive potassium channels in the spasmolytic effects of quercetin on isolated ileum smooth muscle contractions

Faezeh Bahrami (Pharm D student)<sup>1\*</sup>, Hassan Sadraei (Ph.D)<sup>1</sup>, Maedeh Ghasemi (Ph.D)<sup>2</sup>

1- Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Faezeh Bahrami: fayzhhbramy98@gmail.com

**Introduction:** Quercetin is a flavonoid constituent of many herbal plants, including fruits, vegetables, leaves and seeds. Preclinical studies have suggested various therapeutic effects for quercetin, including protective effects on gastrointestinal motility. The Present study was performed to investigate the involvement of ATP- sensitive K<sup>+</sup> channels (K<sub>ATP</sub>) on the spasmolytic effect of quercetin on isolated ileum smooth muscle contractions.

**Methods and Materials:** Ileum contraction were induced by KCl or acetylcholine (ACh) in vitro condition. The contractions were recorded on Harvard Universal Oscillography. The relaxant effects of the quercetin and diazoxide were examined on ileum contractions induced by the above-mentioned stimuli. The relaxant effects of quercetin and diazoxide were also examined in the presence of glibenclamide. Ileum contractions were measured as amplitude of the contraction and expressed as percentage of recorded contractions prior to addition of drug.

**Results:** Diazoxide and quercetin in a concentration - dependent manner inhibited ileum contractions induced by low bath concentration of KCl (20mM). However, both drugs had no effect ion contractions induced by a high concentration of KCl (160mM). The antispasmodic effects of diazoxide and quercetin were blocked by glibenclamide as K<sub>ATP</sub> channel blocker. Also, after adding ACh to the organ bath in the presence of different doses of quercetin, a lower contraction response was observed. At a concentration of 32 mM of quercetin, the contraction response of ACh was not observed at all.

**Conclusion:** The results supports that ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels are involved in the rat ileum smooth muscles relaxation induced by quercetin.

**Keywords:** Quercetin, Small intestine, Relaxation, Smooth muscle, ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels



## راهنمای کاربردی استفاده از استرپتوزوتوسین برای القای دیابت در موش بزرگ آزمایشگاهی

اصغر قاسمی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، سجاد جدی<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱ - مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

اصغر قاسمی: ghasemi.asghar@gmail.com

### چکیده

هدف: استرپتوزوتوسین (STZ) بیشترین استفاده را برای ایجاد دیابت نوع ۱ و ۲ در حیوانات آزمایشگاهی دارد. علی‌رغم این که حدود ۶۰ سال است از STZ در پژوهش‌های مرتبط با دیابت استفاده می‌شود، طبق شواهد اخیر برخی دیدگاه‌های غالب در مورد آماده‌سازی و استفاده از STZ مورد حمایت نمی‌باشند. هدف این مطالعه، ارائه راهنمای کاربردی استفاده از STZ برای القای دیابت در موش بزرگ آزمایشگاهی است.

روش جستجو: مقالات مرتبط از پایگاه‌های پاب‌مد، اسکوپوس و گوگل اسکالر، از سال ۱۹۶۳ که اثر دیابت‌ژنیک STZ کشف شد، جمع‌آوری و استفاده شده است.

یافته‌ها: حساسیت به STZ ارتباط معکوس با سن حیوان دارد و نرها نسبت به ماده‌ها حساس‌ترند. STZ عموماً به صورت داخل‌وریدی یا داخل‌صفاقی تجویز می‌شود اما تجویز داخل‌وریدی آن هیپرگلیسمی پایدارتری ایجاد می‌کند. علی‌رغم دیدگاه غالب فعلی، قبل از تزریق STZ نیاز به ناشتا گذاشتن حیوان نیست و تزریق STZ زمانی که محلول از نظر آنومری به تعادل رسیده باشد (حدود ۲ ساعت بعد از حل کردن) توصیه می‌شود. مرگ و میر حیوان به دنبال تجویز STZ ناشی از هیپوگلیسمی شدید (۲۴ ساعت اول) یا هیپرگلیسمی شدید (۲۴ ساعت بعد از تزریق به بعد) است. اقداماتی که از مرگ مرتبط با هیپوگلیسمی پیش‌گیری می‌کنند عبارتند از (۱) دسترسی به غذا بلافاصله بعد از تزریق، (۲) تجویز محلول‌های حاوی گلوکز/سوکروز در ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از تزریق، (۳) تجویز STZ به حیوان غیر ناشتا و (۴) استفاده از محلول‌هایی از STZ که از نظر آنومری به تعادل رسیده‌اند. مرگ مرتبط با هیپرگلیسمی با تجویز انسولین قابل پیش‌گیری است.

نتیجه‌گیری: برخی دیدگاه‌های غالب در مورد استفاده از STZ برای القای دیابت در حیوان مبنای علمی ندارند. هنگام تجویز STZ باید سن و جنس حیوان، روش تزریق و زمان آماده‌سازی محلول مد نظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: مدل حیوانی، موش بزرگ آزمایشگاهی، استرپتوزوتوسین، دیابت



# A practical guide for using Streptozotocin in the induction of diabetes in rats

Asghar Ghasemi<sup>1\*</sup> (Ph.D), Sajad Jeddi<sup>1</sup> (Ph.D)

*1- Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Asghar Ghasemi: ghasemi.asghar@gmail.com

**Introduction:** Streptozotocin (STZ) is the most used diabetogenic chemical for creating rat models of type 1 and type 2 diabetes. Despite ~60 years of using STZ in animal diabetes research, some prevailing views about STZ preparation and use are not supported by evidence. Here, we provide practical guides for using STZ to induce diabetes in rats.

**Search Method:** Related articles from PubMed, Scopus, and Google Scholar from 1963, when the diabetogenic effect of STZ was first discovered, were collected and used.

**Results:** Susceptibility to the diabetogenic effect of STZ is inversely related to age, and males are more susceptible to STZ than females. STZ is mostly injected intravenously or intraperitoneally, but its intravenous injection produces more stable hyperglycemia. Despite the prevailing view, no fasting is necessary before STZ injection, and injection of its anomer-equilibrated solutions (i.e., about 2 hours after dissolving) is recommended. Mortality following the injection of diabetogenic doses of STZ is due to severe hypoglycemia (during the first 24 h) or severe hyperglycemia (24 h after the injection and onwards). Some measures to prevent hypoglycemia-related mortality in rats include (1) providing access to food soon after the injection, (2) administration of glucose/sucrose solutions during the first 24-48 h after the injection, (3) administration of STZ to fed animals, and (4) using anomer-equilibrated solutions of STZ. Hyperglycemia-related mortality can be overcome with insulin administration.

**Conclusion:** Some prevailing views on the preparation and use of STZ are not supported by evidence. For STZ administration, the age and sex of the animal, as well as the administration route and time of preparing of STZ solution, should be considered.

**Keywords:** Animal model, Rat, Streptozotocin, Diabetes





## بررسی تأثیر تیموکینون بر آسیب کلیوی در مدل حیوانی رابدومیولیز القاء شده توسط گلیسرول

محمد تقی خوش نیت<sup>۱\*</sup>، سارا حسینیان<sup>۲</sup>، ابوالفضل خواجوی راد<sup>۳</sup>، سمیرا شهرکی<sup>۴</sup>، بهروز محمدی<sup>۱</sup>، فاطمه سلامی<sup>۱</sup>

۱- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استاد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

محمد تقی خوش نیت: khoshniatmt4011@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: رابدومیولیز از جمله وضعیت‌های بالینی پیچیده می‌باشد که به دنبال تخریب سریع عضله اسکلتی آسیب دیده، پروتئین‌ها و الکترولیت‌های بافت ماهیچه‌ای در خون آزاد گردیده که می‌تواند موجب آسیب کلیوی و ناتوانی دائمی گردد. یک روش استاندارد برای القای رابدومیولیز، تزریق عضلانی گلیسرول ۵۰ درصد به هر دو پای عقبی رت است. استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی آسیب کلیه ناشی از رابدومیولیز دارد. بر اساس مطالعات انجام شده، اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان خواص دارویی تیموکینون معرفی شده است. در مطالعه حاضر، اثر محافظتی تیموکینون بر آسیب حاد کلیوی ناشی از رابدومیولیز در موش بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: بیست و چهار سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: شاهد، رابدومیولیز، تیموکینون (۱۵ml/kg) + رابدومیولیز. مدت مطالعه هفت روز بود، در روز سوم مطالعه گلیسرول پنجاه درصد (۱۰ml/kg) به‌صورت عضلانی به هر دو پای حیوان تزریق شد، در روز هفتم مطالعه کلیه حیوانات جمع‌آوری و موش‌های بزرگ آزمایشگاهی به روش انسانی کشته شدند. آسیب بافتی در بافت کلیه مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: درصد آسیب بافت کلیه در گروه رابدومیولیز نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌دار نشان داد. درصد آسیب بافت کلیه در گروه تیموکینون در مقایسه با گروه رابدومیولیز کاهش معنی‌دار نشان داد. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر مؤید اثرات حفاظت کلیوی تیموکینون در مدل تجربی رابدومیولیز در موش بزرگ آزمایشگاهی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: رابدومیولیز، تیموکینون، نارسایی حاد کلیه



## Thymoquinone improves kidney tissue damage in a rat model of glycerol-induced rhabdomyolysis

Mohammad Taghi Khoshniat<sup>1\*</sup>, Sara Hosseinian<sup>2</sup>, Abolfazl Khajavi Rad<sup>3</sup>, Samira Shahraki<sup>4</sup>, Behrouz Mohammadi<sup>1</sup>, Fatemeh Salami<sup>1</sup>

1- PhD candidate of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Assistant Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Assistant Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Mohammad Taghi Khoshniat: khoshniatmt4011@mums.ac.ir

**Introduction:** Rhabdomyolysis is a complex medical condition involving the rapid dissolution of damaged or injured skeletal muscle. Muscle tissue releases its proteins and electrolytes into the blood. These substances can damage the kidneys and cause permanent disability. A standard method of inducing rhabdomyolysis is intramuscular administration of 50% glycerol to both hind legs of rat. Oxidative stress plays an important role in the pathophysiology of kidney damage caused by rhabdomyolysis. Based on studies, anti-inflammatory and antioxidant effects have been introduced as pharmacological properties of thymoquinone. In the present study, the protective effect of Thymoquinone on acute renal injury due to rhabdomyolysis in rats was investigated.

**Methods and Materials:** Twenty-four male Wistar rats were randomly divided into three groups: control, rhabdomyolysis, thymoquinone (15mg/kg)+rhabdomyolysis. The duration of the study was seven days and on the third day of the study, 50% glycerol (10ml/kg) was injected intramuscularly into both legs. On the last day of the study, the kidneys were collected and rats were humanly killed, and kidney tissue damage was examined.

**Results:** The percentage of kidney tissue damage in the rhabdomyolysis group showed a significant increase compared to the control rats. The percentage of kidney tissue damage in thymoquinone group showed a significant decrease compared to the rhabdomyolysis group.

**Conclusion:** The present study showed that thymoquinone has a significant protective effect on kidney tissue of rats with rhabdomyolysis.

**Keywords:** Rhabdomyolysis, Thymoquinone, Acute renal failure



## مدیریت چندوجهی اختلال استرس پس از تروما

دکتر امیر شعبانی<sup>\*۱</sup>

۱- روان‌پزشک، استاد دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

دکتر امیر شعبانی: am.shabani@gmail.com

### چکیده

هدف: از نظر بالینی، مهم‌ترین اختلالی که در پی مواجهه با تروما بروز می‌کند اختلال استرس پس از تروما (PTSD) است. PTSD دارای جنبه‌های متنوعی است که آشنایی با آنها برای تشخیص و درمان ضروری است: (۱) تشخیص باید بر پایه ارزیابی «همه‌ی عمر» (lifetime) صورت گیرد؛ (۲) همبودی با سایر اختلالات روان‌پزشکی یک قاعده است؛ (۳) هنگام بررسی تشخیصی، ویژگی‌هایی گمراه‌کننده وجود دارد که اغلب بخشی از سیر طبیعی اختلال است: مانند اجتناب از بیان سابقه تروما یا تبعات جدی آن، سوءمصرف مواد و بزرگ‌نمایی علائم؛ (۴) عوارض شناختی در درازمدت می‌تواند بسیار ناتوان‌کننده و گاه تداعی‌کننده‌ی دمانس و نیازمند توان بخشی شناختی باشد؛ (۵) تظاهرات رفتاری و نوسانات خلقی می‌تواند تداعی‌کننده‌ی اختلال دوقطبی و بیش از آن اختلال شخصیت مرزی باشد؛ (۶) آسیب افراد خانواده در مراقبت درازمدت از مبتلایان مقاوم به درمان، نیازمند سرند و مداخله است؛ (۷) با توجه به تبعات اجتماعی آشکار شدن مواجهه با تروما، گاه نیاز به مداخله برای انگ‌زدایی وجود دارد؛ (۸) خواب‌هراسی، سوگ، آسیب اخلاقی (moral Injury)، بازگشت به اجتماع، و روان‌نژندی غرامت از سایر جنبه‌های بالینی نیازمند بحث است؛ (۹) سیر اختلال غیرقابل پیش‌بینی و حساس به تغییرات محیطی است و ارزیابی پاسخ به درمان نیاز به پیگیری بلندمدت دارد. جزء مهم درمان این اختلال روش‌های روان‌درمانی است؛ اما در بیشتر موارد تجویز دارو ضروری می‌شود و حمایت خانواده و اجتماع حیاتی است. انواع روان‌درمانی از جمله مواجهه‌درمانی طول‌کشیده (PE)، بازسازی شناختی، درمان شناختی-رفتاری (CBT) و از جمله CBT-I، درمان پردازش شناختی (CPT)، فراشناخت‌درمانی (MCT)، درمان مبتنی بر شفقت (CFT)، شناخت‌درمانی مبتنی بر ذهن‌آگاهی (MBCT)، حساسیت‌زدایی از طریق حرکت چشم و پردازش مجدد (EMDR)، گروه‌درمانی، روان‌درمانی تحلیلی، درمان مواجهه مبتنی بر نوشتن (WET) و حتی روان‌درمانی به کمک مواد روان‌گردان مورد مطالعه قرار گرفته و شواهدی در سطوح مختلف برای آن‌ها وجود دارد. درمان دارویی عمدتاً شامل داروهایی است که: (۱) بر تظاهرات عمومی این اختلال مؤثرند و (۲) آشفتگی خواب را به‌عنوان یکی از محوری‌ترین تظاهرات هدف قرار می‌دهند. در مجموع، تشخیص PTSD نیازمند گنجاندن سرند تروما در ارزیابی معمول؛ و درمان آن محتاج نگاهی همه‌جانبه، آگاهی از روش‌های متنوع موجود برای مداخله و اهمیت دادن به جنبه‌های اجتماعی است.

واژه‌های کلیدی: تروما، بلایا، اختلال استرس پس از سانحه، سلامت روان



# Multimodal Management of Post-Traumatic Stress Disorder

Amir Shabani<sup>1\*</sup> (MD)

1- Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Amir Shabani: am.shabani@gmail.com

**Introduction:** Clinically, the most important disorder that occurs after exposure to trauma is post-traumatic stress disorder (PTSD). Apart from the symptomatology required for diagnosis, PTSD has various aspects that are necessary to be familiar with for diagnosis and treatment: 1) The diagnosis should be based on a “lifetime” assessment; 2) Comorbidity with other psychiatric disorders is a rule; 3) During the diagnostic evaluation, there are misleading features that are often part of the normal course of the disorder; such as refraining from the mention of traumas or their serious consequences, substance abuse, and exaggeration of symptoms; 4) The long-term cognitive adverse effects could be very debilitating and sometimes evoke dementia and require cognitive rehabilitation; 5) Behavioral manifestations and mood swings can evoke bipolar and higher than that borderline personality disorder; 6) The injury to family members in the long-term care of patients with treatment resistant problems requires attention and intervention; 7) Given the social consequences of exposure to trauma, sometimes there is a need for intervention to destigmatize; 8) Somniphobia, grief, moral injury, community reentry, and compensatory neurosis are other clinical aspects that need to be discussed; 9) the course of the disorder is unpredictable and sensitive to environmental changes. Therefore, long-term follow-up is needed for the assessment of treatment response. An important component of the treatment is psychotherapy methods; but in most cases, pharmacotherapy becomes necessary, and family and community support are often critical. Different types of psychotherapy, including prolonged exposure therapy (PE), cognitive restructuring, cognitive-behavioral therapy (CBT and CBT-I), cognitive processing therapy (CPT), metacognitive therapy (MCT), compassion-focused therapy (CFT), mindfulness-based cognitive therapy (MBCT), eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), group therapy, dynamic psychotherapy, written exposure therapy (WET), and even drug-assisted psychotherapy have been studied and have obtained varying levels of evidence. Pharmacotherapy mainly consists of the medications that: 1) are effective in general manifestations and 2) target sleep disturbance as one of the main symptoms. In summary, the diagnosis of PTSD requires trauma screening to be included in the routine assessment; and the treatment needs a comprehensive look, awareness of existing intervention methods, and attention to social aspects.

**Keywords:** Trauma, Disaster, Post-traumatic stress disorder, Mental health



## بررسی اثرات پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر عملکرد هورمونی، میتوکندریایی و ساختاری بافت تخمدان در مدل موش بزرگ آزمایشگاهی سندرم تخمدان پلی کیستیک القاء شده با لتروزول

آرش عبدی (PhD)<sup>۱\*</sup>، بهجت سیفی (PhD)<sup>۱</sup>، مینا رنجبران (PhD)<sup>۱</sup>، فریدین عمیدی (PhD)<sup>۲</sup>

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

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

آرش عبدی: a-abdi@razi.tums.ac.ir

### چکیده

هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز در زنان است و یکی از عوامل اصلی ناباروری و تخمک‌گذاری نامنظم و افزایش سطح آندروژن‌ها می‌باشد. درمان با سلول‌های بنیادی اخیراً به‌عنوان روشی برای درمان انواع اختلالات مانند PCOS پیشنهاد شده است. از آنجایی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی (AMSC) دارای قابلیت دسترسی بالا و آسان، تکثیر خوب و دفع ایمنی کمتری هستند، هدف از این مطالعه بررسی اثر AMSC بر درمان PCOS در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی ماده ۸ هفته‌ای با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم به‌طور تصادفی به سه گروه مساوی تقسیم شدند. گروه کنترل کربوکسی متیل سلولز ۵٪ را به‌صورت گاوژ دریافت کردند. گروه تخمدان پلی کیستیک لتروزول را ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم روزانه در کربوکسی متیل سلولز به مدت ۲۱ روز به‌صورت گاوژ دریافت کردند. در گروه PCOS+AMSC، حیوانات ۱۰×۱ سلول بنیادی مزانشیمی به ازای هر موش (i.p. در روز ۲۸) دریافت کردند. در پایان مطالعه، وزن بدن، پارامترهای عملکردی تخمدان، سطح سرمی هورمون‌های جنسی و ژن‌های پویایی میتوکندری بررسی شد.

یافته‌ها: پیوند AMSC باعث کاهش وزن بدن، سطح تستوسترون، کیست‌های تخمدان، فولیکول آترتیک و کاهش بیان در پروتئین‌های مرتبط با Dynamin1، همچنین افزایش معنی‌داری در Mitofusins2 و سطح استروژن نسبت به گروه PCOS ایجاد کرد ( $P < 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: پیوند AMSC در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی PCOS با عدم پویایی میتوکندری می‌تواند بر تغییرات ساختاری تخمدان و سطح هورمون‌های جنسی مؤثر باشد. بنابراین، درمان AMSC ممکن است به‌عنوان یک استراتژی درمانی جدید برای PCOS در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های بنیادی مزانشیمی، PCOS، پویایی میتوکندری



# The evaluation of the effects of mesenchymal stem cell transplantation on the hormonal, mitochondrial and structural function of ovarian tissue in letrozole-induced polycystic ovary syndrome rat model

Arash Abdi (PhD)<sup>\*1</sup>, Behjat Seifi (PhD)<sup>1</sup>, Mina Ranjbaran (PhD)<sup>1</sup>, Fardin Amidi (PhD)<sup>2</sup>

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

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

Arash Abdi: a-abdi@razi.tums.ac.ir

**Introduction:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinology diseases in women's lives and is one of the main factors that account for infertility and irregular ovulation and increased levels of androgens. Stem cell therapy has recently been proposed as a method of treating a variety of disorders such as PCOS. Because Adipose Mesenchymal Stem Cells (AMSC) have high availability, easy access, good proliferation and lower immunological rejection, the objective of this study was to evaluate the effect of AMSC on the treatment of PCOS in rats.

**Methods and Materials:** In this experimental study, 18, 8-week-old female rats weighing approximately 180-200 g were randomly divided into three equal groups; the control group received 0.5% w/v carboxymethyl cellulose by gavage; the PCOS group received letrozole 1 mg/kg, daily in 0.5% carboxymethyl cellulose for 21 days by gavage. In the PCOS+AMSC group rats received  $1 \times 10^6$  MSCs/rat (i.p., in day 28). At the end of the study, body weight, ovarian functional parameters, serum hormone levels and mitochondrial dynamics genes were assessed.

**Results:** Transplantation of AMSC reduced body weight, testosterone level, ovarian cystic, atretic follicle, and downregulated expression in Dynamin-related protein1, Mitofusins2 and increased estrogen level significantly compared to PCOS group ( $P < 0/05$ ).

**Conclusion:** AMSC Transplantation in PCOS rats with mitochondrial dynamic imbalances could be effective on ovarian structural changes and serum hormone levels. Thus, AMSC treatment may consider as a novel therapeutic strategy for PCOS.

**Keywords:** Mesenchymal Stem Cells, PCOS, mitochondrial dynamic



## اثر تجویز طولانی مدت نیترات بر بیان ژن سیالین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر مبتلا به دیابت نوع ۲

نصیبه یوسف زاده<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، سجاد جدی<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نصیبه یوسف زاده: nasibeusefzade@gmail.com

### چکیده

هدف: افزایش بیان سیالین در بافت‌های اصلی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به دیابت نوع ۲ (T2D) با کاهش غلظت نیترات و نیتريت در این بافت‌ها همراه است. فرض بر این است که افزایش بیان سیالین ممکن است به عنوان یک مکانیسم جبرانی برای مقابله با کاهش فراهمی زیستی اکسید نیتريك (NO) در موش‌های دیابتیک عمل کند. این مطالعه با هدف ارزیابی تغییرات بیان mRNA سیالین در عضله سولئوس، معده، غدد فوق کلیوی، کبد و بافت چربی اپی‌دیدیمال (eAT) موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دیابتیک پس از تجویز نیترات با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در لیتر به مدت ۶ ماه انجام شد. مواد و روش‌ها: موش‌ها به دو گروه (۱۰=تعداد/گروه) T2D و T2D+نیترات تقسیم شدند. در ماه ۶، عضله سولئوس، معده، غدد فوق کلیوی، کبد و eAT برای اندازه‌گیری بیان سیالین با استفاده از real-time PCR استفاده شد. متابولیت‌های NO (نیترات+نیتريت=NOx) در پایان مطالعه به روش گریس اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: گروه T2D+نیترات دارای مقادیر بیشتری نیترات در عضله سولئوس (۲۲۲ درصد،  $P=0/0075$ )، معده (۶۷ درصد،  $P=0/0252$ )، غدد فوق کلیوی (۹۵ درصد،  $P=0/0642$ ) بود. در مقایسه با موش‌های دیابتی، گروه T2D+نیترات مقادیر بالاتری از سطوح نیتريت در عضله سولئوس (۸۵ درصد،  $P=0/0237$ ) و غدد فوق کلیوی (۹۰ درصد،  $P=0/0540$ ) داشتند. مقادیر نیتريت در معده و کبد و eAT بین موش‌های دیابتی و T2D+نیترات مشابه بود. تجویز نیترات بیان mRNA سیالین را در عضله سولئوس (۰/۲۱ برابر،  $P<0/001$ )، معده (۰/۳۷ برابر،  $P=0/002$ ) و کبد (۰/۲۱ برابر،  $P<0/001$ ) کاهش داد. نتیجه‌گیری: این یافته‌ها فرضیه ما را در مورد مکانیسم جبرانی افزایش بیان سیالین برای مقابله با کاهش فراهمی زیستی NO در موش‌های مبتلا به T2D با کاهش بیان سیالین در بافت‌های اصلی موش‌های دیابتی به دنبال تجویز نیترات تأیید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: نیترات، نیتريت، دیابت نوع ۲، سیالین، ناقل نیترات



## Effect of long-term nitrate administration on sialin gene expression in male Wistar rats with type 2 diabetes

Nasibeh Yousefzadeh (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Sajad Jeddi (Ph.D)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Nasibeh Yousefzadeh: nasibeusefzade@gmail.com

**Introduction:** Increased sialin expression in the main tissues of rats with type 2 diabetes (T2D) is accompanied by decreased nitrate and nitrite concentrations in these tissues. It is hypothesized that increased sialin expression may act as a compensatory mechanism to counteract reduced nitric oxide (NO) bioavailability in rats with T2D. This study aimed to assess the changes in sialin mRNA expression in the soleus muscle, stomach, adrenal glands, liver, and epididymal adipose tissue (eAT) of rats with T2D following nitrate administration at a dose of 100 mg/L for 6 months.

**Methods and Materials:** Rats were divided into two groups (n=10/group): T2D and T2D +nitrate. At month 6, samples from the main tissues including the soleus muscle, stomach, adrenal glands, liver, and eAT were used for measurements of the expression of the sialin using real-time PCR. NO metabolites (nitrate+nitrite= NOx) were measured by the Griess method at the end of the study.

**Results:** T2D+nitrate group had higher values of nitrate in the soleus muscle (222%, P=0/0075), stomach (67%, P=0/0252), adrenal glands (95%, P=0/0642), however, no changes were observed in the liver, and eAT. Compared to the diabetic rats, the T2D +nitrate group had higher values of nitrite levels in the soleus muscle (85%, P=0/0237), and adrenal glands (90%, P=0/0540). Nitrite values in the stomach and liver, and eAT were similar between diabetic and T2D +nitrate rats. Nitrate administration decreased the mRNA expression of sialin in the soleus muscle (0/21-fold, P<0/001), stomach (0/37-fold, P=0/002), and liver (0/21-fold, P<0/001).

**Conclusion:** These findings confirm our hypothesis about a compensatory mechanism of increased sialin expression to counteract reduced NO bioavailability in rats with T2D by decreasing sialin expression in main tissues of rats with T2D following nitrate administration.

**Keywords:** Nitrate, Nitrite, Type 2 diabetes, Sialin, Nitrate transporter





## اثرات ضد چاقی ال-سیترولین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده چاق دیابتی نوع ۲

فاطمه باقری پور<sup>۱\*</sup>، دکتر سجاد جدی<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

فاطمه باقری پور: anna.aram2000@yahoo.com

### چکیده

هدف: چاقی در پاتوزن دیابت نوع ۲ (T2D) و بروز عوارض ناشی از آن نقش دارد. چاقی و T2D با کمبود اکسیدنیتریک مرتبط است. هم‌چنین ارتباط بین شاخص‌های چاقی و خطر ابتلا به T2D در زنان قوی‌تر از مردان است. ال-سیترولین (Cit)، پیش‌ساز تولید اکسیدنیتریک، به‌عنوان یک عامل درمانی جدید برای چاقی و T2D پیشنهاد می‌شود. این مطالعه با هدف تعیین اثرات تجویز Cit بر شاخص‌های چاقی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده چاق مبتلا به T2D انجام شد.

مواد و روش‌ها: T2D با استفاده از رژیم غذایی پرچرب و تجویز دوز پایین استرپتوزوتوسین (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) القاء شد. موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده نژاد ویستار (تعداد=۲۴) به چهار گروه کنترل، کنترل+Cit، T2D و T2D+Cit تقسیم شدند. گروه‌های تیمار با Cit، Cit را با دوز ۴ گرم در لیتر در آب آشامیدنی به مدت دو ماه دریافت کردند. وزن بدن و شاخص‌های چاقی شامل شاخص توده بدنی، شاخص لی و دور سینه و دور شکم در پایان مطالعه اندازه‌گیری شد. هم‌چنین وزن بافت چربی سفید و بافت چربی قهوه‌ای اندازه‌گیری و سپس شاخص آدیپوسیتی محاسبه شد.

یافته‌ها: در پایان مطالعه، تجویز Cit در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی با T2D، منجر به کاهش ۶ و ۱۱ درصدی وزن بدن و شاخص آدیپوسیتی نسبت به موش‌های بزرگ آزمایشگاهی شد که Cit دریافت نکردند ( $P < 0.0001$ ). هم‌چنین درمان با Cit در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی با T2D به‌طور معنی‌داری ( $P < 0.001$ ) منجر به کاهش شاخص توده بدنی به میزان ۱۰ درصد، شاخص لی به میزان ۴ درصد، دور قفسه سینه به میزان ۱۲ درصد و دور شکم به میزان ۱۱ درصد گردید. تجویز Cit به موش‌های مبتلا به T2D باعث کاهش وزن چربی ( $P < 0.0001$ ) اینگوینال (۱۵/۵٪)، تخمدان (۱۶٪)، مزانتریک (۲۰٪) و خلف‌صفاقی (۱۸٪) و افزایش وزن چربی بین‌کتفی (۳۳/۵٪،  $P < 0.002$ ) گردید.

نتیجه‌گیری: تجویز Cit در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی چاق با T2D دارای اثرات ضدچاقی است. این یافته‌ها پیشنهادکننده درمان چاقی و T2D با استفاده از رژیم غذایی غنی از Cit می‌باشد. با این حال، این موضوع باید در یک کارآزمایی بالینی تصادفی تأیید شود.

واژه‌های کلیدی: ال-سیترولین، شاخص توده بدنی، شاخص آدیپوسیتی، موش بزرگ آزمایشگاهی



## Anti-obesity effects of L-Citrulline in obese type 2 diabetic female rats

Fatemeh Bagheripour<sup>1</sup> (M.Sc), Sajad Jeddi<sup>1</sup> (Ph.D)

<sup>1</sup>- Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Fatemeh Bagheripour: anna.aram2000@yahoo.com

**Introduction:** Obesity is involved in the pathogenesis of type 2 diabetes (T2D) and the development of its complications. Also the association between obesity indices and T2D risk are generally stronger in women than in men. Obesity and T2D are associated with nitric oxide deficiency. L-citrulline (Cit), a precursor of nitric oxide production, has been suggested as a novel therapeutic agent for obesity and T2D. This study aims to determine Cit administration's effects on obesity indices in obese T2D female rats.

**Methods and Materials:** T2D was induced using a high-fat diet and the injection of a low dose of streptozotocin (30 mg/kg). Female Wistar rats (n=24) were divided into four groups: Control, Control+ Cit, T2D, and T2D+ Cit. The treatment groups received Cit at a dose of 4 g/L in drinking water for two months. Body weight and obesity indices, including body mass index (BMI), Lee index, and abdominal and thoracic circumference, were measured at the end of the study. Both white adipose tissue and brown adipose tissue were weighted and then adiposity index was calculated.

**Results:** At the end of the study, body weight and adiposity index were significantly ( $P<0/0001$ ) lower by 6% and 11% in T2D+ Cit rats compared to T2D rats respectively. T2D+ Cit rats also had significantly ( $P<0/001$ ) lower BMI by 10%, Lee index by 4%, thoracic circumference by 12%, and abdominal circumferences by 11% than T2D rats. Cit administration to rats with T2D decreased significantly ( $P<0/0001$ ) weight of inguinal (15/5%), gonadal (16%), mesenteric (20%) and retroperitoneal (18%) and increased weights of interscapular fat (33/5%,  $P=0/002$ ).

**Conclusion:** Cit administration has anti-obesity effects in obese T2D female rats. These findings are relevant for treating obesity and T2D using a Cit -rich diet. This issue, however, needs to be confirmed in a randomized clinical trial.

**Keywords:** L-citrulline, body mass index, adiposity index, rat



## اثر مهار سنتز سرامید بر سمیت ناشی از بتا آمیلوئید در نوروپاتولوژی های هیپوکامپ جنین موش بزرگ آزمایشگاهی

پگاه جوادپور<sup>۱\*</sup>، سحر عسکری<sup>۲</sup>، رسول قاسمی<sup>۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دپارتمان فیزیولوژی و نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

پگاه جوادپور: pegah.javadpour@sbmu.ac.ir

### چکیده

هدف: علی‌رغم شیوع بالای بیماری آلزایمر در سال‌های اخیر، هنوز علت اصلی این بیماری و در نتیجه درمان مناسب برای این بیماران شناخته نشده است. یکی از اختلالات بارز در بیماری آلزایمر، اختلال در متابولیسم اسفنگولیپیدها و افزایش سطح سرامید به‌ویژه در نواحی مستعد مغز است. با توجه به دخالت سرامید در مرگ سلولی که بیشتر در ارگان‌های محیطی نشان داده شده است، هدف از این مطالعه این بود که در مغز مهار سنتز سرامید در یک مسیر، توانایی حفاظت از نوروپاتولوژی‌ها در برابر سمیت  $A\beta$  دارد یا خیر. در همین راستا، سرین پالمیتوئیل ترانسفراز، آنزیم اصلی مسیر سنتز *denovo* مورد هدف قرار گرفت و فعالیت پروتئین Caspase-3 در سلول‌های هیپوکامپ ایزوله بررسی شد.

مواد و روش‌ها: سلول‌های هیپوکامپ جنینی از جنین‌های ۱۸ تا ۱۹ روزه موش بزرگ آزمایشگاهی به‌دست آمد. سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت در معرض  $A\beta_{25-35}$  با دوز  $10 \mu M$  و یا بدون مایریوسین به‌عنوان بازدارنده آنزیم سرین پالمیتوئیل ترانسفراز، در دو دوز  $50 \text{ nM}$  و  $1 \mu M$  قرار گرفتند. بعد از این زمان، تست MTT و وسترن بلات انجام شد.

یافته‌ها: مایریوسین در دوز  $1 \mu M$  به‌طور قابل توجهی سبب جلوگیری از مرگ سلولی ناشی از  $A\beta_{25-35}$  شد. در همین راستا فعالیت پروتئین Caspase-3 در این گروه به‌طور معنی‌داری کمتر بود.

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد که جلوگیری از افزایش سرامید در سلول، حتی با مهار تنها یکی از مسیرهای سنتز آن، می‌تواند از سلول‌ها در برابر سمیت  $A\beta_{25-35}$  محافظت کند. بنابراین، این‌طور به‌نظر می‌رسد که هدف قرار دادن مسیرهای سنتز سرامید در بیماری آلزایمر در کنار سایر استراتژی‌های پیش‌گیرانه و درمانی مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: بتا آمیلوئید، بیماری آلزایمر، سرامید، مایریوسین، مرگ سلولی



## Investigating the effect of ceramide synthesis inhibition on hippocampal neurons exposed to A $\beta$

Pegah Javadpour<sup>1\*</sup>, Sahar Askari<sup>2</sup>, Rasoul Ghasemi<sup>2</sup>

1- Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology and Neurophysiology Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Pegah Javadpour: pegah.javadpour@sbm.ac.ir

**Introduction:** Despite the high prevalence of Alzheimer's disease (AD) in recent years, the main cause and therefore the appropriate treatment for these patients is still unknown. Disruption of sphingolipids metabolism and increase in ceramide levels have been reported in the affected areas of the brain. According to the involvement of ceramide in cell death shown mostly in peripheral organs, we aimed that inhibition of ceramide synthesis in one pathway can protect neurons against A $\beta$  toxicity. In this study, serine palmitoyl transferase (SPT), rate limiting enzyme of the de novo synthesis pathway was targeted and caspase-3 activity was investigated in isolated hippocampal cells.

**Methods and Materials:** The embryonic hippocampal cells were obtained from 18–19 day rat embryos. The cells were exposed to A $\beta_{25-35}$  (10  $\mu$ M) in the absence or presence of myriocin (50 nM and 1  $\mu$ M) as SPT inhibitor for 24 hours. After that, MTT assay and Western blot were done.

**Results:** Myriocin at the dose of 1  $\mu$ M significantly prevented the cell loss and caspase-3 cleavage caused by A $\beta_{25-35}$ .

**Conclusion:** These results imply that preventing the increase of ceramide in the cell, even partly, can protect cells against A $\beta_{25-35}$  toxicity. So, targeting ceramide synthesis pathways besides other protective and treatment strategies might be helpful in AD.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Amyloid beta-Peptides, Ceramide, Cell Death, Myriocin



## اثر ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت زیاد بر شاخص‌های عملکردی قلب و هستیوپاتولوژی قلب و سطوح پروتئین‌های بافت IL10، Bcl2، Pannexin-1، P2x7R، IL1β، Bax، NLRP-1 قلب موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به دیابت نوع ۲

سیاوش جوکار<sup>۱</sup>، امین راجی زاده<sup>۱</sup>، محمد عباس بچشک<sup>۱</sup>، سمانه سادات علوی<sup>۱</sup>، فاطمه باقری<sup>۲</sup>، محمد رمی<sup>۳</sup>، کیوان خرمی پور<sup>۴\*</sup>

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

۲- دکتری فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۳- دکتری پاتولوژی، مرکز تحقیقات پزشکی قانون، سازمان پزشکی قانونی، ایران

۴- دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران

کیوان خرمی پور: k.khoramipour@gmail.com

### چکیده

هدف: هدف این مطالعه بررسی تأثیر تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIIT) بر قلب موش‌های دیابتی نوع ۲ (T2D) بود. تمرکز در این مطالعه بر نقش کانال‌های آزاد کننده ATP (ATP-releasing channels) و تغییرات مولکولی، عملکردی و هستیوپاتولوژیک در قلب بود.

مواد و روش‌ها: ۴۸ موش نر نژاد ویستار به چهار گروه تقسیم شدند: کنترل (Con)، دیابت (T2D)، ورزش (Ex) و دیابت+ورزش (T2D+Ex). دیابت به وسیله رژیم غذایی پرچرب (۲ماه) و تزریق یک دوز STZ (۳۵ mg/kg) ایجاد شد. موش‌های گروه Ex و T2D+Ex به مدت هشت هفته پروتکل ورزشی را انجام دادند (۴-۱۰ وهله، ۸۰ تا ۱۰۰ درصد سرعت بیشینه). سطوح IL-10، IL-1β، Bcl2 و BAX، NLRP1، P2X7R، Panx1 در بافت قلب و هم‌چنین عملکرد قلب، تغییرات هستیوپاتولوژیک و مقاومت به انسولین نیز ارزیابی شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که HIIT سطوح Bcl2 و IL10 را در قلب افزایش داد، هم‌چنین فشار سیستولیک و دیاستولیک، ضربان قلب و  $\pm dp/dt$  را افزایش داد و سطوح IL1β، Panx1، P2X7R، NLRP1 و BAX و LVDP را کاهش داد. هم‌چنین، T2D آسیب پاتولوژیک قلب و درصد فیبروز را افزایش داد، در حالی که HIIT آن‌ها را کاهش داد. نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد که T2D می‌تواند باعث اختلالات قلبی مرتبط با کانال‌های آزاد کننده ATP شود، اما HIIT می‌تواند به‌طور مؤثری این اختلالات را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، HIIT، کانال‌های آزاد کننده ATP، التهاب



# The effect of 8 weeks of high-intensity interval training on cardiac function and histopathology indices and protein levels of Bax, Bcl2, NLRP-1, IL1 $\beta$ , IL10, Pannexin-1, and P2x7R in cardiac tissue of rats with type 2 diabetes

Siyavash Joukar<sup>1</sup>, Mohammad Amin Rajizadeh<sup>1</sup>, Mohammad Abbas Bejeshk<sup>1</sup>, Samaneh Sadat Alavi<sup>2</sup>, Fatemeh Bagheri<sup>3</sup>, Mohammad Rami<sup>4</sup>, **Kayvan Khoramipour**<sup>1\*</sup>

1- PhD student of exercise physiology, Department of Physiology and Pharmacology, Afzalipour Medical Faculty, Kerman university of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- PhD of physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical sciences, Kashan, Iran

3- PhD of pathology, Legal Medicine Research Center, Legal Medicine Organization, Iran

4- PhD of exercise physiology, Department of exercise Physiology, Faculty of exercise Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Kayvan Khoramipour: k.khoramipour@gmail.com

**Introduction:** The aim of this study was to investigate the effect of high-intensity interval training (HIIT) on the heart of rats with type 2 diabetes (T2D). The study focused on the ATP-releasing channels and molecular, functional, and histopathological changes in the heart.

**Methods and Materials:** 48 male Wistar rats were divided into four groups: control (Con), T2D, exercise (Ex), and T2D+Ex. T2D was induced by feeding the rats a high-fat diet (2 months) and administering a low dose of STZ (35 mg/kg). Ex and T2D+Ex groups underwent an eight-week HIIT protocol (80-100% Vmax, 4-10 intervals). The levels of various markers in the heart tissue, including IL1 $\beta$ , IL-10, Panx1, P2X7R, NLRP1, BAX, and Bcl2, as well as heart function, histopathological changes, and HOMAIR were evaluated.

**Results:** The result of this study revealed that HIIT increased Bcl2 and IL10 levels in the heart, as well as systolic and diastolic pressures, heart rate, and  $\pm dp/dt$ , while decreasing IL1 $\beta$ , Panx1, P2X7R, NLRP1, BAX levels, and LVDP. Furthermore, T2D increased heart lesion score and fibrosis percentage, while HIIT decreased them.

**Conclusion:** This study indicates that T2D can lead to cardiac impairments, but HIIT can effectively mitigate these impairments.

**Keywords:** Type 2 Diabetes, HIIT, ATP-releasing channels, Inflammation



## اثرات ضد التهابی سلنومتیونین در مدل تجربی صرع لوب گیجگاهی موش بزرگ آزمایشگاهی نر

مهسا تشکری میانرودی<sup>۱،۲\*</sup> (Ph.D)، توراندخت بلوچ نژاد مجرد<sup>۲</sup> (Ph.D)، مهرداد روغنی<sup>۳</sup> (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

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

۳- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

مهسا تشکری میانرودی: mhs\_tashakori@yahoo.com

### چکیده

هدف: صرع گیجگاهی به علت تغییرات ساختمانی و متابولیک در ناحیه هیپوکمپ شامل تحلیل رفتن نورون‌ها می‌باشد. سلنومتیونین دارای فعالیت‌های بیولوژیکی مختلفی از جمله تقویت سیستم ایمنی بدن، بهبود عملکرد آنتی‌اکسیدانتی و کاهش استرس اکسیداتیو می‌باشد. هدف بررسی حاضر تعیین اثر سودمند سلنومتیونین در جلوگیری از فاکتورهای التهابی  $TNF\alpha$  و TLR4 در ناحیه هیپوکمپ در مدل تجربی صرع گیجگاهی بود.

مواد و روش‌ها: در این بررسی از ۴۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر به ۴ گروه یکسان شم، تشنجی، گروه کنترل مثبت دریافت‌کننده والپروئیک اسید و گروه دریافت‌کننده سلنومتیونین تقسیم شدند. برای صرع نمودن حیوانات از تزریق داخل هیپوکمپی اسید کاینیک به میزان ۲ میکروگرم برای هر موش استفاده شد. هم‌چنین سلنومتیونین با غلظت ۱/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به صورت گاوژ از سه روز قبل از تزریق اسید کاینیک تا یک هفته پس از تزریق اسید کاینیک به موش‌های بزرگ آزمایشگاهی داده شد.

یافته‌ها: القاء صرع با اسید کاینیک با یک رفتار تشنجی بارز همراه بود و پیش‌تیمار با سلنومتیونین موجب کاهش معنی‌دار شدت حملات تشنجی شد. نتایج این پژوهش نشان داد که در گروه تشنجی، غلظت  $TNF\alpha$  و TLR4 نسبت به گروه شم افزایش بارز و معنی‌داری داشته است. هم‌چنین در گروه دریافت‌کننده والپروئیک اسید و سلنومتیونین نسبت به گروه کاینات، کاهش بارز و معنی‌داری در  $TNF\alpha$  مشاهده می‌شود. هرچند میزان TLR4 در گروه‌های دریافت‌کننده سلنومتیونین و اسید والپروئیک کاهش داشت ولی معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: تجویز سلنومتیونین دارای اثر ضد صرع می‌باشد، بنابراین این احتمال وجود دارد که سلنومتیونین از طریق مسیر  $TNF\alpha$  سبب جلوگیری از پیشرفت التهاب می‌شود. در آینده با انجام آزمایشات تکمیلی شاید بتوان از این ماده به عنوان یکی از گزینه‌های درمان در پیش‌گیری از صرع بهره برد.

واژه‌های کلیدی: صرع لوب گیجگاهی، تشنج، فاکتورهای التهابی



## Anti-inflammatory effects of selenomethionine in experimental model of temporal lobe epilepsy in male rats

Mahsa Tashakori-Miyanroudi<sup>\*1,2</sup> (Ph.D), Tourandokht Baluchnejadmojarad<sup>2</sup> (Ph.D), Mehrdad Roghani<sup>3</sup> (Ph.D)

1- Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

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

3- Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

Mahsa Tashakori-Miyanroudi: mhs\_tashakori@yahoo.com

**Introduction:** Temporal epilepsy due to structural and metabolic changes in the hippocampus region includes degeneration of neurons. Selenomethionine has various biological activities, including strengthening the body's immune system, improving antioxidant function, and reducing oxidative stress. The aim of this study was to determine the beneficial effect of selenomethionine in preventing the inflammatory factors TNF $\alpha$  and TLR4 in the hippocampus region in an experimental model of temporal lobe epilepsy.

**Methods and Materials:** In this study, 40 male rats were divided into 4 groups: a sham, convulsive, positive control group receiving valproic acid and a group receiving selenomethionine. To induce epilepsy in animals, 2  $\mu$ g of kainic acid was injected into the hippocampus for each mouse. Also, selenomethionine with a concentration of 0/1 mg/kg of body weight was given to rats by gavage from three days before the injection of kainic acid to one week after the injection of kainic acid.

**Results:** Induction of epilepsy with kainic acid was associated with a distinct seizure behavior and pretreatment with selenomethionine significantly reduced the severity of seizure attacks. The results of this study showed that in the convulsive group, the concentration of TNF $\alpha$  and TLR4 increased significantly compared to the sham group. Also, in the group receiving valproic acid and selenomethionine, compared to the kainate group, it causes a clear and significant decrease in TNF $\alpha$ . Although the amount of 4TLR was decreased in the groups receiving selenomethionine and valproic acid, it was not significant.

**Conclusion:** The administration of selenomethionine has an anti-epileptic effect, so there is a possibility that selenomethionine prevents the development of inflammation through the TNF $\alpha$  pathway. Therefore, in the future, by conducting additional tests, it may be possible to use this substance as one of the treatment options in the prevention of epilepsy.

**Keywords:** Temporal lobe epilepsy, Seizures, Inflammatory factors





## سیاه‌دانه موجب بهبود آپوتوز و التهاب بافت کلیه در مدل انسداد یک‌طرفه حالب در موش بزرگ آزمایشگاهی می‌شود

سارا حسینیان<sup>۱\*</sup>، ابوالفضل خواجهی راد<sup>۲</sup>، سمیرا شهرکی<sup>۳</sup>، زهرا صمدی نوشهر<sup>۴</sup>، فاطمه سلامی<sup>۵</sup>

۱- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۴- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایرانشهر، ایرانشهر، ایران

۵- دانشجوی دکترای تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سارا حسینیان: hoseinians@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: انسداد یک‌طرفه حالب (UUO) یک مدل مناسب برای بررسی فیبروز کلیه می‌باشد. کاملاً مشخص شده است که سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS) از طریق القاء استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوتوز نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی فیبروز کلیه متعاقب UUO ایفا می‌کند. سیاه‌دانه گیاهی علفی با اثرات فارماکولوژیک متعدد است. هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات عصاره سیاه‌دانه و مهار RAS و خواص ضدآپتوزی و ضدالتهابی این گیاه بر بافت کلیه متعاقب UUO می‌باشد. مواد و روش‌ها: چهل و هشت موش بزرگ آزمایشگاهی نر آلبینوی نژاد ویستار به‌طور تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند: شم، UUO، لوزارتان+UUO، کاپتوپریل+UUO، عصاره سیاه‌دانه (۲۰۰، ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)+UUO. سه روز بعد از تجویز لوزارتان، کاپتوپریل و عصاره سیاه‌دانه، حیوانات بیهوش شدند. سپس شکم با برش خط وسط باز و حالب چپ در دو نقطه مسدود شد. تجویز داروها و عصاره به مدت دو هفته پس از UUO ادامه یافت. غلظت TNF- $\alpha$  و تعداد سلول‌های آپوتوتیک بافت کلیه تعیین شد. یافته‌ها: دو هفته پس از UUO افزایش معنی‌داری در غلظت TNF- $\alpha$  و تعداد سلول‌های آپوتوتیک بافت کلیه نسبت به گروه شم مشاهده شد ( $P<0/001$ ). تجویز لوزارتان، کاپتوپریل و هر دو دوز عصاره سیاه‌دانه به‌طور معنی‌داری این پارامترها را در بافت کلیه کاهش داد ( $P<0/001$ ). نتیجه‌گیری: بررسی حاضر نشان داد که عصاره سیاه‌دانه آپوتوز و التهاب بافت کلیه متعاقب UUO را در موش بزرگ آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد که این اثر با اثرات ایجاد شده توسط دو مهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین، لوزارتان و کاپتوپریل، قابل‌مقایسه بود.

واژه‌های کلیدی: انسداد یک‌طرفه حالب، سیستم رنین-آنژیوتانسین، لوزارتان، کاپتوپریل، سیاه‌دانه



## *Nigella sativa* alleviates renal apoptosis and inflammation in rats with Unilateral Ureteral Obstruction

Sara Hosseinian<sup>1\*</sup>, Abolfazl Khajavi Rad<sup>2</sup>, Samira Shahraki<sup>3</sup>, Zahra Samadi Noshahr<sup>4</sup>, Fatemeh Salami<sup>5</sup>

1- Assistant Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Assistant Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

4- Assistant Professor of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran

5- PhD student of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Sara Hosseinian: hoseinians@mums.ac.ir

**Introduction:** Unilateral ureteral obstruction (UUO) is a good model for evaluation of kidney fibrosis. It is well-established that renin-angiotensin system (RAS) via induction of oxidative stress, inflammation and apoptosis plays a central role in pathophysiology of renal fibrosis following UUO. *Nigella sativa* (NS) is a herbaceous plant with many pharmacological effects. In the present study the effects of *Nigella sativa* extract and RAS blockade against kidney apoptosis and inflammation following UUO were evaluated.

**Methods and Material:** Forty-eight male albino Wistar rats were randomly divided into 6 groups: Sham-operated, UUO, Losartan+UUO, captopril+UUO, NS extract (200&400 mg/kg)+UUO. 3 days after administration of drugs and NS extracts, the animals were anaesthetized. Then, the abdomen was opened with a midline abdominal incision and the left ureter was ligated. The administration of drugs and NS extracts were continued two weeks after UUO. TNF- $\alpha$  concentration and the number of apoptotic cells were determined in the left kidney.

**Results:** Two weeks after UUO there was a significant increase in TNF- $\alpha$  concentration and the number of renal apoptotic cells compared with sham group ( $p<0/001$ ). The administration of losartan, captopril and two doses of NS extract significantly decreased these parameters in the obstructed kidney ( $p<0/001$ ).

**Conclusions:** The current study suggests that NS extract is able to improve the UUO-induced renal apoptosis and inflammation. These actions of NS extract on UUO model in rat are comparable with the well-known RAS inhibitors losartan and captopril.

**Keywords:** Unilateral Ureteral Obstruction, Renin-Angiotensin System, Losartan, Captopril, *Nigella sativa*



## چگونه بخش ملاحظات اخلاقی پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی را بنویسیم؟ معرفی راهنمای ایران

مینا مبشر<sup>۱\*</sup>

۱- استادیار اخلاق پزشکی (MD, MPH, PhD)، دانشکده طب ایرانی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

مینا مبشر: m.mobasher@kmu.ac.ir

### چکیده

هدف: امروزه استفاده از حیوانات در تحقیقات علوم پزشکی جایگاه ویژه‌ای دارد. با توجه به پیشرفت علم در مورد روش‌های تحقیقاتی، رعایت ضوابط و استانداردهای ارائه شده برای کار با حیوانات آزمایشگاهی ضروری به نظر می‌رسد. از سال ۸۴ اولین دستورالعمل اخلاقی پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی، در کشور ما به تصویب رسید و در سال‌های ۸۸ و ۹۹ بازنگری شد. در این پژوهش، دستورالعمل ملی استفاده از حیوانات آزمایشگاهی برای تشویق محققان جهت نوشتن بخش ملاحظات اخلاقی استاندارد مورد بررسی قرار گرفته است.

روش جستجو: این مطالعه با جستجوی متون و راهنماهای معتبر اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در کشورهایی مانند انگلیس، کانادا و استرالیا، از پایگاه‌های معتبر ISI، Web of Sciences و Scopus و بررسی راهنمای اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب کشوری انجام شده است. این راهنماها به‌طور کامل بررسی و با دستورالعمل ملی ایران مقایسه شدند. یافته‌ها: در همه راهنماهای اخلاقی پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی اصول به‌کارگیری، نگهداری و خاتمه اخلاقی و علمی استفاده از حیوانات در پژوهش مورد تأکید قرار گرفته است. آخرین بازنگری راهنمای مصوب اخلاقی پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی در کشور ما دارای دو فصل و ۶ پیوست است. برای تدوین بخش ملاحظات اخلاقی طرح‌نامه‌های مربوط با مراجعه به پیوست اول باید شدت مداخلات در روش کار تعیین شده و لذا وظایف پژوهش‌گران و مراقبین حیوانات مشخص می‌شود. علاوه بر این، خطرات مداخلات بر حیوانات و عوارض آن، نحوه پیش‌گیری و کاهش آن‌ها و نحوه پایان یافتن استفاده از حیوانات باید ذکر شود. در این خصوص استفاده از شیوه‌های استاندارد بیهوشی حیوانات با استناد به این راهنما لازم است. نتیجه‌گیری: راهنمای مصوب کشوری مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی می‌تواند جهت تدوین بخش ملاحظات اخلاقی طرح‌نامه‌های مربوط مورد بهره‌برداری پژوهش‌گران قرار گیرد. لذا توجه به شیوه استفاده از این راهنما حائز اهمیت است.

واژه‌های کلیدی: حیوانات آزمایشگاهی، ملاحظات اخلاقی، پروپوزال پژوهشی



# How do we write the ethical considerations section of a research proposal in laboratory animal research? Presenting the Animal Ethics Research Guideline in Iran

Mina Mobasher<sup>1\*</sup>

*1- Medical Ethics Assistant Professor (MD, MPH, PhD), Department of Medical Ethics and History of Medicine, School of Persian Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran*

Mina Mobasher: m.mobasher@kmu.ac.ir

**Introduction:** Using animals in a laboratory has a special place in conducting research in medical sciences. In this regard, observing animals' rights and sticking to guidelines and standard procedures for dealing with animals is an essential part of this practice. Ethical guidelines for experiments done on animals were first introduced in 2005 and subsequently revised and renovated in 2009 and 2020. In this study, the Iranian national guidelines of using animals in a lab setting are investigated to encourage in prospective researchers to write a standard ethical considerations section in their research proposals.

**Search Method:** In this study, we have acquired credible guidelines for using animals in labs from countries such as Canada, Australia, and England by utilizing search engines such as Web of Science, Scopus, and PubMed. These guidelines were thoroughly investigated and compared with the Iranian national guidelines.

**Results:** In all guidelines investigated, the ethical and scientific principles of use, care, and the ethical and scientific end of laboratory animal use in medical research were emphasized. The final version of animal Iranian guidelines includes two parts and six appendices. To codify the ethical consideration section of a research proposal, researchers must refer to the first appendix of the guidelines and determine the severity of interventions on animals in their research, and in this way the duties of researchers and the animal keepers were distinguished. Furthermore, the researcher should explain the risks and adverse effects of the intervention on animals, how to prevent or reduce them, and the method for euthanasia of laboratory animals. The researchers must choose the anesthesia method of animals according to the guidelines.

**Conclusion:** The ethical guidelines of animal research in Iran is should be used for writing the ethical consideration section of a research proposal. Thus, instructions on how to use these guidelines are of utmost importance.

**Keywords:** Laboratory animals, ethical principles, research proposal



## عود مجدد دیابت نوزادی در یک نوزاد درمان شده با گلی بنکلامید: گزارش موردی

راضیه امیرپاک<sup>۱</sup>، پریسا تاجدینی<sup>۲\*</sup>، پرستو رستمی<sup>۳</sup>، مجید اسلامی<sup>۴</sup>

۱- کارورز علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- مرکز تحقیقات سلامت و بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- مرکز تحقیقات رشد و تکامل، مرکز پزشکی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

پریسا تاجدینی: ptajdini@gmail.com

### چکیده

هدف: جهش‌های هتروزایگوت فعال کننده در ژن کدکننده زیرواحد کانال پتاسیمی حساس به آدنوزین تری فسفات Kir6.2 (KCNJ11) از شایع‌ترین علل بروز انواع دائمی و موقت دیابت نوزادی می‌باشد. استفاده از ترکیبات خوراکی سولفونیل‌اوره مانند گلی بنکلامید ضمن کم خطر بودن، کنترل متابولیک مناسبی را فراهم می‌نماید و دارای اثرات محافظتی بر سیستم عصبی می‌باشد. در این مطالعه، ما یک مورد دیابت نوزادی ناشی از جهش در ژن KCNJ11 که دچار عود مجدد زودهنگام شده است را گزارش نموده‌ایم.

معرفی مورد: بیمار یک نوزاد دختر ۳۲ روزه که مبتلا به دیابت نوزادی بوده و با کتواسیدوز دیابتی به بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) شهر سمنان ارجاع داده شده بود. نوزاد از طریق سزارین به دنیا آمده و سابقه خانوادگی اختلالات متابولیک نداشت. سپسیس، کم‌آبی، بی‌حالی، هیپرگلیسمی (گلوکز پلاسما ۶۵۱ mg/dl) و کبد چرب درجه ۲ نیز تشخیص داده شد. تست توالی اگزوم کامل یک جهش هتروزایگوت را در ژن KCNJ11 شناسایی کرد که منجر به تغییر اسید آمینه (R201H) شده بود. نوزاد با موفقیت از انسولین به درمان با سولفونیل‌اوره با رشد حرکتی و ذهنی مناسب منتقل شد. نیاز به مصرف گلی بنکلامید به تدریج کاهش یافت و در ۶ ماهگی وی قطع شد. هم‌اکنون نوزاد در سن یک‌سالگی، دچار عود مجدد دیابت نوزادی شده است. نتیجه‌گیری: اگرچه جهش R201H در ژن KCNJ11 شایع‌ترین نقص ژنتیکی مرتبط با بروز نوع دائمی دیابت نوزادی مرتبط با KCNJ11 است، این نکته قابل ذکر است که جهش‌های فعال کننده متوسط در این ژن ممکن است منجر به عود مجدد دیابت نوزادی گردد. درمان زودهنگام گلی بنکلامید پس از تولد نیز در بیماران مبتلا به دیابت نوزادی با جهش در ژن KCNJ11 قابل قبول، مؤثر و ایمن است و دارای اثر محافظتی بالقوه بر عملکرد سیستم عصبی است.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوزادی، هیپرگلیسمی، گلی بنکلامید، ژن KCNJ11



## Relapse of neonatal diabetes mellitus in a Glibenclamide-treated Neonate: A case study

Razie Amirpak<sup>1</sup>, Parisa Tajdini<sup>2\*</sup>, Parastoo Rostami<sup>3</sup>, Majid Eslami<sup>4</sup>

1- Medical intern of Medical Sciences Semnan University Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Pediatric Health and Diseases Research Center, Semnan University Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Growth and Development Research Center, Children Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Cancer Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Parisa Tajdini: ptajdini@gmail.com

**Introduction:** The heterozygous activating mutations in the gene encoding for the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 (KCNJ11) are common cause of permanent and transient types of neonatal diabetes mellitus (NDM). Oral sulfonylurea therapy such as Glibenclamide is safe, provides good metabolic control, and has a potential protective effect on neurological function. Here, we report a case of NDM caused by a homozygous KCNJ11 mutation with early relapse.

**Case presentation:** A 32-day-old girl was admitted to the Amir-Al-Momenin Hospital, Semnan, Iran, due to the diabetic ketoacidosis (DKA). The neonate was born through cesarean section, with no family history of metabolic disorders. Sepsis, dehydration, lethargy, hyperglycemia (plasma glucose 651 mg/dL), and grade 2 fatty liver were also found. The Whole Exome Sequencing (WES) test identified a heterozygous mutation in the KCNJ11 gene which leads to the amino acid change (R201H). She further was successfully transferred from insulin to sulfonylurea therapy with normal motor and mental development. Glibenclamide requirement gradually decreased and was discontinued at 6 months after birth. At the age of 1 year, this child now has a subsequent relapse of NDM.

**Conclusion:** Although the R201H mutation of KCNJ11 is the most frequent genetic defect associated with induction of KCNJ11-related permanent NDM, it should be noted that the moderately activating mutations in KCNJ11 may lead to the relapsing NDM. Early postnatal glibenclamide treatment of neonates with NDM is acceptable, effective, safe, and has a potential protective effect on neurological function.

**Keywords:** Neonatal diabetes mellitus, Hyperglycemia, Glibenclamide, KCNJ11 gene



## فارماکوژنتیک داروهای آنتی‌هیستامین H1 در بیماران ایرانی مبتلا به کهیر مزمن ایدیوپاتیک

ابراهیم محمدی<sup>۱\*</sup> (PhD)، رسول نصیری کالمرزی<sup>۲</sup> (MD)، صدیق رستمیان<sup>۳</sup> (MD)، فخرالدین کریم‌پور<sup>۳</sup> (MD)، ترانه رستمی جلیلیان<sup>۳</sup> (MD)، رامین لطفی<sup>۲</sup> (MSc)، فاطمه زمانی<sup>۴</sup> (MSc)، عباس آقایی<sup>۵</sup> (PhD)

۱- مرکز تحقیقات بهداشت محیط، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران  
۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های ریه و آلرژی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران  
۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران  
۴- مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران  
۵- مرکز تحقیقات سرطان و ایمونولوژی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

ابراهیم محمدی: emohammadi.sbums@gmail.com

### چکیده

هدف: پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که تغییرات ژنتیکی در ژن‌های متابولیسم هیستامین ممکن است بر شدت بیماری‌هایی آلرژیک تأثیر بگذارد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های عملکردی ژنتیکی مرتبط با فارماکوژنتیک (دی‌آمین اکسیداز، ABP1 rs1049793، C47T، و هیستامین-N متیل ترانسفراز، HNMT rs11558538، C314T) و فارماکودینامیک آنتی‌هیستامین (گیرنده هیستامین H4، HRH4 rs11662595، A617G، و C413T) در بیماران ایرانی مبتلا به کهیر مزمن ایدیوپاتیک بود.

مواد و روش‌ها: ۱۲۶ بیمار مبتلا به کهیر مزمن با تشخیص تأییدشده در این مطالعه شرکت کردند. DNA از خون محیطی استخراج شد و ژنوتایپینگ ژن‌های ABP1، HNMT و HRH4 با استفاده از یک روش جدید PCR-RFLP تعیین شد. شدت بیماری کهیر (UAS) در هفته اول و دوازدهم پس از درمان و عوارض داروهای آنتی‌هیستامین توسط پزشک در کلینیک تعیین شد. سطوح سرمی IgE و دی‌دایمر با روش ELISA اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: فراوانی پلی‌مورفیسم‌های rs11558538، rs1049793، rs11662595 و 11685084 در بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه به ترتیب ۵۵/۵، ۲۶/۲، ۱۷/۷ و ۱۶/۱ درصد محاسبه شد. بر اساس پیگیری در طول ۱۲ هفته درمان، پاسخ به داروهای آنتی‌هیستامین (بر اساس UAS) در ژنوتیپ‌های هتروزیگوتیک ژن‌های HNMT و ABP1 نسبت به حاملان طبیعی این ژن‌ها به‌طور قابل توجهی کمتر بود. هم‌چنین، بیماران با آلل‌های واریانت از هر سه ژن، سطوح سرمی بالاتری از دی‌دایمر را نسبت به بیماران با آلل‌های طبیعی داشتند. از نظر آماری، عوارض جانبی بیشتری برای بیماران با واریانت‌های ژن‌های ABP1 و HNMT و نه واریانت‌های ژن HRH4 ثبت گردید. هیچ تفاوت معنی‌دار آماری در سطوح سرمی IgE بین بیماران گروه‌های مختلف مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: ما برای اولین بار نشان دادیم که تغییرات ژنتیکی در ژن‌های مرتبط با هیستامین با پاسخ به داروهای آنتی‌هیستامین در کهیر مزمن مرتبط است. نتایج مطالعه ما می‌تواند به‌منظور بهبود درمان با داروهای آنتی‌هیستامینی و شخصی‌سازی درمان در بیماران مبتلا به کهیر مزمن مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: کهیر مزمن ایدیوپاتیک (CIU)، دی‌آمین اکسیداز (ABP1)، هیستامین-N متیل ترانسفراز (HNMT)، گیرنده هیستامین H4 (HRH4)، شدت بیماری کهیر (UAS)



# Pharmacogenetics of H1 antihistamines in Iranian patients with chronic Idiopathic urticaria

Ebrahim Mohammadi<sup>1,2\*</sup> (PhD), Rasoul Nasiri Kalmarzi<sup>2</sup> (MD), Sedigh Rostamian<sup>3</sup> (MD), Fakhredin Karimpour<sup>3</sup> (MD), Taraneh Rostami Jalilian<sup>3</sup> (MD), Ramin Lotfi<sup>2</sup> (MSc), Fatemeh Zamani<sup>4</sup> (MSc), Abbas Aghaei<sup>5</sup> (PhD)

1- Environmental Health Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran  
2- Lung Diseases and Allergy Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

3- Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

4- Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

5- Cancer and Immunology Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Ebrahim Mohammadi: emohammadi.sbums@gmail.com

**Introduction:** Previous studies have suggested that variations in histamine-related genes may affect the severity of allergic diseases. The aim of the present study is to investigate the possible association between functional polymorphisms of antihistamine pharmacokinetics-related genes (diamine oxidase, ABP1 rs1049793, C47T, and histamine N-methyltransferase, HNMT rs11558538, C314T) and pharmacodynamics-related genes (histamine receptor H4, HRH4 rs11662595, A617G, and 11685084, C413T) in Iranian patients with chronic idiopathic urticaria (CIU).

**Methods and Materials:** One hundred and twenty-six patients with confirmed CIU were recruited for this study. DNA was extracted from peripheral blood and genotyping of ABP1, HNMT, and HRH4 genes was determined by a new PCR-RFLP method. The urticaria activity score (UAS) in the 1<sup>st</sup> and 12<sup>th</sup> weeks after treatment and the side effects of antihistamine drugs were determined by a clinician in clinic. IgE and D-dimer serum levels were measured by ELISA method.

**Results:** The frequencies of rs11558538, rs1049793, rs11662595, and 11685084 polymorphisms in patients participating in the study were calculated as 55.5%, 26.2%, 17.7%, and 16.1%, respectively. According to the follow-up during 12 weeks, responses to antihistamines (based on UAS) were significantly lower in the heterozygous genotypes of the HNMT and ABP1 genes compared to wild-type harbors of these genes. Furthermore, patients who had the variant alleles of all three genes showed higher serum levels of D-dimer compared to the patients with wild-type alleles. More side effects were statistically recorded for patients with ABP1 and HNMT but not for HRH4 variants. No statistical differences in serum IgE levels were detected among different patient groups.

**Conclusions:** We show for the first time that genetic variations in histamine-related genes are associated with responses to H1 antihistamine drugs in chronic urticaria. The results of our study may be applied to improving antihistamine treatment and personalizing therapy in patients with chronic urticaria.

**Keywords:** Chronic spontaneous urticaria (CSU), H1 antihistamines, Diamine oxidase (ABP1), histamine N-methyltransferase (HNMT), Histamine receptor H4 (HRH4), Urticaria activity score (UAS)





## اسید فولیک به عنوان یک مکمل از رفتارهای اضطرابی/افسردگی ناشی از ترک نیکوتین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نوجوان از طریق بهبود تعادل اکسیدانی/آنتی‌اکسیدانی، پاسخ التهابی/ضدالتهابی، همراه با بهبود BDNF و متابولیسم سروتونین جلوگیری می‌کند

کیارش ثابت<sup>۱</sup>، فریماه بهشتی<sup>۲،۳\*</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

کیارش ثابت: kiasa.80o3@gmail.com

### چکیده

هدف: هدف از این پژوهش بررسی اثربخشی اسید فولیک (FA) بر ترک مصرف نیکوتین (Nic) در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نوجوان بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نوجوان به دو گروه: (۱) وسیله نقلیه و (۲) نیکو (۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) تقسیم شدند و درمان از سن ۲۱ تا ۴۲ روزگی شروع شد، سپس آزمایش را بدون درمان ادامه دادند و به جز یکی از آن‌ها به رژیم غذایی عادی بازگشتند. آن‌هایی که نیکوتین دریافت کردند به چهار گروه تقسیم شدند که در آن‌ها با دوزهای مختلف FA (۵، ۱۰، ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و بوپروپیون (Bup) با گواژ خوراکی تحت درمان قرار گرفتند و گروه نهایی شامل موش‌های سالمی بود که تنها دریافت‌کننده FA (۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) از سن ۴۲ روزگی به مدت سه هفته بودند که در طی آن قطع مصرف رخ داد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مواجهه نوجوانان با نیکوتین باعث تشدید شاخص‌های رفتاری مشابه اضطراب و افسردگی می‌شود. ما نشان دادیم که FA اثرات ترک Nic بر اضطراب و افسردگی را به اندازه Bup کاهش می‌دهد. حیوانات تحت درمان با FA به طور هم‌زمان تعادل بین واسطه‌های اکسیدان و آنتی‌اکسیدان را علاوه بر افزایش و کاهش سروتونین و مونوآمین اکسیداز در بافت قشر مغز نشان دادند. TNF- $\alpha$  به عنوان یک عامل التهابی کاهش و IL-10 به عنوان یک پارامتر ضدالتهابی افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: یافته‌های حاضر اثربخشی آنتی‌اکسیدان‌ها را در کاهش پیامدهای منفی ترک نیکوتین و به دنبال آن مصرف مزمن آن تأیید کرد. مطالعه حاضر نشان داد که FA به عنوان یک مکمل شناخته شده دارای پتانسیل قوی برای کاهش اثرات منفی ناشی از Nic است. با این حال، تحقیقات بیشتر مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: نیکوتین، افسردگی و اضطراب، اسید فولیک، ترک، بوپروپیون



# Folic acid as a supplement prevents anxiety/depressive-like behavior induced by nicotine withdrawal in adolescent male rats through improved oxidant/antioxidant imbalance, and inflammatory/anti-inflammatory response, along with improvement of BDNF and metabolism of serotonin

Kiarash Sabet<sup>1</sup>, Farimah Beheshti<sup>2,3\*</sup>

1- Student Research Committee, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

2- Neuroscience Research Center, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

3- Departments of Physiology, School of Paramedical Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

Kiarash Sabet: kiasa.80o3@gmail.com

**Introduction:** The aim of the present research was to assess the efficacy of folic acid (FA) on withdrawal following nicotine (Nic) administration in adolescent male rats.

**Methods and Material:** Adolescent male rats were divided into 1) vehicle and 2) Nico (2 mg/kg) and the treatment was started from 21 to 42 days of age, then they continued the experiment without treatment and returned to the regular diet, except one of those received Nico were divided into four groups in which treated with different doses of FA (5, 10, and 15mg/kg) and bupropion (Bup) by oral gavage and the final group including normal rats was considered to receive only FA (15 mg/kg) from 42 days of ages for three weeks during which withdrawal occurred.

**Results:** Results showed that adolescent nicotine exposure exacerbates the behavioral indices of anxiety and depression-like behaviors. We showed that FA reduces the effects of Nic withdrawal on anxiety and depression as much as Bup. The animals treated with FA simultaneously demonstrated a balance between oxidant and antioxidant mediators in addition to the increase and decrease of serotonin and monoamine oxidase in cortical tissue. TNF- $\alpha$  as an inflammatory agent decreased and IL-10 as an anti-inflammatory parameter was increased.

**Conclusion:** The present findings confirmed the efficacy of antioxidants in alleviating the negative consequences of withdrawal of Nic followed by chronic usage of that. The present study demonstrated FA as a well-known supplement has a strong potential to decrease the negative effects induced by Nic. However, further investigation is required to be more elucidated.

**Keywords:** Nicotine, Depressive and anxiety, Folic acid, Withdrawal, Bupropion



## مکانیسم‌های محافظت عصبی استاتین‌ها در آسیب‌های ایسکمی - خون‌رسانی مجدد مغزی

نرگس معرفتی (دکتری تخصصی)<sup>۱</sup>، محمدتقی محمدی (دکتری تخصصی)<sup>۱</sup>  
۱- گروه فیزیولوژی و فیزیکی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

نرگس معرفتی: narges.marefati206@gmail.com

### چکیده

هدف: استاتین‌ها، گروهی از مهارکننده‌های ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلووتاریل کوآنزیم A ردوکتاز (HMG-CoA)، به دلیل مفید بودن در کاهش قابل توجه در کلسترول پلاسما و کلسترول LDL و کاهش عوارض، معمولاً در کلینیک مورد استفاده قرار می‌گیرند. مطالعات قبلی برخی از اثرات پلیوتروپیک کاهش‌دهنده لیپید مستقل از استاتین‌ها مانند ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدان را تأیید کرده‌اند. بر این اساس، ما تصمیم گرفتیم تا اثرات محافظتی عصبی روزوواستاتین را در برابر آسیب‌های مغزی ناشی از ایسکمی خون‌رسانی مجدد (IR) در مدل تجربی انسداد شریان مغزی میانی (MCAO) مورد سنجش قرار دهیم. مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به سه گروه تقسیم شدند. شم، گروه‌های کنترل ایسکمی و تحت‌درمان با روزوواستاتین. ایسکمی ریپرفیوژن مجدد مغز القاء شد. موش‌ها بلافاصله پس از پایان MCAO، روزوواستاتین را با دوز ۴ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. حجم انفارکتوس و تورم مغز به‌عنوان شاخص ادم و همچنین نشان‌گرهای استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: انفارکتوس مغزی ناشی از MCAO در گروه کنترل ایسکمی همراه با تورم مغزی بود. تجویز روزوواستاتین در موش‌های ایسکمی تحت‌درمان به‌طور قابل توجهی انفارکتوس مغزی و تورم مغز را کاهش داد. همچنین، روزوواستاتین به‌طور قابل توجهی میزان آسیب اکسیداتیو را از طریق کاهش سطوح مالون دی‌آلدئید (MDA) و متابولیت‌های اکسید نیتریک (NOx) بهبود بخشید. از سوی دیگر با افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، آنزیم‌های کاتالاز و افزایش غلظت گلووتاتیون احیا شده (GSH) منجر به تقویت سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی شد. نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که روزوواستاتین به‌عنوان یک عامل محافظت‌کننده عصبی قوی، با تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی در مدل تجربی سکته مغزی ایسکمی، به‌طور مؤثری آسیب‌های مغزی ناشی از خون‌رسانی مجدد و ادم مغزی را مستقل از اثرات کاهش کلسترول، کاهش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: روزوواستاتین، ایسکمی-ریپرفیوژن، حجم انفارکتوس، استرس اکسیداتیو



# Neuroprotective mechanisms of statins in cerebral ischemia-reperfusion injury

Narges Marefati (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Mohammad Taghi Mohammadi (Ph.D)<sup>1</sup>

*1- Department of Physiology and Medical Physics, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Narges Marefat: narges.marefati206@gmail.com

**Introduction:** Statins, a group of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, are commonly used in clinics because of their usefulness in producing significant drops in plasma cholesterol and LDL cholesterol and in falling morbidity and mortality from cardiovascular disease. Previous studies have confirmed some pleiotropic actions of statins independent lipid-lowering effects such as anti-inflammation and anti-oxidant. Accordingly, we decided to assay the neuroprotective effects of rosuvastatin against cerebral ischemia-reperfusion (IR)-induced brain injuries in the experimental model of middle cerebral artery occlusion (MCAO).

**Methods and Material:** Male Wistar rats were divided into three groups; sham, control ischemic, and treated ischemic groups with rosuvastatin. Brain ischemia/reperfusion was induced by 90 MCAO followed by 24-hour reperfusion. Rats received rosuvastatin intraperitoneally at a dose of 4 mg/kg immediately after termination of MCAO. Infarct volume and brain swelling, as an index of edema, as well as oxidative stress markers were assessed.

**Results:** MCAO-induced brain infarction in the control ischemic group accompanied by brain swelling. Administration of rosuvastatin in the treated ischemic rats significantly reduced brain infarction and brain swelling. Also, rosuvastatin considerably improved the extent of oxidative damage, through the reduction of malondialdehyde (MDA) and nitric oxide metabolites (NOx) levels. On the other hand, it led to the strengthening of the antioxidant defense system by increasing the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase enzymes and increasing the concentration of reduced glutathione (GSH).

**Conclusions:** The findings of the present study indicated that rosuvastatin, as a potent neuroprotective agent, effectively reduce reperfusion-induced brain injuries and brain edema independently of cholesterol-lowering effects by strengthening the antioxidant system in the experimental model of ischemic stroke.

**Keywords:** Rosuvastatin, Ischemia-reperfusion, Infarct volume, Oxidative stress



## دست کاری میکروبیوتای روده در مدل‌های حیوانی بدون میکروب و تحت درمان با آنتی‌بیوتیک در تحقیقات با اهداف درمانی: مزایا و معایب

فاطمه عقیقی<sup>۱</sup>، محمود سلامی<sup>۲</sup>، سید علیرضا طلایی<sup>۳</sup>

۱- دانشجوی دکتری تخصصی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، جمهوری اسلامی ایران

۲- استاد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، جمهوری اسلامی ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، جمهوری اسلامی ایران

فاطمه عقیقی: aghighi-f@kaums.ac.ir

### چکیده

هدف: میکروبیوتای روده، به‌عنوان یک عضو فراموش شده، به جامعه میکروبی‌ای اطلاق می‌شود که در دستگاه گوارش قرار دارد و نقش مهمی در انواع فعالیت‌های فیزیولوژیکی بدن دارد. میکروبیوتای روده از طریق مسیرهای عصبی، متابولیک، ایمنی و غدد درون‌ریز بر اهداف خود تأثیر می‌گذارد. میکروبیوتای روده یک سیستم پویا است که عوامل برون‌زا و درون‌زا بر تراکم و ترکیب آن تأثیر منفی یا مثبت دارند. حیوانات آزمایشگاهی به‌عنوان سیستم‌های مدل برای تحقیقات پیش‌بالینی شناخته می‌شوند، اما هر مدل محدودیت‌های خاص خود را دارد. از زمان تولید اولین حیوانات فاقد میکروبیوتا در اواسط قرن بیستم تا همین اواخر، روش‌های مختلفی برای تولید این مدل‌های تحقیقاتی در حیوانات مختلف توسعه یافته است. از نظر روش‌شناسی، دو مدل اصلی تاکنون برای بررسی اثرات میکروبیوتا بر فیزیولوژی و بیماری در حیوانات استفاده شده‌اند: مدل‌های بدون میکروب (GF) و دیس‌بیوز روده‌ای ناشی از آنتی‌بیوتیک. هر دو روش دارای نقاط قوت و ضعف هستند. با این حال، رویکردهای پیشرفته اخیر درک این تعاملات پیچیده را ساده کرده است. در بسیاری از زمینه‌های تحقیقات تعامل میکروب میزبان، مدل‌های حیوانی GF به‌عنوان مدل‌های تجربی مناسب شناخته می‌شوند. استفاده از حیوانات GF ارزیابی مستقیم نقش میکروبیوتا را در تمام ویژگی‌های فیزیولوژی ممکن می‌سازد. مدل‌های حیوانی، عمدتاً موش‌ها، مدل بیولوژیکی را برای مطالعه نتایج فقدان میکروب‌ها یا تأیید اثرات کلونیزاسیون با گونه‌های میکروبی خاص و شناخته شده ارائه می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: تحت درمان با آنتی‌بیوتیک، مدل حیوانی، مدل حیوانی بدون میکروب، میکروبیوتای روده



# Manipulating gut microbiota in germ-free and antibiotic-treated animal models in research with therapeutic goals: advantages and disadvantages

Fatemeh Aghighi<sup>1\*</sup>, Mahmoud Salami<sup>2</sup>, Sayyed Alireza Talaei<sup>3</sup>

1- Ph.D. Student, Physiology Research Center, Institute for basic sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

2- Professor, Physiology Research Center, Institute for basic sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

3- Assistant Professor, Physiology Research Center, Institute for basic sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

Fatemeh Aghighi: aghighi-f@kaums.ac.ir

**Introduction:** The gut microbiota (GM), as a forgotten organ", refers to a microbial community that resides in the gastrointestinal tract and plays a critical role in a variety of physiological activities in different body organs. The GM affects its targets through neurological, metabolic, immune, and endocrine pathways. The GM is a dynamic system in which exogenous and endogenous factors have a negative or positive effect on its density and composition. Laboratory animals are known as the only model systems for preclinical research, however, each model has its own limitations. Since the establishment of the first animals in the mid-twentieth century, until recently, various methods have been developed to produce these research models in different animals. Methodologically, two main models have been used so far to explore the effects of microbiota on physiology and disease in animals. Germ-free (GF) models and antibiotic-induced intestinal dysbiosis. Both methods have strengths and weaknesses. However, recent advanced approaches have also simplified the current understanding of these complex interactions. In many fields of host-microbe interaction research, GF animal models are known as appropriate experimental subjects. The use of GF animals enables the direct assessment of the role of the microbiota in all features of physiology. The animal, mainly mice, models present a biological model system to either study outcomes of the absence of microbes or to verify the effects of colonization with specific and known microbial species.

**Keywords:** Antibiotic-treated, animal model, Germ-free animal model, Gut microbiota



## درد دندانی دهانی صورتی، افزایش سن، اختلالات شناختی و سیگنالینگ نوروپتیدها

دکتر سعید اسماعیلی ماهانی\*

۱- بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

دکتر سعید اسماعیلی ماهانی: semahani@uk.ac.ir

### چکیده

هدف: درد دندان یکی از مشکلات کلینیکی مهم در سالمندان بوده و کنترل و درمان آن یکی از چالش‌های سیستم‌های درمانی می‌باشد. به هر صورت تغییرات وابسته به سن در درک درد و اختلالات شناختی ناشی از افزایش سن و ناشی از درد و مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مربوط به آن‌ها هنوز به روشنی شناخته نشده‌اند. علاوه بر این نوروپتیدهایی هم‌چون اپلین اورکسین و گیرنده‌های آن‌ها در سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شوند، و دارای خواص ضد دردی و عملکردهای شناختی می‌باشند. مواد و روش‌ها: با تکیه بر مدل درد پالپ دندان و بررسی‌های رفتاری و مولکولی، اثر افزایش سن بر رفتارهای درد و اختلال حافظه و یادگیری ناشی از آن در حیوانات جوان و پیر مورد بررسی قرار گرفت. از آن جایی که نوروپتیدهای ضد درد نقش مهمی نیز در نوروبیولوژی سالمندان و درد دارند لذا سیگنالینگ آن‌ها در مسیر عصب سه قلو مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: آزمایشات کلی ما نشان داد که در حیوانات مسن نحوه درک متفاوت می‌باشد. نوروپتیدهایی هم‌چون اپلین و اورکسین که قادرند به طور قابل ملاحظه درد و اختلال شناختی ناشی از آن را در حیوانات جوان مهار نمایند؛ دارای عملکرد کم یا بدون عملکرد در حیوانات پیر هستند. از طرفی افزایش بیان سیتوکاین‌های التهابی ناشی از درد توسط نوروپتیدها به صورت وابسته به سن کنترل می‌شود. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که سیستم‌های اورکسینرژیک و اپلینرژیک در آینده درمان دردهای دهانی صورتی کاربرد دارند به نحوی که فاکتور سن در چنین عملکردهایی می‌بایست در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: درد دندانی دهانی صورتی، شناخت، افزایش سن، نوروپتیدها، سیتوکین‌ها، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Orofacial dental pain, aging, cognitive impairment, and neuropeptide signaling

Saeed Esmaeili-Mahani (Ph.D)<sup>1\*</sup>

*1- Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran*

Saeed Esmaeili-Mahani: semahani@uk.ac.ir

**Introduction:** Orofacial dental pain is a main clinical problem in the elderly population and its assessment and treatment make special challenges for health care services. However, the age-induced alteration in dental pain perception and pain/age-induced cognitive deficit and their underlying molecular mechanism(s) have not yet been fully clarified. In addition, the neuropeptides apelin and orexin and their receptors are widely expressed in the central nervous system and have anti-nociceptive and procognitive effects.

**Methods and Materials:** With a focus on the pulpal pain model and behavioral molecular assessments, the effect of aging on nociceptive behaviors was evaluated. Pain-induced learning and memory deficits were also determined in young and aged animals. Since nociceptive neuropeptides have critical roles in the development of aging as well as pain perception, their signaling was analyzed in the trigeminal pathway during dental pain.

**Results:** Our experiments showed that aged animals have different patterns of pain. Neuropeptides apelin and orexin-A significantly reduced pain scores and inhibited nociception-induced learning and memory deficits in young rats ( $p < 0/001$ ). The results show less or no efficiency of neuropeptides to ameliorate pain perception in aged rats as compared to young rats. Dental pain-induced cytokine overexpression was also inhibited through an age-dependent manner with no effect in elder subjects.

**Conclusion:** It seems the orexinergic and apelinergic systems may provide a new therapeutic insight into future orofacial pain treatment and aging could be considered in such an approach.

**Keywords:** Orofacial dental pain, Cognition, Aging, Neuropeptides, Cytokines, Rats





## بررسی نقش متیلاسیون DNA در سرطان: نقش اپی ژنتیکی رژیم غذایی و سبک زندگی

محسن ملک نیا<sup>۱،۲</sup>، فرشته گلاب<sup>۲\*</sup>

۱- آزمایشگاه ژنتیک و بالینی نورژن، مرکز تحقیقات مولکولی، اهواز، ایران

۲- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

فرشته گلاب: fgolab520@gmail.com

### چکیده

هدف: تغییرات در متیلاسیون DNA نقش مهمی در توسعه و پیشرفت سرطان دارد. مواد غذایی و سبک زندگی می توانند بر الگوهای متیلاسیون DNA تأثیر بگذارند و در نتیجه خطر ایجاد سرطان را به دنبال داشته باشند. مطالعه موجود در این مورد است که چگونه رژیم غذایی و سبک زندگی بر متیلاسیون DNA تأثیر می گذارند و از طریق مکانیسم های اپی ژنتیک می توانند به سرطان زایی کمک کنند.

روش جستجو: جهت جستجو با استفاده از PubMed بررسی مطالعات مرتبط منتشر شده بین سال های ۲۰۰۵ و ۲۰۲۲ انجام شد که روابط بین رژیم غذایی/سبک زندگی و متیلاسیون DNA در سرطان را بررسی می کرد. مطالعاتی که اثرات اجزای رژیم غذایی (مانند ریزمغذی ها، فیتوکمیکال ها)، فعالیت بدنی، سیگار کشیدن و چاقی را بر روی تغییرات متیلاسیون DNA در مدل های سرطان حیوانی و انسانی بررسی می کردند. داده های مربوط به ارتباط رژیم غذایی و سبک زندگی با انواع سرطان و متیلاسیون DNA و مکانیسم های آن ها استخراج شد.

یافته ها: فاکتور رژیم غذایی و سبک زندگی از طریق تأثیر بر فعالیت DNA متیل ترانسفراز، در دسترس بودن دهنده متیل و ایجاد استرس اکسیداتیو بر الگوهای متیلاسیون DNA تأثیر می گذارند. تغییر متیلاسیون ژن های تنظیم کننده تکثیر سلولی، آپوپتوز و التهاب با توسعه و پیشرفت سرطان مرتبط بودند.

نتیجه گیری: مداخلات غذایی و سبک زندگی با هدف تعدیل متیلاسیون DNA دارای پتانسیل برای پیش گیری و درمان سرطان از طریق مکانیسم های اپی ژنتیکی است. تحقیقات بیشتری برای شناسایی اهداف عملی برای تغذیه و درمان های اپی ژنتیک مبتنی بر سبک زندگی مورد نیاز است.

واژه های کلیدی: متیلاسیون DNA، اپی ژنتیک، تغذیه، عوامل سبک زندگی، پیشرفت سرطان



# DNA methylation in cancer: epigenetic view of dietary and lifestyle factors

Mohsen Maleknia<sup>1,2</sup>, Fereshteh Golab<sup>\*2</sup>

1- Noorgene Genetic & Clinical Laboratory, Molecular Research Center, Ahvaz, Iran

2- Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Fereshteh Golab: fgolab520@gmail.com

**Introduction:** Alterations in DNA methylation play an important role in cancer development and progression. Dietary nutrients and lifestyle behaviors can influence DNA methylation patterns and thereby modulate cancer risk. To comprehensively review available evidence on how dietary and lifestyle factors impact DNA methylation and contribute to carcinogenesis through epigenetic mechanisms.

**Search Method:** A literature search was conducted using PubMed to identify relevant studies published between 2005 and 2022 that examined relationships between dietary/lifestyle factors and DNA methylation in cancer. Studies investigating the effects of dietary components (e.g., micronutrients, phytochemicals), physical activity, smoking, and obesity on global and gene-specific DNA methylation changes in animal and human cancer models were included. Data on specific dietary/lifestyle exposures, cancer types, DNA methylation targets and underlying mechanisms were extracted.

**Results:** Multiple dietary and lifestyle factors were found to influence DNA methylation patterns through effects on DNA methyltransferase activity, methyl donor availability and generation of oxidative stress. Altered methylation of specific genes regulating cell proliferation, apoptosis and inflammation were linked to cancer development and progression.

**Conclusion:** Dietary and lifestyle interventions aimed at modulating DNA methylation have potential for both cancer prevention and treatment through epigenetic mechanisms. Further research is needed to identify actionable targets for nutrition and lifestyle-based epigenetic therapies.

**Keywords:** DNA methylation, Epigenetics, Nutrition, Lifestyle factors, Cancer progression



## اثر آویشن شیرازی بر علائم تنفسی، سایتوکین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماری انسدادی مزمن ریه

وحیده قرآنی\*<sup>۱،۲</sup> (Ph.D)، محمدحسین بسکابادی<sup>۲،۳</sup> (MD, Ph.D)

۱- واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا (ع)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- مرکز تحقیقات کاربردی زیست پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

وحیده قرآنی: ghoranisv@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: آویشن شیرازی (*Z. multiflora*) از دیرباز در طب سنتی برای تسکین سرفه و اختلالات تنفسی مورد استفاده بوده است. مطالعات مختلف نیز اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی این گیاه را گزارش کرده‌اند. در مطالعه حاضر، اثرات عصاره آویشن شیرازی بر علائم تنفسی، سایتوکین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: ۴۱ بیمار COPD به سه گروه شامل دارونما (P) و دو گروه تحت درمان با ۳ و ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز عصاره آویشن (Z6 و Z3) به مدت دو ماه تقسیم شدند. علائم تنفسی شامل سرفه، تولید خلط، مقیاس تنگی نفس (mMRC)، FVC و FEV1، پارامترهای استرس اکسیداتیو مانند MDA، SOD و CAT و هم‌چنین سطوح سرمی TNF- $\alpha$  و IL-8 قبل از درمان (مرحله 0)، یک ماه (مرحله I) و دو ماه (مرحله II) پس از درمان ارزیابی شد. یافته‌ها: سرفه و مقیاس تنگی نفس mMRC در هر دو گروه Z6 و Z3 و تولید خلط تنها در گروه Z6 به‌طور معنی‌داری پس از یک و دو ماه درمان در مقایسه با مقادیر پایه بهبود یافت. FVC و FEV1 طی دو ماه درمان با Z3 و Z6 به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. سطوح TNF- $\alpha$  و IL-8 پس از دو ماه درمان در مقایسه با مقادیر پایه در گروه‌های Z3 و Z6 به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. سطح MDA پس از درمان ۲ ماهه با Z6 نسبت به مرحله صفر کاهش یافت. فعالیت SOD و CAT در هر دو گروه Z3 و Z6 در مرحله II نسبت به مرحله 0 به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. نتیجه‌گیری: نتایج حاکی از تأثیر بالقوه درمانی این گیاه بر بیماران COPD است که می‌تواند به‌دلیل خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری انسدادی مزمن ریه، آویشن شیرازی، سایتوکین، علائم تنفسی، استرس اکسیداتیو



# The effect of *Zataria multiflora* on respiratory symptoms, inflammatory cytokines and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease

Vahideh Ghorani<sup>\*1,2</sup> (Ph.D), Mohammad Hossein Boskabady<sup>2,3</sup> (MD, Ph.D)

1- Clinical Research Development Unit, Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Applied Biomedical Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Vahideh Ghorani: ghoranisv@mums.ac.ir

**Introduction:** *Z. multiflora* has been long used in traditional medicine to relieve cough in common cold and respiratory tract disorders. Various studies are also reported antioxidant and anti-inflammatory effects of this plant. In the present study, the effects of *Z. multiflora* extract on respiratory symptoms, inflammatory cytokines and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients were evaluated.

**Methods and Materials:** Forty-one COPD patients were divided to three groups including placebo group (P) and groups treated with 3 and 6 mg/kg/day *Z. multiflora* extract (Z3 and Z6) for two months. Respiratory symptoms including cough, sputum production, modified medical research council (mMRC) dyspnea scale, forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1s (FEV1), oxidative stress parameters such as malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activities as well as TNF- $\alpha$  and IL-8 serum levels were assessed before treatment (step 0), one months (step I) and two months (step II) after treatment.

**Results:** The cough and mMRC dyspnea scale in both treated groups with *Z. multiflora* and sputum production only in the Z6-treated group were significantly improved after one and two months treatments compared to baseline values ( $p < 0.01$  to  $p < 0.001$ ). FVC and FEV1 were significantly increased during two months treatment with Z3 and Z6 ( $p < 0.05$  to  $p < 0.01$ ). IL-8 and TNF- $\alpha$  were significantly decreased after 2-month treatment compared to baseline values in Z3 and Z6 groups ( $p < 0.01$ ). MDA level was significantly decreased after 2-month treatment with Z6 compared with step 0 ( $p < 0.05$ ). SOD and CAT activities in both groups treated with the extract were significantly increased in step II compared with step 0 ( $p < 0.05$  to  $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** The results suggest the potential therapeutic effect for this plant on COPD patients which could be due to anti-inflammatory and antioxidant properties.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease, *Zataria multiflora*, Cytokines, Respiratory symptoms, Oxidative stress



## اثر آتورواستاتین بر تغییرات کمی اووسیت در فولیکول‌های تخمدان موش‌های بزرگ آزمایشگاهی با نارسایی اولیه تخمدان (POI) القاء شده توسط سیکلوفسفامید: یک مطالعه استریولوژیکی

پارمیس نطفی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، سید محمد علی شریعت‌زاده<sup>۲</sup> (Ph.D)، ملک سلیمانی مهرنجانی<sup>۲</sup> (Ph.D)

۱- دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۲- استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران

پارمیس نطفی: pn\_biology@yahoo.com

### چکیده

هدف: نارسایی زودرس تخمدان (POI) با کاهش ذخیره فولیکولی و توقف عملکرد تخمدان قبل از ۴۰ سالگی مشخص می‌شود. عوامل متعددی از جمله: بیماری‌های ژنتیکی، خودایمنی، رادیوتراپی، شیمی‌درمانی و... از دلایل POI می‌باشند. داروی شیمی‌درمانی سیکلوفسفامید (CTX) از طریق ایجاد گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) باعث استرس اکسیداتیو می‌شود. استرس اکسیداتیو سبب فیبروز بافت تخمدان، آسیب عروقی، اختلال در روند فولیکولوژنز و آسیب اووسیت‌ها می‌شود. آتورواستاتین علاوه بر کاهش سطح کلسترول سرم، اثر آنتی‌اکسیدانی نیز دارد. در این مطالعه اثر آنتی‌اکسیدانی آتورواستاتین بر تغییرات کمی اووسیت در فولیکول‌های مختلف تخمدان پس از القای POI با سیکلوفسفامید بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: ۲۴ رت ماده نژاد ویستار به‌طور تصادفی به ۴ گروه (n=۶) شامل؛ کنترل، POI (سیکلوفسفامید ۵۰mg/kg/b.w/IP در روز اول و ۸mg/kg/b.w/IP برای ۱۴ روز)، آتورواستاتین و POI+آتورواستاتین (هر دو گروه ۱۰ روز ۱۰mg/kg/b.w/IP دریافت کردند) تقسیم شدند. تخمدان‌ها خارج و فیکس شدند. تخمین ضخامت زونا پلوسیدا با استفاده از تکنیک Orthogonal intercept و تخمین حجم اووسیت و حجم هسته‌ی اووسیت در فولیکول‌های مختلف از روش نوکلئاتور استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS بررسی شد و معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری بین میانگین حجم اووسیت ( $P < 0.05$ ) در فولیکول‌های پره‌آنترال و آنترال در گروه POI نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. در گروه POI+آتورواستاتین افزایش معنی‌داری بین میانگین حجم اووسیت در فولیکول‌های پره‌آنترال و آنترال نسبت به گروه POI مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). بین میانگین ضخامت منطقه شفاف و حجم هسته اووسیت در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: آتورواستاتین به واسطه‌ی خواص آنتی‌اکسیدانی می‌تواند حجم اووسیت در فولیکول‌های پره‌آنترال و آنترال را بهبود بخشد.

واژه‌های کلیدی: نارسایی اولیه تخمدان، آتورواستاتین، سیکلوفسفامید، اووسیت



# The effect of Atorvastatin on the quantitative changes of oocytes of ovarian in rats with primary ovarian insufficiency (POI) induced by Cyclophosphamide: a stereological study

Parmis Notghi (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Seyed Mohammad Ali Shariatzadeh (Ph.D)<sup>2</sup>, Malek Soleimani Mehranjani (Ph.D)<sup>2</sup>

1- Ph.D student Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran

2- Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran

Parmis Notghi: pn\_biology@yahoo.com

**Introduction:** Premature ovarian insufficiency (POI) is characterized by the reduction of follicular reserve and cessation of ovarian function before the age of 40. Several factors, including; genetic diseases, autoimmunity, radiotherapy, chemotherapy, etc., are among the causes of POI. The chemotherapy drug Cyclophosphamide (CTX) causes oxidative stress through the creation of reactive oxygen species (ROS). Oxidative stress causes ovarian tissue fibrosis, vascular damage, folliculogenesis disorder and oocyte damage. In addition to reducing serum cholesterol, atorvastatin also has an antioxidant effect. In this study, the antioxidant effect of atorvastatin on oocyte quantitative changes in different ovarian follicles after induction of POI with Cyclophosphamide has been investigated.

**Methods and Materials:** 24 female Wistar rats were randomly divided into 4 groups (n=6), including; Control, POI (CTX 50 mg/ kg/b.w/IP on 1<sup>st</sup> and 8 mg/kg/b.w/ip for 14 days), Atorvastatin and POI + Atorvastatin (both groups for 10 days 10 mg/ kg/b.w/IP received). The ovaries were removed and fixed. Estimation of the thickness of the Zona pellucida using the orthogonal intercept technique and estimation of the volume of the oocyte and the volume of the nucleus of the oocyte in different follicles were used in the nucleator method. The data were analyzed using SPSS software, and  $p < 0/05$  was considered significant.

**Results:** A significant difference was observed between the average oocyte volume ( $P < 0/05$ ) in pre-antral, and antral follicles in the POI group compared to the Control group. In the POI+Atorvastatin group, a significant increase was observed between the average oocyte volume in the pre-antral, and antral compared to the POI group ( $P < 0/05$ ). There was no significant difference between the average thickness of the Zona pellucida and oocyte nucleus volume among the studied groups ( $0/05 < P$ ).

**Conclusion:** Due to its antioxidant properties, atorvastatin can improve oocyte volume in preantral and antral follicles.

**Keywords:** Primary ovarian insufficiency (POI), Atorvastatin, Cyclophosphamide, Oocyte



## تأثیر تجویز هم‌زمان آلفا-لیپوئیک‌اسید و ویتامین C بر پارامترهای اسپرمی، خصوصیات اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی تام سرم و ویژگی‌های آسیب‌شناسی بیضه در موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ و نابالغ مبتلا به واریکوسل تجربی

سعیده اکبریانی<sup>۱</sup>، سحر غفاری خلیق<sup>۲</sup>، محمود احمدی همدانی<sup>۳</sup>، حمید رضا مسلمی<sup>۳</sup>، اشکان جبلی جوان<sup>۴</sup>

۱- دپارتمان پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، ایران

۲- دپارتمان پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، ایران

۳- دپارتمان علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، ایران

۴- دپارتمان بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، ایران

سحر غفاری خلیق: s\_ghaffari@semnan.ac.ir

### چکیده

هدف: هدف از این مطالعه بررسی اثر استفاده توأم از آلفا-لیپوئیک‌اسید و اسید آسکوربیک در جهت کاهش اثرات مخرب ناشی از تولید مواد اکسیداتیو به دنبال واریکوسل القایی در بیضه و لوله‌های منی‌ساز با کمک بررسی پارامترهای اسپرم، ساختار هیستوپاتولوژی بیضه و اندیس اکسیداتیو سرم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی در ۴۰ سررت نر نژاد ویستار با محدوده سنی شش هفته (نابالغ) ۲۰ سر، و ۱۰ هفته (بالغ) در ۲۰ سر، با جراحی در بیضه چپ واریکوسل القاء شد و پس از گذشت دو ماه از القاء، مرحله درمان آغاز گردید. رت‌ها به صورت تصادفی در هشت گروه شامل: نابالغ مبتلا به واریکوسل بدون درمان (نرمال سالین با مقادیر مشخص)، نابالغ درمان با ویتامین C (۱۲۰ mg/kg)، نابالغ درمان با آلفا-لیپوئیک‌اسید (۳۰۰ mg/kg)، نابالغ درمان توأم، بالغ مبتلا به واریکوسل بدون درمان (نرمال سالین با مقادیر مشخص)، بالغ درمان با ویتامین C (۱۲۰ mg/kg)، بالغ درمان با آلفا-لیپوئیک‌اسید (۳۰۰ mg/kg) و بالغ درمان توأم تقسیم شدند و درمان به صورت خوراکی به مدت دو ماه انجام شد. پس از پایان درمان از رت‌ها خون‌گیری شد و پلاسما جهت تعیین اندیس استرس اکسیداتیو جمع‌آوری شد. نمونه اسپرم جهت بررسی تعداد و میزان تحرک و زنده‌مانی اسپرم از بخش خلفی اپی‌دیدیم اخذ شد. هم‌چنین وزن بیضه‌ها و مقاطع بافتی مورد بررسی قرار گرفتند و داده‌ها علاوه بر بررسی‌های توصیفی از نظر آماری نیز مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در بررسی پاتولوژی و پارامترهای اسپرم کاهش اثرات مخرب واریکوسل در درجه اول در گروه درمان توأم و در درجه دوم در گروه درمان با آلفا-لیپوئیک‌اسید با اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه درمان با ویتامین C و گروه بدون درمان مشاهده شد. هم‌چنین با بررسی اندیس استرس اکسیداتیو اختلاف معنی‌دار مشخصی بین گروه درمان توأم و گروه درمان با آلفا-لیپوئیک‌اسید با سایر گروه‌ها وجود داشت.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه درمان با آلفا-لیپوئیک‌اسید اثر مطلوبی بر پارامترهای اسپرم و عملکرد و ساختار بافتی بیضه دارد و باعث کاهش اندیس استرس اکسیداتیو می‌شود. درمان با ویتامین C نیز در کنار آنتی‌اکسیدان‌های دیگر مثل آلفا-لیپوئیک‌اسید می‌تواند اثر محافظتی داشته باشد اما در مورد درمان با ویتامین C به تنهایی اثرگذاری مطلوب حاصل نشد.

واژه‌های کلیدی: واریکوسل، آلفا-لیپوئیک‌اسید، اسید آسکوربیک، تعداد اسپرم، تحرک اسپرم، قابلیت حیات اسپرم، وزن بیضه، هیستوپاتولوژی، اندیس استرس اکسیداتیو، بیضه



# The effect of simultaneous administration of alpha-lipoic acid and vitamin C on sperm parameters, serum total oxidant and antioxidant properties, and testicular pathology in immature and adult male rats with experimental varicocele

Saeede Akbarian<sup>1</sup>, Sahar Ghaffari Khaligh<sup>2</sup>, Mahmoud Ahmadi Hamedani<sup>3</sup>, Hamidreza Moslemi<sup>3</sup>, Ashkan Jebellijavan<sup>4</sup>

1- Department of pathobiology, faculty of veterinary medicine, Mashhad Ferdowsi University, Mashhad, Iran

2- Department of pathobiology, faculty of veterinary medicine, Semnan University, Semnan, Iran

3- Department of clinical science, faculty of veterinary medicine, Semnan University, Semnan, Iran

4- Department of food hygiene, faculty of veterinary medicine, Semnan University, Semnan, Iran

Sahar Ghaffari Khaligh: s\_ghaffari@semnan.ac.ir

**Introduction:** The aim of this study was to investigate the combined use of alpha-lipoic acid and ascorbic acid to reduce the destructive effects of oxidative substances following induced varicocele in testis and seminiferous tubules by examining sperm parameters, histopathology, and oxidative stress index.

**Methods and Material:** Varicocele was induced by surgery in 40 male Wistar rats; 20 rats with six weeks old (immature) and 20 rats at 10 weeks old (adult). The rats were randomly divided into eight groups: Immature with varicocele (normal saline with a certain amount), immature treatment with vitamin C (120 mg/kg), immature treatment with alpha-lipoic acid (300 mg/kg), immature treatment with both, adult with varicocele (normal saline with a certain amount), adult treatment with vitamin C (120 mg/kg), adult treatment with alpha-lipoic acid (300 mg/kg), adult treatment with both. Treatment was performed orally for two months. At the end of treatment, blood samples were taken from the rats and plasma was collected to determine the oxidative stress index. Sperm samples were taken from the posterior part of the epididymis to assess sperm motility and viability. Descriptive studies were also statistically reviewed.

**Results:** Sperm parameters and pathological examinations showed that the sperm parameters and histopathology tested was improved significantly in the group receiving alpha-lipoic acid and vitamin C. Also by examination of the oxidative stress index, there was a significant difference between the group receiving alpha-lipoic acid and vitamin C and the group receiving alpha-lipoic acid with other groups.

**Conclusion:** According to the findings of this study, treatment with alpha-lipoic acid has a beneficial effect on sperm parameters testicular function, and tissue structure and reduces the oxidative stress index. Treatment with vitamin C, along with other antioxidants such as alpha-lipoic acid, can have a protective effect, but treatment with vitamin C alone has not had the desired effect.

**Keywords:** Varicocele, Alpha-lipoic acid, Acid ascorbic, Sperm count, Sperm motility, Sperm viability, Testis weight, Histopathology, Oxidative stress inde, Testis





## اثر $\alpha$ -پینن بر شناخت، رفتارهای شبه افسردگی و بیان آنزیم مونوآمین اکسیداز A به دنبال افسردگی ناشی از جدا شدن از مادر در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

ایوب حسینی<sup>۱</sup>، زهره قطب الدین<sup>۲\*</sup>، سید رضا فاطمی طباطبایی<sup>۳</sup>، کاوه رحیمی<sup>۴</sup>

۱- دانشجویانمخته کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۳- استاد، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۴- استادیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

زهره قطب الدین: z.ghotbeddin@scu.ac.ir

### چکیده

هدف: افسردگی یک اختلال روانی جدی است که بار اجتماعی و اقتصادی زیادی دارد و اغلب با مشکلات رفتاری و فیزیولوژیک خاصی همراه است. پینن یکی از فراوان‌ترین ترپن‌های موجود در طبیعت است که دارای فعالیت ضدافسردگی است. در این تحقیق ما به بررسی اثر آلفا پینن در طی اعمال رفتار شبه‌افسردگی با مدل جدایی از مادر بر شناخت، رفتارهای شبه افسردگی و بیان ژن MAO-A در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ پرداختیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۴۹ سر موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نوزاد نژاد ویستار استفاده شد که به‌طور تصادفی به ۷ گروه (n=۷) تقسیم شدند؛ ۱) گروه کنترل: تنها حلال آلفاپینن دریافت می‌کردند (بدون اعمال استرس)، ۲ و ۳) گروه‌های دریافت‌کننده آلفاپینن با دوز ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۴) گروه استرس: زاده‌ها در ۲۱ روز اول پس از تولد هر روز به مدت ۶ ساعت از مادر خود جدا می‌شدند، ۵ و ۶) گروه‌های دریافت‌کننده آلفاپینن با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به همراه استرس، ۷) گروه کنترل مثبت: ایمو پرامین هیدروکلراید را با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم دریافت می‌کردند. تمام تزریقات به روش درون‌صفاقی انجام شد. از آزمون‌های تشخیص شیء جدید برای سنجش حافظه و از آزمون‌های جعبه روشن-تاریک، جعبه باز و ماز به‌علاوه شکل مرتفع، برای ارزیابی رفتارهای شبه‌افسردگی استفاده شد.

یافته‌ها: در پایان آزمون‌های رفتاری، اندازه‌گیری میزان کورتیکوسترون سرم و فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز A به ترتیب، با روش الایزا و Real-time RT-PCR انجام شد. نتایج ما نشان داد که استرس ناشی از جدایی مادر به‌طور معنی‌داری شناخت را نسبت به گروه کنترل کاهش داد و رفتار شبه‌اضطرابی در این گروه نسبت به گروه کنترل افزایش یافت ( $p < 0.05$ ). بیان MAO-A و سطح کورتیکوسترون در گروه استرس نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ( $p < 0.05$ ). تجویز  $\alpha$ -پینن در گروه استرس به‌طور معنی‌داری باعث افزایش شناخت، کاهش رفتار اضطرابی، افزایش MAO-A و سطح کورتیکوسترون نسبت به گروه استرس شد ( $p < 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: درمان با آلفا پینن در کاهش رفتار شبه‌افسردگی و بهبود شناخت در موش‌ها مؤثر بود، و این اثر درمانی ممکن است با مدولاسیون سروتونین میانجی‌گری شود.

واژه‌های کلیدی: استرس جدایی از مادر، آلفا پینن، رفتار شبه‌افسردگی، شناخت، کورتیکوسترون، بیان مونوآمین اکسیداز A، موش بزرگ آزمایشگاهی



# The Effect of $\alpha$ -Pinene on Cognition, Depressive-like Behaviors and Expression of Monoamine Oxidase-A Enzyme Following Depression Induced by Maternal Separation in Rats

Ayoub Hoseni (M.Sc)<sup>1</sup>, Zohreh Ghotbeddin (Ph.D)<sup>\*2</sup>, Seyed Reza Fatemi Tabatabaei (Ph.D)<sup>3</sup>, Kaveh Rahimi (Ph.D)<sup>4</sup>

1- M.Sc in Physiology, Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

2- Associate Professor, Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3- Professor, Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

4- Assistant Professor, Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Zohreh Ghotbeddin: z.ghotbeddin@scu.ac.ir

**Introduction:** Depression is a serious psychiatric disorder with an enormous socioeconomic burden and it is often associated with certain behavioral and physiological problems. Pinene is one of the most abundant terpenes in nature, which has antidepressant activity. In this research, we investigated the effect of  $\alpha$ -pinene on during the induction of depressive-like behavior by maternal separation model on cognition, depressive-like behaviors and expression of MAO-A gene in adult male rats.

**Methods and Materials:** In this study, 49 male Wistar rats were used, which were randomly divided into 7 groups (n=7), including 1) control group: they received only  $\alpha$ -pinene solvent without applying stress. 2 and 3) groups receiving  $\alpha$ -pinene with a dose of 5 and 10 mg/kg. 4) stress group: pups were separated from their dams 6 hours daily. 5 and 6) groups receiving  $\alpha$ -pinene with doses of 5 and 10 mg/kg with stress. 7) Positive control; they received imipramine hydrochloride at a dose of 10 mg/kg. All injections were done intraperitoneally. We used novel object recognition test to measure cognition, Light-Dark box, open field and elevated plus maze for assaying depressive-like behavior.

**Results:** At the end of behavioral tests, corticosterone and MAO-A activity were measured respectively by ELISA and Real-time RT-PCR method. Our results indicated that stress induced by maternal separation significantly decreased cognition compared to the control, anxiety like behavior increased in this group in comparison with control ( $p<0/05$ ). MAO-A expression and corticosterone level significantly increased in stress compared to the control group ( $p<0/05$ ).  $\alpha$ -pinene administration in stress group significantly increased cognition, decreased anxiety behavior, MAO-A expression and corticosterone level compared to the stress group ( $p<0/05$ ).

**Conclusion:** In conclusion,  $\alpha$ -pinene treatment was effective in alleviating the depressive-like behavior and improving cognition in rats, and this therapeutic effect may be mediated by serotonin modulation.

**Keywords:** Maternal separation stress,  $\alpha$ -pinene, cognition, Anxiety-like behavior, Corticosterone, MAO-A expression, Rat



## بررسی اثر دی‌متیل ایتاکونات قبل از اعمال هایپوکسی دوره نوزادی بر حرکت، شناخت و رفتارهای شبه‌اضطرابی در موش بزرگ آزمایشگاهی

شادی نظری زاده<sup>۱</sup>، زهره قطب الدین<sup>۲\*</sup>، سمیره غفوری<sup>۳</sup>، علیرضا سرکاکا<sup>۴</sup>

۱- دانش‌آموخته کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقاتی فیزیولوژی خلیج فارس، مرکز تحقیقات علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۴- استاد، مرکز تحقیقاتی فیزیولوژی خلیج فارس، مرکز تحقیقات علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

زهره قطب الدین: z.ghotbeddin@scu.ac.ir

### چکیده

هدف: بیماری صرع یک اختلال نورولوژیک شایع است که یکی از رایج‌ترین فرم‌های آن تشنج‌های القاء شده در دوره نوزادی به‌واسطه هایپوکسی (Hypoxia Induced Neonatal Seizure: HINS) می‌باشد. بروز HINS، می‌تواند استعداد ابتلا به صرع را در دوران بلوغ و ادامه زندگی افزایش دهد که با اختلال در یادگیری و نقایص شناختی همراه می‌باشد. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر دی‌متیل ایتاکونات (DMI) بر شناخت، هماهنگی حرکتی و رفتار شبه‌اضطرابی موش‌های نر متأثر شده از HINS بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۴۲ سر موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نوزاد نژاد ویستار نر استفاده شد که به‌طور تصادفی به ۶ گروه (n=۷) تقسیم شدند: (۱) گروه دریافت‌کننده حلال DMI بدون اعمال هایپوکسی (گروه کنترل)، (۲ و ۳) گروه‌های دریافت‌کننده DMI با دوزهای ۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بدون اعمال هایپوکسی، (۴) گروه دریافت‌کننده حلال DMI و هایپوکسی (۱۵ دقیقه در محفظه با غلظت اکسیژن ۷٪ و نیتروژن ۹۳٪)، (۵ و ۶) گروه‌های دریافت‌کننده DMI با دوزهای ۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و هایپوکسی. از آزمون‌های تشخیص شیء جدید برای سنجش حافظه، روتارود و میله موازی برای هماهنگی حرکتی، و ماز به‌علاوه شکل مرتفع و میدان باز برای ارزیابی رفتارهای شبه‌اضطرابی استفاده شد.

یافته‌ها: داده‌ها نشان داد تجویز DMI موجب بهبود علائم حرکتی، رفتارهای شبه‌اضطرابی و شناخت در موش‌هایی شد که تحت اثر هایپوکسی دوران نوزادی دچار تشنج شده بودند ( $p < 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد که استرس اکسیداتیو و التهاب می‌تواند در بروز اختلالات رفتاری ناشی از هایپوکسی دوران نوزادی مؤثر باشد و DMI با کاهش این پارامترها باعث بهبود پاسخ‌های رفتاری می‌شود.

واژه‌های کلیدی: تشنج، دی‌متیل ایتاکونات، عملکرد شناختی، رفتار اضطرابی، موش بزرگ آزمایشگاهی



## Investigating the effect of Dimethyl itaconate following induction of hypoxia model on motor coordination, cognition and anxiety-like behavior in Wistar male rats

Shadi Nazarizadeh (M.Sc)<sup>1</sup>, Zohreh Ghotbeddin (Ph.D)<sup>\*2</sup>, Samireh Ghafouri (Ph.D)<sup>3</sup>, Alireza Sarkaki (Ph.D)<sup>4</sup>

1- M.Sc in Physiology, Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University

2- Associate Professor, Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3- Assistant Professor, Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

4- Professor, Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Zohreh Ghotbeddin: z.ghotbeddin@scu.ac.ir

**Introduction:** Epilepsy is a common neurological disorder, one of the most common forms of which is hypoxia-induced neonatal seizures (HINS). Occurrence of HINS can increase the susceptibility to epilepsy in adulthood as well as throughout life, which is associated with learning disorders and cognitive defects. The aim of the present study was to investigate the effect of dimethyl itaconate (DMI) on cognition, motor coordination, anxiety-like behavior of male rats affected by HINS.

**Methods and Materials:** In this study, 42 male Wistar newborn rats were used, which were randomly divided into 6 groups (n=7), including 1) control group: they received only DMI solvent without applying hypoxia. 2 and 3) groups receiving DMI with a dose of 20 and 50 mg/kg without hypoxia 4) hypoxia group: they were received DMI solvent and placed in a hypoxia chamber with 7% oxygen and 93% nitrogen concentration for 15 minutes. 5 and 6) groups receiving DMI with doses of 20 and 50 mg/kg and hypoxia. We used new object recognition tests to measure memory, rotarod and parallel bar tests for motor coordination, and Elevated Plus Maze and open field to evaluate anxiety-like behaviors.

**Results:** The data showed that the administration of DMI improved motor symptoms, anxiety-like behaviors, and cognition in rats with seizures induced by neonatal hypoxia ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** It seems that increased oxidative stress and inflammation can be effective in the occurrence of behavioral disorders observed from hypoxia-induced convulsions in infancy, and DMI improved these behavioral disorders by reducing oxidative stress and inflammation.

**Keywords:** seizure, dimethyl itaconate, cognitive function, anxiety behavior, rat



## اثر دی‌متیل‌ایتاکونات بر اختلالات رفتاری در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ متأثر شده از تشنج‌های تب دوران نوزادی

محمد عبیری جهرمی<sup>۱</sup>، زهره قطب‌الدین<sup>۲\*</sup>، علی شهریاری<sup>۲</sup>

۱- دانش آموخته‌ی (M.D)، دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- دانشیار (Ph.D)، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

زهره قطب‌الدین: z.ghotbeddin@scu.ac.ir

### چکیده

هدف: تشنج یک اختلال الکتریکی ناگهانی در مغز است که از مهم‌ترین عوارض آن اختلال حرکت، حافظه و عملکرد شناختی است. با توجه به خاصیت محافظتی دی‌متیل‌ایتاکونات هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر دی‌متیل‌ایتاکونات بر اختلالات رفتاری ایجاد شده از تشنج‌های تب دوران نوزادی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۱۰ سر موش‌های باردار تحت شرایط استاندارد آزمایشگاهی، استفاده شد. فرزندان متولد شده به ۵ گروه تقسیم شدند که شامل: (۱) گروه کنترل: بدون اعمال تب. (۲) گروه شاهد: بدون اعمال تب تنها حلال DMI را دریافت کردند. (۳) گروه تب: در روز ۱۰ پس از تولد به مدت ۳۰ دقیقه در معرض تب قرار گرفتند (۴) گروه DMI: در روز ۱۰ پس از تولد DMI با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (تک دوز) دریافت کردند. (۵) گروه DMI و تب: یک روز قبل از اعمال تب، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم DMI دریافت کردند. برای بررسی شدت تشنج‌های ناشی از تب، دو پارامتر آستانه تشنج و تعداد تشنج‌های تونیک-کلونیک اندازه‌گیری شد. از آزمون شاتل باکس برای سنجش حافظه، آزمون‌های روتارود، جعبه‌ی باز و توری معکوس برای هماهنگی حرکتی و تعادل استفاده شد.

یافته‌ها: داده‌ها نشان داد که پیش‌درمانی با دی‌متیل‌ایتاکونات در طی دوران نوزادی قبل از اعمال تب، باعث افزایش آستانه تشنج و کاهش تعداد تشنج‌های تونیک-کلونیک نسبت به گروه تب شد. حافظه احترازی غیرفعال و حرکت و تعادل نیز در گروه DMI+تب نسبت به گروه تب بهبود یافت.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به‌دست آمده به نظر می‌رسد که دی‌متیل‌ایتاکونات با کاهش تعداد تشنج‌های تونیک-کلونیک و افزایش آستانه تشنج باعث بهبود اختلالات رفتاری در موش‌های متأثر از تب دوران نوزادی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: تشنج‌های ناشی از تب، دی‌متیل‌ایتاکونات، اختلالات رفتاری، موش بزرگ آزمایشگاهی



## Effect of dimethyl itaconate on the behavioral deficit in adult male rats affected by neonatal febrile seizures

Mohammad Abiri jahromi<sup>1</sup>, Zohreh Ghotbeddin<sup>2\*</sup>, Ali Shahriari<sup>2</sup>

1- Doctor of Veterinary Medicine(M.D), School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Associate professor (Ph.D), Department of Basic Science, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Zohreh Ghotbeddin: z.ghotbeddin@scu.ac.ir

**Introduction:** Seizure is a sudden electrical disorder in the brain. the most important complications are movement, memory and cognitive function impairments. Considering the protective properties of dimethyl itaconate the aim of this research is to investigate the effect of dimethyl itaconate on behavioral disorders in adult male rats affected by fever in their neonatal time.

**Methods and Materials:** In this study, 10 pregnant rat were used under standard laboratory conditions. their pups were divided into 5 groups, including 1) Control group: no fever. 2) Sham group: received only DMI solvent without inducing fever. 3) fever group: on the 10th day after birth, they were exposed to fever for 30 minutes. 4) DMI group: on the 10th day after birth, they received 20 mg/kg dose (single dose) of DMI. 5) DMI and fever group: one day before inducing fever, they received 20 mg/kg of DMI. To investigate the severity of seizures caused by fever, two parameters of seizure threshold and the number of tonic-clonic seizures were measured. Shuttle box test was used to measure memory, tests for balance and movmant coordination were rotaroad, open field and wire hanging.

**Results:** The data showed that pretreatment with dimethyl itaconate during neonatal period before inducing fever increased the seizure threshold and decreased the number of tonic-clonic seizures compared to the fever group. Passive memory, movement and balance showed improvement in the DMI + fever group compared to the fever group.

**Conclusion:** According to the results, it seems that dimethyl itaconate by reduce the number of tonic-clonic seizures and increase the seizure threshold lead to the improvement of behavioral dysfunction in adult male rats affected by fever in their neonatal time.

**Keywords:** Febrile seizure, dimethyl itaconate, behavioral dysfunction, rat



## فرمولاسیون نیوزوم حاوی میرتنول و ارزیابی اثرات آن بر ریه‌های موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به آسم تجربی

محمدامین راجی زاده<sup>۱،۲\*</sup> (دکتری)، حمید نجفی پور<sup>۳،۲</sup> (دکتری)، محمدهادی نعمت‌اللهی<sup>۴</sup> (دکتری)، الهام جعفری<sup>۵</sup> (دکتری)، محمد عباس بجشک<sup>۱،۲</sup> (دکتری)، مهرناز مهربانی<sup>۱</sup> (دکتری)، فرزانه رستم زاده<sup>۶</sup> (دکتری)، میترا ثمره فکری<sup>۳</sup> (دکتری عمومی)

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

۲- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کل کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی کل کرمان، کرمان، ایران

۴- مرکز تحقیقات داروهای گیاهی و سنتی، دانشگاه علوم پزشکی کل کرمان، کرمان، ایران

۵- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی کل کرمان، کرمان، ایران

۶- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی کل کرمان، کرمان، ایران

محمدامین راجی زاده: aminrajizadeh@yahoo.com

### چکیده

هدف: آسم یک بیماری آلرژیک مزمن است که بخش نسبتاً قابل توجهی از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نیوزوم‌ها نانو ذرات متشکل از سورفاکتانت‌های غیر یونی هستند که می‌توانند برای دارورسانی استفاده شوند. در این مطالعه ما اثرات ضد التهابی، ضد اکسیداتیو و ضد بازسازی یک نیوزوم فرموله شده با میرتنول را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به آسم آلرژیک ارزیابی کردیم.

مواد و روش‌ها: چهل و نه موش بزرگ آزمایشگاهی به هفت گروه کنترل، نیوزوم خالی، (VN)، آسم، آسم+VN، آسم+SM (میرتنول ساده)، آسم+NM (نیوزوم میرتنول، ۸ mg/kg) و آسم+B (بودزوناید، ۴۱ µg) تقسیم شدند. نیوزوم‌ها با یک پروتکل حرارتی، بارگذاری شده با میرتنول تولید شدند و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. حیوانات مبتلا به آسم ناشی از اوالبومین به مدت یک هفته در معرض استنشاق روزانه دارو/حلال قرار گرفتند. هیستوپاتولوژی، شاخص‌های استرس التهابی و اکسیداتیو در ریه‌ها و مایع برونش آلوئولار (BALF) مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نیوزوم‌های بارگذاری شده با میرتنول خواص فیزیکوشیمیایی مناسبی را نشان دادند. ضخامت عضلات صاف راه هوایی، انفیلتراسیون سلول‌های التهابی، هیپرپلازی سلول‌های جامی، سطح NO، IL-۱۷ و MDA کاهش یافت و سطوح IL-۱۰ و TAC در بافت و/یا BALF گروه‌های تحت درمان آسم افزایش یافت. میرتنول نیوزومال قدرت بالایی در مقایسه با بودزوناید در کاهش پارامترهای بیماری نشان داد.

نتیجه‌گیری: استنشاق میرتنول نیوزومال می‌تواند التهاب، استرس اکسیداتیو و بازسازی بافت را در حیوانات مبتلا به آسم در مقایسه با بودزوناید بهبود بخشید و هدفی برای تولید یک داروی ضد آسم باشد.

واژه‌های کلیدی: آسم، میرتنول، نیوزوم، التهاب، استرس اکسیداتیو، هیستوپاتولوژی



## Formulation of a Myrtenol-loaded niosome and evaluation of its effects on the lungs of rats with experimental asthma

Mohammad Amin Rajizadeh<sup>\*1,2</sup> (PhD), Hamid Najafipour<sup>3,2</sup> (PhD), Mohammad Hadi Nematollahi<sup>4</sup> (PhD), Elham Jafari<sup>5</sup> (MD), Mohammad Abbas Bejeshk<sup>1,2</sup> (PhD), Mehrnaz Mehrabani<sup>1</sup> (PhD), Farzaneh Rostamzadeh<sup>6</sup> (PhD), Mitra Samareh Fekri<sup>3</sup> (MD)

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

2- Department of Physiology and Pharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Cardiovascular Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- Herbal and Traditional Medicines Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

5- Stem Cells Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

6- Endocrinology and Metabolism Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Mohammad Amin Rajizadeh: aminrajizadeh@yahoo.com

**Introduction:** Asthma is a chronic allergic disease that affects a relatively significant portion of the world's population. Niosomes are nanoparticles consisting of non-ionic surfactants that can be used for drug delivery. In this study, we assessed the anti-inflammatory, anti-oxidative, and anti-remodeling impacts of a formulated myrtenol-loaded niosome in rats with allergic asthma.

**Methods and Materials:** Forty-nine rats were divided into seven groups of control, vacant niosome (VN), Asthma, Asthma+VN, Asthma+SM (simple myrtenol), Asthma+NM (niosomal myrtenol, 8 mg/kg), and Asthma+B (budesonide, 41 µg). Niosomes were produced by a heating protocol, loaded with myrtenol, and their physicochemical features were evaluated. Ovalbumin-induced asthmatic animals were exposed to daily inhalation of a drug/vehicle for one week. Histopathology, inflammatory and oxidative stress indices in the lungs, and broncho-alveolar fluid (BALF) were assessed.

**Result:** Myrtenol-loaded niosomes showed appropriate physicochemical properties. Airway smooth muscle thickness, inflammatory cell infiltration, goblet cell hyperplasia, NO, IL-17, and MDA levels decreased, and IL-10 and TAC levels increased in tissue and/or BALF of asthmatic treatment groups. Niosomal myrtenol showed high potency comparable to budesonide in alleviating disease parameters.

**Conclusion:** In conclusion, inhalation of niosomal myrtenol ameliorated inflammation, oxidative stress and tissue remodeling in asthmatic animals comparable to budesonide and could be a target for the production of an anti-asthmatic drug.

**Keywords:** Allergic asthma, Inflammation, Histopathology, Oxidative stress, Niosome, Myrtenol





## تنظیم کاهشی ژن پروانکفالین در هیپوکامپ موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر افسرده و تعدیل آن طی تیمار با نیوزوم هسپریدین

سما یاوری<sup>۱</sup>، حمیرا حاتمی<sup>۲\*</sup>، مریم عظیمی<sup>۳</sup>، مهسا اوتارخانی<sup>۴</sup>، عبدالله جمال<sup>۵</sup>

۱- گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۳- گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۴- گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۵- دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه علوم جانوری و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی و بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

سما یاوری: sama.yavari38@gmail.com

### چکیده

هدف: افسردگی یک اختلال روانی ناتوان کننده است که با اختلالات شناختی مرتبط است. در این مطالعه، هدف ما بررسی تنظیم کاهشی ژن پروانکفالین در هیپوکامپ موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر افسرده و تنظیم آن در طول درمان با نیوزوم-هسپریدین است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه روی ۳۶ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ که به شش گروه تقسیم شدند، انجام شد. گروه کنترل، گروه افسرده، گروه هسپریدین، گروه افسرده تحت درمان با هسپریدین، گروه نیوزوم-هسپریدین و گروه افسرده تحت درمان با نیوزوم-هسپریدین. سپس از روش PCR برای ارزیابی سطح ژن پروانکفالین در هیپوکامپ گروه‌های مختلف استفاده شد. یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که سطح ژن پروانکفالین در گروه کنترل و گروه افسرده نسبت به گروه افسرده+هسپریدین کاهش معنی داری داشته است ( $P < 0/001$ ). همچنین سطح این ژن در گروه افسرده+هسپریدین نسبت به گروه‌های افسرده+نیوزوم-هسپریدین و گروه هسپریدین و گروه نیوزوم-هسپریدین افزایش معنی داری داشته است ( $P < 0/001$ ).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که افسردگی سبب کاهش سطح ژن پروانکفالین می‌شود؛ در حالی که در گروه تحت درمان با هسپریدین، سطح این ژن افزایش یافت. این امر، کاهش بیان ژن پروانکفالین در طی افسردگی و افزایش بیان آن در طی تیمار با نیوزوم هسپریدین را تأیید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، پروانکفالین، نیوزوم-هسپریدین



# Downregulation of proenkephalin gene in the hippocampus of depressed male rats and its modulation during treatment with niosome hesperidin

Sama Yavari<sup>1</sup>, Homeira Hatami<sup>\*2</sup>, Maryam Azimi<sup>3</sup>, Mahsa Otarkhani<sup>4</sup>, Abdullah Jamal<sup>5</sup>

1- Department of Cellular and molecular Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

2- Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

3- Department of Cellular and molecular Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

4- Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

5- Ph.D Student in Animal physiology, Department of Animal Sciences and Biotechnology, Faculty of life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Sama Yavari: sama.yavari38@gmail.com

**Introduction:** Depression is a debilitating mental disorder related to cognitive impairment. In this study, we aim to investigate the downregulation of the proenkephalin gene in the hippocampus of depressed male rats and its adjustment during treatment with niosome-hesperidin.

**Methods and Materials:** This study experimented on 36 adult male rats, which we divided into six groups. Control group, depressed group, hesperidin group, depressed group which was treated by hesperidin, niosome-hesperidin group, and depressed group treated by niosome-hesperidin. Then we used the PCR method to evaluate the proenkephalin gene level in the hippocampus of different groups.

**Results:** The results of this study show that the level of proenkephalin gene in the control group and the depressed group has significantly decreased compared to the depressed+hesperidin group ( $P<0.001$ ). Also, the level of this gene in the depressed group+hesperidin increased significantly compared to the depressed group+niosome-hesperidin, the hesperidin group, and the niosome-hesperidin group ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** The results of this study show that depression causes a decrease in proenkephalin gene level; while in the group treated with hesperidine, the level of this gene increased. This confirms the decrease in proenkephalin gene expression during the depression and the increase in its expression during treatment with niosome-hesperidin.

**Keywords:** Depression, Proenkephalin, Niosome-hesperidin



## مقایسه اثر فلوکستین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر و ماده در معرض استرس طولانی مدت منفرد (یک مطالعه رفتاری و بیوشیمیایی)

آروین امیری<sup>۱\*</sup> (DVM)، سکینه شفیعا<sup>۲</sup> (Ph.D)، ساره رشیدی<sup>۳</sup> (M.D)، سیمین احسانی<sup>۳</sup> (M.Sc)، پردیس سیدپور<sup>۴</sup> (M.Sc)

۱- گروه دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل، بابل، ایران

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

۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- کارشناسی ارشد روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

آروین امیری: arvin77amiri@yahoo.com

### چکیده

هدف: اختلال استرس پس از حادثه یک اختلال روان پزشکی است که در صورت مواجهه با انواع عوامل استرس‌زا در دنیای امروز بروز می‌کند و بار اقتصادی و روانی زیادی را برای نظام سلامت جامعه به بار می‌آورد. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین مانند فلوکستین، اولین خط درمانی بیماران مبتلا به PTSD می‌باشند. مطالعات حیوانی نشان داده است که استفاده مزمین از فلوکستین منجر به تغییرات رفتاری پایدار و نوروپلاستیستی در تشکیلات هیپوکمپ و قشر می‌شود. مطالعات قبلی اختلاف در پاسخگویی به تروما در دو جنس نر و ماده را در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی ثابت کرده است. برای ما این سؤال مطرح است که آیا در پاسخگویی دو جنس به درمان با فلوکستین نیز اختلاف وجود دارد؟

مواد و روش‌ها: موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر و ماده هر کدام به دو گروه Sham و SPS تقسیم شدند. از یک مدل معتبر استرس طولانی مدت (SPS) برای القاء PTSD استفاده گردید. (محدود شدن در یک مقید کننده به مدت ۲ ساعت، ۲۰ دقیقه شنای اجباری و بی‌هوشی با اتر). دو هفته پس از SPS، مداخله دارویی با داروی فلوکستین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به مدت چهار هفته شروع شد. به دنبال آن تست رفتاری، تست حافظه مکان اشیاء (OLMT) و تست بیوشیمیایی که در آن سطوح سرمی IGF-1 با استفاده از کیت الایزا اندازه‌گیری شد، انجام گردیدند.

یافته‌ها: موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر و ماده‌ایی که در معرض SPS قرار گرفتند، کاهش سطح سرمی IGF-1 و آسیب حافظه فضایی را در تست حافظه مکان اشیاء (OLMT) نشان دادند. درمان با فلوکستین آسیب‌های ناشی از SPS را در هر دو جنس کاهش داد. مطالعه ما اثرات وابسته به جنس فلوکستین را در تغییر فاکتورهای فوق نشان نداد.

نتیجه‌گیری: درمان با فلوکستین می‌تواند اثرات مضر حوادث تروماتیک بر سیستم عصبی را در هر دو جنس بهبود بخشد. اما برای درک اختلاف در پاسخگویی دو جنس به درمان در همه جنبه‌های عملکرد سیستم عصبی نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: استرس طولانی مدت منفرد، فلوکستین، حافظه مکان اشیاء، سطح سرمی IGF-1



# Comparison of fluoxetine effect in male and female rats exposed to Single Prolonged Stress (A behavioral & biochemical study)

Arvin Amiri (DVM)<sup>1\*</sup>, Sakineh Shafia (Ph.D)<sup>2</sup>, Sareh Rashidi (M.D)<sup>3</sup>, Simin Ehsani (M.Sc)<sup>3</sup>, Pardis Seyedpour (M.Sc)<sup>4</sup>

1- Department of veterinary medicine, Faculty of veterinary medicine, Babol branch Islamic azad university, Babol, Iran

2- Department of Physiology, Immunogenetic Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

4- M.Sc in psychology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Arvin Amiri: arvin77amiri@yahoo.com

**Introduction:** Post-traumatic stress disorder is a psychiatric disorder that occurs when faced with various types of stressors in today's world and brings a lot of economic and psychological burden to the health system of society. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) like fluoxetine are the first-line choice for patients with PTSD. Animal studies have indicated that chronic fluoxetine exposure leads to persistent behavioral changes and neuroplasticity in the hippocampus and cortex formation. Previous studies revealed that adult female rats respond differently to trauma than adult male rats. Here, we have raised the question of whether there is a difference in the response of both sexes to the fluoxetine treatment in behavioral and biochemical tests.

**Methods and Materials:** Male and female rats were divided into Sham and SPS groups. Single prolonged stress (SPS) was used as a model to induce PTSD. (Restrained for 2 h, forced swim for 20 min, and loss of consciousness with ether). two weeks after that, rats were subjected to chronic treatment with fluoxetine (10mg/kg -28 days), followed by behavioral task, Object Location Memory Test (OLMT), and biochemical test in which serum IGF-1 levels were measured using a Rat ELISA Kit.

**Results:** We observed that male and female PTSD rats showed a reduction in the levels of serum IGF-1, and impaired spatial memory in a location memory task. Fluoxetine treatment alleviated these abnormalities in male and female SPS rats; fluoxetine had no sex-dependent effects on these factors.

**Conclusion:** Treatment with fluoxetine can improve the harmful effects of traumatic events on the nervous system in both sexes. However, more studies are needed to understand the difference in the response of the two sexes to the treatment in all aspects of the functioning of the nervous system.

**Keywords:** Single Prolonged Stress, Fluoxetine, Location memory, Serum IGF-1 level



## بررسی اثر گیرنده‌های آدرنژیک ( $\alpha_1$ ) بر آستانه تشنج و تخریب میتوکندریایی ناشی از داروی آمی‌تریپتیلین در مغز موش سوری

حمیدرضا محمدی (Ph.D)<sup>۱</sup>، رقیه جهانی (M.Sc)<sup>۱</sup>، آرزو آقاجانی (Pharm.D)<sup>۱</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی، دپارتمان سم شناسی و فارماکولوژی

رقیه جهانی: rjahanif93@gmail.com

### چکیده

هدف: صرع یک اختلال عصبی مزمن و شایع است که به‌طور ناگهانی با وقوع حملات مکرر تشنجی رخ می‌دهد و شایع‌ترین اختلال عصبی پس از سکته مغزی در همه کشورها با هر نژاد، سن و جنسی است. هدف از این مطالعه بررسی اثر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده آدرنژیک ( $\alpha_1$ ) بر تشنج و استرس اکسیداتیو ناشی از داروی آمی‌تریپتیلین در مغز موش سوری می‌باشد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۴۵ سر موش سوری نر به ۹ گروه ۵ تایی: کنترل، PTZ (۵/۰ درصد)، آمی‌تریپتیلین، فنیل‌افرین (۱/۰ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، پرازوسین (۳/۰، ۱ و ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) تقسیم شدند. یک ساعت قبل از تزریق آمی‌تریپتیلین و PTZ (از طریق تزریق ورید دمی)، آگونیست و آنتاگونیست آدرنژیک ( $\alpha_1$ ) به‌صورت داخل‌صفاقی به حیوان تزریق شدند. در این مطالعه، تست‌های استرس اکسیداتیو شامل: گلو‌تاتیون، پروتئین کربونیل، لیپید پراکسیدایون، ROS و MTT در میتوکندری‌های ایزوله شده بافت مغزی انجام شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه نشان داد که آستانه تشنج در گروه آمی‌تریپتیلین و فنیل‌افرین نسبت به گروه PTZ به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. فنیل‌افرین به‌طور معنی‌داری باعث افزایش آستانه تشنج نسبت به گروه اندانسترون و PTZ گردید. هم‌چنین آمی‌تریپتیلین و PTZ و پرازوسین باعث افزایش معنی‌دار ( $P < 0.0001$ ) در میزان ROS، لیپید پراکسیداسیون، پروتئین کربونیل و اختلال عملکرد میتوکندریایی شدند در حالی که در میتوکندری‌های ایزوله شده از مغز موش‌های تیمار شده با فنیل‌افرین به‌طور چشم‌گیری ROS، لیپید پراکسیداسیون و پروتئین کربونیل کاهش و عملکرد میتوکندری نسبت به سایر گروه‌ها افزایش یافت. نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که تجویز آگونیست گیرنده آدرنژیک ( $\alpha_1$ ) باعث افزایش آستانه تشنج و کاهش آسیب اکسیداتیو ناشی از تشنج با آمی‌تریپتیلین در میتوکندری‌های سلول‌های عصبی در بافت مغزی شد. نتایج شواهدی مبنی بر دخالت گیرنده‌های آدرنژیک ( $\alpha_1$ ) در تشنج ناشی از آمی‌تریپتیلین را نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، آمی‌تریپتیلین، تشنج، آدرنژیک ( $\alpha_1$ )، سلول‌های عصبی



# The effect of adrenergic receptors ( $\alpha_1$ ) on the seizure threshold and mitochondrial destruction caused by amitriptyline in the mice brain

Hamidreza Mohammadi (Ph.D)<sup>1</sup>, Roghayeh Jahani (M.Sc)<sup>1</sup>, Arezoo Aghajani (Pharm.D)<sup>1</sup>  
1- Mazandaran University of Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology and Pharmacology

Roghayeh Jahani: rjahani93@gmail.com

**Introduction:** Epilepsy is a chronic and common neurological disorder that occurs suddenly with recurrent seizures. Epilepsy is the most common neurological disorder after stroke. Epilepsy is a very common disease in all countries and affects people of all ages, races and both sexes. This study aimed to evaluate the effect of adrenoceptor ( $\alpha_1$ ) receptor agonist and antagonist on amitriptyline-induced seizures and oxidative stress in mice.

**Methods and Materials:** In this experimental study, 45 male mice for laboratory model were divided into 9 groups of 5; control, PTZ (0.5%), amitriptyline, phenylephrine (0.1, 1 and 10 mg/kg), prazosin (0.3, 1 and 3 mg/kg) were divided. One hour before the injection of amitriptyline and PTZ (via intravenous injection), agonists and adrenergic antagonists ( $\alpha_1$ ) were injected intraperitoneally into the animal. In this study, oxidative stress tests including: glutathione, carbonyl protein, lipid peroxidation, ROS and MTT were performed on mitochondria isolated from brain tissue.

**Results:** The results showed that the seizure threshold was significantly increased in the amitriptyline and phenylephrine group compared to the PTZ group. Phenylephrine significantly increased the seizure threshold compared to ondansetron and PTZ groups. The results also showed that amitriptyline, PTZ and prazosin significantly ( $p < 0.0001$ ) caused an increase in ROS, lipid peroxidation, carbonyl protein and mitochondrial dysfunction, while in mitochondria isolated from the brain in Mice treated with phenylephrine significantly decreased ROS, lipid peroxidation and carbonyl protein and increased mitochondrial function compared to other recipient groups.

**Conclusion:** The results of this study showed that administration of adrenergic receptor agonist ( $\alpha_1$ ) increased seizure threshold and decreased oxidative damage caused by seizures with amitriptyline in mitochondria of neurons in brain tissue. The results show evidence of involvement of adrenergic receptors ( $\alpha_1$ ) in amitriptyline-induced seizures.

**Keywords:** Oxidative stress, Amitriptyline, Seizure, Adrenergic ( $\alpha_1$ ), Nerve cell



## مروری بر اثرات مخرب داروی فنیل بوتازون بر دستگاه گوارشی اسب و راهکارهای مقابله با آن

شیوا دیانتي<sup>۱\*</sup> (D.V.M)، اعظم متین قهفرخی<sup>۲</sup> (D.V.M)، سعید حبیبیان دهکردی<sup>۳</sup> (Ph.D)

۱- دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۳- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

شیوا دیانتي: shivadianaty@gmail.com

### چکیده

هدف: فنیل بوتازون از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) است که استفاده از آن در اسب از اواخر دهه ۱۹۵۰ میلادی در آمریکا شروع شده و امروزه از متداول ترین داروهای ضدالتهابی طب اسب به خصوص در ایران می باشد. اثرات ضددردی سبک تا متوسط، ضدتب و ضدالتهابی دلایل اصلی کاربردهای بالینی این دارو هستند. مکانیسم عمل این دارو از طریق مهار آنزیم سایکلوآکسیژناز و کاهش تولید پروستاگلندین است. فنیل بوتازون همانند سایر NSAIDها می تواند به طور مستقیم و غیرمستقیم اثراتی بر سیستم گوارش اسب داشته باشد و در حیواناتی که سابقه قبلی یا زخم های گوارشی فعال دارند، منع مصرف دارد. این دارو باعث افزایش نفوذپذیری غشاء مخاطی می شود که منجر به تراوش باکتریایی و ایجاد زخم معده می شود. مصرف طولانی مدت و بالاتر از دوزهای درمانی، حتی بدون شواهد بالینی، می تواند فلور میکروبی دستگاه گوارش را تغییر دهد. هدف از انجام این مطالعه مروری، بررسی پژوهش های صورت گرفته پیرامون اثرات این دارو بر دستگاه گوارش اسب، اثرات منفی و راهکارهای جلوگیری از آنها می باشد.

روش جستجو: در مطالعه حاضر مقالات مرتبط با استفاده از جستجوی نظام مند در پایگاه های اطلاعاتی معتبر PubMed و Google Scholar در بازه زمانی سال های ۲۰۰۸-۲۰۲۳ شناسایی شدند و جهت دستیابی به مطالعات بیشتر از منابع این مقالات استفاده شد.

یافته ها: نتایج این مطالعات مشخص کرد که زخم های گوارشی ایجاد شده در اثر مصرف این دارو با داروهایی مانند امپرازول، سوکرافیت و H<sub>2</sub> بلاکرها مانند سایمتیدین و رانیتیدین قابل درمان است. میسوپروستول، آنالوگ پروستاگلندین E، نیز در کاهش اثرات منفی آن مؤثر است. پروبیوتیک ها و متابولیت های مشتق از میکروب ها نیز می توانند از التهاب روده ناشی از مصرف فنیل بوتازون جلوگیری کنند.

نتیجه گیری: باید در تجویز این دارو حداکثر دقت را به کار برد. طول دوره درمان و دوز کنترل شده و حالات حیوان مرتب تحت نظر باشد در غیر این صورت زخم های گوارشی حاصله ضررات جبران ناپذیر اقتصادی به اسب داری ها وارد خواهند کرد.

واژه های کلیدی: فنیل بوتازون، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، دستگاه گوارش، اسب



# An Overview of the Adverse Effects of Phenylbutazone on the Equine Gastrointestinal System and Strategies to Combat It

Shiva Dianaty (D.V.M)<sup>\*1</sup>, Azam Matin Ghahfarrokhi (D.V.M)<sup>2</sup>, Saied Habibian Dehkordi (Ph.D)<sup>3</sup>

1- Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

2- Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

3- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Shiva Dianaty: shivadianaty@gmail.com

**Introduction:** Phenylbutazone is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that has been used in horses since the late 1950s in the United States and is now one of the most commonly used anti-inflammatory drugs in equine medicine, particularly in Iran. Its main clinical uses are mild to moderate analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory effects. This drug inhibits cyclooxygenase, reducing prostaglandin production. Like other NSAIDs, phenylbutazone can have direct and indirect effects on the equine digestive system. It should be avoided in animals with a history of previous or active gastrointestinal ulcers. This drug increases the permeability of the mucous membrane, leading to bacterial translocation and gastric ulceration. Long-term use and doses higher than therapeutic doses, even without clinical evidence, can alter gastrointestinal microbial flora. The objective of this review study is to examine the research conducted on the effects of this drug on the equine digestive system, its negative effects, and strategies to prevent them.

**Search Method:** In the present study, relevant articles were identified by conducting a systematic search on reputable databases such as PubMed and Google Scholar within the time frame of 2008-2023. Additional studies were accessed from the references of these articles to obtain further information.

**Results:** The results of these studies have shown that gastrointestinal ulcers caused by the use of this medication can be treated with drugs such as omeprazole, sucralfate, and H2 blockers like cimetidine and ranitidine. Misoprostol, an analog of prostaglandin E, is also effective in reducing its negative effects. Probiotics and microbiota-derived metabolites can also help prevent inflammation of the intestines caused by the use of phenylbutazone.

**Conclusion:** Caution is essential when prescribing this medication. The duration of treatment and controlled dosage should be closely monitored, and the condition of the animals should be regularly assessed. Otherwise, gastrointestinal ulcers can lead to severe financial losses.

**Keywords:** Phenylbutazone, Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Gastrointestinal system, Horse





## وجود بقایای تتراسایکلین‌ها در شیر گاو در ایران طی پنج سال گذشته

شیوا دیانتي<sup>۱\*</sup> (D.V.M)، اعظم متین قهفرخی<sup>۲</sup> (D.V.M)، سعید حبیبیان دهکردی<sup>۳</sup> (Ph.D)

۱- دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۳- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

شیوا دیانتي: shivadianaty@gmail.com

### چکیده

هدف: بر اساس داده‌های موجود، هدف این چکیده، مروری بر وجود بقایای تتراسایکلین‌ها در شیر گاو در ایران طی پنج سال گذشته است. تتراسایکلین‌ها دسته‌ای از آنتی‌بیوتیک‌ها هستند که به‌طور گسترده در دامپزشکی برای درمان عفونت‌های باکتریایی در حیوانات از جمله گاو استفاده می‌شوند. با این حال، استفاده نادرست و استفاده بیش از حد از آن‌ها می‌تواند منجر به وجود بقایای دارو در محصولات غذایی با مشتقات حیوانی مانند شیر شود.

روش جستجو: مطالعات متعددی که در ایران بین سال‌های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۳ انجام شده است، وجود بقایای تتراسایکلین را در نمونه‌های شیر گاو جمع‌آوری شده از مناطق مختلف کشور بررسی کرده است. نتایج نشان می‌دهد که بقایای تتراسایکلین اغلب در نمونه‌های شیر با سطوح مختلف آلودگی بسته به موقعیت جغرافیایی و شیوه‌های پرورشی وجود دارد. به‌عنوان نمونه یک مطالعه انجام شده در سال ۲۰۲۰ نشان داد که از ۲۰۰ نمونه شیر جمع‌آوری شده از گاوداری‌های استان تهران، ۳۸ نمونه (۱۹ درصد) از نظر باقی‌مانده تتراسایکلین مثبت بودند. مطالعه دیگری که در سال ۲۰۲۱ در استان خراسان رضوی انجام شد، سطوح بالاتری از آلودگی را گزارش کرد که ۵۶ درصد از نمونه‌های آزمایش شده از نظر باقی‌مانده‌های تتراسایکلین مثبت بودند. برای مقاله مروری حاضر کلیه مقالات و پایان‌نامه‌های مرتبط از پایگاه‌های داخلی MagIran و Irandoc و پایگاه‌های خارجی PubMed و Google Scholar مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: متداول‌ترین بقایای تتراسایکلین که در نمونه‌های شیر گاو در ایران شناسایی شدند، اکسی تتراسایکلین و داکسی سایکلین بودند. وجود این باقی‌مانده‌ها در شیر خطرات بالقوه‌ای برای سلامتی مصرف‌کنندگان از جمله ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی و واکنش‌های آلرژیک دارد.

نتیجه‌گیری: در نتیجه، وجود بقایای تتراسایکلین در شیر گاو در ایران هم‌چنان یک نگرانی است و نیاز به نظارت و اقدامات کنترلی بهبودیافته برای اطمینان از ایمنی و کیفیت شیر برای مصرف انسان را گوشزد می‌کند.

واژه‌های کلیدی: باقی‌مانده آنتی‌بیوتیکی، تتراسایکلین، شیر، ایران



## The presence of tetracycline residues in cow milk in Iran during the past five years

Shiva Dianaty (D.V.M)<sup>\*1</sup>, Azam Matin Ghahfarrokhi (D.V.M)<sup>2</sup>, Saied Habibian Dehkordi (Ph.D)<sup>3</sup>

1- Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

2- Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

3- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Shiva Dianaty: shivadianaty@gmail.com

**Introduction:** Based on available data, this abstract aims to provide an overview of the presence of tetracyclines residues in cow milk in Iran over the last five years. Tetracyclines are a class of antibiotics widely used in veterinary medicine to treat bacterial infections in animals, including cows. However, their misuse and overuse can lead to the presence of drug residues in animal-derived food products such as milk.

**Search Method:** Several studies conducted in Iran between 2018 and 2023 have investigated the presence of tetracycline residues in cow milk samples collected from different regions of the country. The results indicate that tetracycline residues are frequently detected in milk samples, with varying levels of contamination depending on the geographical location and farming practices.

One study conducted in 2020 found that out of 200 milk samples collected from dairy farms in Tehran province, 38 samples (19%) were positive for tetracycline residues. Another study conducted in 2021 in Khorasan Razavi province reported even higher levels of contamination, with 56% of the tested samples being positive for tetracyclines residues. For the present review article, all relevant articles and theses were reviewed from domestic databases including Irandoc and MagIran, and international databases such as Google Scholar and PubMed.

**Results:** The most common tetracycline residues detected in cow milk samples in Iran are oxytetracycline and doxycycline. The presence of these residues in milk poses potential health risks to consumers, including the development of antibiotic resistance and allergic reactions.

**Conclusion:** In conclusion, the occurrence of tetracycline residues in cow milk in Iran remains a concern, highlighting the need for improved monitoring and control measures to ensure the safety and quality of milk for human consumption.

**Keywords:** Antibiotic residues, Tetracycline, Milk, Iran



## کانول گذاری ورید ژوگولار موش سفید بزرگ آزمایشگاهی با تیوب سیلیکونی و نگهداری پس از جراحی به منظور افزایش بازمانی کانول

میلاذ رحیم پور<sup>۱\*</sup> (M.Sc)، ستاره عزیززاده<sup>۲</sup> (M.Sc)، کامران رخشان<sup>۳</sup> (Ph.D)، اسماعیل ریاحی<sup>۴</sup> (Ph.D)

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

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

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

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

میلاذ رحیم پور: m-rahimpour@alumnus.tums.ac.ir

### چکیده

هدف: تجویز خودبخودی داخل وریدی (IV) در جوندگان آزمایشگاهی یکی از استانداردهای کلیدی برای مطالعه داروهای اعتیادآور مانند اوبیوئیدها، کوکائین و مت‌آمفتامین می‌باشد. در این مطالعه، یک روش جراحی استاندارد با استفاده از کم‌هزینه‌ترین مواد و هم‌چنین یک روش نگهداری کارآمد پس از جراحی به منظور ارتقاء کارایی و افزایش بازمانی کانول قرارداد شده ارائه می‌گردد.

مواد و روش‌ها: دوازده سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار با وزن‌های ۳۰۰ تا ۳۵۰ گرم در دو گروه (n=۶): پلی اتیلن (PE-10) و سیلیکون-۵۰ استفاده شدند. کتامین و زایلازین (۱۰۰، ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، کتوپروفن و سفازولین به ترتیب به منظور بی‌هوشی، بی‌دردی و آنتی‌بیوتیک استفاده شدند. ۳۲ تا ۳۵ میلی‌متر از یک تیوب ۹۰ میلی‌متری (سیلیکونی یا پلی اتیلن) به داخل ورید ژوگولار سمت راست انتقال داده شد. نیدلهایی با گیج‌های ۲۳ و ۲۷ که بر روی مش‌های نایلونی جراحی در ابعاد ۲۰ تا ۲۵ میلی‌متر چسبانده شده بودند، تحت عنوان پایه کاتتر استفاده شدند. محتویات به صورت زیرپوستی در ناحیه بین اسکپولا قرار داده شدند. کاتتر توسط یک درپوش کاتتر بسته شد و روزانه با هیپارین و سالیسین شستشو داده می‌شد. بازمانی کانول با تزریق داخل وریدی پنتوباربیتال به صورت هفتگی آزمایش شد. پس از ۷ روز ریکاوری، حیوانات در آزمایش تزریق خودبخودی مورفین، با نسبت ثابت-یک (fixed ratio-1) قرار داده شدند.

یافته‌ها: میانگین ۷۳ روز بازمانی تیوب برای گروه جراحی شده با تیوب سیلیکونی ضامن دریافت صحیح و ثابت مورفین بود. اگرچه در گروه جراحی شده با تیوب PE-10 بازمانی تیوب با میانگین ۱۴ روز عدم دریافت کافی و پایدار مورفین را نمایش می‌دهد. نتیجه‌گیری: زیست‌سازگاری و انعطاف‌پذیری تیوب‌های سیلیکونی آن‌ها را به یک گزینه مناسب به منظور کانوله کردن ورید جوندگان برای مدت طولانی تبدیل می‌کند. به علاوه این‌که، کانوله کردن ورید ژوگولار به منظور تجویز خودبخودی دارو با مواد و وسایل بسیار ارزان قیمت می‌تواند به سادگی در اختیار محققین قرار گیرد. تنها یک جراحی و نگهداری پس از جراحی صحیح نیاز است.

واژه‌های کلیدی: کانوله کردن داخل وریدی، بازمانی، تجویز خودبخودی، موش سفید بزرگ آزمایشگاهی



## The rat jugular vein cannulation with Silicon tube and post-surgical maintenance to ensure long-term patency

Milad Rahimpour (M.Sc)<sup>\*1</sup>, Setareh Azizzadeh (M.Sc)<sup>2</sup>, Kamran Rakhshan (Ph.D)<sup>3</sup>, Esmail Riahi (Ph.D)<sup>4</sup>

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

2- Department of Physiology, Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Physiology, Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Department of Physiology, Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Milad Rahimpour: m-rahimpour@alumnus.tums.ac.ir

**Introduction:** Intravenous (IV) self-administration in laboratory rodents is a gold standard procedure to study addictive drugs such as opioids, cocaine, and methamphetamine. In this study, a standard operating procedure using inexpensive materials and efficient post-surgical care was tested to improve the efficacy of the catheterization and the long-term patency of the cannula.

**Methods and Materials:** Twelve Wistar rats weighing 300-350 g were used in two groups (n = 6): Polyethylene (PE)-10 and Silicon-50. Ketamine/Xylazine (100, 10 mg/kg), Ketoprofen, and Cefazolin were used as anesthetics, analgesic and antibiotic, respectively. A length of 32-35mm of a 90-mm tube (Silicon or PE-10) was inserted in the right Jugular vein. G-23 and G-27 needles were stuck on nylon surgical mesh in the dimensions of 20 to 25mm. The whole assembly was mounted subcutaneously between the scapulae. The catheter outlet was capped with a lever lock plug and washed daily with heparinized saline. The patency of the catheter was tested by an IV injection of pentobarbital on a weekly basis. The animals were included in a morphine self-administration study under a fixed ratio-1 after seven days of recovery.

**Results:** An average of 73 days of patency was obtained in the Silicon group that supported stable morphine intake. However, in the PE-10 group, catheter patency lasted for an average of 14 days that did not support stable morphine intake.

**Conclusion:** The biocompatibility and flexibility of silicon tubes make them a good alternative for rodent IV catheterization when long-term patency is necessary. Furthermore, jugular vein catheterization for the purpose of drug self-administration studies can be easily available using inexpensive materials if careful attention is paid to choosing a correct surgical and efficient post-surgical strategy.

**Keywords:** Intravenous catheterization, Patency, Self-administration, Rat



## حفاظت آلفالیپوئیک اسید از سلول‌های گرانولوزای تخمدان انسان در برابر اختلالات ناشی از محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو

فاطمه مسجدی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، زهرا درخشان<sup>۲</sup> (Ph.D)، سیدمحمدباقر تابعی<sup>۳</sup> (Ph.D)، محمدحسین نصراصفهان‌ی<sup>۴</sup> (Ph.D)

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

۲- گروه بیولوژی تولیدمثل، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۴- مرکز تحقیقات زیست پزشکی تولیدمثل، پژوهشگاه زیست فناوری رویان، اصفهان، ایران

فاطمه مسجدی: masjedi\_f@sums.ac.ir

### چکیده

هدف: تجمع محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) در تخمدان با اختلال عملکرد سلول‌های گرانولوزا (GCs) از طریق استرس اکسیداتیو همراه است. آلفالیپوئیک اسید (ALA) به‌طور مشخصی بر سیستم تولیدمثل تأثیر می‌گذارد. مطالعه حاضر به‌منظور روشن کردن اثرات AGEs بر مسیر سیگنالینگ استرس اکسیداتیو در سلول‌های گرانولوزای دیواره‌ای لوتئینیزه شده انسانی در حضور یا عدم حضور ALA انجام شد.

مواد و روش‌ها: سلول‌های گرانولوزای تخمدان از ۵۰ زن سالم جداسازی شدند و سلول‌های هر فرد به‌صورت جداگانه به چهار قسمت تقسیم شدند و با محیط کشت به تنهایی (شاهد)، ALA به تنهایی یا آلومین گلیکوزیله انسانی (HGA) با/بدون ALA تحت تیمار قرار گرفتند. وضعیت کل اکسیدانی (TOS) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) با روش رنگ‌سنجی در عصاره سلولی اندازه‌گیری شد. شاخص استرس اکسیداتیو (OSI) نیز محاسبه شد. میزان بیان پروتئین گیرنده AGE (RAGE) نیز با استفاده از وسترن‌بلات تعیین شد.

یافته‌ها: غلظت غیرسمی HGA به‌طور معنی‌داری TOS و OSI را افزایش داد، اما سطوح TAC را کاهش داد. افزایش بیان پروتئین RAGE نیز با تجزیه و تحلیل وسترن‌بلات تأیید شد. تیمار مشترک با ALA وضعیت اکسیداتیو تغییر یافته توسط HGA را بهبود بخشید و در نتیجه سطوح ناهنجار TOS و TAC را اصلاح کرد. این اثرات احتمالاً از طریق تنظیم بیان پروتئین RAGE انجام شده است.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که اختلال مسیر اکسیداتیو ناشی از محور AGEs-RAGE در سلول‌های گرانولوزای لوتئینیزه انسانی احتمالاً با تیمار ALA بهبود می‌یابد. این اثر احتمالاً با کاهش بیان پروتئین RAGE به دست می‌آید. درک بهتر نحوه تعامل AGEs و ALA در فیزیولوژی و آسیب‌شناسی تخمدان ممکن است منجر به درمان هدفمندتر اختلالات عملکرد تخمدان شود.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های گرانولوزا، محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، آلفالیپوئیک اسید، استرس اکسیداتیو



# Alpha-lipoic acid Protects Human Granulosa Cells against Advanced Glycation End-Products-Induced Disturbances via Oxidative Stress Modulation

Fatemeh Masjedi (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Zahra Derakhshan (Ph.D)<sup>2</sup>, Seyed Mohammad Bagher Tabei (Ph.D)<sup>3</sup>, Mohammad Hossein Nasr-Esfahani (Ph.D)<sup>4</sup>

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

2- Department of Reproductive Biology, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3- Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4- Department of Animal Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran

Fatemeh Masjedi: masjedi\_f@sums.ac.ir

**Introduction:** Accumulation of advanced glycation end-products (AGEs) in the ovary is associated with the dysfunction of granulosa cells (GCs) via oxidative stress. Alpha-lipoic acid (ALA) definitely affects the reproductive system. The present study was conducted to elucidate the AGEs effects on oxidative stress signaling pathway in human luteinized mural GCs in the presence or absence of ALA. .

**Methods and Materials:** Isolated GCs of 50 healthy women were divided into four parts and treated with media alone (control), ALA alone, or human glycated albumin (HGA) with/without ALA. Total oxidative status (TOS) and total antioxidant capacity (TAC) were assessed by colorimetric methods in GCs lysate. The oxidative stress index (OSI) was also calculated. The AGE receptor (RAGE) protein expression was also determined using Western blotting.

**Results:** Non-toxic concentration of HGA significantly increased TOS and OSI but decreased the TAC levels. The increased RAGE protein expression was also confirmed by western blot analysis. Co-treatment with ALA ameliorated the HGA-altered oxidative status and thereby, corrected the aberrant levels of TOS and TAC. These effects are likely mediated through the regulation of the RAGE protein expression.

**Conclusion:** This study indicates that oxidative pathway disruption induced by the AGEs-RAGE axis in luteinized GCs is likely rectified by ALA treatment. This effect is likely acquired by reduced expression of RAGE protein. A better understanding of how AGEs and ALA interact in ovarian physiology and pathology may lead to more targeted therapy for treating ovarian dysfunction.

**Keywords:** Granulosa cells, Advanced glycation end-products, Alpha-lipoic acid, Oxidative stress



## بررسی اثرات مصرف تروکسروتین طی آبستنی بر الگوی تکامل و رفتارهای حرکتی در زادگان موش سوری

ارغوان بهرامی<sup>۱\*</sup> (D.V.M)، شاهین حسن پور<sup>۲</sup> (Ph.D)، مرتضی زنده دل<sup>۳</sup> (Ph.D)

۱- دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران

۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی دامپزشکی، عضو هیئت علمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران

۳- دکترای تخصصی فیزیولوژی دامپزشکی، عضو هیئت علمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران

ارغوان بهرامی: arghavanbahram@gmail.com

### چکیده

هدف: این مطالعه با هدف تعیین تأثیر مصرف تروکسروتین در دوران آبستنی بر رفتار حرکتی بازخوردی در زادگان موش کوچک آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۴۰ سر موش کوچک آزمایشگاهی ماده آبستن به چهار گروه تقسیم شدند. در گروه کنترل، موش‌ها آب دریافت کردند، در حالی که در گروه‌های ۲ تا ۴، موش‌های ماده در روزهای ۵، ۸، ۱۱، ۱۴ و ۱۷ آبستنی، تروکسروتین (۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به صورت خوراکی دریافت کردند. پس از زایمان، از هر گروه زادگان به صورت تصادفی انتخاب شدند و رفتارهای حرکتی بازخوردی بررسی شد. هم‌چنین مالون دی‌آلدئید، سوپراکسید دیسموتاز و گلووتاتیون پراکسیداز و آنتی‌اکسیدانی تام سرم تعیین شد.

یافته‌ها: بر اساس یافته‌ها، مواجهه مادر با تروکسروتین (۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث افزایش ambulation scores، negative geotaxis، grip strength، front limb، hind-limb suspension scores در زادگان در مقایسه با گروه کنترل شد ( $P < 0.05$ ). قرار گرفتن در معرض تروکسروتین قبل از تولد (۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث کاهش hind-limb foot angle و surface righting در نتایج در مقایسه با گروه کنترل شد ( $P < 0.05$ ). مواجهه مادر با تروکسروتین به طور قابل توجهی تولید مالون دی‌آلدئید را کاهش و سوپراکسید دیسموتاز و گلووتاتیون پراکسیداز و آنتی‌اکسیدانی تام سرم زادگان را افزایش داد ( $P < 0.05$ ). نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که مصرف تروکسروتین قبل از تولد باعث بهبود رفتارهای حرکتی بازخوردی در زادگان موش می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آبستنی، موش کوچک آزمایشگاهی، رفتار حرکتی بازخوردی، مصرف تروکسروتین



## Effect of troxerutin consumption during gestation period on reflexive motor behavior in mice offspring

Arghavan Bahrami (D.V.M)<sup>\*1</sup>, Shahin Hassanpour (Ph.D)<sup>2</sup>, Morteza Zendedel (Ph.D)<sup>3</sup>

1- Graduate student, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Division of Physiology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

Arghavan Bahrami: arghavanbahram@gmail.com

**Introduction:** This study aimed to determine the effects of troxerutin consumption during gestation on reflexive motor behavior in mice offspring.

**Methods and Materials:** Forty pregnant female mice were allocated into four groups. In the control group, mice received water, while in groups 2–4, female mice p.o. administered troxerutin (50, 100, and 150 mg/kg) at 5, 8, 11, 14, and 17 days of gestation (GD). Following delivery, pups were selected based on their experimental group, and reflexive motor behaviors were determined. Also, serum malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), and total antioxidant status (TAS) were determined.

**Results:** Based on the findings, maternal exposure to troxerutin (100 and 150 mg/kg) increased ambulation scores in offspring's compared with the control group ( $P < 0.05$ ). Also, prenatal exposure to troxerutin increased front and hind-limb suspension scores in newborns compared with the control group ( $P < 0.05$ ). Maternal exposure to troxerutin increased grip strength and negative geotaxis in newborns in comparison with control mice ( $P < 0.05$ ). Prenatal exposure to troxerutin (100 and 150 mg/kg) decreased hind-limb foot angle and surface righting in pups compared with the control group ( $P < 0.05$ ). Maternal exposure to troxerutin decreased MDA production and increased SOD, GPx, and TAS levels in offspring ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** These results suggested that prenatal consumption of troxerutin improves reflexive motor behaviors in mice pups.

**Keywords:** Gestation period, Mice, Reflexive motor behavior, Troxerutin consumption





## جلوگیری از اختلال حافظه ناشی از استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی خفیف از طریق تجویز ویتامین C و برقراری مجدد تعادل اکسیدان / آنتی اکسیدان مغز

معصومه غلامی<sup>۱</sup> (Ph.D)، نسترن رشد رشیدی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، ناهید خدایاری<sup>۱</sup> (M.Sc)

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

نسترن رشد رشیدی: n72.rashidi@gmail.com

### چکیده

هدف: این تحقیق با هدف بررسی اثرات تجویز ویتامین C بر عملکرد حافظه و سطوح استرس اکسیداتیو (OS) در ناحیه هیپوکامپ مغز در مدل موش‌های با استرس خفیف مزمن غیرقابل پیش‌بینی (UCMS) انجام شد. مواد و روش‌ها: ویتامین C به صورت داخل صفاقی در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در زمان معینی قبل از شروع یک عامل استرس‌زا که به مدت چهار هفته اعمال می‌شد، تجویز شد. عملکرد حافظه از طریق آزمون‌های ماز آبی موریس (MWM) و آزمون اجتنابی غیرفعال (PA) ارزیابی شد. نشان‌گرهای بیوشیمیایی برای نشان دادن وضعیت استرس اکسیداتیو و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: نتایج نشان داد که گروه UCMS تأخیر کمتری برای ورود به محفظه تاریک داشت ( $P < 0.01$  و  $P < 0.05$ ، آزمون PA) و زمان کمتری را در ربع هدف ( $P < 0.001$ ، آزمون MWM) در مقایسه با گروه کنترل سپری کرد. با این حال، پیدا کردن سکو برای آن‌ها بیشتر طول کشید ( $P < 0.05$  و  $P < 0.01$ ، تست MWM). گروه UCMS همچنین سطوح پایین‌تری از تیول ( $P < 0.001$ )، کاتالاز ( $P < 0.001$ ) و سوپراکسید دیسموتاز ( $P < 0.001$ ) داشتند، در حالی که غلظت مالون دی‌آلدئید ( $P < 0.01$ ) در ناحیه هیپوکامپ مغز در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود. جالب توجه است که اثرات UCMS با درمان ویتامین C معکوس شد. نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که تجویز ویتامین C از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو مغز، اختلال یادگیری و حافظه ناشی از UCMS را بهبود می‌بخشد.

واژه‌های کلیدی: ویتامین C، UCMS، استرس اکسیداتیو



# Vitamin C administration precludes memory impairment induced by unpredictable chronic mild stress through re-establishment of the brain oxidant/antioxidant balance

Masoumeh gholami<sup>1</sup> (Ph.D), Nastaran roshd rashidi<sup>1\*</sup> (Ph.D), Nahid khodayari<sup>1</sup> (M.Sc)  
1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Nastaran roshd rashidi: n72.rashidi@gmail.com

**Introduction:** In this research aimed to investigate the effects of vitamin C (Vit C) administration on memory function and levels of oxidative stress (OS) in the hippocampal region of the brain in a rat model of unpredictable chronic mild stress (UCMS).

**Methods and Materials:** Vit C was intraperitoneally administered at doses of 50, 100, and 400 mg/kg at a certain time before the initiation of a stressor that was applied for four weeks. Memory function was evaluated through the Morris Water Maze (MWM) and Passive Avoidance (PA) tests. Biochemical markers were measured to reveal the status of oxidative stress and antioxidant defense system.

**Results:** The results found that the UCMS group had a shorter latency to enter the dark chamber ( $P<0.01$  and  $P<0.05$ , PA test) and spent less time in the target quadrant ( $P<0.0001$ , MWM test) compared to the control group. However, they took longer to discover the platform ( $P<0.05$  and  $P<0.001$ , MWM test). The UCMS group also had lower levels of thiol ( $P<0.0001$ ), catalase ( $P<0.0001$ ), and superoxide dismutase ( $P<0.0001$ ), while the concentration of malondialdehyde ( $P<0.01$ ) was higher in the hippocampal region of the brain compared to the control group. Interestingly, the effects of UCMS were reversed by the treatment of Vitamin C.

**Conclusion:** Our findings indicated that Vit C administration improves UCMS-induced impairment of learning and memory through the modulation of brain OS.

**Keywords:** Vitamin C, UCMS, Oxidative stress



## بررسی تأثیر کروسین بر پارامترهای اسپرم اپی دیدیمال متعاقب القاء تجربی پروستاتیت مزمن غیر باکتریایی با کاراجینان در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

محسن گرامی امین<sup>۱</sup>، عباس جواهری وایقان<sup>۱</sup>، محمود احمدی همدانی<sup>۲\*</sup>، حمیدرضا مسلمی<sup>۲</sup>، رضا نارنجی ثانی<sup>۲</sup>

۱- گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

۲- گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

محمود احمدی همدانی: ahmadi.hamedani@semnan.ac.ir

### چکیده

هدف: این مطالعه با هدف بررسی تأثیر کروسین بر پارامترهای اسپرم اپی دیدیمال متعاقب القاء تجربی پروستاتیت مزمن غیرباکتریایی با کاراجینان در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی صورت گرفته است. ۳۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به پنج گروه ۶ تایی شامل: گروه اول (گروه کنترل)، گروه دوم (گروه پروستاتیت مزمن غیرباکتریایی بدون درمان)، گروه‌های سوم، چهارم و پنجم درمانی که به ترتیب شامل گروه پروستاتیت مزمن غیرباکتریایی درمان شده با داروی استاندارد سرنیلتن و درمان شده با کروسین. پروستاتیت مزمن غیرباکتریایی از طریق تزریق داخل پروستاتی یک دوز کاراجینان ۱ درصد به میزان ۱۰۰ میکرولیتر در رت‌ها القاء شد. رت‌ها در گروه‌های درمانی یک هفته پس از القاء پروستاتیت مزمن غیرباکتریایی به مدت سه هفته به صورت خوراکی سرنیلتن ۱۰۰ میلی‌گرم و کروسین ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. اندیس پروستاتیت (PI)، آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)، پارامترهای اسپرمی (تعداد، تحرک و زنده‌مانی اسپرم)، ظرفیت اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی تام و اندیس استرس اکسیداتیو بین گروه‌ها مقایسه شد. نتایج حاکی از افزایش معنی‌دار اندیس پروستاتیت، آنتی‌ژن اختصاصی پروستات، ظرفیت اکسیدانی تام و اندیس استرس اکسیداتیو و کاهش معنی‌دار پارامترهای اسپرمی (تعداد، تحرک و زنده‌مانی اسپرم) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در گروه دوم نسبت به گروه اول بود ( $P < 0.05$ ). در گروه‌های درمانی، کاهش مشخصی در اندیس پروستاتیت، آنتی‌ژن اختصاصی پروستات، ظرفیت اکسیدانی تام و اندیس استرس اکسیداتیو و افزایش محسوسی در پارامترهای اسپرمی (تعداد، تحرک و زنده‌مانی اسپرم) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام به خصوص در رت‌های درمان شده با دوز ۴۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم کروسین مشاهده گردید ( $P < 0.05$ ). براساس یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان استنباط نمود که کروسین به طرز مؤثری اثرات مخرب پروستاتیت مزمن غیرباکتریایی بر پارامترهای اسپرمی رت‌های نر و اندیس استرس اکسیداتیو را بهبود می‌بخشد.

واژه‌های کلیدی: پروستاتیت مزمن غیرباکتریایی، استرس اکسیداتیو، کروسین، پارامترهای اسپرمی، کاراجینان



## Evaluation of the effect of crocin on sperm parameters after carrageenan-induced chronic non-bacterial prostatitis in rats

Mohsen Geramiamin<sup>1</sup>, Abbas Javaheri Vayaghan<sup>1</sup>, Mahmood Ahmadi-hamedani<sup>2\*</sup>, Hamidreza Moslemi<sup>2</sup>, Reza Narenji Sani<sup>2</sup>

1- Department of pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran

2- Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran

Mahmood Ahmadi-hamedani: ahmadi.hamedani@semnan.ac.ir

**Introduction:** Chronic non-bacterial prostatitis (CNP) is the most common type of prostatitis and oxidative stress (OS) was shown to be highly elevated in prostatitis patients. The study aimed to investigate the effect of crocin on CNP induced by carrageenan in rats. Male adult Wistar rats (n=30) were divided into five groups of six, including group 1 (control), group 2 (CNP group), and three treatment groups, including group 3 (CNP+cernilton), and groups 4 and 5 (CNP+crocin groups). CNP was induced by a single intraprostatic injection of 1% carrageenan (100 µl). Rats in treatment groups received orally Cernilton 100 mg/kg and crocin at 20 and 40 mg/kg 1 week after CNP induction for 21 days. Prostatic index (PI), prostatic specific antigen (PSA), sperm parameters (counts, mobility, and viability), total oxidative and antioxidant capacity, and oxidative stress index were compared between groups. There were significant increase in PI, serum levels of PSA, total oxidative capacity, and oxidative stress index, and a significant decrease in sperm parameters (counts, mobility, and viability) and total anti-oxidant capacity in CNP group compared to the control group. In treatment groups, significant reduction in PI, serum levels of PSA, total oxidative capacity, and oxidative stress index, and a considerable increase in sperm parameters (counts, mobility, and viability) and total anti-oxidant capacity were observed, especially in rats treated with dose of 40 mg/kg of crocin. According to these findings, we concluded that crocin effectively mitigated the detrimental impact of CNP on sperm characteristics and the oxidative stress index in male rats.

**Keywords:** Chronic non-bacterial prostatitis, Oxidative Stress, Crocin, Parameters of Sperm, Carrageenan



## بررسی اثر ورزش تردمیل بر اضطراب و CPP القاء شده توسط نیکوتین در موش‌های تحت استرس مزمن

فاطمه عزیزی فارسانی\* (Ph.D)، مهرداد شهرانی کرانی<sup>۱</sup> (Ph.D)  
۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

فاطمه عزیزی فارسانی: drazizi.ph@gmail.com

### چکیده

هدف: استعمال سیگار هم‌چنان یکی از علل مهم بیماری قابل پیش‌گیری، مرگ زودرس و ناتوانی در ایالات متحده و بسیاری از کشورهای دیگر است. وابستگی به نیکوتین عامل اصلی است که باعث ادامه مصرف تنباکو می‌شود. عوامل متعددی می‌توانند بر اثرات پاداش نیکوتین در سیستم مزولیمبیک مغز تأثیر بگذارند. قرار گرفتن در معرض استرس مزمن نقش مهمی در رفتار جستجو و عود مرتبط با اعتیاد دارد. علاوه بر این، اثرات مفید فعالیت بدنی منظم در پیش‌گیری از اختلالات مصرف مواد به‌خوبی در مطالعات قبلی ثابت شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، از الگوی ترجیح مکان شرطی (CPP) در موش‌ها برای بررسی اثرات ورزش مزمن بر ترجیح نیکوتین در شرایط استرس مزمن استفاده کردیم. در طول مرحله شرطی‌سازی، بیست و هشت سر موش سوری با وزن بین ۲۰ تا ۳۵ گرم، روزانه نیکوتین را (با دوز ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم، زیرپوستی) دریافت کردند. حیوانات به‌مدت ۲۱ روز (روزی ۱ ساعت) هم ورزش تردمیل انجام دادند و هم تحت استرس محدودکننده مزمن (روزی ۲ ساعت) قرار گرفتند. یافته‌ها: در طول تست پنج روزه CPP، متوجه شدیم که استرس تجربه شده توسط موش‌ها معیار شرطی‌سازی را در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش داد، اما ورزش مزمن اثر کاهنده استرس را کاهش داد. علاوه بر این، استرس، رفتار شبه‌اضطرابی را در آزمون میدان باز (OFT) و ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع افزایش داد. هم‌چنین دریافتیم که استرس باعث افزایش سطح مالون دی‌آلدئید (MDA) در سرم و هیپوکامپ موش‌ها می‌شود و افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی و سطوح MDA ناشی از استرس با پیش‌درمانی با ورزش منظم، کاهش می‌یابد. نتیجه‌گیری: این یافته‌ها از این ایده حمایت می‌کند که ورزش منظم ممکن است اثرات منفی استرس مزمن را بر یادگیری مرتبط با پاداش و رفتار شبه‌اضطرابی کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: ترجیح مکانی شرطی، نیکوتین، استرس، ورزش، اضطراب



# The Impact of Treadmill Exercise on Anxiety and Nicotine Induced CPP in Mice Undergoing Chronic Stress

Fatemeh Azizi-Farsani<sup>1\*</sup> (Ph.D), Mehrdad Shahrani-Korani<sup>1</sup> (Ph.D)

<sup>1</sup>- Department of Physiology, School of Medicine, Shahrekord University of Medical sciences, Shahrekord, Iran

Fatemeh Azizi-Farsani: drazizi.ph@gmail.com

**Introduction:** Cigarette smoking continues to be a significant cause of preventable disease, premature death, and disability in the United States and many other nations. Nicotine dependence is a major factor that drives continued tobacco use. Several factors can impact the rewarding effects of nicotine in the brain's mesolimbic system. Exposure to chronic stress plays an important role in the seeking and relapse behavior associated with addiction. Additionally, the beneficial effects of regular physical exercise on preventing substance use disorders is well established in the literature.

**Methods and Materials:** In our study, we used the conditioned place preference (CPP) paradigm in mice to investigate the effects of chronic exercise on preference for nicotine under the condition of chronic stress. Twenty-eight mice weighing between 20 and 35 g received daily injections of nicotine (0.2 mg/kg; s.c) during the conditioning phase. The animals performed daily treadmill exercise for 21 days (1 hour a day) and were kept under chronic restraint stress (2h/day) for the same period of time.

**Results:** During the five-day CPP test, we found that the stress experienced by the mice significantly reduced their CPP scores compared to the controls, but chronic exercise mitigated the stress-reducing effect. Additionally, the stress increased their anxiety-like behavior in the open field test (OFT) and elevated plus maze (EPM). Furthermore, we found that stress increased the level of malondialdehyde (MDA) in the mice's serum and hippocampus, and that the increase in anxiety-like behavior and MDA levels due to stress was blocked by the pre-treatment with regular exercise.

**Conclusion:** These findings support the idea that regular physical exercise may reduce the negative effects of chronic stress on reward related learning and anxiety-like behavior.

**Keywords:** Conditioned Place Preference, Nicotine, Stress, Exercise, Anxiety



## آنزیم مونوآسیل گلیسرول لیپاز (MAGL) ناحیه‌ی شکنج‌دندانه‌ای، حافظه وابسته به حالت متقابل مورفین و نیکوتین را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تعدیل می‌کند

محمدرضا رضائی تبار<sup>۱\*</sup>، دکتر آمنه رضایوف<sup>۱</sup>، دکتر فاطمه کوهکن<sup>۱</sup>، دکتر لادن دلفی<sup>۱</sup>، مرضیه مهرآبادی<sup>۲</sup>

۱- بخش زیست‌شناسی جانوری، دانشکده زیست‌شناسی، دانشکده‌گان علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات فناوری بن یاخته، تهران، ایران

محمدرضا رضائی تبار: mrezaibar76@ut.ac.ir

### چکیده

هدف: حافظه وابسته به حالت القاء شده تحت تأثیر مواد (SDM) ممکن است خطر سوء مصرف چندین ماده اعتیادزا را به‌منظور بهبود نقایص شناختی افزایش دهد. نواحی مغزی مرتبط با شکل‌گیری حافظه از طریق نوروترانسمیترها و مسیرهای سیگنالینگ مختلف، حافظه مرتبط به یاداش را تنظیم می‌کنند، که به‌منظور ایجاد وابستگی و تحمل در مواجهه با داروهای مختلف، عملکردی ضروری دارند. مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش آنزیم مونوآسیل گلیسرول لیپاز (MAGL) شکنج‌دندانه‌ای، به‌عنوان آنزیم مهم سیستم اندوکانابینوئید در حافظه وابسته به حالت متقابل بین مورفین و نیکوتین انجام شد.

مواد و روش‌ها: بر اساس آنالیز بیوانفورماتیک و تأیید ژن MAGL، miRNA137 برای هدف قرار دادن سطوح بیان آنزیم MAGL ناحیه شکنج‌دندانه‌ای انتخاب شد. موش‌های آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار (۲۰۰-۲۳۰ گرم) توسط تزریق داخل‌صفاقی مخلوط کتامین و زایلازین بیهوش شده و بوسیله جراحی استریوتاکسیک به‌صورت دو طرفه در ناحیه شکنج‌دندانه‌ای کانوله شدند. به‌منظور سنجش بازبایی حافظه، هر حیوان توسط متد یادگیری اجتنابی غیرفعال آموزش دیده و پس از ۲۴ ساعت مورد آزمون قرار گرفت. پس از استخراج هیپوکامپ، سطوح بیان miRNA137 و MAGL با تکنیک Real-time PCR ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج ما نشان داد که اثر فراموشی حاصل از تزریق پس از آموزش مورفین توسط تزریق پیش از آزمون نیکوتین بهبود می‌یابد که نشان‌دهنده حافظه وابسته به حالت متقابل میان داروهاست. هم‌چنین تزریق درون شکنج‌دندانه‌ای مزمن و قبل از آموزش ذرات لنتی ویروسی حاوی miR137، پنج بار در طی ۱۴ روز پس از جراحی، پاسخ دوز غیرمؤثر مورفین را برای القای فراموشی تقویت کرد. این فراموشی توسط تزریق پیش از آزمون نیکوتین به‌صورت زیرپوستی بهبود یافت.

نتیجه‌گیری: در مجموع، می‌توان نتیجه گرفت که تنظیم عملکرد آنزیم MAGL توسط miRNA137 موجب کنترل سطوح بیان سیستم اندوکانابینوئیدی ناحیه شکنج‌دندانه‌ای می‌شود. فعالسازی سیستم اندوکانابینوئیدی شکنج‌دندانه‌ای، اثر فراموشی مورفین را تقویت می‌کند که با تجویز نیکوتین بر اثر القای یادگیری وابسته به حافظه متقابل ناشی از دارو، این فراموشی بهبود می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: شکنج‌دندانه‌ای، سوء مصرف مواد، MAGL، میکروRNAها، موش سفید بزرگ آزمایشگاهی



# The dentate gyrus monoacylglycerol lipase (MAGL) enzyme mediates cross-state-dependent memory between morphine and nicotine in rats

Mohammadreza Rezaitabar<sup>\*1</sup> (M.Sc), Ameneh Rezayof<sup>1</sup> (Ph.D), Fatemeh kohkan<sup>2</sup> (Ph.D), Ladan Delphi<sup>1</sup> (Ph.D), Marzieh Mehrabadi<sup>2</sup> (M.Sc)

1- Department of Animal Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Stem Cell Technology Research Center, Tehran, Iran

Mohammadreza Rezaitabar: mrezaibar76@ut.ac.ir

**Introduction:** Drug-induced state-dependent memory (SDM) may increase the risk of polydrug abuse to improve cognitive deficiency. Brain regions associated with memory formation through different neurotransmitter systems and signaling receptor pathways regulate reward-related memory, which is necessary for developing drug dependence and tolerance. The present study aimed to investigate the involvement of the monoacylglycerol lipase (MAGL) of the dentate gyrus (DG) as an important enzyme of the endocannabinoid system in cross-state-dependent memory between morphine and nicotine.

**Methods and Materials:** Based on bioinformatics analysis and verification of the MAGL gene, miRNA137 was chosen to target the DG expression levels of MAGL. Adult male Wistar rats (200-230 g) were anaesthetized with an intraperitoneal injection of the ketamine-xylazine mixture and then bilaterally cannulated in the DG by stereotaxic surgery. To measure memory retrieval, each animal was trained and tested in a step-through type of passive avoidance task. After hippocampal dissection, the expression levels of miRNA137 and MAGL were measured by real-time PCR technique.

**Results:** Our results showed that the impairing effect of post-training administration of morphine was improved by pre-test administration of nicotine, suggesting a cross SDM between the drugs. Interestingly, the chronic DG microinjection of lentiviral particles containing miR137, five times during 14 days after surgery, potentiated the response of an ineffective dose of morphine to induce amnesia. This response was improved by nicotine. The DG overexpression of miR137 decreased the MAGL gene expression that encodes the MAGL enzyme to increase the endocannabinoids.

**Conclusion:** Taken together, it can be concluded that the DG MAGL function can be regulated by miRNA137 to control the expression levels of endocannabinoids. Moreover, the DG activation of the endocannabinoid system potentiated the amnesic effect of morphine which could be improved by nicotine administration to induce cross-drug-induced SDM.

**Keywords:** Dentate gyrus, Drug abuse, MAGL, MicroRNAs, Rat(s)





## تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی جدا شده از بافت چربی انسانی روی داربست طبیعی کلیه انسان

مهدی خیراندیش<sup>۱\*</sup>، سمیرا شهرکی<sup>۱</sup>، ابوالفضل خواجوی راد<sup>۲</sup>، علیرضا ابراهیم زاده بیدسکن<sup>۳</sup>، محمد اصل زارع<sup>۴</sup>

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

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

۳- گروه آناتومی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- مرکز تحقیقات اورولوژی و نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

مهدی خیراندیش: mehdiikheirandish74@gmail.com

### چکیده

هدف: از دست دادن تدریجی عملکرد کلیه در اثر بیماری‌های مختلف منجر به مرحله نهایی بیماری کلیه (ESRD) شده که با مرگ و میر بالایی همراه است. پیوند کلیه در حال حاضر مؤثرترین درمان برای بیماران مبتلا به ESRD می‌باشد. با این حال، تعداد کلیه‌های اهدایی موجود برای پاسخگویی به این تقاضا به شدت ناکافی است. به همین دلیل، مهندسی بافت با استفاده از کشت سلول‌ها روی داربست کلیه، دارای پتانسیل مناسبی برای افزایش کلیه‌های مورد نیاز جهت پیوند کلیه می‌باشد. مواد و روش‌ها: سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) مشتق از بافت چربی روی داربست‌های قشری تیمار شده با تریتون X-100 به مدت ۳ هفته کشت داده شدند. تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به انواع سلول‌های خاص کلیه روی داربست‌های قشری توسط رنگ‌آمیزی H&E و رنگ‌آمیزی IHC ارزیابی گردید. یافته‌ها: پس از سلول‌دار شدن مجدد داربست‌های کلیه انسان با MSCs، چسبندگی و مهاجرت سلول‌ها به داربست‌های تیمار شده با تریتون در مقایسه با داربست‌های بدون سلول، در روزهای مشابه با استفاده از نتایج مطالعات بافت‌شناسی تأیید شد. نتایج رنگ‌آمیزی IHC بیان آکوپورین ۲ (AQP2) را در داربست‌های کلیه انسانی رسلولاریزه شده با MSCs در مقایسه با داربست‌های کشت داده شده بدون MSCs در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از کشت نشان داد. هم‌چنین، بیان این نشان‌گرها با افزایش زمان بیشتر شد. نتیجه‌گیری: این داربست‌های طبیعی باعث رشد MSCs کشت داده شده روی آن‌ها شده و می‌توانند باعث تمایز MSCs مشتق از بافت چربی به سمت سلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال کلیوی شوند.

واژه‌های کلیدی: کلیه، رسلولاریزاسیون، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، داربست، آکوپورین ۲



# Proliferation and differentiation of adipose tissue derived mesenchymal stem cell on natural human kidney scaffold

Mehdi kheirandish<sup>1\*</sup>, Samira Shahraki<sup>1</sup>, Abolfazl Khajavi Rad<sup>2</sup>, Alireza Ebrahimzadeh Bideskan<sup>3</sup>, Mohammad Asl Zare<sup>4</sup>

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

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

3- Department of Anatomy and Cell Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Urology and Nephrology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Mehdi kheirandish: mehdiikheirandish74@gmail.com

**Introduction:** Various diseases can lead to end stage renal disease (ESRD) that is a progressive loss of kidney function with a high rate of morbidity and mortality. Renal transplantation is currently the most effective treatment for ESRD. However, the number of available donor kidneys is drastically insufficient to meet the demand. For this reason, tissue engineering by way of seeding cells on scaffold offers a great potential to increase the pool of donated organs for kidney transplantation.

**Methods and Materials:** In the current work, adipose tissue derived MSCs were seeded onto the triton-treated cortex scaffolds for 3 weeks. Proliferation and differentiation of MSCs into kidney-specific cell types on cortex scaffolds were then analyzed by H&E and IHC staining.

**Results:** After recellularization of the renal human cortex scaffolds with MSCs, cell attachment and migration into the triton-treated scaffold were confirmed histological studies results as compared with non-seeded scaffolds at same days. Furthermore, the results of IHC staining showed that Aquaporin2 (AQP2) expressed in seeded human cortex scaffold compared with non-seeded cortex scaffolds after 7, 14, and 21 days from cell seeding.

**Conclusions:** In this regard, these natural cortex scaffolds supported the growth of MSCs and could also induce their differentiation into epithelial and endothelial cells.

**Keywords:** Kidney, Recellularization, Mesenchymal stem cells, Scaffold, Aquaporin2



## تحریکات سطح مولکولی سدیم آرسنیت در مدل پیری پوست موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

شعله اکبری<sup>۱،۲،۳</sup>، محمد سیدآبادی<sup>۱،۳</sup>، فرشته طالب پور امیری<sup>۴</sup>، ملوس نادری<sup>۱،۲</sup>، دانیال جهانی<sup>۱</sup>، فاطمه شاکي<sup>۱،۵\*</sup>

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

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- گروه آناتومی، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی و سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵- مرکز تحقیقات علوم دارویی، موسسه هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

فاطمه شاکي: fshaki.tox@gmail.com

### چکیده

هدف: پیری پوست یک فرآیند بیولوژیکی برگشتناپذیر است که تحت تأثیر عوامل درونی و بیرونی قرار می‌گیرد. عناصر کمیاب محیطی مانند آرسنیک ممکن است پیری سلولی را تسریع کنند. با این حال، بر اساس دانش ما، اثرات آرسنیک بر تسریع پیری سلولی تاکنون گزارش نشده است. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف نقش تسریع‌کننده سدیم آرسنیت ( $\text{NaAs}^{3+}$ ) بر پیری پوست ناشی از دی‌گالاکتوز (D-galactose) در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی را انجام گردید. مواد و روش‌ها: موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به ۹ گروه تقسیم شدند. به‌طور طبیعی، گروه رت‌های با سن ۲۴ ماهه و گروه کنترل جوان یک رژیم غذایی معمولی استاندارد دریافت کردند. گروه‌های دیگر رژیم‌های مختلفی از سدیم آرسنیت، دی‌گالاکتوز و سدیم آرسنیت به‌همراه دی‌گالاکتوز دریافت کردند. پس از هشت هفته تیمار، معاینات پاتولوژیک، استرس اکسیداتیو، عملکرد میتوکندری، محتوای هیدروکسی‌پرولین و بیان ژن MMP-1، عوامل التهابی NF-Kb، IL-6 و TNF- $\alpha$  ژن‌های مرتبط با آپوپتوز Bcl-2 و Bax و JNK در بافت پوست مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌ها: سدیم آرسنیت تغییرات معنی‌داری را در عوامل در نظر گرفته شده ایجاد کرد. در تیمار هم‌زمان سدیم آرسنیت و دی‌گالاکتوز، تغییرات پاتولوژیک آشکارتر بود. علاوه بر این، تیمار با سدیم آرسنیت و دی‌گالاکتوز باعث افزایش سطح نشانگرهای اکسیداتیو و کاهش سطح آنتی‌اکسیدانی و محتوای هیدروکسی‌پرولین گردید. به‌همین ترتیب، در گروه سدیم آرسنیت+دی‌گالاکتوز، اختلال عملکرد میتوکندری تشدید گردید. بر این اساس، تیمار سدیم آرسنیت به‌همراه دی‌گالاکتوز، به شدت بیان MMP-1، IL-6، TNF- $\alpha$ ، NF-kB و JNK و نسبت بیان Bax/Bcl2 را افزایش داد. نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که سدیم آرسنیت ( $\text{NaAs}^{3+}$ ) فرآیند پیری ناشی از دی‌گالاکتوز را در بافت پوست تسریع می‌کند.

واژه‌های کلیدی: دی‌گالاکتوز، پیری، سدیم آرسنیت، هیدروکسی‌پرولین، استرس اکسیداتیو



## Molecular-Level Stimulations of Sodium Arsenite into Skin Aging Model of the Rat

Sholeh Akbari<sup>1,2,3</sup>, Mohammad Seyedabadi<sup>1,3</sup>, Fereshteh Talebpour Amiri<sup>4</sup>, Maloos Naderi<sup>1,2</sup>, Danial Jahani<sup>1</sup>, Fatemeh Shaki<sup>\*1,5</sup>

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

2- Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

4- Department of Anatomy, Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

5- Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Fatemeh Shaki: fshaki.tox@gmail.com

**Introduction:** Skin aging is an irreversible biological process influenced by intrinsic and extrinsic factors. Environmental trace elements such as arsenic may accelerate cellular senescence. However, to our knowledge, arsenic's effects on accelerating cellular senescence have not been reported. Therefore, the present study aimed at the accelerating role of sodium arsenite (NaAs<sup>3+</sup>) on D- galactose-induced skin aging in male rats.

**Methods and Materials:** The rats were divided into nine groups. Naturally, aged 24-month-old group and the young control group received a standard regular diet. Other groups received varying diets, including NaAs<sup>3+</sup>, D-galactose, and NaAs<sup>3+</sup> plus D-galactose. After eight weeks of treatment, pathological examinations, oxidative stress, mitochondrial function, hydroxyproline content, and gene expression of MMP-1, inflammatory factors (TNF- $\alpha$ , IL-6, and NF-kB), apoptosis-related genes (Bcl-2 and Bax), and C-Jun N-terminal kinase (JNK) were evaluated in skin tissue.

**Results:** NaAs<sup>3+</sup> induced significant changes in considered factors. Co-treatment of NaAs<sup>3+</sup> with D-gal, pathological alterations were more obvious. Moreover, NaAs<sup>3+</sup> plus D-gal increased the level of oxidant markers and decreased antioxidant levels and hydroxyproline content. Likewise, in the D-gal+NaAs<sup>3+</sup> group, it aggravated mitochondrial dysfunction. Accordingly, NaAs<sup>3+</sup> co-treat with D-gal more severely increased expression of MMP-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , and NF-kB, JNK, and Bax/Bcl2 expression ratio.

**Conclusion:** The study infers that sodium arsenite accelerates the D-galactose-induced aging process in skin tissue.

**Keywords:** D-galactose, Aging, Sodium arsenite, Hydroxyproline, Oxidative stress



## بررسی تأثیر نانوذرات نقره بر تراکم استخوان موش باردار ویستار

فرحناز عطایی<sup>۱\*</sup> (دانشجوی دکتری تخصصی)، نوشین نقش<sup>۲</sup> (دکتری تخصصی)، شهلا روزبهانی<sup>۳</sup> (دکتری تخصصی)

۱- دانشجوی، گروه زیست شناسی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۲- گروه زیست شناسی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۳- دانشکده مواد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف آباد، اصفهان، ایران

فرحناز عطایی: farahnaz.ataei@yahoo.com

### چکیده

هدف: علی‌رغم استفاده گسترده از نانوذرات نقره، نگرانی‌هایی در مورد اثرات بیولوژیکی آن‌ها بر محیط زیست و سلامت انسان وجود دارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر نانوذرات نقره با غلظت‌های مختلف بر تراکم استخوان موش‌های باردار ویستار انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی باردار نژاد ویستار به‌طور تصادفی به پنج گروه شامل سه گروه تیمار شده با نانوذرات نقره به‌همراه گروه کنترل و شش تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ درمانی دریافت نکرد، در حالی که گروه شش به‌صورت داخل صفاقی ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر دریافت کردند. گروه‌های تیمار شده با نانوذرات نقره به‌صورت داخل صفاقی، نانوذرات نقره را در غلظت‌های ۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ ppm از روز ۷ تا ۱۸ بارداری دریافت کردند. در روز ۱۸ بارداری، موش‌ها برای ارزیابی تراکم استخوان اندام‌های عقب چپ و راست خود مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که پس از تیمار موش‌ها با دوزهای مختلف نانوذرات نقره، تراکم استخوان به‌طور معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) در اندام عقب و راست موش‌های تیمار شده با ۵۰۰ ppm و ۱۰۰۰ ppm نانوذرات نقره کاهش یافت، در حالی که در موش‌های تیمار شده با ۲۵۰ ppm نانوذرات نقره، افزایش معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) مشاهده شد. علاوه بر این، تراکم استخوان در اندام عقبی چپ موش‌های تیمار شده با تمام دوزهای نانوذرات نقره به‌طور معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد غلظت‌های بالای نانوذرات نقره تأثیر قابل توجهی بر کاهش تراکم استخوان اندام عقب راست داشته باشد، به‌طوری که در غلظت‌های ۵۰۰ ppm و ۱۰۰۰ ppm نانوذرات نقره، تراکم استخوان اندام عقب راست در مقایسه با تراکم استخوان اندام عقب چپ در همان دو غلظت، به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات نقره، تراکم استخوان، موش سفید بزرگ آزمایشگاهی



# Investigating the Effects of Silver Nanoparticles on Bone Density of Wistar Pregnant Rats

Farahnaz Ataei (Ph.D Student)<sup>\*1</sup>, Nooshin Naghsh (Ph.D)<sup>2</sup>, Shahla Roozbehani (Ph.D)<sup>3</sup>

1- Ph.D Student, Department of Biology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Department of Biology, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

3- Faculty of material, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran

Farahnaz Ataei: farahnaz.ataei@yahoo.com

**Introduction:** Despite the widespread use of silver nanoparticles, there are concerns about their biological impacts on the environment and human health. The current study aimed to assess the effects of silver nanoparticles with different concentrations on bone density of Wistar pregnant rats.

**Methods and Materials:** In this experimental study, 30 Wistar pregnant rats were randomly divided into five groups, including three Ag nanoparticles (AgNPs)-treated groups, along with the control and sham groups. The control group received no treatment, while the sham group intraperitoneally received 0.5 ml distilled water. AgNPs-treated groups intraperitoneally received silver nanoparticles at concentrations of 250, 500, and 1000 ppm from day 7 to day 18 of pregnancy. On day 18 of pregnancy, rats were subjected to assess the bone density of their left and right hind limbs.

**Results:** The results indicated that following treatment of rats with various doses of AgNPs, bone density was significantly ( $P<0.05$ ) reduced in the right hind limb of rats treated with 500 ppm and 1000 ppm AgNPs, while a significant ( $P<0.05$ ) increase was observed rats treated with 250 ppm AgNPs. Moreover, bone density was significantly ( $P<0.05$ ) diminished in the left hind limb of rats treated with all doses of AgNPs.

**Conclusion:** It seems that high concentrations of silver nanoparticles had a more significant impact on reducing the bone density of right hind limb, so that at concentrations of 500 ppm and 1000 ppm AgNPs, the bone density of right hind limb was markedly decreased compared with the bone density of the left hind limb in the same two concentrations.

**Keywords:** Silver nanoparticles, Bone density, Rat



## بررسی رابطه اعتیاد و خود کنترلی

مرضیه نیکوئی<sup>۱\*</sup>، مجتبی رجب پور<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی، دانشگاه آزاد واحد سمنان، سمنان، ایران

۲- دکتری روانشناسی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

مرضیه نیکوئی: m\_nik00@yahoo.com

### چکیده

هدف: اعتیاد بیماری‌ای است که تمام ابعاد جسمی و روانی افراد را تحت تأثیر قرار می‌دهد و خود کنترلی یعنی یک فرد در شرایط و موقعیت‌های مختلف بر رفتار و احساس خود غلبه داشته باشد. از آن جایی که خودکنترلی و اعتیاد دو جنبه حیاتی هستند که به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای بر رفتار و رفاه انسان تأثیر می‌گذارند، پس با هدف بررسی این دو مؤلفه در کنار یکدیگر، این مقاله مروری رابطه بین خودکنترلی و اعتیاد را با بهره‌گیری از پژوهش‌های گذشته بررسی می‌کند. پژوهش‌های انجام شده در این حوزه با بهره‌گیری از پرسش‌نامه و مصاحبه و بررسی‌های کیفی پیش‌آزمون و پس‌آزمون انجام شده بود و در اکثر پژوهش‌ها دریافتند که بین این دو متغیر رابطه منفی معنی‌داری وجود دارد. بالا بودن خود کنترلی در افراد موجب عدم بازگشت آن‌ها به مواد مخدر شده و کمک به افراد درگیر اعتیاد برای افزایش سطح خودکنترلی و آموزش آن‌ها در این فرآیند تأثیر به‌سزایی داشته است.

واژه‌های کلیدی: اعتیاد، خودکنترلی، ماده‌مخدر



# Investigating the relationship between addiction and self-control

Marzieh Nikoi<sup>1\*</sup>, Mojtabi Rajabpour<sup>2</sup>

1- Master's student in clinical psychology, Semnan Azad University, Semnan, Iran

2- Ph.D in Psychology, Physiology Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Marzieh Nikoi: m\_nik00@yahoo.com

**Introduction:** Addiction is a disease that affects all physical and mental aspects of individuals, and self-control means that a person can dominate their behavior and emotions in various situations and circumstances. Since self-control and addiction are two vital aspects that significantly influence human behavior and well-being, this review article aims to examine the relationship between self-control and addiction by drawing on past research literature. The research conducted in this field utilized questionnaires, interviews, pre-tests, and post-tests, and most studies found a significant negative relationship between these two variables. Higher levels of self-control in individuals resulted in their non-return to drugs and aided individuals involved in addiction by increasing their self-control levels and educating them in this process.

**Keywords:** Addiction, Self-control, Drugs





## اثر تحریک الکتریکی هسته مرکزی آمیگدال بر ترجیح مکانی شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر

زهرا جوکار<sup>۱\*</sup>، سعید خاتم ساز<sup>۲</sup>، حجت الله علائی<sup>۳</sup>، مهرداد شریعتی<sup>۴</sup>

۱- دانشجوی دکتری، گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۲- دکتری تخصصی، گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۳- دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دکتری تخصصی، گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

زهرا جوکار: zha.jokar@gmail.com

### چکیده

هدف: هسته مرکزی آمیگدال (CeA) یکی از مهم‌ترین مناطق درگیر در سیستم پاداش است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر تحریک الکتریکی هسته مرکزی آمیگدال بر ترجیح مکان شرطی شده (CPP) ناشی از مورفین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار، پس از بیهوش شدن با کتامین و زایلازین (به ترتیب ۱۰۰ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، تحت جراحی استرنوتومیک قرار گرفتند. یک الکتروده به منظور تحریک الکتریکی هسته مرکزی آمیگدال با شدت‌های ۲۵ و ۱۵۰ میکروآمپر و هم‌چنین کانول راهنما به منظور تزریق لیدوکائین (۰/۳ میکرولیتر در هر موش) و آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامین (اتیکلوپراید، ۲ میکرولیتر در هر موش) داخل CeA کاشته شد. سپس CPP القاء شده با دوزهای مؤثر (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و غیرمؤثر (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مورفین به مدت پنج روز متوالی در گروه‌های مورد آزمایش ارزیابی گردید.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که تحریک الکتریکی با شدت جریان ۲۵ میکروآمپر فازهای اکتساب و بیان را سرکوب کرد، در حالی که شدت جریان ۱۵۰ میکروآمپر تنها توانست فاز بیان را کاهش دهد. از سوی دیگر، تزریق اتیکلوپراید به داخل هسته مرکزی آمیگدال باعث کاهش CPP ناشی از دوز مؤثر مورفین شد. علاوه بر این، تزریق لیدوکائین به درون هسته مرکزی آمیگدال باعث مهار CPP ناشی از دوز مؤثر مورفین در دو مرحله اکتساب و بیان گردید.

نتیجه‌گیری: تحریک الکتریکی CeA ممکن است از طریق تغییرات احتمالی در انتقال‌دهنده‌های عصبی درگیر در سیستم پاداش مانند دوپامین و گاما آمینوبوتیریک اسید، نقش مهمی در کاهش CPP القاء شده توسط مورفین داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: هسته مرکزی آمیگدال، تحریک عمیق مغز، آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی، مورفین، موش سفید بزرگ آزمایشگاهی



## Effect of electrical stimulation of central nucleus of the amygdala on morphine-induced conditioned place preference in male rats

Zahra Jokar<sup>\*1</sup>, Saeed Khatamsaz<sup>2</sup>, Hojatullah Alaei<sup>3</sup>, Mehrdad Shariati<sup>4</sup>

1- Ph.D student, Department of Biology, Islamic Azad University, Kazerun branch, Kazerun, Iran

2- Ph.D, Department of Biology, Islamic Azad University, Kazerun branch, Kazerun, Iran

3- Ph.D, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Ph.D, Department of Biology, Islamic Azad University, Kazerun branch, Kazerun, Iran

Zahra Jokar: zha.jokar@gmail.com

**Introduction:** The central nucleus of the amygdala (CeA) is one of the most important areas involving in the reward system. The aim of this study was to investigate the effect of electrical stimulation of CeA on morphine-induced conditioned place preference (CPP) in male rats.

**Methods and Materials:** Anesthetizing male Wistar rats by ketamine/xylazine (100/10 mg/kg) underwent Stereotaxical surgery. An electrode was implanted into the CeA for electrical stimulation with the intensities of 25 and 150  $\mu$ A. In addition, cannula was inserted into the CeA for infusing lidocaine (0.3  $\mu$ l/rat) and dopamine D2 receptor antagonist (eticlopride, 2  $\mu$ g/rat). Then, CPP induced by effective (5 mg/kg) and ineffective (0.5 mg/kg) doses of morphine was evaluated for five consecutive days in experimental groups.

**Results:** The findings of current study revealed that the electrical stimulation with intensity of 25  $\mu$ A suppressed both acquisition and expression phases, whereas the intensity of 150  $\mu$ A attenuated only the expression phase. On the other hand, intra-CeA infusion of eticlopride decreased CPP induced by the effective dose of morphine. In addition, the infusion of lidocaine into the CeA inhibited morphine effective dose-induced CPP in both acquisition and expression phases.

**Conclusion:** The electrical stimulation of the CeA may play an important role in attenuating morphine-induced CPP via possible changes in neurotransmitters involved in the reward system such as dopamine and gamma-aminobutyric acid.

**Keywords:** Central nucleus of amygdala, Deep brain stimulation, Dopamine D2 receptor antagonist, Morphine, Rat



## مقایسه نتایج درمان با اینترفرون بتا-۱a و اینترفرون بتا-۱b در بیماران بستری با کووید-۱۹

شهرام سیفی<sup>۱</sup> (M.D)، کیوان لطیفی<sup>۲\*</sup> (M.D)، پرویز امری مله<sup>۳</sup> (M.D)، محمود صادقی حدادزواره<sup>۴</sup> (M.D)، خدیجه زوجی<sup>۵</sup> (M.D)، موسی محمدنیا افروزی<sup>۶</sup> (Ph.D)

- ۱- استادیار مراقبت‌های ویژه پزشکی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
- ۲- استادیار مراقبت‌های ویژه پزشکی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- ۳- دانشیار مراقبت‌های ویژه پزشکی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
- ۴- مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
- ۵- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
- ۶- استادیار ایمنی شناسی پزشکی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

خدیجه زوجی: dr.kh.ezaji@gmail.com

### چکیده

هدف: اینترفرون‌های بتا یکی از امیدوارکننده‌ترین داروهای هستند که برای درمان کووید ۱۹ مورد استفاده قرار می‌گیرند. این مطالعه با هدف بررسی اثرات درمان با اینترفرون بتا-۱a و اینترفرون بتا-۱b در بیماران بستری با کووید ۱۹ انجام شد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه، نتایج درمان بالینی ۱۰۰ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ که اینترفرون بتا-۱a و اینترفرون بتا-۱b را در طول دوره بستری در بیمارستان دریافت کردند، به صورت گذشته‌نگر ارزیابی کردیم. میزان ترخیص از بیمارستان برابر با بهبود بالینی در نظر گرفته شد و سپس به عنوان پیامد اولیه ارزیابی شد. هم‌چنین مرگ و میر، بستری شدن در ICU و مدت اقامت در ICU، فراوانی لوله‌گذاری و استفاده از تهویه مکانیکی، مدت بستری، عوامل آزمایشگاهی و داروها به عنوان پیامدهای ثانویه ارزیابی شد.

یافته‌ها: میانه زمان ترخیص بیمارانی که داروی اینترفرون بتا-۱a دریافت کردند با بیمارانی که اینترفرون بتا-۱b دریافت کردند تقریباً برابر بود (به ترتیب ۹ (۵ تا ۱۰) روز و ۷ (۵ تا ۱۱) روز، HR=۲/۴۳، P=۰/۷۵). میزان مرگ و میر در بین دریافت‌کنندگان اینترفرون بتا-۱a ۱۰٪ و در بین دریافت‌کنندگان اینترفرون بتا-۱b ۱۴٪ برآورد شد که از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۱۹۰). فراوانی بستری در ICU برای گروه اینترفرون بتا-۱a و اینترفرون بتا-۱b به ترتیب ۲۶٪ و ۳۶٪ بود و مدت اقامت در ICU تفاوت معنی‌داری در دو گروه مداخله نداشت (۱ (۰-۲) در مقابل ۱ (۰-۴/۲۵)، P=۰/۳۵۷). در فراوانی استفاده از دستگاه تهویه مکانیکی و طول مدت بستری نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. نتیجه‌گیری: بین دو گروه از نظر کاهش زمان بستری، پیشرفت‌های بالینی و سایر پیامدها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

واژه‌های کلیدی: کووید-۱۹، اینترفرون بتا-۱a، اینترفرون بتا-۱b، پیامدها



## Comparing the outcomes of treatment with INF-β 1-a (interferon beta-1a) and IFN-β 1-b (interferon beta-1b) among COVID-19 inpatients

Shahram Seyfi (M.D)<sup>1</sup>, Kayvan Latifi (M.D)<sup>2\*</sup>, Parviz Amri male (M.D)<sup>3</sup>, Mahmoud Sadeghi Haddad Zavareh (M.D)<sup>4</sup>, Khadijeh Ezoji (M.D)<sup>5</sup>, Mousa Mohammadnia-Afrozi (Ph.D)<sup>6</sup>

1- Department of Anesthesiology, Clinical Research Development Unit of Ayatollah Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2- Assistant Professor of Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- Department of Anesthesiology, Clinical Research Development Unit of Ayatollah Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

4- Department of Infectious Disease, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Rouhani Hospital, 5- Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

5- Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

6- Department of Immunology, Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Khadijeh Ezoji: dr.kh.ezoji@gmail.com

**Introduction:** IFNβs are known as one of the most promising drugs used for COVID-19 treatment. This study aimed to investigate the effects of treatment with INF-β 1-a (interferon beta-1a) and IFN-β 1-b (interferon beta-1b) on COVID-19 inpatients.

**Methods and Materials:** In this study, we retrospectively evaluated the clinical treatment outcomes of 100 patients with COVID-19 who received IFN-β 1-a and IFN-β 1-b during their hospitalization period. The rate of discharge from the hospital was considered equal to the clinical improvement and then evaluated as a primary outcome. Moreover, mortality, ICU admission and length of ICU stay, frequency of intubation and use of mechanical ventilation, duration of hospitalization, laboratory factors, and medications were assessed as secondary outcomes.

**Results:** The median discharge time of IFN-β 1a recipients was approximately equal to that of IFN-β 1-b recipients as 9 (5-10) days and 7 (5-11) days, respectively (HR=2.43, P=0.75). Mortality rate was also estimated as 10% among IFN-β 1-a recipients and 14% among IFN-β 1-b recipients, which was not statistically significant (p=0.190). ICU hospitalization rate for the IFN-β 1-a recipients and IFN-β 1-b recipients was 26% and 36%, respectively. In addition, no significant difference was found between these two intervention groups in terms of ICU length of stay (1 (0–2) vs 1 (0–4.25) respectively, P=0.357). There was no significant difference between the two study groups in terms of frequency of mechanical ventilation and length of hospital stay.

**Conclusion:** There was no significant difference between the two groups in terms of shortening the disease time, clinical improvements and other outcomes.

**Keywords:** COVID-19, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Outcomes



## بررسی تأثیر گیاه سیاهدانه بر درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹

مریم خیرخواهان\*<sup>۱</sup>، مهدی فیروزی<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی هوشبری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- مربی، کارشناسی ارشد بیماری‌های داخلی جراحی، گروه فوریت پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

مریم خیرخواهان: maryam.kheirkhahan77@gmail.com

### چکیده

هدف: کووید-۱۹ یکی از بزرگترین چالش‌های جهانی در دهه گذشته است. این بیماری ابتدا در چین و سپس در سراسر جهان گسترش یافت و به سرعت به یک پاندمی جهانی تبدیل شد. در مدیریت این بیماری داروهای گیاهی می‌توانند به‌عنوان یک روش درمانی مکمل کمک کنند. سیاهدانه یکی از گیاهان دارویی است که در بسیاری از کشورها به‌عنوان درمان برخی بیماری‌ها مثل عفونت‌های ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرد، لذا هدف این مطالعه بررسی تأثیر گیاه سیاهدانه بر درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشد.

روش جستجو: این مطالعه یک مروری با کلید واژه‌هایی نظیر گیاهان دارویی، کووید-۱۹ و سیاهدانه در چندین پایگاه داده مختلف از جمله PubMed، Magiran، SID، Scopus، Science direct و موتور جستجو Google scholar، از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳ مورد بررسی قرار گرفت، پس از بررسی ۱۱ مقاله و حذف ۳ مقاله تکراری، ۸ عنوان مورد نظر استخراج و بر حسب موضوع طبقه‌بندی شد. در ضمن مقالاتی که در راستای هدف مقاله نبودند از جمله شیوه‌های کشت و روش‌های نگهداری این گیاه از مطالعه حذف شدند.

یافته‌ها: از آنجایی که در نتایج تحقیقات سیاهدانه دارای فعالیت‌های ضدویروسی، آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدانعقاد، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، گشادکننده برونش، آنتی‌هیستامین، ضدسرفه، تب‌بر و ضد درد است، یک کاندید گیاهی بالقوه برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشد. تیموکینون موجود در گیاه سیاهدانه، می‌تواند به پروتئین اسپایک ویروس کووید-۱۹ بچسبد و از ایجاد عفونت ریه توسط ویروس جلوگیری کند. همچنین با جلوگیری از آزاد شدن مواد شیمیایی پیش‌التهابی مانند اینترلوکین‌ها، سیستم ایمنی بدن را به‌خوبی کنترل می‌کند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به‌دست آمده در این بررسی، لزوم انجام تحقیقات جامع‌تر به دلیل دردسترس بودن مواد اولیه و کم هزینه‌تر بودن آن‌ها نسبت به داروهای شیمیایی، باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: سیاهدانه، کووید-۱۹، گیاهان دارویی



# Investigating the effect of Nigella Sativa on the treatment of patients with covid-19

Maryam Khairkahan<sup>1\*</sup>, Mahdi Firoozi<sup>2</sup>

1- Bachelor of Science of Anesthesia Technology student, Student Research Committee, Sorkheh School of Allied Medical Sciences, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Instructor, master's degree in surgical internal diseases, emergency medicine department, Sorkheh School of Allied Medical Sciences, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Maryam Khairkahan: maryam.kheirkahan77@gmail.com

**Introduction:** Covid-19 is one of the biggest and perhaps the most complex global challenges in the last decade. This disease first spread in China and then all over the world and quickly became a global pandemic. In the management of this disease, herbal medicines can help as a complementary treatment method. Nigella Sativa is a treatment for some diseases such as viral infections, so the purpose of this study is to investigate the effect of Nigella Sativa on the treatment of patients with covid-19.

**Search Method:** This study is a review with keywords such as herbal medicine, Covid-19 and Nigella Sativa in several different databases including PubMed, Magiran, SID, Scopus, Science Direct, and Google Scholar search engine, from 2019 to 2023. After reviewing 11 articles and removing 3 duplicate articles, 8 titles were extracted and classified according to the subject. At the same time, the articles that were not in line with the purpose of the article, such as cultivation methods and maintenance methods of this plant, were excluded from the study.

**Results:** Nigella sativa has antiviral, antioxidant, anti-inflammatory, anticoagulant, immune system modulator, bronchodilator, antihistaminic, antitussive, antipyretic, and analgesic activities; it is a potential herbal candidate. It is for the treatment of patients with covid-19. The thymoquinone present in the black seed plant can attach to the spike protein of the Covid-19 virus and prevent the virus from causing a lung infection. It also controls the body's immune system by preventing the release of pro-inflammatory chemicals such as interleukins.

**Conclusion:** According to the results obtained in this study, the need to conduct more comprehensive research due to the availability of raw materials and their lower cost compared to chemical drugs should be given more attention.

**Keywords:** Nigella sativa, Covid-19, Herbal Medicine



## پروتئین کلوتو در محافظت مجدد پیش شرطی سازی ایسکمیک دوردست علیه ایسکمی خون‌رسانی مجدد کلیه درگیر نمی‌باشد

زینب کریمی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، نگار آذرپیرا<sup>۲</sup> (Ph.D)، افسون افشاری<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات نفرو اورولوژی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- مرکز تحقیقات پیوند شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

زینب کریمی: zkarimi@sums.ac.ir

### چکیده

هدف: این مطالعه به بررسی اثر پیش شرطی سازی ایسکمیک دوردست (RIPerC) بر بیان کلوتو کلیوی در آسیب حاد کلیه ناشی از ایسکمی دوطرفه کلیه همراه با خون‌رسانی مجدد (BIR) پرداخته است. مواد و روش‌ها: ۲۴ عدد موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر با نژاد Sprague-Dawley به سه گروه (n=۸) تقسیم شدند. گروه شاهد (برش خط وسط شکم بدون ایسکمی کلیه)، گروه BIR (۶۰ دقیقه ایسکمی کلیوی و به دنبال آن ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد). گروه BIR+RIPerC همان BIR کلیه همراه با انسداد دوره‌ای کوتاه‌مدت شریان فمورال راست (۴ دوره ۵/۵). سطح کراتینین پلاسما (Cr) و نیتروژن اوره خون (BUN) ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (TAC)، وضعیت کل اکسیدان (TOS)، شاخص استرس اکسیداتیو (OSI)، و سطح mRNA از  $TNF-\alpha$ ،  $IL-10$ ،  $klotho$  و تغییرات پاتولوژیک پس از ۲۴ ساعت تعیین شد. یافته‌ها: سطوح پلاسمایی Cr و BUN به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است، و آسیب ساختاری در گروه BIR مشاهده شد. سطوح TOS و شاخص OSI افزایش یافت و سطوح TAC در گروه BIR کاهش یافت. سطح بیان  $IL-6$ ،  $TNF-\alpha$  و  $NF-k\beta$  افزایش، و  $IL-10$  و  $klotho$  پس از ایسکمی کلیوی کاهش یافت. در گروه BIR+RIPerC، پیش شرطی سازی ایسکمیک دوردست اثرات مخرب BIR را کاهش داد. RIPerC در کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب حاصل از ایسکمی کلیه مؤثر بود. هر چند نتوانست تغییری در بیان Klotho ایجاد کند. نتیجه‌گیری: کلوتو در اثر ضدالتهابی و ضد استرس اکسیداتیو پیش شرطی سازی ایسکمیک دوردست علیه ایسکمی خون‌رسانی مجدد کلیه درگیر نمی‌باشد.

واژه‌های کلیدی: کلوتو، پیش شرطی سازی ایسکمیک دوردست، آسیب حاد کلیه، آسیب ایسکمیک خون‌رسانی مجدد کلیوی، التهاب، استرس اکسیداتیو



# Klotho protein did not involve in the renoprotective effect of remote ischemic preconditioning against renal ischemic-reperfusion

Zeinab Karimi (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Negar Azarpira (Ph.D)<sup>2</sup>, Afsoon Afshari (Ph.D)<sup>1</sup>

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

2- Shiraz Transplant Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Zeinab Karimi: zkarimi@sums.ac.ir

**Introduction:** This study investigated the effect of remote ischemic preconditioning (RIPerC) on renal klotho expression in acute kidney injury induced by bilateral renal ischemic reperfusion (BIR).

**Methods and Materials:** Twenty-four Sprague-Dawley rats were assigned into three groups (n=8). Sham group (abdominal mid-line incision without ischemia), the BIR group (60 minutes renal ischemia followed by 24 h of reperfusion). The BIR+ RIPerC group (the same renal BIR and occlusion of the right femoral artery (cyclic 4\*5'5')). Plasma creatinine (Cr) levels and blood urea nitrogen (BUN). Total antioxidant capacity (TAC), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI), and mRNA levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , NF-k $\beta$ , IL-10, and klotho, and pathological change were determined after 24-h.

**Results:** Plasma levels of Cr and BUN significantly increased, and structural damage was observed in the BIR group. TOS levels and OSI index elevated, and TAC levels decreased in the BIR group. IL-6, TNF- $\alpha$ , and NF-k $\beta$  upregulated, and klotho and IL-10 downregulated after renal ischemia. In the BIR+ RIPerC group, RIPerC attenuated the destructive effects of BIR. RIPerC was effective in decreasing oxidative stress and inflammation. However, this procedure cannot upregulate the Klotho gene.

**Conclusion:** Remote ischemic pre-conditioning did not involve the protection effect of Klotho against renal ischemic reperfusion injury.

**Keywords:** Klotho, Remote ischemic preconditioning, Acute kidney injury, Renal ischemic reperfusion injury, Inflammation, Oxidative stress





## آلوپورینول از طریق مسیر کلوتو آسیب حاصل از ایسکمی - خون‌رسانی مجدد کلیه را تعدیل می‌کند

زینب کریمی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، فریده یآوری<sup>۱</sup> (M.D)، پوران قهرمانی<sup>۲</sup> (M.Sc)، فاطمه مسجدی<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات نفرو اورولوژی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

زینب کریمی: zkarimi@sums.ac.ir

### چکیده

هدف: آلوپورینول (Allo)، یک مهارکننده گزانتین اکسیداز، اختلال عملکرد کلیه و تغییرات بافتی ناشی از آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد کلیوی (I/RI) را بهبود می‌بخشد. این مطالعه ارتباط بین سطوح سرمی پروتئین کلوتو و اثرات محافظتی آلوپورینول در I/RI کلیه را بررسی کرده است.

مواد و روش‌ها: ۲۴ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد Sprague Dawley به سه گروه شاهد، BIR و BIR+Allo تقسیم شدند (n=۸). BIR با استفاده از انسداد دو طرفه در پدیکل کلیه ایجاد شد. در گروه BIR+Allo، قبل از ایسکمی دوطرفه کلیوی، آلوپورینول (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت گاوآژ) تجویز شد. بیومارکرهای عملکردی کلیه، استرس اکسیداتیو و کلوتو سرم ۲۴ ساعت پس از خون‌رسانی مجدد اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: پس از ایسکمی - خون‌رسانی مجدد کلیه، کراتینین سرم، نیتروژن اوره خون، گزانتین اکسیداز و سطوح استرس اکسیداتیو کل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. با این حال، سطح کلوتو سرم و آنتی‌اکسیدانی کل در گروه BIR کاهش یافت. پیش‌تیمار با آلوپورینول اثر محافظتی در این پارامترها نشان داد. بین پروتئین کلوتو سرم و سطح گزانتین اکسیداز همبستگی معکوس وجود داشت.

نتیجه‌گیری: کلوتو ممکن است در اثرات مفید آلوپورینول در آسیب خون‌رسانی مجدد ایسکمیک کلیوی نقش داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: آلوپورینول، کلوتو، استرس اکسیداتیو، ایسکمی - خون‌رسانی مجدد کلیه



## Allopurinol alleviate renal ischemic reperfusion injury through the Klotho pathway

Zeinab Karimi (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Farideh Yavari (M.D)<sup>1</sup>, Poursan Ghahramani (M.Sc)<sup>2</sup>, Fatemeh Masjedi (Ph.D)<sup>1</sup>

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

2- Department of biology, faculty of sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran

Zeinab Karimi: zkarimi@sums.ac.ir

**Introduction:** Allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, improves renal dysfunction and histological alterations induced during renal ischemic reperfusion injury (I/RI). This study investigated the association between serum klotho protein levels and the protective effects of allopurinol in renal I/RI.

**Methods and Materials:** Twenty-four Sprague Dawley rats were divided into three groups (n=8): sham, BIR, and BIR+Allo. The BIR was established by the use of occlusion on both renal pedicles. Allopurinol (100 mg/kg, gavage) was administered in the BIR+Allo groups before renal ischemia. Renal functional biomarkers, oxidative stress, and serum klotho were measured 24h after reperfusion.

**Results:** After renal ischemia–reperfusion, serum creatinine, blood urea nitrogen, xanthine oxidase, and total oxidative stress levels significantly increased. However, serum klotho level and total antioxidant capacity decreased in the BIR group. The pretreatment with allopurinol showed a protective effect in these parameters. There was a reverse correlation between serum klotho protein and xanthine oxidase level.

**Conclusion:** klotho may be involved in the beneficial effects of allopurinol in renal ischemic reperfusion injury.

**Keywords:** Allopurinol, Klotho, Oxidative stress, Renal ischemia-reperfusion



## تغییرات الکتروفیزیولوژیک و مورفولوژیک نورون‌های هر می ناحیه CA1 هیپوکامپ در یک مدل حیوانی اوتیسمی

مهیار جان احمدی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، مونا راهدار<sup>۲</sup> (Ph.D)، راضیه حاجی سلطانی<sup>۳</sup> (Ph.D)، مریم خداوردی<sup>۴</sup> (MSc)، شیما داوودی<sup>۲</sup> (Ph.D)،  
نرگس حسین مردی<sup>۲</sup> (Ph.D)، ژیلا بهزادی<sup>۲</sup> (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب و دپارتمان فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دپارتمان فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی و دپارتمان فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

مهیار جان احمدی: janahmadi@sbm.ac.ir

### چکیده

هدف: اوتیسم یک اختلال عصبی تکاملی شایع و پیچیده است. با توجه به این که نشان‌گرهای زیستی تشخیصی و درمانی خاصی برای اوتیسم وجود ندارد، یافته‌های جدید در سطح سلولی ممکن است به روشن شدن پاتوفیزیولوژی اوتیسم و یافتن راهکارهای درمانی مؤثر کمک کند. سهم اختلال عملکرد انتقال عصبی سروتونرژیک، به‌ویژه گیرنده‌های 5-HT<sub>7</sub>، در ناهنجاری‌های رفتاری اوتیسم نیز به‌خوبی فهمیده نشده است. بنابراین، نقش 5-HT<sub>7</sub>Rs در اختلال شکل‌پذیری سیناپسی و رفتارهای شبه‌اوتیستیک در زاده‌هایی که در معرض والپروئیک اسید (VPA) قرار گرفته بودند، بررسی شد. مواد و روش‌ها: اثرات رفتاری، الکتروفیزیولوژیک و مورفولوژیک در موش‌های اوتیسمی مورد ارزیابی قرار گرفت. هم‌چنین، اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی و تغییر در تحریک‌پذیری نورونی با استفاده از ثبت پتانسیل میدانی و Patch-clamp بررسی شد. یافته‌ها: مصرف VPA پیش از تولد، باعث کاهش یادگیری و حافظه فضایی، افزایش رفتار شبه‌اضطرابی و اختلال در توانایی تشخیص شیء جدید و تعامل اجتماعی می‌شود. هم‌چنین، نورون‌های هر می CA1 هیپوکامپ حیوانات اوتیسمی تحریک‌پذیری ذاتی قابل توجهی را نشان دادند. هم‌چنین القای اوتیسم، پاسخ نورونی به ورودی‌های دپلاریزه‌کننده را افزایش داد. این تغییرات با کاهش قابل توجهی در جریان کانال I<sub>h</sub> که نقش مهمی در فعالیت عصبی و انتقال سیناپسی دارد، همراه بود. هم‌چنین، تزریق آگونیست 5-HT<sub>7</sub>، LP-211، به مدت ۷ روز متوالی، اختلالات رفتاری در زاده‌های اوتیسمی را معکوس کرد. در این حیوانات تضعیف کوتاه‌مدت و تقویت طولانی‌مدت سیناپسی مختل شد که با تحریک 5-HT<sub>7</sub> اختلال LTP در گروه اوتیستیک از بین رفت. تغییرات مورفولوژیک نیز در زاده‌های اوتیسمی ایجاد شد. نتیجه‌گیری: به‌طور کلی در موش‌های اوتیسمی، رفتارهای غیرطبیعی با تغییرات در تحریک‌پذیری نورونی، جریان‌های I<sub>h</sub> و عملکرد گیرنده‌های 5-HT<sub>7</sub> در ارتباط است. بنابراین، این کانال‌ها و گیرنده‌ها را می‌توان راهبردهای درمانی یا پیشگیری بالقوه و امیدوارکننده‌ای برای اوتیسم در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی: اوتیسم، تعامل اجتماعی، رفتار شبه‌اضطرابی، اختلال شناختی، تحریک‌پذیری عصبی



# Electrophysiological and morphological changes of CA1 hippocampal pyramidal neurons in an animal model of autism

Mahyar Janahmadi (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Monal Rahdar (Ph.D)<sup>2</sup>, Razieh Hajisoltani (Ph.D)<sup>3</sup>, Maryam Khodaverdi (MSc)<sup>4</sup>, Shima Davoudi (Ph.D)<sup>2</sup>, Narges Hosseinmardi (Ph.D)<sup>2</sup>, Gila Behzadi (Ph.D)<sup>2</sup>

1- Neuroscience Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

3- Physiology Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Neurophysiology research center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mahyar Janahmadi: janahmadi@sbumu.ac.ir

**Introduction:** Autism is a prevalent and complex neurodevelopmental disorder. Given that neither validated diagnostic biomarkers nor specific medical therapy exist for autism, new findings at the cellular level may shed light on the pathophysiology of autism and help to find effective treatment strategies. The contribution of serotonergic neurotransmission dysfunction, particularly 5HT7 receptors, to the autism behavioural abnormalities is also poorly understood. Therefore, the role of 5-HT7Rs in synaptic plasticity impairment and the autistic-like behaviours was investigated in VPA-exposed offspring.

**Methods and Materials:** The behavioural, electrophysiological and morphological impacts of prenatal exposure to valproic acid (VPA) in rats, which is a known animal model of autism, were assessed. To examine the synaptic plasticity impairments and changes in neuronal excitability, extracellular field potential and patch-clamp recordings were performed.

**Results:** Findings revealed that autism induction caused poor spatial learning and memory, increased anxiety-related behaviour and impaired the novel object recognition ability and social interaction. Along with these behavioural abnormalities in ASD pups, hippocampal CA1 pyramidal neurons from VPA-exposed animals exhibited prominent intrinsic excitability. The induction of autism also increased the neuronal responsiveness to depolarizing inputs. These changes were associated with a significant decrease in the I<sub>h</sub> channel current that plays a critical role in neuronal activity and synaptic transmission. Findings revealed that injection of 5-HT7Rs agonist, LP-211, for 7 consecutive days reversed all behavioural deficits in autistic offspring. There were also impaired short-term depression and long-term potentiation in these groups of animals. However, 5-HT7Rs activation rescued the LTP impairment in the autistic-like group. Morphological alterations were also induced by prenatal VPA exposure.

**Conclusion:** Overall, findings demonstrated that abnormal behaviours are associated with alterations in the neuronal excitability, I<sub>h</sub> currents and 5-HT7Rs function rat model of autism-like. Thus, these channels and receptors could be considered potential and promising treatment or prevention strategies for autism.

**Keywords:** Autism, Social interaction, Anxiety-like behavior, Cognitive impairment, Neuronal excitability



## تأثیر نانوذرات اکسید روی بر آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد کبد: نقش تغییرات بیان miR-125b در مکانیسم‌های احتمالی درگیر

فریال سواری<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، سید علی مرد<sup>۲</sup> (Ph.D)، آناهیتا رضایی<sup>۳</sup> (Ph.D)، مجتبی کلانتر<sup>۴</sup> (Ph.D)

۱- گروه علوم پایه، دانشکده علوم پزشکی شوشتر، شوشتر، ایران

۲- موسسه پژوهشی علوم بالینی، مرکز تحقیقات دستگاه گوارش، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۴- گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشکده علوم پزشکی شوشتر، شوشتر، ایران

فریال سواری: feryal.savari@gmail.com

### چکیده

هدف: مطالعه حاضر به بررسی اثرات حفاظتی نانوذرات اکسید روی (ZnO-NPs) بر آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد کبدی (HIRI) در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر و مکانیسم احتمالی درگیر آن‌ها پرداخته است. مواد و روش‌ها: ۳۸ عدد موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی در شش گروه (n=۸) تقسیم‌بندی شدند: گروه شاهد (Sham) دریافت‌کننده محلول نرمال سالین به‌صورت داخل‌صفاقی، گروه کنترل ایسکمی - خون‌رسانی مجدد کبد (HIRI)، گروه شاهد پیش‌درمان با ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید روی به‌مدت ۳ روز متوالی بدون جراحی (ZnO5)، گروه شاهد پیش‌درمان با ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید روی به‌مدت ۳ روز متوالی بدون جراحی (ZnO10)، گروه ایسکمی پیش‌درمان با ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ZnO-NPs به‌مدت ۳ روز متوالی قبل از عمل (HIRI+ZnO5)، و گروه ایسکمی پیش‌درمان با ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ZnO-NPs برای ۳ روز متوالی قبل از جراحی (HIRI+ZnO10). یک ساعت پس از خون‌رسانی مجدد کبد، ارزیابی‌های بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک و تغییرات بیان miR-125b انجام شد. یافته‌ها: تجویز ZnO-NPs باعث بهبود قابل‌توجهی در غلظت سرمی افزایش‌یافته آنزیم‌های آمینوترانسفراز (ALT و AST)، وضعیت اکسیدانی کل (TOS)، مالون دی‌آلدئید (MDA) و بهبود تغییرات هیستوپاتولوژیک کبد گردید. هم‌چنین در مقایسه با گروه HIRI، سطوح بالای TNF- $\alpha$ ، IL-6 و NF-kB در بافت کبد را کاهش داد ( $p < 0.05$ ). علاوه بر این، تجویز ZnO-NPs توانست بیان miR-125b در بافت کبد را در مقایسه با گروه HIRI افزایش دهد ( $p < 0.05$ ). نتیجه‌گیری: تجویز ZnO-NPs می‌تواند آسیب کبدی ناشی از ایسکمی خون‌رسانی مجدد را از طریق افزایش بیان miR-125b و سرکوب استرس اکسیداتیو و سابتوکاین‌های التهابی بهبود بخشد.

واژه‌های کلیدی: آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد کبدی، ZnO-NPs، miR-125b، استرس اکسیداتیو، پاسخ التهابی



# Effect of zinc oxide nanoparticles on hepatic ischemia-reperfusion injury: role of miR-125b expression in possible underlying mechanisms

Feryal Savari (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Seyed Ali Mard (Ph.D)<sup>2</sup>, Anahita Rezaie (Ph.D)<sup>3</sup>, Mojtaba Kalantar (Ph.D)<sup>4</sup>

1- Department of Basic Sciences, Shoushtar Faculty of Medical Sciences, Shoushtar, Iran

2- Clinical Sciences Research Institute, Alimentary Tract Research Center, Department of Physiology, The school of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

4- Department of Occupational Health, Shoushtar Faculty of Medical Sciences, Shoushtar, Iran

Feryal Savari: feryal.savari@gmail.com

**Introduction:** The present study examined the protective effects of ZnO-NPs on hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI) in rats and their possible underlying mechanism.

**Methods and Materials:** Thirty-eight male Wistar albino rats were randomly divided into six groups (n=8) including the sham group that received intraperitoneally normal saline solution (Sham), the hepatic ischemia-reperfusion injury group (HIRI), the control group pre-treated with 5 mg/kg zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) for 3 consecutive days without surgery (ZnO5), the control group pre-treated with 10 mg/kg ZnO-NPs for 3 consecutive days without surgery (ZnO10), HIRI group pre-treated with 5 mg/kg ZnO-NPs for 3 consecutive days before surgery (HIRI+ZnO5), and HIRI group pre-treated with 10 mg/kg ZnO-NPs for 3 consecutive days before surgery (HIRI+ZnO10). One hour after reperfusion, biochemical, and histopathological evaluations and expression of miR-125b were performed.

**Results:** Administration of ZnO-NPs caused significant improvement in the elevated serum concentration of aminotransferase enzymes (ALT and AST), total oxidant status (TOS), Malondialdehyde (MDA), and improvement in the liver histopathology and increasing TNF- $\alpha$ , IL-6, and NF- $\kappa$ B levels in liver tissue compared to HIRI group ( $p < 0.05$ ). In addition, administration of ZnO-NPs could increase expression in miR-125 in liver tissue compared to the HIRI group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** The administration of ZnO-NPs could improve the liver damage induced by ischemia-reperfusion via enhancing miR-125b expression and suppressing oxidative stress and inflammatory cytokines.

**Keywords:** Hepatic ischemia-reperfusion injury, ZnO-NPs, miR-125b, Oxidative stress, Inflammatory response



## اثر متقابل بالقوه بین اپیوئیدها و گیرنده TLR-4

نسرين زارع<sup>۱،۲\*</sup> (Ph.D)، گلناز واثقی<sup>۳</sup> (Ph.D)، مرجان پورهادی<sup>۴</sup> (M.D)، شقایق حق جوی جوانمرد<sup>۴،۵</sup> (Ph.D, M.D)

۱- دانشکده پزشکی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۲- مرکز توسعه تحقیقات بالینی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

۳- مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

نسرين زارع: zarenasrin@gmail.com

### چکیده

هدف: مصرف اپیوئیدها با دوز بالا می تواند منجر به تحمل فیزیولوژیک، پردردی، بی حرکتی دستگاه گوارش، اعتیاد، تضعیف تنفسی، پیشرفت تومور و مهار سیستم ایمنی شود. به نظر می رسد برخی از این اثرات نامطلوب اپیوئیدها ممکن است توسط سیگنالینگ TLR-4 ایجاد شود. TLRs، خانواده ای از گیرنده های تشخیص الگو، شامل ۱۰ عضو در انسان است. TLR-4 روی سلول های ارائه دهنده آنتی ژن و هم چنین انواع دیگر سلول ها مانند سلول های اندوتلیال، سلول های مزانژیال، فیبروبلاست ها، سیستم عصبی مرکزی و ... وجود دارد. با اتصال لیگاندها به TLRs، این رسپتورها مسیرهای سیگنالینگ را راه اندازی و NF-κB، IRFs یا MAP کینازها را فعال و التهاب را القاء می کنند. هدف از انجام این مطالعه بررسی تداخل بالقوه بین اپیوئیدها و TLR-4 در CNS، دستگاه گوارش، سرطان و سیستم ایمنی است.

روش جستجو: جستجوی PubMed، Scopus، Embase، web of Sciences و Google scholar برای تمامی مطالعات مرتبط منتشر شده انجام شد. در مجموع ۵۱۳ مقاله به دست آمده از جستجوی اولیه پایگاه داده که شامل مطالعات *in vivo* و *in vitro* می باشند برای نوشتن این مقاله مروری انتخاب شدند.

یافته ها: بررسی جامع مطالعات نشان داد که استفاده از اپیوئیدها برای کاهش درد ممکن است اثرات نامطلوبی مانند تحمل آنالژزیک، پردردی یا هایپرآلژزی، پیشرفت سرطان و سرکوب سیستم ایمنی را القاء کنند. برخی از مطالعات نشان داده اند که این اثرات ممکن است به دلیل تغییر در سطح بیان و مسیر سیگنالینگ TLR-4 باشد. تعمیم پذیری نتایج به دلیل ناهماهنگی یافته ها محدود بود.

نتیجه گیری: مطالعات بیشتری برای روشن شدن اثرات اپیوئیدها با واسطه TLR-4 بر بیولوژی یا مراحل بیماری و همچنین نقش انواع مختلف اپیوئیدها، دوز مناسب و مواجهه در زمینه های مختلف مورد نیاز است. طراحی داروی کاندید و انجام بسیاری از مطالعات فرمولاسیون برای بیماری های مختلف و مراحل مختلف بیماری می تواند با درمان مؤثر و مدیریت درد همراه باشد.

واژه های کلیدی: اپیوئیدها، گیرنده های اپیوئید، عوارض جانبی مرتبط با اپیوئیدها، TLR-4



# The potential interplay between Opioid and the Toll-Like Receptor 4 (TLR-4)

Nasrin Zare (Ph.D)<sup>1,2\*</sup>, Golnaz Vaseghi (Ph.D)<sup>3</sup>, Marjan Pourhadi (M.D)<sup>4</sup>, Shaghayegh Haghjooy Javanmard (M.D, Ph.D)<sup>4,5</sup>

1- School of Medicine, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Clinical Research Development Centre, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

3- Isfahan Cardiovascular Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Applied Physiology Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Nasrin Zare: zarenasrin@gmail.com

**Introduction:** Use of high-dose opioids could lead to physiologic tolerance, hyperalgesia, gastrointestinal immobility, addiction, respiratory depression, tumor progression, and inhibition of the immune system. It seems some of these adverse effects of opioids might be induced by TLR-4 signaling. Toll-like receptors (TLRs), a family of pattern recognition receptors, contain 10 members in human. TLR-4 is present on antigen-presenting cells (APC) and also other types of cells such as endothelial cells, mesangial cells, fibroblasts, central nervous system, etc. Upon binding of ligands to TLRs, they trigger signaling pathways and activate NF- $\kappa$ B, IRFs, or MAP kinases and induce inflammation. The review aims to investigate the potential interplay between opioids and TLR-4 in CNS, gastrointestinal, cancer, and immune system.

**Search Method:** The search of PubMed, Embase, Scopus, web of sciences, and Google scholar was performed for all relevant studies published. From a total of 513 papers obtained at the initial database search, publications including in silico, in vitro, and in vivo studies were selected for the review.

**Results:** A comprehensive review of studies indicated that using opioids for the reduction of pain might induce adverse effects such as analgesic tolerance, hyperalgesia, cancer progression, and suppression of the immune system. Some studies have indicated these effects may be due to a change in the level of expression and signaling pathway of TLR-4. The generalizability of the results was limited due to the inconsistency of findings.

**Conclusions:** More studies are needed to clarify TLR-4-mediated opioid effects on the biology or stages of the disease as well as the role of different types of opioids, appropriate dosage, and exposure in various contexts. Designing the drug candidate and doing many formulation studies for different diseases and various stages of disease could be associated with effective treatment and pain management.

**Keywords:** Opioids, Opioid receptors, Opioids-related side effects, Toll like receptor 4 (TLR-4)





## مقایسه اثرات کوتاهمدت و درازمدت عصاره‌ی الکلی گیاه اسطوخودوس بر سیستم استرس اکسیداتیو در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی صرعی شده توسط اسید کاینیک

فاطمه سالم<sup>۱</sup> (Ph.D)، بتول رحمتی<sup>۲\*</sup> (Ph.D)، فریده بهرامی<sup>۳\*</sup> (Ph.D)، زهرا بهاری<sup>۴\*</sup> (Ph.D)

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه دانشگاه شاهد، تهران، ایران

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

۳- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

۵- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

باتول رحمتی: batrahmati@yahoo.com

### چکیده

هدف: صرع پیچیده پارشیال به ویژه صرع لوب گیجگاهی از جمله اختلالات شایع نورولوژیکی بوده که مشخصه آن تشنج‌های خودبه‌خودی و تکرار شونده است که منجر به آسیب مغز و مرگ نوروها می‌شود. عصاره‌های گیاهی به‌عنوان روش‌های درمانی برای درمان صرع پیشنهاد می‌شود. در طب سنتی از اسطوخودوس برای بعضی بیماری‌های عصبی از جمله صرع استفاده می‌شده است. هدف از این تحقیق بررسی اثر عصاره آبی الکلی اسطوخودوس بر استرس اکسیداتیو در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی صرعی شده توسط اسید کاینیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۸۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر سفید نژاد ویستار استفاده شد. رت‌ها به‌طور تصادفی به ۵ گروه در دو سری یک هفته و یک ماه تقسیم شدند. (۱) گروه کنترل شم (۲) گروه شم دریافت‌کننده عصاره با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (۳) گروه صرعی دریافت‌کننده اسید کاینیک (۴) گروه صرعی دریافت‌کننده اسطوخودوس با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (۵) گروه صرعی دریافت‌کننده والپروئیک اسید با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم. ما اثرات اسطوخودوس را بر سیستم استرس اکسیداتیو پس از تزریق کاینیک اسید در کوتاه‌مدت (یک هفته پس از تیمار با عصاره) و بلندمدت (یک ماه پس از تیمار با عصاره) بررسی کردیم. شاخص‌های استرس اکسیداتیو: سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلووتاتیون (GSH)، مالون دی‌آلدئید (MDA) و نیتریک اکسید (NO) با استفاده از کیت‌های مخصوص الایزا سنجش شدند.

یافته‌ها: تزریق اسید کاینیک در ناحیه هیپوکامپ منجر به اختلال در سیستم آنتی‌اکسیدانی گردید، به‌طوری‌که مقادیر SOD و کاتالاز و گلووتاتیون در حضور اسید کاینیک کاهش معنی‌دار ولی MDA و NO افزایش معنی‌دار در طول یک هفته و یک ماه از خود نشان دادند. نتایج حاکی از عدم تأثیر عصاره در کوتاه‌مدت بود، اما درمان درازمدت یک‌ماهه قادر به جلوگیری از کاهش SOD و کاتالاز بوده است. هم‌چنین افزایش مقادیر NO و MDA به درمان کوتاه‌مدت با عصاره پاسخ نداده ولی درمان یک‌ماهه مانع افزایش معنی‌دار شد.

نتیجه‌گیری: علی‌رغم عدم تأثیر تجویز کوتاه‌مدت عصاره‌ی اسطوخودوس بر اختلالات سیستم استرس اکسیداتیو، تجویز درازمدت آن توانست علائم صرعی را بهبود بخشد و آن را تحت کنترل قرار دهد.

واژه‌های کلیدی: اسطوخودوس، استرس اکسیداتیو، اسید کاینیک، تشنج



## A comparison of short-term and long-term effects of lavender alcoholic extract on the oxidative stress system in kainic acid-induced epileptic rats

Fatemeh Salem (Ph.D)<sup>1</sup>, Batool Rahmati (Ph.D)<sup>\*2,3</sup>, Farideh Bahrami (Ph.D)<sup>\*4,5</sup>, Zahra Bahari (Ph.D)<sup>4,5</sup>

1- Shahed University of Medical Science, School of Medicine, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

3- Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

4- Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Batool Rahmati: batrahmati@yahoo.com

**Introduction:** Among the most common neurological disorders is complex partial epilepsy, especially temporal lobe epilepsy, which causes brain damage and neuronal death. Herbal extracts are suggested as therapeutic methods for treating epilepsy. Traditionally, lavender is used to treat neurological disorders, including epilepsy. It is the objective of this study to investigate how lavender aqueous alcoholic extract affects oxidative stress in seizures caused by kainic acid. Aqueous alcoholic extract of lavender was investigated for its impact on oxidative stress in seizures induced by kainic acid in this study.

**Methods and Materials:** 80 white male Wistar rats were used in this experiment. The rats were randomly divided into 5 groups in two series of one week and one month. (1) Sham control group (2) Sham group received a 400 mg/kg dose of the extract (3) The epilepsy group received kainic acid (4) The epilepsy group received 400 mg/kg lavender (5) The epilepsy group received 300 mg/kg valproic acid. We examined the effects of lavender on the oxidative stress system after kainic acid injection over the short- and long-term (one month later). Oxidative stress markers superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO) were measured using special ELISA kits.

**Results:** The injection of kainic acid in the hippocampus region led to a disturbance in the antioxidant system, so that the values of SOD, catalase and glutathione in the presence of kainic acid decreased significantly, but MDA and NO showed a significant increase during one week and one month. The results indicate that the extract has no effect in the short term, but the long-term treatment of one month has been able to prevent the reduction of SOD and catalase. Also, the increase of NO and MDA values did not respond to short-term treatment with the extract, but one-month treatment prevented the significant increase.

**Conclusion:** Although short-term administration of lavender had no effect on epileptic seizures' disorders of the oxidative stress system, long-term administration of lavender extract was able to alleviate the epileptic symptoms associated with the oxidative stress system.

**Keywords:** Lavender, Oxidative stress, Kainic acid, Seizure



## بررسی اثر تزریق محیط کشت حاصل از سلول‌های بنیادین مزانشیمال غیر تمایز یافته مشتق از بافت چربی، بر آسیب قلبی ناشی از مصرف خوراکی موونتو در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر

سوده رجبی<sup>۱\*</sup>، مجید عسکری پور<sup>۲</sup>، ایمان زنگی آبادی<sup>۳</sup>، حمید نجفی پور<sup>۴</sup>

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

۲- دکتری فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران

۳- دانشجوی دکتری آناتومی، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

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

سوده رجبی: soodeh\_rajabi@yahoo.com

### چکیده

هدف: اسپیروترامات یک ترکیب کتو-انول است که به‌عنوان حشره‌کش برای آفات مکنده در محصولات مختلف مانند پسته، مرکبات، گوجه‌فرنگی و ... استفاده می‌شود. موونتو حاوی ۴۰۰ گرم در لیتر اسپیروترامات است که مصرف خوراکی آن باعث مسمومیت شدید در انسان و موش سفید بزرگ آزمایشگاهی می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثرات محیط کشت مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمایز نیافته بر اختلالات بافتی و عملکردی قلب ناشی از مصرف خوراکی موونتو در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۳۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر به‌طور تصادفی به ۵ گروه (n=۶) کنترل، موونتو، موونتو+پایه، موونتو+محیط کشت غنی شده، موونتو+محیط کشت غنی شده+پایه تقسیم شدند. در گروه موونتو، حیوانات با ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موونتو (۱ سی‌سی حجم) به مدت ۷ روز (هر ۲ روز یک‌بار) گاوژ شدند. محیط کشت مشتق از بافت چربی انسان پس از بهینه‌سازی و غنی‌سازی و هم‌چنین محیط پایه، از طریق ورید دمی (۱۵ میکرولیتر) تزریق شدند. در روز دهم حیوانات بیهوش و فشار متوسط شریانی با دستگاه پاورلب ثبت شد. سپس قلب برای انجام کارهای پاتولوژیک برداشته شد. یافته‌ها: فشار متوسط شریانی در موش‌های دریافت‌کننده موونتو نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ( $P < 0/05$ ). محیط کشت غنی شده این کاهش را احیا کرد ( $P < 0/05$ ). هم‌چنین التهاب در بافت قلب گروه موونتو (نمره ۳) نسبت به گروه کنترل افزایش یافت ( $P < 0/01$ ) و با تیمار محیط کشت کاهش یافت. پایه تأثیری بر میزان فشار و التهاب نداشت ( $P > 0/05$ ). نتیجه‌گیری: محیط کشت غنی شده، التهاب و فشار متوسط شریانی را در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی بهبود بخشید. بنابراین به‌نظر می‌رسد محیط کشت غنی شده می‌تواند تأثیر خوبی در رفع مشکلات قلبی ناشی از موونتو داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: موونتو، اسپیروترامات، محیط کشت غنی شده، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، بافت چربی



# The effect of conditioned medium obtained from undifferentiated mesenchymal stem cells derived from adipose tissue on the heart injury caused by Movento in male rats

Soodeh Rajabi<sup>\*1</sup>, Majid Askaripour<sup>2</sup>, Iman Zangiabadi<sup>3</sup>, Hamid Najafipour<sup>4</sup>

1- Ph.D of medical physiology, Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Science, Kerman, Iran

2- Ph.D of medical physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Bam University of Medical Sciences, Bam, I.R. Iran

3- Ph.D student of anatomy, Department of anatomy, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- Ph.D of medical physiology, Cardiovascular Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R. Iran

Soodeh Rajabi: soodeh\_rajabi@yahoo.com

**Introduction:** Spirotetramat is a keto-enol compound that is used as an insecticide for sucking pests in various crops such as pistachios, citrus fruits, tomatoes, etc. Movento contains 400 g/L of spirotetramat, which can cause severe poisoning in humans and rats through oral consumption. The aim of this study was to investigate the effects of conditioned medium obtained from undifferentiated mesenchymal stem cells (CM-SMC) on the histological and functional disorders of the heart due to the oral consumption of Monto in male rats.

**Methods and Materials:** In this study, 30 male rats (n=6) were weighed and randomly divided into 5 groups: Control (CTL), Movento (MOV), MOV+Payeh (P), MOV+condition media (CM), MOV+CM+P. In the Movento groups, the animals were gavaged with 1000 mg/kg of Movento (1 cc in volume) for 7 subsequent days (once every 2 days). The culture medium obtained from human fat tissue after optimization and enrichment and also payeh, will be injected through the tail vein of the animal (15 microliters). On the 10th day, the animals were anesthetized and the mean arterial pressure was recorded with a Powerlab device. Then the heart was removed for pathological work.

**Results:** The mean arterial pressure in the rats receiving Movento was significantly reduced compared to the control group ( $p<0.05$ ). Enriched culture medium restored this reduction ( $p<0.05$ ). Also, the inflammation increased in the heart tissue of the Movento group (score 3) compared to the control group ( $p<0.01$ ), and reduced to lower scores by the culture medium treatment ( $p<0.01$ ). Payeh had no effect on pressure and inflammation ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** CM-SMC ameliorated the inflammation and mean arterial pressure in male rats. Therefore, it seems that the enriched CM can have a good effectiveness in solving heart problems caused by Movento.

**Keywords:** Movento, Spirotetramat, Condition media, Mesenchymal stem cells, Adipose tissue

