

## خالص سازی آنزیم زینگبین از زنجبیل و بررسی سمیت و اثر بخشی آن بر پروتئین گلیادین

معصومه سادات موسوی ملکی<sup>۱\*</sup> (M.Sc)، سروش سرداری (Ph.D)<sup>۲</sup>، حمید معدنچی (Ph.D)<sup>۱،۲،۳</sup>

۱- گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- واحد طراحی دارو و بیوانفورماتیک، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی سیستم عصبی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

معصومه سادات موسوی ملکی: masmosavi@gmail.com

### چکیده

هدف: گلیادین موجود در فراورده‌های آردی غنی از گلوتامین و پرولین بوده و به تجزیه پروتئولیتیک توسط پروتئازهای معده روده مقاوم است. پلی‌پپتیدهای گلیادین تجزیه نشده با تغییر توسط ترانس گلوتامیناز بافتی تبدیل به پپتیدهای سمی و ایمنی‌زا شده که منجر به فعال شدن مسیرهای التهابی Th1 و Th2 می‌شود. آنزیم‌درمانی بیماری سلیاک، که گلیادین را به پپتیدهای غیر ایمنی‌زا و غیر سمی هضم می‌کند، می‌تواند یک گزینه درمانی مناسب برای سلیاک باشد. زینگبین، سیستمین پروتئاز مشتق از زنجبیل بوده که علاوه بر خاصیت ضدالتهابی آن می‌تواند پروتئین‌ها را از زیرواحدهای پرولینی برش دهد. هدف از این مطالعه بررسی اثر آنزیم زینگبین بر هضم گلیادین می‌باشد.

مواد و روش‌ها: ابتدا جایگاه‌های برش با زینگبین در توالی کامل گلیادین شبیه‌سازی شد. سپس سمیت و ایمنی‌زایی پپتیدهای حاصل از هضم آنزیم با استفاده از سروورهای ToxinPred و IEDB پیش‌بینی گردید. در ادامه زینگبین از زنجبیل تازه تخلیص شد. گلیادین با زینگبین به نسبت ۱ به ۱۰ (آنزیم:سوبسترا) در ۳۷°C به مدت ۱۶ ساعت تیمار شد و الگوی برشی گلیادین با SDS-PAGE ۱۲ درصد بررسی شد. هم‌چنین سمیت زینگبین بر سلول‌های Caco-2 با روش MTT تعیین گردید.

یافته‌ها: نتایج به‌دست آمده از شبیه‌سازی برش آنزیمی توالی گلیادین توسط زینگبین و بررسی قطعات حاصل با سروورهای ToxinPred و IEDB نشان داد که زینگبین می‌تواند توالی گلیادین را به پپتیدهایی غیر سمی و غیر ایمنی‌زا هضم کند. هم‌چنین نتایج ژل SDS-PAGE نشان داد که زینگبین به‌خوبی قادر به تجزیه گلیادین می‌باشد. علاوه بر این زینگبین استخراج شده تا غلظت ۱۰۰۰ (µg/mL) سمیتی بر سلول‌های Caco-2 نشان نداد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثر تجزیه‌کنندگی زینگبین بر گلیادین و هم‌چنین خاصیت ضد التهابی آن، با انجام مطالعات بیشتر می‌توان به پتانسیل درمانی این آنزیم طبیعی در درمان بیماری سلیاک امیدوار بود.

واژه‌های کلیدی: بیماری سلیاک، گلیادین، آنزیم‌درمانی، آنزیم زینگبین



# Purification of Zingibain enzyme from ginger and investigation of its toxicity and proteolytic effect on gliadin protein

Masoumeh Sadat Mousavi Maleki<sup>1\*</sup>, Soroush Sardari<sup>2</sup>, Hamid Madanchi<sup>1,2,3</sup>

1- Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Drug Design and Bioinformatics Unit, Biotechnology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

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

Masoumeh Sadat Mousavi Maleki: masmosavi@gmail.com

**Introduction:** Gliadin in flour products is glutamine- and proline-rich and resistant to proteolytic breakdown by gastric and intestinal digestive proteases. Undigested gliadin polypeptides are transformed by tissue transglutaminase into toxic and immunogenic peptides, activating Th1 and Th2 inflammatory pathways. Enzyme therapy, which digests gliadin into non-immunogenic and non-toxic peptides, can be a promising therapeutic approach for celiac disease. Zingibain is a cysteine protease derived from ginger with strong anti-inflammatory properties that can cleave proteins from proline residues. The purpose of this study is to investigate the effect of the zingibain on gliadin digestion.

**Methods and Materials:** At first, the cleavage site of zingibain was simulated on the gliadin sequence. Then, the toxicity and immunogenicity of digested fragments were predicted using ToxinPred and IEDB servers. In the following, the zingibain enzyme was purified from fresh ginger. Gliadin was treated with zingibain at a ratio of 1 to 10 (enzyme: substrate) at 37°C for 16 hours, and the band's pattern of gliadin was investigated by SDS-PAGE 12%. Also, the toxicity of zingibain on the Caco-2 cell line was determined by the MTT method.

**Results:** The results obtained from the simulation of enzymatic cleavage of the gliadin sequence by zingibain and investigating the toxicity and immunogenicity of the resulting fragments with ToxinPred and IEDB servers showed that the zingibain can digest gliadin into non-toxic and non-immunogenic peptides. Also, SDS-PAGE gel demonstrated that zingibain is well able to digest gliadin. Furthermore, the extracted zingibain showed no toxicity on Caco-2 cells up to a concentration of 1000 (µg/mL).

**Conclusion:** Considering the digestion effect of zingibain on gliadin as well as its anti-inflammatory property, by conducting more studies, we can hope for the therapeutic potential of this natural enzyme in the treatment of celiac disease.

**Keywords:** Celiac disease, gliadin, enzyme therapy, zingibain enzyme



## ماینوکسیدیل: موضعی یا خوراکی

عمارهلالی نسب<sup>۱</sup>، محمد بهادرآم<sup>۲</sup>، اسماعیل اکاده<sup>۳</sup>، غلامرضا هوشمند<sup>۲</sup>، هستی دهستانی<sup>۲</sup>

۱- کلینیک پوست، مراقبت‌های بهداشتی دبی، دبی، امارات متحده عربی

۲- مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، مؤسسه ترک اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- گروه ویروس شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

هستی دهستانی: hasani.roshan@gmail.com

### چکیده

هدف: ماینوکسیدیل یک گشادکننده عروقی قوی است که در درجه اول برای درمان فشار خون بالا تجویز می شود. با این حال، عوارض جانبی سیستماتیک آن باعث نادیده گرفته شدن آن در درمان فشار خون شد. هرچند، تأثیر ماینوکسیدیل روی فولیکول‌های مو و سلول‌های پاپیلای پوستی باعث شد که توسط FDA به صورت موضعی در موارد آلوپسی آندروژنتیک و ریزش موی زنانه تأیید شود.

روش جستجو: این مطالعه به صورت مروری انجام شد.

یافته‌ها در سال‌های اخیر، مطالعات فزاینده‌ای حاکی از این بوده است که اشکال خوراکی ماینوکسیدیل در رشد مجدد مو می‌توانند نقش داشته باشند. با این که ماینوکسیدیل موضعی باعث رشد مو می‌گردد موفقیت‌آمیز قابل توجهی می‌شود، ایراداتی نیز دارد که از آن میان ناراحتی‌هایی ناشی از خیس شدن موها، نیاز به استفاده مکرر در روز، و یا حتی قیمت بالاتر آن در برخی مناطق را می‌توان نام برد. بنابراین، برخی از مطالعات با هدف افزایش اثربخشی درمان، فرمول خوراکی ماینوکسیدیل را با دوز غیرمؤثر برای فشار خون بالا تجویز می‌کنند. مطالعات، ماینوکسیدیل خوراکی را با دوز کمتر از ۵ میلی‌گرم (بیشتر از ۲/۵ میلی‌گرم) توصیه نموده‌اند.

نتیجه‌گیری: این مطالعات نشان می‌دهد که ماینوکسیدیل با دوز غیرمؤثر برای فشار خون بالا می‌تواند بدون ایجاد عوارض قبلی، رشد مو را تقویت کند. اگرچه به نظر می‌رسد ماینوکسیدیل خوراکی نسبت به شکل موضعی آن مطلوب‌تر باشد، اما اثرات این دوز در درازمدت و برای افراد با بیماری‌های زمینه‌ای هنوز نامشخص است.

واژه‌های کلیدی: ماینوکسیدیل، آلوپسی، ریزش موی زنانه



## Minoxidil: Topical or Oral

Amar Helalinasab<sup>1</sup>, Mohammad Bahadoram<sup>2</sup>, Esmā'il Akade<sup>2,3</sup>, Gholamreza Houshmand<sup>2</sup>, Hasti Dehestani<sup>2</sup>

1- M.D, Silk Clinics, Dubai Health Care City, Dubai, United Arab Emirates

2- Ph.D, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- M.D, Department of Medical Virology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Hasti Dehestani: hasani.roshan@gmail.com

**Introduction:** Minoxidil is a potent vasodilator primarily prescribed for treating hypertension. However, its systematic side effects caused it to be disregarded for this purpose. However, the impact of Minoxidil on hair follicles and dermal papilla cells made it approved by FDA to be administrated topically in cases of androgenetic alopecia and female pattern hair loss.

**Search Method:** This study was done as a Review.

**Results:** In recent years, increasing studies have been implying the potency of oral dosage forms of Minoxidil on hair regrowth. Even though topical Minoxidil has remarkable success in hair regrowth, some inconvenience comes from wetting the hair or applying it twice daily, or in some regions, a higher price of this form. Thus, some studies intended to increase the efficacy of the treatment turned the oral formulation of Minoxidil with a non-effective dose for hypertension back to the table. Some studies have investigated oral Minoxidil with a dosage lower than 5mg (mostly lower than 2.5 mg) to evaluate its efficacy for treating alopecia

**Conclusion:** These studies suggest that a non-effective dose for hypertension can bolster hair growth without presenting the previous side effects. Although oral Minoxidil seems to be more favorable than the topical form, the outcome of this dosage in the long term and for patients with underlying conditions is still unclear.

**Keywords:** Minoxidil, alopecia, female pattern hair loss



## نقش عوامل خطرزای محیطی در بیماری آلزایمر

فاطمه کریمی فیروزجایی<sup>۱\*</sup>، محمدامین مشایخ پور<sup>۱</sup>، عرفان شعبانی<sup>۱</sup>، محمدرسول جمشیدی بورخانی<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی گروه بیوتکنولوژی، دانشگاه فناوری‌های نوین آمل، آمل، ایران

فاطمه کریمی فیروزجایی: fatemekarimifirouzjae@gmail.com

### چکیده

هدف: در حالی که پیری و استعداد ژنتیکی ذاتی نقش مهمی در شروع بیماری آلزایمر (AD) ایفا می‌کنند، اما عوامل محیطی مانند سیگار کشیدن، سروصدا و چاقی در میان‌سالی، فعالیت بدنی کم، مصرف الکل، افسردگی و شیوه زندگی نقش مهمی در خطر، شروع و پیشرفت بیماری دارند. هدف ما افزایش آگاهی از عوامل محیطی به‌عنوان بازیگران در شروع و پیشرفت AD است که می‌توان برای کاهش بسیاری از این عوامل خطر اقدام کرد و سلامتی خود را ارتقا داد.

روش جستجو: در این مطالعه مقالاتی مورد بررسی قرار گرفته است که بین سال‌های ۲۰۱۴ تا ۲۰۲۳ میلادی تهیه شده و در ژورنال‌های معتبر منتشر شده بودند. برای جستجوی مقاله‌ها از سایت‌های PubMed و Google Scholar استفاده شده است.

یافته‌ها: پس از بررسی مقالات، مشاهده شد که این عوامل خطر بالقوه مانند سروصدا، اختلالات خواب، مصرف الکل و ... ممکن است با تسهیل رسوب  $A\beta$  در هیپوکامپ به پاتوژنز AD کمک کنند. البته، مطالعات بیشتری برای تشخیص دقیق خطر آسیب سیستم عصبی و مکانیسم این عمل ضروری است. با این حال، برخی از داده‌ها بحث‌برانگیز هستند، و لازم است مکانیسم‌های اساسی فرآیندهای پاتولوژیک ایجاد کننده AD بررسی شوند. تحقیقات بیشتری برای روشن شدن نقش بالقوه سبب‌شناختی مصرف الکل در ایجاد بیماری‌های عصبی از جمله آلزایمر مورد نیاز است، که در نهایت منجر به درمان‌های بالقوه علیه این بیماری‌های عصبی می‌شود.

نتیجه‌گیری: طبق مطالعات صورت گرفته عوامل محیطی، که به‌عنوان عوامل حساسیت و یا محرک عمل می‌کنند، در بیشتر موارد نقش مهمی ایفا می‌کنند. بنابراین آگاهی از خطر قرار گرفتن در معرض این عوامل محیطی همراه با مطالعات اپیدمیولوژیک به‌خوبی طراحی شده، برای جلوگیری از توسعه بیماری‌های عصبی متعدد در سراسر جهان بسیار مهم است.

واژه‌های کلیدی: مغز، بیماری آلزایمر، عوامل خطرزای محیطی، پلاک‌های آمیلوئید- $\beta$



## The role of environmental risk factors in Alzheimer's disease

Fateme Karimi Firouzjaei<sup>1\*</sup>, Mohammad Amin Mashayekh pour<sup>1</sup>, Erfan Shabani<sup>1</sup>, Mohammad Rassoul Jamshidi Burkhani<sup>2</sup>

1- M.Sc Student, Department of Animal Sciences, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

2- Undergraduate Student, Faculty of Biotechnology, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran

Fateme Karimi Firouzjaei: fatemekarimifirouzjae@gmail.com

**Introduction:** While aging and inherent genetic predisposition play a significant role in the onset of Alzheimer's disease (AD), environmental factors such as smoking, exposure to noise and obesity in midlife, lack of physical activity, alcohol consumption, depression, and lifestyle choices also play a crucial role in the risk, onset, and progression of the disease. Our goal is to increase awareness of environmental factors as contributors to the onset and progression of AD, which can be addressed to reduce many of these risk factors and improve one's health.

**Search Method:** This study examined articles that were produced between the years 2014 and 2023 AD and published in reputable journals. PubMed and Google Scholar websites were used for searching the articles.

**Results:** After reviewing the articles, it was observed that these potential risk factors such as noise exposure, sleep disorders, alcohol consumption, etc., may contribute to the pathogenesis of AD by facilitating A $\beta$  deposition in the hippocampus. However, further studies are necessary to accurately identify the risk of neurodegenerative damage and the mechanisms involved in this process. Nonetheless, some data are controversial, and it is necessary to investigate the underlying mechanisms of AD-related pathological processes. More research is needed to elucidate the potential cognitive effects of alcohol consumption in the development of neurological diseases, including Alzheimer's, ultimately leading to potential treatments for these neurological conditions.

**Conclusion:** According to conducted studies, environmental factors, acting as sensitizers or triggers, play a significant role in most cases. Therefore, awareness of the risks associated with exposure to these environmental factors, coupled with well-designed epidemiological studies, is crucial for preventing the development of various neurological diseases worldwide.

**Keywords:** brain, Alzheimer's disease, environmental risk factors, amyloid- $\beta$  plaques



## نقش تعدیل کننده سیستم اورکسینی در بی‌دردی ناشی از استرس: دخالت ناحیه تگمنتال شکمی

ریحانه عسکری<sup>۱\*</sup>، شهربانو عریان<sup>۱</sup>، اکرم عیدی<sup>۲</sup>، جلال زرین قلم<sup>۳</sup>، عباس حق پرست<sup>۴</sup>

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

۲- گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

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

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

ریحانه عسکری: askari\_k64@yahoo.com

### چکیده

هدف: قرار گرفتن در معرض عوامل استرس‌زا اغلب با سرکوب درد همراه است که از آن به‌عنوان بی‌دردی ناشی از استرس یاد می‌شود. نوروپپتید اورکسین در تنظیم مکانیسم‌های پاسخ‌گو به تحریکات استرس‌زا و دردزا، مهم می‌باشد. در عین حال، مشخص شده است که ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA)، به‌عنوان بخشی از سیستم نزولی مهار درد، به محرک‌های دردناک پاسخ می‌دهد. این مطالعه با هدف بررسی نقش تجویز داخل VTA آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین بر پاسخ‌های بی‌دردی ناشی از استرس در مدل حیوانی درد حاد انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۹۳ موش بزرگ آزمایشگاهی بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۳۰ تا ۲۵۰ گرم به‌صورت یک‌طرفه در VTA کانول گذاری شدند. حیوانات دوزهای مختلف (۱، ۳، ۱۰ و ۳۰ نانومول و حجم ۰/۳ میکرولیتر) SB334867 به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده نوع ۱ اورکسین و TCS OX2 29 به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده نوع ۲ اورکسین را به شکل درون VTA، ۵ دقیقه پیش از اعمال ۶ دقیقه استرس شنای اجباری (FSS) دریافت کردند. سپس جهت سنجش و محاسبه آستانه درد از آزمون پس کشیدن دم به‌عنوان مدل حیوانی درد حاد استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که قرار گرفتن در معرض FSS می‌تواند به‌طور قابل توجهی پاسخ‌های ضد درد را افزایش دهد. علاوه بر این، تجویز SB334768 و TCS OX2 29 به VTA اثر بی‌دردی FSS را در آزمون پس کشیدن مهار کرد. نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد که گیرنده‌های OX1 و OX2 در VTA ممکن است تا حدی رفتارهای بی‌دردی ناشی از FSS را تعدیل کنند.

واژه‌های کلیدی: استرس شنای اجباری، سیستم اورکسینی، درد، استرس، ناحیه تگمنتوم شکمی



## Modulatory role of the orexin system in stress-induced analgesia: Involvement of the ventral tegmental area

Reyhaneh Askari<sup>1\*</sup> (M.Sc), Shahrbanoo Oryan<sup>1</sup> (Ph.D), Akram Eidi<sup>2</sup> (Ph.D), Jalal Zaringhalam<sup>3</sup> (Ph.D), Abbas Haghparast<sup>4</sup> (Ph.D)

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

2- Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

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

4- Neuroscience Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Reyhaneh Askari: askari\_k64@yahoo.com

**Introduction:** Exposure to stressful experiences is often accompanied by suppressing pain perception, referred to as stress-induced analgesia. The neuropeptides orexins are essential in regulating the mechanism that responds to stressful and painful stimuli. Meanwhile, the ventral tegmental area (VTA), as a part of descending pain inhibitory system, responds to noxious stimuli. This study aimed to investigate the role of intra-VTA administration of orexin receptor antagonists on stress-induced antinociceptive responses in the animal model of acute pain.

**Methods and Materials:** Ninety-three adult Wistar rats weighing 230–250 g were unilaterally implanted by a cannulae above the VTA. Animals were pretreated with different doses (1, 3, 10 and 30 nM/0.3 µl) of SB334867 as the orexin-1 receptor antagonist and TCS OX2 29 as the orexin-2 receptor antagonist into the VTA, just 5 min before 6 min exposure to forced swim stress (FSS). Nociceptive threshold was measured using the tail-flick test as a model of acute pain.

**Results:** The results showed that exposure to FSS could significantly increase analgesic responses. Moreover, intra-VTA administration of SB334768 and TCS OX2 29 blocked the antinociceptive effect of FSS in the tail-flick test.

**Conclusion:** The findings suggest that OX1 and OX2 receptors in the VTA might modulate the antinociceptive behaviours induced by FSS in part.

**Keywords:** forced swim stress, orexin system, pain, stress, ventral tegmental area





## تأثیر کاشت داربست پلی کاپرولاکتون/نانو لوله کربنی همراه با الازیک اسید لیپوزومال در سیناپتوزن هیپوکامپ پس از آسیب نخاعی

آرمان آبرومند غلامی (کارشناسی ارشد)<sup>۱،۲\*</sup>، فاطمه غیبی (دکتری)<sup>۳،۴</sup>، امیرمهدی مولوی (دکتری)<sup>۵</sup>، فاطمه طهماسبی (دکتری)<sup>۱</sup>، آرش پاپی (کارشناسی ارشد)<sup>۴</sup>، حمیده بابالو (دکتری)<sup>۶</sup>

۱- گروه آناتومی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- گروه بیوتکنولوژی پزشکی و نانو تکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- مرکز تحقیقات فناوری نانو، پژوهشکده فناوری دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- گروه تحقیقات مواد، مرکز آموزشی، فرهنگی و تحقیقاتی ایران، واحد خراسان رضوی، مشهد، ایران

۶- دانشکده پزشکی، بیمارستان رازی، مرکز چند رشته‌ای تهیه و پیوند اعضا، پزشکی بازساختی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

آرمان آبرومند غلامی: aroma3162@gmail.com

### چکیده

**هدف:** اختلالات حافظه و شناخت از مهم‌ترین اثرات ثانویه آسیب نخاعی (SCI) در هیپوکامپ به‌شمار می‌روند. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر کاشت داربست پلی کاپرولاکتون/نانولوله کربنی چند جداره عامل‌دار (PCL/f-MWCNT) همراه با الازیک اسید لیپوزومی (EA@lip) در بهبود عملکرد عصبی و نقص هیپوکامپ پس از SCI انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** ۲۴ موش بزرگ آزمایشگاهی ماده و بیستار به‌طور تصادفی در ۴ گروه (۶ سر در هر گروه) قرار گرفتند: گروه Ctrl- (لامینکتومی بدون SCI)، گروه Ctrl مثبت (SCI)، گروه PCL/CNT (کاشت داربست PCL/f-MWCNT) و گروه PCL/CNT/EA (کاشت داربست PCL/f-MWCNT/EA@lip). مدل آسیب یک نیم‌برش پشتی در سطح T9 بود. شناسایی EA@lip ساخته‌شده به روش بارگذاری از راه دور با میکروسکوپ الکترونی عبوری و پراکندگی نور دینامیک انجام گرفت. همچنین، مورفولوژی الیاف PCL/f-MWCNT با میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی (FE-SEM) مورد بررسی قرار گرفت. از آزمون‌های رفتاری برای ارزیابی عملکرد عصبی-رفتاری حیوانات استفاده شد. پس از ۴ هفته، پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی از ناحیه CA1 هیپوکامپ ثبت شد. سطوح mRNA پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا (APP)، نوکلئوتید حلقوی فسفودی استراز (CNP)، گیرنده یونوتروپیک گلوتامات زیرواحد کاینات نوع ۲ (GRIK2) و پروتئین متصل‌شونده به سینتاکسین ۱ (Munc 18-1) در هیپوکامپ با استفاده از روش واکنش زنجیره ای پلیمرز کمی رونویسی معکوس (RT-qPCR) بررسی شد.

**یافته‌ها:** ما نشان دادیم که پس از کاشت داربست PCL/CNT یا EA@lip، پتانسیل عمل هیپوکامپ با افزایش شیب و دامنه fEPSP در مقایسه با گروه Ctrl<sup>+</sup> بهبود یافته است. داده‌های RT-qPCR نشان داد که بیان Munc 18-1 و CNP افزایش یافته و بیان APP و GRIK2 در گروه‌هایی که PCL/CNT یا EA@lip دریافت کرده‌اند در مقایسه با گروه آسیب کاهش یافته است. ما همچنین ثابت کردیم که درمان با PCL/CNT/EA@lip عملکرد رفتاری را در مقایسه با گروه‌های Ctrl<sup>+</sup> و PCL/CNT بهبود می‌بخشد.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که کاشت داربست PCL/f-MWCNT/EA@lip باعث بهبود پتانسیل عملکردی و تغییر بیان ژن‌های مرتبط با حافظه در هیپوکامپ پس از آسیب نخاعی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: پتانسیل عمل، سیستم دارورسانی، مهندسی بافت، حافظه، نورونز



# Effect of Polycaprolactone/Carbon nanotube scaffold implantation along with liposomal ellagic acid in hippocampal synaptogenesis after spinal cord injury

Arman Abroumand Gholami (M.Sc)<sup>1,2\*</sup>, Fatemeh Gheybi (Ph.D)<sup>3,4</sup>, Amir Mahdi Molavi (Ph.D)<sup>5</sup>, Fatemeh Tahmasebi (Ph.D)<sup>1</sup>, Arash Papi (M.Sc)<sup>4</sup>, Hamideh Babaloo (Ph.D)<sup>6</sup>

1- Department of Anatomy and Cell Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Department of Medical Biotechnology and Nanotechnology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Department of Medical Biotechnology and Nanotechnology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Nanotechnology Research Center, Pharmaceutical Technology Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Department of Materials Research, Iranian Academic Center for Education, Culture and Research, Khorasan Razavi Branch, Mashhad, Iran

6- Regenerative Medicine, Organ Procurement and transplantation Multi-Disciplinary Center, Razi Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Arman Abroumand Gholami: aroma3162@gmail.com

**Introduction:** Memory and cognition impairments are the most important secondary effects of spinal cord injury (SCI) in the hippocampus. Therefore, the present study aimed to examine the effect of implantation of polycaprolactone/ functionalized multiwall carbon nanotube (PCL/f-MWCNT) scaffold along with ellagic acid loaded liposome (EA@lip) in neurological function recovery and hippocampus deficit after SCI.

**Methods and Materials:** Twenty-four female Wistar rats were randomly assigned into 4 groups (n=6): Ctrl- group (laminectomy without SCI), Ctrl<sup>+</sup> group (SCI), PCL/CNT group (implantation of PCL/f-MWCNT scaffold) and PCL/CNT/EA group (implantation of PCL/f-MWCNT/EA@lip scaffold). The injury model was the dorsal hemisection at the T9 level. Characterization of EA@lip made by remote loading method was done by transmission electron microscopy and dynamic light scattering. Also, the morphology of PCL/f-MWCNT fibers was investigated by field-emission scanning electron microscopy (FE-SEM). Behavioral tests were used to evaluate the neurobehavioral performance of the animals. After 4-weeks, excitatory postsynaptic potential was recorded from the CA1 area of the hippocampus. Hippocampal mRNA levels of amyloid beta precursor protein (APP), cyclic nucleotide phosphodiesterase (CNP), glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 2 (GRIK2) and syntaxin-binding protein 1 (Munc 18-1) were assayed using reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR).

**Results:** We demonstrated that, after implanting the PCL/CNT scaffold with or without EA@lip, the hippocampal action potential improved by increasing the slope and amplitude of fEPSP compared to the Ctrl<sup>+</sup> group. RT-qPCR data showed that the expression of CNP and Munc 18-1 increased, and the expression of APP and GRIK2 decreased, in the groups that received PCL/CNT with or without EA@lip compared to the injury group. We also proved that the treatment with PCL/CNT/EA@lip improved behavioral performance compared to the Ctrl<sup>+</sup> and PCL/CNT groups.

**Conclusion:** This study demonstrated that PCL/f-MWCNT/EA@lip scaffold implantation improves functional potential and alters the expression of memory-related genes in the hippocampus post-injury.

**Keywords:** Action potentials, Drug delivery systems, Tissue engineering, Memory, Neurogenesis



## مقایسه اثر دایگاتران و انوکسپارین برای پیش‌گیری از ترومبوآمبولی وریدی در بیماران سرطانی: نتایج موقت

پویا یوسفلی<sup>۱\*</sup>، بهادر باقری<sup>۲</sup>، فرحناز قهرمانفرد<sup>۳</sup>، معصومه مسعودیان<sup>۴</sup>

۱- دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

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

۳- هماتولوژیست انکولوژیست، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۴- متخصص رادیوتراپی، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

پویا یوسفلی: pouyalee@gmail.com

### چکیده

هدف: ترومبوآمبولی وریدی (VTE) یک مشکل شایع در بیماران مبتلا به بدخیمی است. انتخاب خط اول برای جلوگیری از VTE در بیماران سرطانی، اغلب انوکسپارین است. اخیراً دایگاتران به عنوان یک گزینه جدید شهرت یافته است. هدف از این مطالعه مقایسه دایگاتران با انوکسپارین برای پیش‌گیری از ترومبوآمبولی در بیماران سرطانی بود.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی تصادفی، فعال-کنترل شده، برچسب باز و تک مرکزی با حجم نمونه ۶۸ بیمار سرطانی در بیمارستان کوثر سمنان آغاز شد. دایگاتران (Boehringer Ingelheim) با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۳ ماه خوراکی و انوکسپارین (شرکت داروسازی سانوفی با دوز ۴۰ میلی‌گرم به مدت ۳ ماه به صورت تزریق زیرجلدی) استفاده شده است. همه بیماران به صورت دوره‌ای (دوره‌های یک‌ماهه) از طریق تماس تلفنی تحت نظر قرار می‌گیرند. هم‌چنین از بیماران خواسته می‌شود هرگونه عارضه جانبی جدی را گزارش کنند. تعداد VTE و خون‌ریزی، عمده یا جزئی، پیامدها بودند. این مطالعه در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شده است (IRCT20200407046984N1).

یافته‌ها: در مجموع ۶۸ بیمار مورد مطالعه قرار خواهند گرفت. تاکنون از ۳۴ نمونه تحت درمان با انوکسپارین، دو مورد VTE و یک مورد خون‌ریزی مشاهده شده است. از ۳۴ نمونه تحت درمان با دایگاتران تاکنون ۱۱ نمونه جمع‌آوری شده است و تنها یک مورد VTE مشاهده شده است.

نتیجه‌گیری: اگرچه مطالعه هنوز در حال انجام است، تفاوت معنی‌داری از نظر اثربخشی و ایمنی بین دایگاتران و انوکسپارین مشاهده نشده است. به نظر می‌رسد که دایگاتران ممکن است جایگزین احتمالی برای انوکسپارین باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان، ترومبوآمبولی، انوکسپارین، دایگاتران، خون‌ریزی



## Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in cancer patients: Interim results

Pouya Youseflee\*<sup>1</sup> (M.D Student), Bahador Bagheri<sup>2</sup> (Ph.D), Farahnaz Ghahremanfard<sup>3</sup> (M.D), Masume Masudian<sup>4</sup> (M.D)

1- Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Pharmacologist, Department of pharmacology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Hematologist-Oncologist, Internal Medicine Department, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4- Radiation Oncologist, Internal Medicine Department, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Pouya Youseflee: pouyalee@gmail.com

**Introduction:** Venous thromboembolism (VTE) is a common problem in patients with malignancies. The first-line choice to prevent VTE in cancer patients is often enoxaparin. Recently, dabigatran has gained prominence in such settings. The aim of this study was to compare dabigatran with enoxaparin for the prevention of thromboembolism in cancer patients.

**Methods and Materials:** This randomized, active-controlled, open-labeled, and single-center trial with a sample size of 68 cancer patients has been initiated in Semnan Kowsar Hospital. Dabigatran (Bohringer Ingelheim) with a dose of 150 mg daily for 3 months orally) and enoxaparin (Sanofi pharmaceutical company with a dose of 40 mg for 3 months as a subcutaneous injection) have been used. All patients are monitored periodically (periods of one month) by phone calls. The patients are also asked to report any serious adverse effect. Number of VTE and hemorrhage, either major or minor, were the outcomes. This study was registered in the Clinical Trials Center of Iran (IRCT20200407046984N1).

**Results:** A total of 68 patients will be studied. Till now, out of 34 samples treated with enoxaparin, two cases of VTE and one case of bleeding were observed. Out of 34 samples treated with dabigatran, 11 samples have been collected so far, and only one case of VTE has been observed.

**Conclusion:** Although the study is still in progress, no significant difference have been seen in terms of efficacy and safety between dabigatran and enoxaparin. It seems that dabigatran may be a possible alternative for enoxaparin.

**Keywords:** cancer, thromboembolism, enoxaparin, dabigatran, bleeding



## کاهش بیان Bax/Bcl-2 در طول آپوپتوز در هیپوکامپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی در دیابتی ویستار: اثرات بهبودبخش عصاره دانه اسپند

دکتر سعیده فهیمی<sup>۱\*</sup>، دکتر شهربانو عربیان<sup>۲</sup>، دکتر رامش احمدی<sup>۳</sup>، دکتر اکرم عیدی<sup>۱</sup>

۱- گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۳- گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی قم، قم، ایران

سعیده فهیمی: saeedeh.fahimi@gmail.com

### چکیده

هدف: آپوپتوز به عنوان یک مکانیسم احتمالی برای مرگ سلول‌های عصبی هیپوکامپ ناشی از دیابت پیشنهاد شده است. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که خواص درمانی گیاهان مانند خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد آپوپتوزی در بهبود عوارض دیابت در هیپوکامپ مؤثر است.

هدف: این مطالعه با هدف بررسی خواص ضد آپوپتوزی اسپند (P.harmala) در سلول‌های هیپوکامپ مغز موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دیابتی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به شش گروه (n=۸) به شرح زیر تقسیم شدند: کنترل (C)، دیابتی (D)، هارمین (H)، دیابتی+هارمین (DH)، عصاره دانه (S) و دیابتی+عصاره دانه (DS). یک دوز استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای ایجاد دیابت کافی بود. عصاره دانه و هارمین به ترتیب ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۶/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه از طریق گاواژ به مدت ۲۸ روز داده شد. سطح گلوکز خون اندازه‌گیری و رنگ‌آمیزی بافتی هیپوکامپ انجام شد. درصد آپوپتوز سلول‌های هیپوکامپ با فلوسایتومتری شناسایی و بیان Bax و Bcl-2 از طریق واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) Real-time- و وسترن بلات مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: در موش‌های DH (P=۰/۰۰۱) و DS (P=۰/۰۱)، میانگین سطح گلوکز خون ناشتا به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه D کاهش یافت. بیان Bax و Bcl-2 در هر دو سطح mRNA و پروتئین به طور قابل توجهی بین گروه D و سایر گروه‌ها متفاوت بود (P=۰/۱). هارمین و عصاره دانه به طور قابل توجهی نسبت Bax/Bcl-2 را در سلول‌های هیپوکامپ نسبت به گروه D کاهش دادند (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: آپوپتوز ناشی از استرپتوزوتوسین در هیپوکامپ موش‌های دیابتی با تجویز عصاره دانه اسپند کاهش یافت. عصاره دانه P.harmala و ماده فعال آن هارمین می‌تواند به عنوان داروهای ضد آپوپتوز مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: اسپند، هارمین، هیپوکامپ، آپوپتوز، بیان ژن



# Downregulation of Bax/Bcl-2 Expression During Apoptosis in the Hippocampus of Diabetic Male Wistar Rats: Ameliorative Effects of Peganum harmala Seed Extract

Dr. Saeedeh Fahimi<sup>1\*</sup>, Dr. Shahrbanoo Oryan<sup>2</sup>, Dr. Ramesh Ahmadi<sup>3</sup>, Dr. Akram Eidi<sup>1</sup>

1- Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Department of Animal Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

3- Department of Animal Sciences, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University of Qom, Qom, Iran

Saeedeh Fahimi: saeedeh.fahimi@gmail.com

**Introduction:** Apoptosis is proposed as a possible mechanism for diabetes-induced hippocampal neuronal cell death. Numerous studies have suggested that the therapeutic properties of plants, such as antioxidant and anti-apoptotic, are effective in improving the complications of diabetes in the hippocampus. This study aimed to evaluate the anti-apoptotic properties of Peganum harmala (P.harmala) in the brain hippocampal cells of diabetic rats.

**Methods and Materials:** In this experimental study, 48 male Wistar rats were divided into six groups (n=8) as follows: Control (C), diabetic (D), harmine (H), diabetic plus harmine (DH), seed extract (S), and diabetic plus seed extract (DS). A single dose of streptozotocin (STZ) (60 mg/kg) was enough to cause diabetes. Seed extract and harmine were given at 150 mg/kg and 6.5 mg/kg, respectively (daily by oral gavage for 28 days). The glucose levels in the blood were measured, and the histological staining of the hippocampus was examined. Percentages of apoptotic hippocampal cells were identified with flow cytometry. Bax and Bcl-2 expression was assayed via Real time-polymerase chain reaction (PCR) and Western blot.

**Results:** In DH (P=0.001) and DS (P=0.01) rats, the mean fasting blood glucose level significantly reduced compared with the D group. Bax and Bcl-2 expression at both mRNA and protein levels significantly differed between the D group and other groups (P=0.01). Harmine and the seed extract considerably reduced the Bax/Bcl-2 ratio in the hippocampal cells compared to the D group (P=0.001).

**Conclusions:** Streptozotocin-induced apoptosis in the hippocampus of diabetic rats was reduced by administering the seed extract of Peganum harmala. The P.harmala seed extract and its active ingredient, harmine, could be used as anti-apoptotic drugs.

**Keywords:** Peganum harmala, Harmine, Hippocampus, Apoptosis, Gene Expression



## نقش هیپوتالاموس در مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک درگیر در اختلال استرس پس از سانحه

پیمان رئیس عبداللهی<sup>۱</sup>، مروارید معمار<sup>۱</sup>، عباسعلی وفایی<sup>۱،۲</sup>، علی رشیدی پور<sup>۱،۲\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

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

علی رشیدی پور: rashidy-pour@semums.ac.ir

### چکیده

هدف: اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) یک اختلال روان‌پزشکی است که پس از مواجهه با رویدادهای آسیب‌رسان و استرس‌زا در زندگی ایجاد می‌شود. هیپوتالاموس در ایجاد پاسخ‌های هورمونی به استرس از طریق محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) نقش مهمی دارد. هیپوتالاموس ارتباط نزدیکی با قشر پیش‌پیشانی و ساختارهای لیمبیک، به ویژه آمیگدال و هیپوکامپ دارد و به عنوان یک مرکز فرماندهی عمل کرده و جنبه‌های مختلف پاسخ استرس را تنظیم می‌کند. اختلال در سیستم استرس، از جمله محور HPA، در پاتوفیزیولوژی PTSD دخیل است. از سوی دیگر، هیپوتالاموس از طریق مسیرهای دیگری مانند محورهای هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید (HPT) و هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادها (HPG) و همچنین با ترشح هورمون‌های مختلف مانند هورمون رشد، پرولاکتین، دوپامین، اکسی‌توسین، و آزوپرسین در ایجاد PTSD نقش دارد.

مواد و روش‌ها: ما با استفاده از پایگاه‌های داده مختلف، از جمله PubMed، MEDLINE، Scopus، Web of Science Core Collection و Google Scholar، یک جستجوی کامل و روشمند انجام دادیم. برای اطمینان از پوشش جامع، از ترکیب‌های مختلفی از کلمات کلیدی مانند «PTSD»، «هیپوتالاموس»، «محور HPA»، «محور HPT»، «محور HPG»، «هورمون رشد»، «اکسی‌توسین»، «پرولاکتین»، «دوپامین»، «آزوپرسین»، «موش بزرگ آزمایشگاهی»، «مدل in vivo» و «مدل in vitro» استفاده کردیم که در قسمت «عنوان/چکیده» این پایگاه‌ها جستجو شدند. سپس مقالات به دست آمده و ارتباط آن‌ها با موضوع مورد نظر به دقت انتخاب شدند.

یافته‌ها: یافته‌های این بررسی نشان داد که افراد مبتلا به PTSD ناهنجاری‌های مختلفی در محورهای هیپوتالاموس-هیپوفیز-غدد محیطی (آدرنال، تیروئید و گنادها)، و هورمون‌های هیپوفیز خلفی مانند اکسی‌توسین و آزوپرسین و همچنین پرولاکتین و هورمون رشد نشان می‌دهند. این اختلالات ممکن است به شکل قابل توجهی در ایجاد بیماری و علائم نقش داشته باشند. نتیجه‌گیری: رابطه تنگاتنگی بین عملکرد اندوکراین هیپوتالاموس و PTSD وجود دارد. درک بهتر و جامع‌تر نقش هیپوتالاموس در پاتوفیزیولوژی PTSD می‌تواند منجر به ایجاد درمان‌های مؤثرتری برای این اختلال ناتوان‌کننده شود.

واژه‌های کلیدی: هیپوتالاموس، PTSD، محور HPA، محور HPT، محور HPG، هورمون رشد، پرولاکتین، اکسی‌توسین، آزوپرسین



# Role of the hypothalamus in the pathophysiological mechanisms involved in Post-traumatic stress disorder

Payman Raise-Abdullahi<sup>1</sup>, Morvarid Meamar<sup>1</sup>, Abbas Ali Vafaei<sup>1,2</sup>, Ali Rashidy-Pour<sup>1,2\*</sup>

1- Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

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

Ali Rashidy-Pour: rashidy-pour@semums.ac.ir

**Introduction:** Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric disorder that develops after exposure to traumatic and stressful life events. The hypothalamus is crucial in triggering hormonal responses to stress through the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. It is closely connected to the prefrontal cortex and limbic structures, particularly the amygdala and hippocampus, and acts as a central hub that combines various aspects of the stress response. Dysregulation of the stress system, including the HPA axis, has been implicated in the pathophysiology of PTSD. On the other hand, the hypothalamus also contributes to the development of PTSD through different pathways, such as the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) and hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axes, as well as by secreting various hormones like growth hormone, prolactin, dopamine, oxytocin, and vasopressin.

**Methods and Materials:** We conducted a thorough and methodical search for pertinent references using various databases, including Pubmed, Embase, MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, and Google Scholar. To ensure comprehensive coverage, we utilized different combinations of keywords such as "PTSD", "Hypothalamus", "HPA axis", "HPT axis", "HPG axis", "Growth hormone", "Oxytocin", "Prolactin", "Dopamine", "Vasopressin", "Rat model", "in vivo model" and "in vitro model", which were searched in the "title/abstract" field of these databases. The resulting articles were then carefully selected for their relevance to the topic at hand.

**Results:** The findings of this review revealed that individuals with PTSD exhibit various abnormalities in the hypothalamic-pituitary-peripheral gland axes, including HPA, HPG, HPT, and posterior pituitary hormones such as oxytocin and vasopressin, as well as prolactin and growth hormone. These abnormalities may contribute significantly to the disease's development and symptoms' appearance.

**Conclusion:** There is a close relationship between the hypothalamic endocrine function and PTSD. Gaining a more comprehensive understanding of the part that the hypothalamus plays in PTSD may lead to more effective treatments for this incapacitating disorder.

**Keywords:** Hypothalamus, PTSD, HPA axis, HPT axis, HPG axis, Growth hormone, Prolactin, Oxytocin, Vasopressin





## اثرات عصاره اتانول و اتیل استات *Terminalia chebula* Retz بر تکثیر، مهاجرت و بیان HIF-1 $\alpha$ و CXCR-4 در سلول‌های MCF-7: یک مطالعه آزمایشگاهی

میترا مهربانی (PhD)<sup>۱،۲</sup>، سعیده جعفری نژاد-فرسنگی (Ph.D)<sup>۳</sup>، محبوبه رئیس زاده (Ph.D)<sup>۴،۵</sup>، مژده اسماعیلی طرزی (M.Sc)<sup>۶</sup>، مژگان شیخ الاسلامی (M.Sc)<sup>۷</sup>، محمدهادی نعمت الهی (Ph.D)<sup>۸</sup>، و جیهه خوش فکر (Ph.D)<sup>۹</sup>، کبری بهرام پور جویباری (Ph.D)<sup>۱۰،۱۱</sup>، مهرانز مهربانی (Ph.D)<sup>۱۲</sup>\*

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

۲- مرکز تحقیقات داروهای گیاهی و سنتی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

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

۴- گروه داروسازی سنتی، دانشکده طب ایرانی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۵- گروه زیست شناسی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

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

۷- مرکز تحقیقات خونریزی غیرطبیعی رحم، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۸- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

کبری بهرام پور جویباری: bahrapour82@gmail.com

### چکیده

هدف: در سال‌های اخیر، به حوزه غربالگری محصولات طبیعی و/یا ساختارهای جدید آن‌ها، به دلیل معکوس کردن پیشرفت سرطان توجه زیادی شده است. در این مطالعه فعالیت سیتوتوکسیک عصاره اتانول و اتیل استات میوه خشک هلیله سیاه (*T.chebula*) بر رده سلولی سرطان سینه انسانی MCF-7 مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: به منظور مشخص نمودن محتوای کل فنولی و برای شناسایی ترکیبات اصلی موجود در عصاره‌ها از تکنیک‌های رنگ‌سنجی فولین-سیوکالتیو کروماتوگرافی و لایه نازک با عملکرد بالا به ترتیب استفاده شد. تأثیر ضد تکثیری عصاره میوه *T.chebula* بر رده سلولی MCF-7 با استفاده از روش MTT مورد بررسی قرار گرفت. اثرات هر دو عصاره بر مهاجرت سلول‌های MCF-7 و اندازه اسفروئیدهای مشتق شده از سلول‌های MCF-7 نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین فعالیت آن‌تی‌اکسیدانی عصاره‌ها با روش‌های DPPH و FRAP مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی میزان بیان پروتئین‌های HIF-1 $\alpha$  و CXCR-4، از وسترن بلات استفاده شد.

یافته‌ها: چپولاژیک اسید، گالیک اسید، چبولینیک اسید و الژیک اسید به‌عنوان ترکیبات اصلی هر دو عصاره مشخص شدند. محتوای فنلی کل در عصاره‌های اتانولی و اتیل استات *T.chebula* به ترتیب ۴۵۳/۶۸±۰/۳۱ و ۴۹۵/۱۲±۰/۴۳ میلی‌گرم معادل اسید گالیک به گرم خشک گیاه بود. هر دو عصاره اثرات سیتوتوکسیک وابسته به دوز و زمان قابل توجهی را روی سلول‌های MCF-7 نشان دادند. آن‌ها همچنین اثرات منفی قابل توجهی بر میانگین اندازه اسفروئیدهای مشتق شده از MCF-7 و میزان مهاجرت سلول‌ها داشتند. هیچ‌یک از عصاره‌ها فعالیت آن‌تی‌اکسیدانی قوی‌تری نسبت به ویتامین C نشان ندادند. علاوه بر این، هر دو عصاره در غلظت ۱۲۵ میکروگرم/میلی‌لیتر به‌طور قابل توجهی میزان بیان پروتئین‌های HIF-1 $\alpha$  و CXCR-4 را در سلول‌های MCF-7 کاهش دادند.

نتیجه‌گیری: داده‌های حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که *T.chebula* ممکن است یک منبع دارویی ارزشمند در مدیریت تکثیر، رشد و متاستاز سرطان پستان باشد.

واژه‌های کلیدی: سمیت سلولی، گیاه هلیله سیاه (*Terminalia chebula* Retz)، رده سلولی سرطان پستان (MCF-7)، HIF-1 $\alpha$ ، CXCR-4



# Effects of the ethanol and ethyl acetate extracts of *Terminalia chebula* Retz. on proliferation, migration, and HIF-1 $\alpha$ and CXCR-4 expression in MCF-7 cells: an in vitro study

Mitra Mehrabani (Ph.D)<sup>1,2</sup>, Saeideh Jafarinejad-Farsangi (Ph.D)<sup>3</sup>, Mahboobeh Raeiszadeh (Ph.D)<sup>2,4</sup>, Mojdeh Esmaeili Tarzi (M.Sc)<sup>4</sup>, Mozghan Sheikholeslami (M.Sc)<sup>5</sup>, Mohammad Hadi Nematollahi (Ph.D)<sup>6</sup>, Vajihe Khoshfekar (Ph.D)<sup>2</sup>, **Kobra Bahrapour Juybari** (Ph.D)<sup>7,8\*</sup>, Mehrnaz Mehrabani (Ph.D)<sup>3\*\*</sup>

1- Student Research Committee, Kerman University of Medical Science, Kerman, Iran

2- Herbal and Traditional Medicines Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

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

4- Department of Traditional Pharmacy, Faculty of Persian Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

5- Department of Biology, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran

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

7- Abnormal Uterine Bleeding Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

8- School of Pharmacy, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Kobra Bahrapour Juybari: bahrapour82@gmail.com

**Introduction:** Over recent years, much attention has been devoted to the area of screening natural products and/or their novel structures owing to reversing cancer progression. The present research work was planned to investigate the cytotoxic activity of ethanol and ethyl acetate extracts of dried fruit of *Terminalia chebula* Retz. (*T. chebula*) in MCF-7 cell line.

**Methods and Materials:** To determine the total phenolic contents and to identify the main compounds in both extracts, Folin-Ciocalteu colorimetric and high-performance thin-layer chromatographic (HPTLC) techniques were used, respectively. Anti-proliferative properties of *T. chebula* fruit extracts on the MCF-7 cell line were assessed using MTT assay. Effects of both extracts on the migration of MCF-7 cells and the size of MCF-7-derived spheroids were also evaluated. Moreover, the antioxidant activities of both extracts were assessed by DPPH and FRAP methods. Western blotting was used to evaluate the HIF-1 $\alpha$  and CXCR-4 protein levels.

**Results:** Chebulagic acid, gallic acid, chebulinic acid, and ellagic acid were found as the main compounds in both extracts. The total phenolic contents based on gallic acid equivalent (GAE) in the ethanol and ethyl acetate extracts of *T. chebula* were found to be 453.68 $\pm$ 0.31 and 495.12 $\pm$ 0.43 mg GAE/g dry weight of the extract, respectively. Both extracts exhibited significant dose- and time-dependent cytotoxic effects on MCF-7 cells. They also had a marked negative effect on the average size of MCF-7-derived spheroids and their migration rate. None of the extracts exhibited stronger antioxidant activities than vitamin C. Furthermore, both extracts at a concentration of 125  $\mu$ g/ml could significantly reduce the HIF-1 $\alpha$  and CXCR-4 protein levels in MCF-7 cells.

**Conclusion:** These data suggest that *T. chebula* may be a valuable medicinal resource in the management of breast cancer proliferation, growth, and metastasis.

**Keywords:** Cytotoxicity, *Terminalia chebula* Retz, MCF-7 cells, HIF-1 $\alpha$ , CXCR-4



## اکسی توسین مغز را در مقابل آسیب ایسکمیک/رپرفیوژن از طریق مهار مسیرهای التهابی و آپوپتوزی در مدل تجربی سکته مغزی محافظت می کند

شهین مومن آبادی (Ph.D)<sup>۱</sup>، عباسعلی وفاپی (Ph.D)<sup>۱</sup>، مهدی زاهدی خراسانی (Ph.D)<sup>۱</sup>، عابدین وکیلی (Ph.D)<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات و بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

عابدین وکیلی: ab.vakili@yahoo.com

### چکیده

هدف: مطالعات قبلی ما نشان داد، تجویز اکسی توسین بعد از سکته مغزی سبب کاهش آسیب مغزی و بهبود اختلالات نورولوژیکی و حافظه می شود. با این وجود اثرات پیش درمانی اکسی توسین در پیش گیری از آسیب مغزی در مدل حیوانی سکته مغزی مشخص نیست.

مواد و روش ها: در این تحقیق اکسی توسین (۸ IU به ازای هر حیوان) روزانه به مدت یک هفته قبل از ایسکمی مغزی (انسداد موقتی شریان میانی مغزی) از طریق بینی به موش سوری داده شد. حدود ۲۴ ساعت بعد ایسکمی، اختلالات حافظه و حسی-حرکتی، حجم ضایعه، میزان بیان فاکتورهای التهابی ( $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$ ) و بیان پروتئین Bax و Bcl2 به عنوان شاخص آپوپتوزیس در بافت مغز با روش وسترن بلات ارزیابی شد.

یافته ها: نتایج نشان داد پیش درمانی با اکسی توسین آسیب مغزی را به طور معنی داری کاهش داد ( $P < 0.01$ ) اما تأثیر معنی داری بر اختلالات حافظه و نورولوژیکی نداشت ( $P > 0.05$ ). اکسی توسین بیان  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  و نسبت پروتئین BCL2 به BAX را به طور معنی داری کاهش داد ( $P < 0.001$ ).

نتیجه گیری: یافته های این تحقیق نشان داد پیش درمانی با اکسی توسین می تواند سبب محافظت نوروها در مقابل آسیب ایسکمی از طریق مهار مسیرهای التهابی و آپوپتوزی شود. اکسی توسین ممکن است، در بیمارانی که در معرض خطر حمله سکته مغزی هستند، مفید باشد. در هر حال نیاز به مطالعات حیوانی و بالینی بیشتری در این مورد است.

واژه های کلیدی: ایسکمی مغزی، موش سوری، اکسی توسین، آپوپتوزیس، التهاب



# Oxytocin protects the brain against ischemic/reperfusion injury by inhibiting inflammatory and apoptotic pathways in an experimental model of stroke

Shahein Momenabadi<sup>1</sup>, Abbas Ali Vafaei<sup>1</sup>, Mahdi Zahedi Khorasani<sup>1</sup>, Abedin Vakili<sup>1\*</sup>  
1- Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Abedin Vakili: ab.vakili@yahoo.com

**Introduction:** Our previous studies showed that post-stroke administration of oxytocin reduces brain damage and improves neurological and memory disorders. However, the prophylaxis effects of oxytocin in preventing brain damage in animal models of stroke is not clear.

**Methods and Materials:** In this research, oxytocin (8 IU/per mouse) was given via intranasal daily for one week before cerebral ischemia (transient middle cerebral occlusion) in mic. About 24 hours after ischemia, memory and neurological disorders, infarct volume, the expression of inflammatory factors (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), and the expression of Bax, Bcl2 protein as an indicator of apoptosis in brain tissue were evaluated by western blot method.

**Results:** The results showed that pre-ischemia administration of oxytocin significantly reduced brain damage ( $P < 0/01$ ), but had no significant effect on memory and neurological disorders ( $0/05 < P$ ). Also, oxytocin considerably decreased the expression of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and the ratio BCL2/BAX protein ( $P < 0/001$ ).

**Conclusion:** The findings of this research showed that pretreatment with oxytocin can protect neurons against ischemia damage by inhibiting inflammatory and apoptotic pathways. Oxytocin may be beneficial in patients at risk of stroke, however, more animal and clinical studies are needed.

**Keywords:** Cerebral Ischemia, Mice, Oxytocin, Apoptosis, inflammatory



## غنی‌سازی محیطی و ورزش، نقایص شناختی-رفتاری را در بچه‌های متولد شده از والدین قطع مورفین بهبود می‌بخشد

حسین میلادی گرجی<sup>۱\*</sup>، علیرضا پوریامهر<sup>۱</sup>، منا تقی پور<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

حسین میلادی گرجی: miladi331@yahoo.com

### چکیده

هدف: مطالعات تجربی نشان داده‌اند که در معرض‌گذاری با مورفین قبل از جفت‌گیری موجب تغییرات بین نسلی در حساسیت به مورفین در زادگان رت‌ها می‌شود. بنابراین ارزش دارد که برای جلوگیری از انتقال بین نسلی، بر سوء استفاده از مواد مخدر توجه بیشتری شود. با توجه به اثرات مفید ورزش و غنی‌سازی محیطی روی رفتارهای وابسته به اعتیاد، هدف مطالعه حاضر بررسی این مطلب بود که آیا در معرض‌گذاری ورزش‌شنا و یا غنی‌سازی محیطی در والدین رت در طول قطع مورفین قبل از جفت‌گیری موجب تضعیف نقایص شناختی-رفتاری در بچه‌های بزرگسال نر و ماده خواهد شد یا خیر.

مواد و روش‌ها: رت‌های پدر و یا مادر برای ۱۴ روز وابسته به مورفین شدند و سپس برای ۳۰ روز در طول قطع مورفین قبل از جفت‌گیری در معرض ورزش‌شنا و یا غنی‌سازی محیطی قرار گرفتند. سپس بچه‌های بزرگسال جهت تست‌های ترجیح مکان شرطی شده به مورفین، حساسیت حرکتی، رفتارهای شبه‌اضطرابی، افسردگی و مصرف اختیاری مورفین مورد ارزیابی قرار گرفتند. یافته‌ها: ما پیدا کردیم که ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین و حساسیت حرکتی فقط در بچه‌های نر بزرگسال که از هر دو والدین وابسته به مورفین متولد شدند ایجاد گردید نه از مادران و یا پدران وابسته به مورفین، و ورزش‌شنا موجب کاهش ترجیح مکان و حساسیت حرکتی گردید. همچنین نتایج ما نشان داد که در معرض‌گذاری به مورفین در پدران و یا مادران قبل از جفت‌گیری موجب افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی در بچه‌های نر، رفتار شبه‌افسردگی در بچه‌های ماده و مصرف اختیاری مورفین در هر دو بچه‌های نر و ماده می‌گردد. در حالی که غنی‌سازی محیطی هر دو والدین موجب کاهش این رفتارها در بچه‌های ماده گردید.

نتیجه‌گیری: بنابراین در معرض‌گذاری ورزش‌شنا و یا غنی‌سازی محیطی در والدین در حال قطع مورفین قبل از جفت‌گیری ممکن است یک اثر حفاظتی بر حافظه پاداش ناشی از مورفین داشته باشد و نیز موجب بهبود نقایص شناختی-رفتاری در بچه‌های بزرگسالشان گردد که به نوبه خود ممکن است مانع استعداد نسل بعدی به سوء استفاده از مواد گردد.

واژه‌های کلیدی: والدین قطع مورفین، ورزش‌شنا، محیط غنی شده، نقایص شناختی-رفتاری



# Environmental enrichment and exercise ameliorate cognitive-behavioral deficits in the offspring of morphine abstinent parents

Hossein Miladi-Gorji<sup>1\*</sup>, Alireza Pooriamehr<sup>1</sup>, Mona Taghipour<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Research Center of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Hossein Miladi-Gorji: miladi331@yahoo.com

**Introduction:** Experimental studies have shown that morphine exposure before mating induces transgenerational alterations on morphine sensitivity in rat's offspring. Thus, it is worth paying more attention to prevent intergenerational transmission of drug abuse. Given the well-known beneficial effects of exercise and environmental enrichment (EE) on the addiction-related behaviors, therefore, the aim of this study was to investigate whether exposure to swimming exercise/ or EE during morphine abstinence in parents before mating would attenuate the cognitive-behavioral deficits in the pubertal male and female rat offspring.

**Methods and Materials:** Paternal and/or maternal rats were made dependent on morphine for 14 days followed by rearing in an EE or swimming exercise during 30 days of morphine abstinence before mating. Then, the pubertal male and female rat offspring were tested for morphine-induced conditioned place preference (CPP), locomotor sensitization, anxiety/depressive-like behaviors and voluntary morphine consumption.

**Results:** We found that morphine-induced CPP and locomotor sensitization were only developed in the pubertal male offspring of morphine abstinent parent, neither the offspring of morphine abstinent father nor mother. Also, the results of our study indicated that paternal and/or maternal morphine exposure exhibited anxiety-like behavior in male offspring, depressive-like behavior in female offspring and enhanced voluntary consumption of morphine in both male and female offspring during puberty. While, swimming exercise in morphine-abstinent parents-to-be decreased CPP score and locomotor activity in the pubertal male offspring. Also, EE experience in morphine-dependent both parents reduced anxiety in male offspring, depression in female offspring, and also the voluntary morphine consumption in both male and female offspring.

**Conclusion:** Thus, exposure to swimming exercise and or EE experience in morphine-abstinent parents-to-be before mating may exert a protective effect against morphine-induced reward memory and also ameliorate cognitive-behavioral deficits in their adult children which in turn may prevent the vulnerability of the next generation to drug abuse.

**Keywords:** Morphine-abstinent parents, Swimming exercise, Enriched environment, Cognitive-Behavioral deficits



## استرس: از رفتار تا سیناپس

هدایت صحرایی<sup>۱\*</sup>

۱ - مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده سیستم بیولوژی و طب شخصی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، ونک، ملاصدرا، تهران، ایران

هدایت صحرایی: hsahraei1343@gmail.com

### چکیده

هدف: برهم کنش عوامل محیطی با مغز و سیستم استرسی آن، اصلی ترین بخش بقا و ادامه زندگی و در کنار آن، رشد و نمو موجودات زنده است. این برهم کنش در مقاطع حساس زندگی مانند دوران زندگی جنینی و یا در صورت طولانی بودن می تواند به تخریب سازوکارهای هومئوستاز و در نتیجه بروز انواع بیماری های روانی، عصبی، و متابولیک منجر شود. روش جستجو: این کار بر اساس یافته های ۶۰ مقاله منتشر شده از سوی نویسنده که حاصل پروژه تحقیقاتی نقشه برداری مغز در حین استرس می باشند، ارائه شده است.

یافته ها: در بخش جنینی، افزایش شانس بروز بیماری های روانی (افسردگی، اضطراب) در متولدین مادرانی که در دوران بارداری استرس (شوک ملایم الکتریکی کف پا، بی حرکتی، ماندن در محیط بیگانه، راندن اجتماعی) را دریافت کرده بودند، به مراتب بیش از مادران گروه کنترل بود. جالب است که این بروز در زاده های ماده بیش از زاده های نر بود. غلظت پلاسمائی کورتیزول در این زاده ها بسیار بالاتر از گروه کنترل بود در حالی که غلظت پلاسمائی BDNF در آن ها بسیار کمتر از گروه کنترل بود. هم چنین، تحمل به اثرات انسولین و لپتین نیز در این گروه دیده شد. در بخش بزرگسال، استرس (شوک الکتریکی کف پا، راندن اجتماعی) توانست ضمن ایجاد عوارض شبه اضطرابی و شبه افسردگی، باعث بروز اختلال در عملکرد سیستم گلوتاماترژیک مغز و کاهش تون گابائترژیک مغز شد. این اثرات شش ماه پس از خاتمه استرس هم در حیوانات دیده شد.

نتیجه گیری: بر اساس این تحقیقات، به نظر می رسد که استرس هم در دوران جنینی و هم در دوران بزرگسالی اثرات مهم و مخربی را بر کارکرد دستگاه استرسی و بخش های آمیگدال و هیپوکمپ مغز بر جای می گذارد که می تواند بر تعاملات اجتماعی افراد تأثیر منفی بگذارد.

واژه های کلیدی: استرس، افسردگی، اضطراب، کورتیزول



## Stress: From Behavior to Synapse

Hedayat Sahraei<sup>1\*</sup>

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

Hedayat Sahraei: hsahraei1343@gmail.com

**Introduction:** The interaction of environmental factors with the brain and its stress system is the main part of survival and continuation of life, and along with it, the growth and development of living organisms. This interaction can lead to the destruction of homeostasis mechanisms and the occurrence of various mental, neurological, and metabolic diseases in critical periods of life such as fetal life or if it is prolonged.

**Search Method:** Abstract is based on the findings of 60 articles published by the author, which are the results of the brain mapping research project during stress.

**Results:** In the fetal part, there is an increased chance of mental disorders (depression, anxiety) in offspring born to mothers who received stress during pregnancy (mild electric shock on the soles of the feet, immobility, staying in a foreign environment, social defeat). It is interesting that this occurrence was significant in female than in male offspring. The plasma concentration of cortisol was much higher, while the plasma concentration of BDNF was much lower than the control group. Also, tolerance to the insulin and leptin was also seen in this group. In the adult section, stress (electrical shock of the soles of the feet, social defeat) cause anxiety-like and depression-like effects, and caused a malfunction in the glutamatergic system of the brain and a decrease in the GABAergic tone of the brain. These effects were also seen in animals six months after the termination of stress.

**Conclusion:** Based on these results, it seems that stress both in the fetal period and in adulthood has important and destructive effects on the functioning of the stress system and the amygdala and hippocampus parts of the brain, which can affect social interactions.

**Keywords:** Anxiety, Cortisol, Depression, Stress





## بررسی مداخلات دارویی در تصویربرداری پزشکی

نادیا ذوالفقارخانی<sup>۱</sup>، دکتر رقیه ساجدی<sup>۲\*</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی تکنولوژی پرتوشناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- دکتری تخصصی مدیریت آموزشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

رقیه ساجدی: sajedi4249@yahoo.com

### چکیده

هدف: مداخلات دارویی در تصویربرداری پزشکی موضوع مطالعات متعددی بوده است، و محققان اثرات آن‌ها بر تصاویر رادیولوژی و مزایای بالقوه‌ای که ممکن است برای بهبود کیفیت تصویر و دقت تشخیصی ارائه دهند را، بررسی کرده‌اند. در این مقاله بر نقش مداخلات دارویی در تصویربرداری پزشکی پرداخته شده است.

روش جستجو: پژوهش حاضر مروری و جستجوی اینترنتی مقالات نمایه‌شده در پایگاه‌های فارسی و انگلیسی Science Direct، SID، Web of Science، PubMed، Scopus، Google Scholar از سال ۲۰۱۳ تا ۲۰۲۱ با کلیدواژه‌های مداخلات دارویی، تصویربرداری پزشکی، رادیولوژی، دستورالعمل‌ها، عوارض جانبی و ایمنی بیمار انجام گردید. در جستجوی اولیه، ۶۴ مقاله با کلمات کلیدی مرتبط یافت شد. معیارهای ورود به مطالعه، نقش مداخلات دارویی در تصویربرداری پزشکی، ارائه اطلاعات واضح و کافی، قرار دادن تحقیق در بازه زمانی مورد نظر و زبان مطالعه (فارسی-انگلیسی) بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل عدم دسترسی به متن کامل مقاله، عدم ارتباط به هدف تحقیق و تکرار بود که ۳۶ مقاله از فرآیند تحلیل حذف شدند. در نهایت با توجه به معیارهای پژوهش ۲۸ مقاله مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج مطالعات نشان دادند داروهایی مانند مواد حاجب مورد استفاده در سی‌تی‌اسکن و ام‌آر‌آی می‌توانند کیفیت تصویر رادیولوژی را بهبود بخشند و در تشخیص و درمان بیماران مؤثر باشند. در حالی که برخی دیگر، مانند آنتی‌هیستامین‌ها و ضد اضطراب‌ها، ممکن است شدت و وضوح تصویر را کاهش دهند. برای ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی مهم است که از تأثیر بالقوه دارو بر تصویربرداری رادیولوژی آگاه باشند و از دستورالعمل‌های تعیین شده برای استفاده مناسب از آن‌ها در تصویربرداری پزشکی پیروی کنند.

نتیجه‌گیری: متخصصان مراقبت‌های بهداشتی باید دوز و روش تجویز مناسب را برای مداخلات دارویی در تصویربرداری پزشکی بر اساس عوامل متعددی از جمله سابقه پزشکی بیمار، تکنیک تصویربرداری مورد استفاده و داروی خاص تجویز شده، تعیین کنند.

واژه‌های کلیدی: مداخلات دارویی، تصویربرداری پزشکی، رادیولوژی، دستورالعمل‌ها، ایمنی بیمار



# Investigating Pharmaceutical Interventions in Medical Imaging: A Review Study

Nadia Zolfagharkhani<sup>1</sup>, Dr. Roghayeh Sajedi<sup>2\*</sup>

1- BSc Student in Radiology, Student Research Committee, School of Paramedical Sciences, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Ph.D in Educational Administration, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Roghayeh Sajedi: sajedi4249@yahoo.com

**Introduction:** Pharmaceutical interventions in medical imaging have been the subject of numerous studies, and researchers have explored their effects on radiology images and the potential benefits they may offer for improving image quality and diagnostic accuracy. In this article, an overview of the role of pharmaceutical interventions in medical imaging has been discussed.

**Search Method:** The present study is a review and internet search of articles indexed in Persian and English databases Science Direct, SID, Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar from 2013 to 2021 with the keywords pharmaceutical interventions, medical imaging, radiology, guidelines, patient safety. In the initial search, 64 articles were found with related keywords. Inclusion criteria for the study were the role of pharmaceutical interventions in medical imaging, providing clear and sufficient information, placing the research in the desired period and the language of the study (Persian-English). Exclusion criteria also included lack of access to the full text of the article, irrelevance to the purpose of the research and duplication that 36 articles were excluded from the analysis process. Finally, according to the research criteria and review of titles, abstracts and full text and saturation of the required data, 28 articles were evaluated.

**Results:** Some medications, such as contrast agents used in CT scans and MRIs, can enhance image quality, while others, such as antihistamines and anti-anxiety drugs, may decrease image intensity and clarity. It is important for healthcare providers to be aware of the drug's potential impact on radiological imaging and to follow established guidelines for their appropriate use in medical imaging.

**Conclusion:** Health care professionals must determine the appropriate dosage and administration method for pharmaceutical interventions in medical imaging based on several factors, including the patient's medical history, the imaging technique used, and the specific drug prescribed.

**Keywords:** pharmaceutical interventions, medical imaging, radiology, guidelines, patient safety



## تداخل ویتامین‌ها و مکمل‌ها با پرتودرمانی

نادیا ذوالفقارخانی<sup>۱</sup>، دکتر رقیه ساجدی<sup>۲\*</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی تکنولوژی پرورش‌شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- دکتری تخصصی مدیریت آموزشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

رقیه ساجدی: sajedi4249@yahoo.com

### چکیده

هدف: پرتودرمانی یکی از روش‌های درمانی است که برای درمان بیماری‌های مختلف، از جمله بیماری‌های سرطانی استفاده می‌شود. این روش به کمک پرتوهای پراانرژی، سلول‌های بیماری‌زایی را تحریک می‌کند تا از بین بروند و بیماری کنترل شود. مصرف ویتامین‌ها و مکمل‌ها در دوره درمان پرتودرمانی ممکن است با عملکرد بدن تداخل داشته باشد. لذا مطالعه حاضر به بررسی تداخل ویتامین‌ها و مکمل‌ها با پرتودرمانی پرداخته است.

روش جستجو: پژوهش حاضر از نوع مروری و جستجوی اینترنتی از مقالات نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی و انگلیسی SID, PubMed, Scopus, Med line, Google Scholar, Web of Science. در بازه‌ی زمانی ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۲ با کلیدواژه‌های "vitamin", "supplement", "radiation therapy", "chemo", "cancer treatment" انجام شد. مقالات مرتبط استخراج و مورد بررسی قرار گرفت. در جستجوی اولیه تعداد ۱۳۶ مقاله با کلیدواژه‌های مرتبط یافت شد. در نهایت با توجه به ملاک‌های پژوهش و بررسی عناوین، چکیده و متن کامل و به اشباع رسیدن داده‌های مورد نیاز تعداد ۴۲ مقاله مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: بررسی‌ها نشان داد که تداخلات بین ویتامین‌ها و مکمل‌ها با پرتودرمانی ممکن است باعث کاهش اثربخشی درمانی و افزایش خطر عوارض جانبی شود. مصرف بالای ویتامین C و E ممکن است با کاهش اثربخشی پرتودرمانی همراه باشد. همچنین، مصرف زیاد مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مانند بتاکاروتن، سلنیوم و ویتامین A نیز ممکن است باعث کاهش اثربخشی درمان و افزایش خطر عوارض جانبی شود.

نتیجه‌گیری: برای جلوگیری از تداخل بین ویتامین‌ها و مکمل‌ها با پرتودرمانی، قبل از شروع درمان، باید بررسی کاملی از تمام مکمل‌ها و ویتامین‌هایی که بیمار در حال مصرف آن‌ها است، انجام شود و در صورت نیاز، مصرف آن‌ها محدود شود تا تداخلی با پرتودرمانی به وجود نیاید. در حالت کلی، رعایت تغذیه مناسب و متنوع، می‌تواند به کاهش خطر تداخل با پرتودرمانی کمک کند.

واژه‌های کلیدی: ویتامین‌ها، مکمل‌ها، پرتودرمانی، تداخل، سرطان



# Interference of Vitamins and Supplements with Radiation Therapy

Nadia Zolfagharkhani<sup>1</sup>, Dr. Roghayeh Sajedi<sup>2\*</sup>

1- BSc Student in Radiology, Student Research Committee, School of Paramedical Sciences, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran  
2- Ph.D in Educational Administration, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Roghayeh Sajedi: sajedi4249@yahoo.com

**Introduction:** Radiation therapy is a form of treatment used for various diseases, including cancer. This method stimulates cancer cells to be destroyed using high-energy radiation. The consumption of vitamins and supplements during radiation therapy may interfere with the body's performance. Therefore, this study aims to investigate the interference of vitamins and supplements with radiation therapy.

**Search Method:** This review study used an internet search of indexed articles in Persian and English databases, including SID, PubMed, Scopus, Medline, Google Scholar, and Web of Science, from 2016 to 2022. The keywords used in the search included "vitamin", "supplement", "radiation therapy", "radiotherapy", "chemo", and "cancer treatment". Relevant articles were extracted and evaluated. In the initial search, 136 articles were found with relevant keywords. Finally, based on the research criteria and evaluation of titles, abstracts, and full-texts, 42 articles were reviewed.

**Results:** The studies showed that the interference of vitamins and supplements with radiation therapy may lead to a decrease in therapeutic efficacy and an increase in side effects. High consumption of vitamins C and E may be associated with reduced effectiveness of radiation therapy. Likewise, high intake of antioxidant supplements such as beta-carotene, selenium, and vitamin A may reduce the effectiveness of treatment and increase the risk of side effects.

**Conclusion:** To prevent interference between vitamins and supplements with radiation therapy, a complete evaluation of all vitamins and supplements that the patient is taking should be conducted before starting treatment, and if necessary, their consumption should be limited to avoid interference with radiation therapy. In general, maintaining a proper and varied diet can help reduce the risk of interference with radiation therapy.

**Keywords:** Vitamins, Supplements, Radiation therapy, Interference, Cancer



## بررسی اثرات کار در شیفت شب روی عملکرد شناختی در اینترنت های خانم در بیمارستان های دانشگاه علوم پزشکی

دکتر عادل کاشفی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، دکتر علی احمدعلی پور<sup>۲</sup> (Ph.D)، دکتر سعید خامنه<sup>۳</sup> (Ph.D)، دکتر سهیلا رنجبری<sup>۴</sup> (Ph.D)

۱- لایبراتور نوروساینس و رفتار، دپارتمان علوم فیزیولوژی، دانشگاه برازیلیا، برازیلیا، برزیل

۲- مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

عادل کاشفی: kashf3136@gmail.com

### چکیده

هدف: اثرات نامطلوب حاد و مزمن ناشی از کار شیفتی بر سلامت افراد در مطالعات پیشین بررسی گردیده است. عملکرد شناختی افراد بعد از کار شیفتی نیز تحت تأثیر قرار می گیرد. مشاغل و گروه های مختلف سنی و جنسی در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته اند. بر این اساس مطالعه حاضر اثرات اشتغال در شیفت های کاری طولانی و شبانه بر عملکرد شناختی در دانشجویان پزشکی (انترن) خانم بیمارستان های علوم پزشکی تبریز را تحت بررسی قرار داده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۲۰ نفر دانشجوی پزشکی (انترن) خانم به عنوان حجم نمونه انتخاب شدند و بعد از توضیح کامل شرایط و مراحل آزمون و نحوه شرکت در آن و بعد از اخذ توافق جهت همکاری و اخذ رضایت نامه کتبی آگاهانه، اقدام به اخذ تست های مربوط به بسته PCAP که مجموعه ای از آزمون های ارزیابی شناختی می باشد و حوزه های مختلف حافظه و یادگیری، حافظه کاری، توجه و کارکردهای اجرایی را پوشش می دهد گردید.

یافته ها: نتایج این مطالعه نشان داد که آیتم های آزمون های شناختی شامل بخش های SDMT، LNST، BDST، FDST و ROR، FR، DR، WS، TL، FAL، RT، ST3، ST1، VFT.H، VFT.C، TMTA، TMTB، LDMT، T6، T4، T3، T1 و T7 از منحنی ترتیب یادگیری به طور معنی داری در روز معمولی و پس از شیفت شب تفاوت داشته و آسیب دیده بودند. این آیتم ها بیشتر با حافظه کاری و عملکرد اجرایی مرتبط هستند. همچنین زمان واکنش افراد به طور چشم گیری آسیب دیده بود. در مقابل آیتم های آزمون های بازشناسی آسیب چندانی ندیده بود و تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

نتیجه گیری: نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می دهد که در کارهای حرفه پزشکی بخش هایی که با عملکرد حافظه کوتاه مدت، حافظه کاری و زمان واکنش مرتبط می باشند در روز معمولی و پس از شیفت شب تفاوت داشته و آسیب دیده بودند.

واژه های کلیدی: کار شیفتی، زنان شاغل، عملکرد شناختی، حافظه کوتاه مدت، استروپ، زمان واکنش



# Investigating the effects of the night shift on cognitive performance in women interns in hospitals of Tabriz University of Medical Sciences

Adel Kashefi (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Ali Ahmad Alipour (Ph.D)<sup>2</sup>, Saeid Khameneh (Ph.D)<sup>2</sup>, Soheila Ranjbari (Ph.D)<sup>2</sup>

1- Laboratory of Neurosciences and Behavior, Department of Physiological Sciences, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

2- Research Center of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, the Islamic Republic of Iran

Adel Kashefi: kashef3136@gmail.com

**Introduction:** Previous research identified acute and chronic adverse effects of shift work on people's health. The cognitive performance of people after shift work is also affected. Occupations, age groups, and gender differences have been investigated in different studies. Based on this, the current study has investigated the effects of prolonged and night shifts on cognitive performance in women medical students (interns) in hospitals of Tabriz University of Medical Sciences.

**Methods and Materials:** In this research, 20 female medical students (interns) were selected as the sample size. The conditions and steps of the test and how to participate in it were fully explained and after obtaining agreement for cooperation and obtaining informed consent, they proceeded to participate in the tests related to the PCAP package, which is a set of cognitive evaluation tests and it covers different areas of Learning and Memory.

**Results:** The results of this study showed that the items of the cognitive tests including SDMT, LNST, BDST, FDST and ROR, FR, DR, WS, TL, FAL, RT, ST3, ST1, VFT.C, VFT.H, TMTB, TMTA, LDMT, T6, T4, T3, T1 and T7 sections of the learning curve were significantly different and damaged during the normal day and after the night shift. Also, people's reaction time was significantly affected. On the other hand, the items of the recognition tests were not significantly damaged and no significant difference was observed.

**Conclusion:** The results obtained from this study show that in the work of the medical profession, the parts related to the performance of short-term memory, are working memory.

**Keywords:** Shift Work, Working women, Cognitive Performance, Short-term memory, Stroop, Reaction time



## بررسی الگوی تجویز و مصرف داروهای ضدقارچ در دوران همه‌گیری کووید-۱۹ در جنوب غرب ایران

هدا مجیری فروشانی<sup>۱\*</sup>، محمد ایمانی<sup>۲</sup>، عاطفه زاهدی<sup>۳</sup>

۱- فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۳- مربی اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشکده علوم پزشکی اسدآباد، اسدآباد، ایران

هدا مجیری فروشانی: h.mojiriforushani@abadnum.ac.ir

### چکیده

هدف: عفونت‌های ثانویه قارچی متعاقب کووید-۱۹ یکی از مشکلات جدی در دوران همه‌گیری کووید-۱۹ می‌باشد. در بین عفونت‌های قارچی عفونت‌های آسپرژیلوزیس مهاجم، کاندیدیا، موکورمایکوزیس از همه فراوان‌تر گزارش شده است. متعاقب ابتلا به عفونت‌های قارچی ثانویه، مصرف داروهای ضد قارچ نیز در رژیم درمانی بیماران قرار گرفت. در این مطالعه الگوی تجویز مصرف داروهای ضد قارچ در دوران همه‌گیری کووید-۱۹ در بیمارستان‌های آموزشی آبادان بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی تحلیلی و گذشته نگر می‌باشد. در این مطالعه، پرونده‌ی بیماران که حداقل یکی از داروهای ضد قارچ (فلوکانازول، کاسپوفانجین و آمفوتریسین بی) را در مدت بستری در ۲ سال اول همه‌گیری کووید-۱۹ دریافت کرده بودند، بررسی و آنالیز شد. از آماره‌های توصیفی فراوانی و میانگین و آزمون‌های تحلیلی کای اسکوار و ANOVA جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: تمام بیماران دریافت‌کننده داروهای ضدقارچ، سابقه‌ی ابتلا به کووید-۱۹ داشته‌اند. مصرف داروی آمفوتریسین بی در هر دو سال، بیشترین داروی مصرفی بوده است، مصرف این دارو در سال دوم نسبت به سال اول همه‌گیری افزایش داشت، در حالی که داروهای کاسپوفانجین و فلوکانازول در سال دوم همه‌گیری نسبت به سال اول تغییرات قابل‌ملاحظه‌ای نداشته‌اند ( $P > 0.05$ ). کاسپوفانجین فقط در افراد مبتلا به آسپرژیلوس با یا بدون کاندیدیا، آمفوتریسین بی بیش‌تر در افراد مبتلا به عفونت موکورمایکوزیس با یا بدون آسپرژیلوس و فلوکانازول بیشتر در افراد مبتلا به عفونت کاندیدیا استفاده شده بود و این تفاوت معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ). آمفوتریسین بی در افراد با میانگین سنی بالاتر و فلوکانازول در افراد با میانگین سنی پایین‌تر استفاده شده بود ( $P < 0.01$ ).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که مصرف داروهای ضد قارچ متعاقب کووید-۱۹ طبق اندیکاسیون مصرف داروها و بر اساس منابع و گایدلاین‌ها صورت گرفته است.

واژه‌های کلیدی: آمفوتریسین بی، کاسپوفانجین، فلوکانازول، کووید-۱۹



# Evaluation of administration pattern of antifungal medicines during the COVID-19 pandemic in southwest Iran

Hoda Mojiri-Forushani<sup>1\*</sup>, Mohammad Imani<sup>2</sup>, Atefeh Zahedi<sup>3</sup>

1- Assistant Professor at Pharmacology, Medicine School, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

2- Medicine Student, Medicine School, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

3- Instructor in Epidemiology, Health School, Asadabad School of Medical Sciences, Asadabad, Iran

Hoda Mojiri-Forushani: h.mojiriforushani@abadnum.ac.ir

**Introduction:** Secondary fungal infections following COVID-19 are one of the serious concerns during the COVID-19 pandemic. Among the fungal infections, invasive Aspergillosis, Candidemia, and Mucormycosis have been more reported. Following secondary fungal infections, the use of antifungal drugs was added in the treatment regimen of the patients. In this study, the pattern of prescribing antifungal drugs during the COVID-19 epidemic in Abadan teaching hospitals has been investigated.

**Methods and Materials:** This is a descriptive, analytical and retrospective study. In this study, the records of patients who received at least one of the antifungal drugs (fluconazole, Caspofungin and amphotericin B) during hospitalization in the first 2 years of the COVID-19 epidemic were evaluated and analyzed. Descriptive statistics of frequency and mean and analytical tests of chi-square and ANOVA were used to analyze the data.

**Results:** All patients receiving antifungal drugs had a history of COVID-19 infection. The use of Amphotericin B was the most used drug in both years, the use of this drug increased in the second year compared to the first year of the epidemic, while Caspofungin and Fluconazole did not change significantly in the second year of the epidemic compared to the first year ( $P < 0.05$ ). Caspofungin was only used in patients with Aspergillus with or without Candida, Amphotericin B was used more in patients with Mucormycosis infection with or without Aspergillus, and Fluconazole was used more in patients with Candida infection, and this difference was significant ( $P < 0.001$ ). Amphotericin B was used in patients with a higher average age and Fluconazole in people with a lower average age ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** This study showed that the use of anti-fungal medicines following COVID-19 was administrated based on the indication according to sources and guidelines.

**Keywords:** Amphotericin B, Caspofungin, Fluconazole, COVID-19





## کوئرتستین در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹

هدا مجیری فروشانی<sup>\*۱</sup>

۱- استادیار فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

هدا مجیری فروشانی: dr.mojiri@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماری عفونی کووید-۱۹ در دسامبر ۲۰۱۹ در چین گزارش شد و به سرعت در جهان گسترش یافت. برخی از علائم بیماری شامل سرفه، تب، التهاب ریه و مشکل در تنفس می‌باشد. "طوفان سیتوکینی" با افزایش شدید واسطه‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور فاکتور (TNF- $\alpha$ )، اینترفرون گاما (IFN- $\gamma$ )، اینترلوکین‌ها و سایر سیتوکین‌ها مرتبط می‌باشد. با وجود شدت بیماری، هیچ درمان تأیید شده‌ای برای کووید-۱۹ در دسترس نیست، به همین دلیل دانشمندان برخی ترکیبات طبیعی مانند کوئرتستین را پیشنهاد کردند.

روش جستجو: مقالات مرتبط با کلیدواژه‌های کوئرتستین و کووید-۱۹ در پایگاه‌های استنادی معتبر استخراج و مطالعه شدند. یافته‌ها: کوئرتستین، یک فلاونوئید طبیعی می‌باشد. فلاونوئیدها به دلیل اثرات ضد التهابی که در مقالات مختلف به آن اشاره شده است به عنوان درمان ضد التهابی امیدوارکننده در نظر گرفته می‌شوند. کوئرتستین با مهار کردن چندین مسیر التهابی خواص تعدیل‌کننده ایمنی قوی دارد. مهار بیان آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و لیبواکسیژناز از جمله مکانیسم‌های کوئرتستین می‌باشد. پروتئین واکنشی C (CRP) یکی از مارکرهای التهابی می‌باشد که در کووید-۱۹ افزایش می‌یابد و با فرآیندهای التهابی در ارتباط می‌باشد. کوئرتستین سطوح چندین مولکول پیش‌التهابی مانند اکسید نیتریک و CRP را مهار می‌کند. هم‌چنین می‌تواند در مراحل در چرخه سلولی ویروس کرونا مداخله ایجاد کند و بنابراین کوئرتستین می‌تواند پتانسیل درمانی در برابر SARS-CoV-2 داشته باشد. یکی دیگر از اثرات کوئرتستین توانایی آن در کاهش سطوح پروتئین‌های ICAM-1، IL-6، IL-8 و MCP-1 و اثرات مهارکننده ترومبین می‌باشد. با توجه به رابطه‌ی التهاب و وقایع ترومبوزی در کووید-۱۹، کوئرتستین می‌تواند اثر دوگانه‌ای در درمان کووید-۱۹ داشته باشد.

نتیجه‌گیری: در نهایت کوئرتستین می‌تواند به عنوان ترکیبی با پتانسیل درمانی در درمان بیماران کووید-۱۹ مطرح باشد.

واژه‌های کلیدی: کوئرتستین، کووید-۱۹، مدیریت کووید-۱۹، ترکیبات طبیعی



## Quercetin in COVID-19 management

Hoda Mojiri-Forushani<sup>1\*</sup>

1- Assistant Professor at Pharmacology, Medicine School, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

Hoda Mojiri-Forushani: dr.mojiri@yahoo.com

**Introduction:** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infection that emerged in Wuhan, China in 2019. It has quickly spread worldwide. Some symptoms of the disease are dry cough, fever, lung damage and inflammation, and breathing difficulty. "Cytokine storm" is strongly responsible for death in such patients. The "cytokine storm", is associated to increased release of inflammatory mediators such as tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukins, and other cytokines. Despite the severity of the disease, there was no efficient and special treatment for COVID-19, and several scientists proposed various natural molecules for COVID-19 treatment.

**Search Method:** Related articles with keywords include Quercetin, and COVID-19, from valid databases extracted and studied.

**Results:** Quercetin, is a flavonoid molecule found in many natural products. Flavonoids are considered promising anti-inflammatory therapeutic agents due to the anti-inflammatory properties of Quercetin in different studies. Quercetin also indicated potent immunomodulatory effects by inhibiting the expression of several pro-inflammatory cytokines and signaling pathways. Inhibition of the expression of the cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes are considered as mechanisms of Quercetin. C-reactive protein (CRP), is elevated in COVID-19 and is associated with inflammatory processes. Quercetin inhibits the levels of several pro-inflammatory molecules, such as nitric oxide and CRP. Quercetin has inhibitory effects on the viral life cycle of the SARS virus, and SARS-CoV-2 and could be proposed as a potential agent in COVID-19 infection. Another effect of Quercetin in COVID-19 management is the ability of Quercetin to decrease the mRNA and protein levels of ICAM-1, IL-6, IL-8, and MCP-1 and thrombin inhibitory actions. According to the close relationship between inflammation and blood clotting phenomena triggered during SARS-CoV-2 infection, Quercetin has a double effect on COVID-19 management.

**Conclusion:** Finally, Quercetin can be considered a potential agent in COVID-19 management.

**Keywords:** Quercetin, COVID-19, COVID-19 management, Natural compounds



## ارزیابی اثرات توأم فنوفیبرات و آلفالیپوئیک اسید بر برخی نشانه‌های عملکرد کلیوی در مدل حیوانی بیماری کبد چرب غیرالکلی

بابک حسن خان<sup>۱\*</sup>، پریچهره یغمایی<sup>۱</sup> (Ph.D)، آزاده ابراهیم حبیبی<sup>۲</sup> (Ph.D)

۱- گروه علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

بابک حسن خان: hassankhan\_babak@yahoo.com

### چکیده

هدف: شیوع بیماری مزمن کلیوی در افراد مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی بیشتر است. بیماری کبد چرب غیرالکلی با مقاومت به انسولین و هایپر تری گلیسیریدمیا همراه است. فنوفیبرات یک داروی مؤثر در بهبود دیس لیپیدمیا و آلفالیپوئیک اسید ترکیبی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی است. هدف از این پژوهش ارزیابی اثرات فنوفیبرات توأم با لیپوئیک اسید بر سطح کراتینین و اسیداوریک خون در مدل بیماری کبد چرب غیرالکلی در رت‌های اسپراگ-داولی بود.

مواد و روش‌ها: رت‌های نر، نژاد اسپراگ-داولی به گروه کنترل و گروه پرچرب تقسیم و سپس گروه پرچرب به ۴ زیر گروه شامل گروه کنترل رژیم پرچرب، گروه فنوفیبرات (۱۰۰ mg/kg)، گروه لیپوئیک اسید (۶۰ mg/kg) و گروه توأم درمانی (فنوفیبرات و لیپوئیک اسید با نصف دوز) تقسیم شدند (n=۸). برای ایجاد مدل بیماری کبد چرب، امولسیون پرچرب حاوی روغن ذرت به صورت گاوژ روزانه برای ۶ هفته به رت‌ها داده شد. در پایان میزان گلوکز، مقاومت به انسولین، پروفایل چربی سرم و کبد، هم‌چنین میزان کراتینین و اسیداوریک سرم به علاوه پراکسیداسیون لیپیدی در کبد مورد بررسی قرار گرفت. آزمایشات بافت‌شناسی کبد شامل رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین به منظور بررسی تجمع چربی انجام گردید.

یافته‌ها: پس از شش هفته دریافت امولسیون پرچرب، میزان گلوکز، مقاومت به انسولین، پروفایل چربی سرم و کبد، هم‌چنین میزان کراتینین و اسیداوریک سرم و مالون دی‌آلدئید کبد در گروه پرچرب نسبت به گروه کنترل افزایش یافت (P<۰/۰۵) و رسوب قطرات چربی در کبد مشاهده شد. تیمار با فنوفیبرات به تنهایی تأثیری بر میزان کراتینین و اسید اوریک سرم نداشت ولی درمان توأم فنوفیبرات با آلفالیپوئیک اسید، موجب کاهش معنی‌دار میزان کراتینین و اسید اوریک سرم در گروه توأم‌درمانی نسبت به گروه پرچرب گردید (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد توأم‌درمانی فنوفیبرات همراه با آلفالیپوئیک اسید ممکن است بر بهبود برخی نشانه‌های عملکرد کلیوی در افراد مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری کبد چرب غیرالکلی، بیماری مزمن کلیوی، کراتینین، اوریک اسید، مالون دی‌آلدئید



# Evaluation of the effect of Fenofibrate combined with $\alpha$ -Lipoic acid on some renal function parameters in an animal model of non-alcoholic fatty liver disease

Babak Hassankhan (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Parichehreh Yaghmaei (Ph.D)<sup>1</sup>, Azadeh Ebrahim-Habibi (Ph.D)<sup>2</sup>

1- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Endocrinology and Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Babak Hassankhan: hassankhan\_babak@yahoo.com

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) connects to chronic kidney disease (CKD) and the prevalence of CKD was significantly higher in NAFLD patients. NAFLD is associated with insulin resistance and hyperlipidaemia. Fenofibrate is one of the important drugs for the management of dyslipidemia and  $\alpha$ -lipoic acid has antioxidant effect. The present study aimed to investigate the effect of fenofibrate with  $\alpha$ -Lipoic acid on kidney function in rat model of NAFLD.

**Methods and Materials:** Male Sprague-Dawley rats were divided into five groups (n=8): Control group and four high fat groups that they received a high fat emulsion diet (HFD) alone and in combination with 100 mg/kg fenofibrate, 60 mg/kg  $\alpha$ -Lipoic acid, and fenofibrate plus  $\alpha$ -lipoic acid (50+30 mg/kg). Animal model of NAFLD was induced by oral gavage of HFD for six weeks. After this time, blood samples were collected for measurement of serum glucose, insulin resistance (HOMA-IR), lipid profile, creatinine and uric acid. Liver histological tests with hematoxylin-eosin staining were performed to evaluate fat accumulation.

**Results:** After six weeks, the level of blood glucose, insulin resistance, lipid profile, creatinine, uric acid and hepatic content of malondialdehyde significantly increased ( $P<0.05$ ) in high fat group compared to the control group ( $P<0.05$ ). Liver sections of high fat group displayed obvious fat droplets. Fenofibrate alone did not alter the serum level of creatinine and uric acid ( $P>0.05$ ) but fenofibrate combined with  $\alpha$ -Lipoic acid significantly decreased the level of creatinine and uric acid in Fen+Lip group compared to the HF group ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** These results suggest that combination therapy with fenofibrate and  $\alpha$ -Lipoic might provide a beneficial method for improvement of kidney function in NALD patients.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, Chronic kidney disease, Creatinine, Uric acid, Malondialdehyde



## بررسی فاکتورهای خونی قبل و بعد از تزریق دو دوز واکسن سینوفارم با مطالعه پرونده کارکنان هوانیروز

شیدا کلاهی جهرمی (M.Sc)<sup>۱</sup>، غلامعلی جلودار (Ph.D)<sup>۲</sup>، یوشع محمودی (M.D)<sup>۳</sup>

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۳- دکترای طب، کرمان، ایران

شیدا کلاهی جهرمی: sheidakj@gmail.com

### چکیده

هدف: کروناویروس خانواده بزرگی از ویروس‌ها و زیرمجموعه کرونا ویریده هستند که از ویروس سرماخوردگی معمولی تا بیماری‌های شدیدتری هم‌چون سارس، مرس و کووید-۱۹ را شامل می‌شوند. علائم کووید-۱۹ معمولاً چند روز پس از آلوده شدن فرد به ویروس و یا کمی دیرتر می‌توانند ظاهر شوند. علائم می‌توانند شامل تب، سرفه خشک و تنگی نفس باشند. در کنار این علائم بالینی، پس از مواجهه با ویروس، یک سری فاکتورهای خونی نیز تغییر می‌یابند. سینوفارم ششمین واکسنی است که توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) برای استفاده اضطراری تأیید شد. واکسن سینوفارم حاوی ویروس SARS-CoV-2 است که در اثر مجاورت با یک ماده شیمیایی به نام بتا پروپیولاکتون ضعیف شده و دیگر قدرت بیماری‌زایی ندارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی فاکتورهای خونی قبل و بعد از تزریق دو دوز واکسن سینوفارم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، از آن‌جایی که کارکنان هوانیروز باید سالیانه آزمایشات فاکتورهای خونی انجام بدهند، پرونده آزمایشات بیوشیمیایی ۳۰ نفر با دامنه سنی ۲۸ تا ۴۷ سال، قبل و بعد از تزریق واکسن سینوفارم مورد بررسی قرار گرفت. فاکتورهای مورد بررسی شامل گلبول قرمز، هموگلوبین، هماتوکریت، پلاکت، نوتروفیل، لنفوسیت، مونوسیت، ائوزینوفیل، قند ناشتا، تری‌گلیسرید و کلسترول بود.

یافته‌ها: نتایج بیان‌کننده آن است که مداخله توانسته است مقدار گلبول سفید، پلاکت، نوتروفیل و تری‌گلیسرید را به‌طور متوسط افزایش و سایر متغیرها را به‌طور متوسط کاهش دهد؛ که این افزایش نوتروفیل و کاهش لنفوسیت از نظر آماری معنی‌دار بوده است.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه تزریق دو دوز واکسن سینوفارم موجب افزایش نوتروفیل و کاهش لنفوسیت در افرادی که این واکسن را دریافت نموده‌اند می‌گردد. البته بهتر است مطالعه با جمعیت بیشتر و انجام تست‌های تکمیلی انجام پذیرد.

واژه‌های کلیدی: واکسن سینوفارم، کووید-۱۹، فاکتورهای خونی



# Study of blood factors before and after the injection of two doses of Sinopharm vaccine by review the files of Havanirooz employees

Sheida Kolahi Jahromi (M.Sc)<sup>1</sup>, Gholam Ali Jelodar (Ph.D)<sup>2</sup>, Yousha Mahmoodi (M.D)<sup>3</sup>

1- Master of Physiology, Shiraz University, Shiraz, Iran

2- Department of physiology, College of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

3- Doctor of Medicine, Kerman, Iran

Sheida Kolahi Jahromi: sheidakj@gmail.com

**Introduction:** Coronavirus is a large family of viruses and the sub-category of Coronaviridae, which includes from the common cold virus to more severe diseases such as SARS, MERS and COVID-19. Symptoms of COVID-19 usually appear a few days after a person is infected with the virus or a little later. Symptoms can include fever, dry cough, and shortness of breath. In addition to these clinical symptoms, after exposure to the virus, a series of blood factors also change. Sinopharm is the sixth vaccine approved by the World Health Organization (WHO) for emergency use. The Sinopharm vaccine contains the SARS-CoV-2 virus, which is weakened by contact with a chemical called Beta-Propiolactone and no longer has the pathogenic power. The purpose of this study is to investigate the blood factors before and after the injection of two doses of Sinopharm vaccine.

**Materials and Methods:** In this study, since Havanirooz employees have to perform blood factor tests every year, the biochemical test files of 30 people with an age range of 28 to 47 years, before and after the Sinopharm vaccine injection, were examined. The investigated factors included red blood cells, hemoglobin, hematocrit, platelets, neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, fasting blood sugar, triglycerides, and cholesterol.

**Results:** The results indicate that the intervention has been able to increase the amount of white blood cells, platelets, neutrophils and triglycerides on average and reduce other variables on average. The increase in neutrophils and decrease in lymphocytes was statistically significant.

**Conclusion:** Based on the results of this study, injection of two doses of the Sinopharm vaccine increases neutrophils and decreases lymphocytes in people who received this vaccine. Of course, it is better to study with a larger population and perform additional tests.

**Keywords:** Sinopharm vaccine, COVID-19, blood factors



## میکروRNAها به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی و استراتژی‌های درمانی در بیماری کبد

فراز مهدیزاده<sup>۱</sup>، شکوفه بنائی<sup>۲\*</sup>

۱- دانشجوی دکتری حرفه ای، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

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

شکوفه بنائی: s.banaei75@gmail.com

### چکیده

هدف: بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) به سرعت در حال تبدیل شدن به یک چالش بهداشتی جهانی است که نیاز به ابزارهای پیش‌آگهی، تشخیصی بهتر و دارو درمانی مؤثر برای درمان استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) دارد که ممکن است به سیروز و سرطان کبد تبدیل شود. میکروآرناها، miRNAهای غیر کدکننده کوچک تنظیم‌کننده بیان ژن، نقش مهمی در پیشرفت بیماری‌های متابولیک کبد دارند. ما مکانیسم پنج میکروآرنا، miR-34a، miR-122، miR-155، miR-146a و miR-21 هم‌چنین میکروآرناهای جدید مرتبط با بیماری کبد چرب را بررسی کردیم. هدف ما ارائه یک مرور جامع از میکروآرناهایی است که در پاتوفیزیولوژی و آبخار سیگنالینگ سلولی منجر به بیماری‌های کبدی شامل کبد چرب، سیروز کبدی و سرطان می‌شوند. روش جستجو: برای تهیه مقاله مروری حاضر، سایت‌های مورد استفاده شامل پایگاه‌های اطلاعاتی Science، PubMed، Scopus و Direct و Google Scholar بودند و مقالات مرتبط از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳ مورد مطالعه قرار گرفتند. یافته‌ها: میکروآرناها به عنوان ابزارهای کم‌تهاجمی برای تشخیص، مرحله‌بندی، پیش‌آگهی و اهداف دارویی-درمانی برای استئاتوهپاتیت انتخاب می‌شوند. بیماری کبد چرب شامل تغییراتی در الگوهای بیان میکروآرنا کبدی است. به نظر می‌رسد گونه‌های خاص میکروآرنا در پیشرفت کبد چرب به استئاتوهپاتیت و سیروز نقش دارند. این میکروآرناها به عنوان سیگنال‌های درون یا بین سلولی یا پیام‌رسان‌های بین اندامی، اطلاعات را بین بافت‌های متابولیک کبد و خارج کبدی از جمله بافت‌های چربی و سیستم قلبی-عروقی تبادل می‌کنند. در میان میکروRNAهای مرتبط با کبد چرب، miR-34a، miR-122 و miR-192 به عنوان نشان‌گرهای زیستی برای تشخیص و مرحله‌بندی بیماری امیدوارکننده به نظر می‌رسند. نتیجه‌گیری: در حال حاضر، هیچ دارویی وجود ندارد که میکروآرناهای مورد تأیید برای درمان استئاتوهپاتیت غیرالکلی را هدف قرار دهد. هم‌چنین هیچ دارویی تحت بررسی بالینی نیست. تحقیقات بیشتر، تجزیه و تحلیل سهم میکروآرناها در بیماری کبد چرب غیرالکلی، برای توسعه استراتژی‌های درمانی نوآورانه مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: سیروز کبدی، نشان‌گرهای زیستی تشخیصی، بیماری کبد چرب غیرالکلی، استئاتوهپاتیت غیرالکلی، میکروآرنا



# MicroRNAs as diagnostic biomarkers and therapeutic strategies in liver disease

Faraz Mahdizadeh<sup>1</sup>, Shokofeh Banaei<sup>2</sup>

1- Student General Practitioner, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

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

Shokofeh Banaei: s.banaei75@gmail.com

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is rapidly becoming a global health challenge, with a need for better diagnostic and prognostic tools, and effective pharmacotherapies to treat non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which may progress to cirrhosis and liver cancer. MicroRNAs (miRNAs), small non-coding RNAs regulating gene expression, may play an important role in the progression of metabolic liver disease. We evaluated the mechanism of five miRNAs, miR-34a, miR-122, miR-155, miR-146a, and miR-21, also highlighting novel NAFLD-linked miRNAs. In this review, our purpose is to provide a comprehensive review of miRNAs involved in the pathophysiology, and cellular signaling cascade leading to liver diseases including fatty liver disease, liver cirrhosis, and cancer.

**Search Method:** to prepare the present review, the sites utilized included Scopus, PubMed, Science Direct, and Google Scholar databases and studied relevant articles from 2000 until 2023.

**Results:** MiRNAs are selected as minimally invasive tools for diagnosis, staging, prognosis, and pharmacotherapeutic targets for NASH. NAFLD involves changes in hepatic miRNA expression patterns, and specific miRNA species appear to be associated with NAFL progression to NASH and cirrhosis. These miRNAs act as intra or inter-hepatocellular signals or circulating inter-organ messengers, exchanging information between the liver and extra-hepatic metabolic tissues, including the adipose tissues and the cardiovascular system. Among circulating miRNAs linked to NAFLD, miR-34a, miR-122, and miR-192 seem promising as biomarkers for disease diagnosis and staging.

**Conclusion:** As of now, there are no pharmacotherapies that target miRNAs approved for treating NASH, nor are any under clinical assessment. More research, analyzing the contribution of miRNAs in NAFLD, is required to develop innovative therapeutic strategies.

**Keywords:** Cirrhosis, Diagnostic biomarkers, Non-alcoholic fatty liver disease, Non-alcoholic steatohepatitis, microRNA





## طراحی و بهینه‌سازی نانوذرات لیپیدی جامد با متفورمین برای اثرات محافظتی عصبی در مدل آسیب‌دیدگی مغزی منتشر موش: مطالعه بیوشیمیایی، رفتاری و بافت‌شناسی

علی سیاه پشت خاچکی (Ph.D)<sup>۱\*</sup>، حسین ابراهیمی (Pharm.D)<sup>۲</sup>، پدram ابراهیم نژاد (Ph.D)<sup>۳</sup>، سجاد کاظم نژاد (Pharm.D)<sup>۴</sup>

۱- مرکز تحقیقات ایمنونوتیک، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- ساری، ایران، مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- دکترای داروسازی، دانشکده پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران

علی سیاه پشت خاچکی: a.siahposht@mazums.ac.ir

### چکیده

هدف: به دنبال آسیب مغزی تروماتیک، التهاب، اختلال عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو، ایسکمی و بحران انرژی می‌تواند باعث مرگ و میر یا عوارض طولانی‌مدت شود. متفورمین به عنوان فعال‌کننده پروتئین کیناز فعال شده با AMP، با جبران کمبود انرژی در سلول‌های آسیب‌دیده، آسیب‌های ثانویه آسیب مغزی را کاهش می‌دهد. اما سد خونی مغزی (BBB) از نفوذ یک داروی آب‌دوست مانند متفورمین به بافت مغز جلوگیری می‌کند. نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) با ماهیت لیپیدی خود می‌توانند از سد خونی مغزی عبور کرده و این چالش را حل کنند. بنابراین این مطالعه با هدف بررسی تأثیر نانوذرات لیپیدی بارگذاری شده با متفورمین (NanoMet) برای دارورسانی به مغز و کاهش عوارض ناشی از آسیب‌های مغزی انجام شد.

مواد و روش‌ها: فرمولاسیون‌های مختلف NanoMet توسط Box-Behnken طراحی شد و پس از فرمولاسیون، اندازه ذرات، پتانسیل زتا و کارایی به دام افتادن بررسی شد. برای مطالعه *in vivo* موش‌های نر به هشت گروه تقسیم شدند و به جز گروه‌های دست‌نخورده و شام، بقیه گروه‌ها با روش مارمارو دچار ضربه مغزی شدند. پس از مداخله، مقیاس کمای دامپزشکی، عملکرد حرکتی دهلیزی، یکپارچگی BBB، ادم مغزی، سطح سایتوکاین‌های التهابی، و هیستوپاتولوژی بافت مغز مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: فرمول بهینه دارای اندازه  $282.2 \pm 9.05$  نانومتر، پتانسیل زتا  $-1/65 \pm 0/33$  میلی‌ولت و راندمان به دام افتادن  $60/61 \pm 6/09$  درصد بود که دارو را در ۱۴۰۰ دقیقه آزاد کرد. غلظت ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم این فرمول پیامدهای ناشی از تروما را بهبود بخشید.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که نانوذرات می‌توانند به دارورسانی هدف‌مند به مغز و اعمال نتیجه مطلوب در ترومای شدید مغزی کمک کنند.

واژه‌های کلیدی: روش مارمارو، متفورمین، نانوذرات لیپیدی جامد، آسیب تروماتیک مغز، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Design and optimization of metformin-loaded solid lipid nanoparticles for neuroprotective effects in a rat model of diffuse traumatic brain injury: A biochemical, behavioral, and histological stud

Ali Siahposht-Khachaki (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Hossein Ebrahimi (Pharm.D)<sup>2</sup>, Pedram Ebrahimnejad (Ph.D)<sup>3</sup>, Sajjad Kazemnezhad (Pharm.D)<sup>4</sup>

1- Immunogenetics Research Center, School of Medicine; Department of Physiology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2- Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

3- Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

4- Student Research Committee, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

Ali Siahposht-Khachaki: a.siahposht@mazums.ac.ir

**Introduction:** Following traumatic brain injury, inflammation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, ischemia, and energy crisis can cause mortality or long-term morbidity. As an activator of AMP-activated protein kinase, metformin reduces the secondary injuries of traumatic brain injury by compensating for the lack of energy in damaged cells. But the blood-brain barrier prevents a hydrophilic drug such as metformin from penetrating the brain tissue. Solid lipid nanoparticles with their lipid nature can cross the blood-brain barrier and solve this challenge. So this study aimed to investigate the effect of metformin-loaded lipid nanoparticles (NanoMet) for drug delivery to the brain and reduce complications from traumatic brain injury.

**Methods and Materials:** Different formulations of NanoMet were designed by Box-Behnken, and after formulation, particle size, zeta potential, and entrapment efficiency were investigated. For in vivo study, Male rats were divided into eight groups, and except for the intact and sham groups, the other groups underwent brain trauma by the Marmarou method. After the intervention, the Veterinary Coma Scale, Vestibular Motor function, blood-brain barrier integrity, cerebral edema, level of inflammatory cytokines, and histopathology of brain tissue were assessed.

**Results:** The optimal formula had a size of  $282.2 \pm 9.05$  nm, a zeta potential of  $-1.65 \pm 0.33$  mV, and entrapment efficiency of  $60.61 \pm 6.09\%$  which released the drug in 1400 min. Concentrations of 5 and 10 mg/kg of this formula improved the consequences of trauma.

**Conclusion:** This study showed that nanoparticles could help target drug delivery to the brain and apply the desired result.

**Keywords:** Marmarou method, Metformin, SLN, Solid lipid nanoparticle, Traumatic brain injury



## پیچیدگی‌های فارماکولوژی سالمندان: مدیریت چالش‌های دارویی در جمعیت سالمند

شادی سرهودی (داروساز، فارماکولوژیست)<sup>۱\*</sup>

۱- استادیار گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران

شادی سرهودی: sarahroodi@yahoo.com

### چکیده

هدف: فارماکولوژی سالمندان، شاخه‌ای از علوم پزشکی است که به مطالعه داروها و اثرات آن‌ها بر سالمندان می‌پردازد. این شاخه یک حوزه پیچیده است که نیازمند بررسی دقیق است. با گذر زمان فیزیولوژی سالمندان معمولاً دستخوش تغییرات قابل توجهی می‌شود که باعث چالش‌های فراوانی در مدیریت دارو درمانی بیمار می‌شود. به‌عنوان مثال، فرآیند پیری عملکرد کبد و کلیه را که برای تجزیه و دفع داروها بسیار حائز اهمیت است کاهش می‌دهد. در نتیجه، سالمندان به شکل معمول در برابر عوارض دارویی و تداخلات دارویی حساس‌تر هستند. علاوه بر این، سالمندان به‌طور رایج دارای چندین بیماری هم‌زمان هستند که نیازمند استفاده از چندین دارو می‌باشد. ترکیبی از چند دارو خود می‌تواند احتمال تداخلات دارو-دارو و هم‌چنین غذا-دارو را افزایش دهد و مدیریت درمان دارویی را پیچیده‌تر کند.

مواد و روش‌ها: آموزش به بیمار یکی از اجزاء ضروری در رسیدگی به این چالش‌ها است. اطلاع درست بیمار از داروهای خود موجب افزایش پایبندی به مصرف و کاهش خطا است. علاوه بر این، پزشکان و داروسازان باید حذف هدفمند داروها را نیز در اولویت قرار دهند. این امر مستلزم قطع سیستماتیک داروهایی است که دیگر ضروری یا مفید نیستند و می‌تواند خطرات مرتبط با پلی‌فارماسی را به حداقل برساند.

یافته‌ها: یکی دیگر از نگرانی‌های مهم، عدم حضور بالقوه افراد مسن در کارآزمایی‌های بالینی است. این مطالعات اغلب افراد مسن‌تر، به‌ویژه آن‌هایی که دارای بیماری‌های همراه متعدد هستند را حذف می‌کنند. این عدم حضور می‌تواند منجر به عدم درک چگونگی تأثیر داروها بر این جمعیت شود و فارماکولوژی سالمندان را پیچیده‌تر کند.

نتیجه‌گیری: لذا، فارماکولوژی سالمندان به‌دلیل تغییرات فیزیولوژیکی مرتبط با افزایش سن و چالش‌های ناشی از پلی‌فارماسی، یک شاخه پیچیده است. آموزش به بیمار، توصیف و حصول اطمینان از گنجانیدن سالمندان در کارآزمایی‌های بالینی، همگی از استراتژی‌های ضروری برای هدایت چالش‌های دارویی در جمعیت‌های مسن است و این مهم از طریق تلاش هماهنگ در میان بیماران، پزشکان و داروسازان حاصل می‌شود و به این صورت ما می‌توانیم در جهت بهینه‌سازی مدیریت دارو برای سالمندان تلاش کنیم.

واژه‌های کلیدی: فارماکولوژی سالمندان، پلی‌فارماسی، حذف دارو، پیری، مراقبت‌های دارویی



# Unraveling the complexities of geriatric pharmacology: navigating medication challenges in aging populations

Shadi Sarahroodi (Pharm.D & Ph.D)<sup>1\*</sup>

*1- Department of Pharmacology & Toxicology, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tehran Medical Sciences Islamic Azad University, Tehran, Iran*

Shadi Sarahroodi: sarahroodi@yahoo.com

**Introduction:** Geriatric pharmacology, the branch of medical science concerned with the study of drugs and their effects on the elderly, is an intricate field that warrants meticulous investigation. The physiology of older adults undergoes significant alterations, leading to a myriad of challenges when managing medication regimens. For example, the aging process diminishes the liver and kidney functions, which are crucial for metabolizing and eliminating drugs. Consequently, older adults are often more susceptible to adverse drug reactions and interactions. Additionally, the elderly commonly have multiple comorbidities, necessitating polypharmacy, which involves the concurrent use of several medications. Polypharmacy increases the likelihood of drug-drug interactions and complicates medication management.

**Methods and Materials:** Patient education is an essential component in addressing these challenges. Ensuring that these patients are well-informed about their medications may facilitate adherence and reduce errors. Moreover, healthcare professionals should prioritize deprescribing, which entails the systematic discontinuation of medications that are no longer necessary or beneficial. This practice can minimize the risks associated with polypharmacy.

**Results:** Another significant concern is the potential underrepresentation of the elderly in clinical trials. These studies often exclude older adults, particularly those with multiple comorbidities. This underrepresentation can lead to a lack of understanding of how medications affect this demographic, further complicating geriatric pharmacology.

**Conclusion:** In conclusion, geriatric pharmacology is a complex field due to physiological changes associated with aging and the challenges posed by polypharmacy. Patient education, deprescribing, and ensuring the inclusion of the elderly in clinical trials are essential strategies for navigating medication challenges in aging populations. Through a concerted effort among patients, caregivers, and healthcare professionals, we can work towards optimizing medication management for the elderly.

**Keywords:** Geriatric Pharmacology, Polypharmacy, Deprescribing, Senescence, Medication Stewardship



## زنجبیل و اثرات ضد تهوع آن در بارداری و شیمی درمانی

دلارام کریمی<sup>۱\*</sup>، فاطمه حیدری<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی دکتری عمومی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

۲- استادیار علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

دلارام کریمی: delaramkarimi5@gmail.com

### چکیده

هدف: زنجبیل گیاهی گرمسیری است که کاربرد دارویی گسترده‌ای از آن در طول تاریخ ثبت شده است. این مسئله، زمینه جهت بررسی‌های بالینی و آزمایشگاهی درباره این گیاه را توسط محققان ایجاد می‌کند. در این پژوهش به‌طور خلاصه تأثیرات مثبت این گیاه در مورد حالت تهوع و استفراغ به‌ویژه در دوران بارداری و پروسه شیمی‌درمانی ذکر می‌شود. روش جستجو: این مطالعه مروری با بررسی مقالات موجود در پایگاه‌های علمی Science Direct، Google Scholar و SID با کلیدواژه‌های مرتبط انجام شد. مقالاتی از سال‌های ۲۰۱۴ تا ۲۰۲۱ مورد بررسی قرار گرفته است. یافته‌ها: گیاه زنجبیل دارویی گیاهی برای انواع مشکلات گوارشی از جمله تهوع و استفراغ است. شایع‌ترین علت حالت تهوع، بارداری است که بسیاری از زنان را در سه ماهه اول بارداری تحت تأثیر قرار می‌دهد. عوارض جانبی داروها برای جنین، نیاز به گزینه‌های جایگزین برای تسکین تهوع را ایجاد می‌کند. هم‌چنین بروز این حالات در شیمی‌درمانی، از عوارض ناراحت‌کننده‌ای است که باوجود پیشرفت‌های دارویی، کنترل آن مؤثر نبوده است. بهترین شواهد نشان می‌دهد که زنجبیل درمانی مؤثر، ارزان و ایمن برای تهوع و استفراغ است زیرا کاهش آماری قابل توجهی در مقدار این حالات مشاهده می‌شود. نتیجه‌گیری: زنجبیل می‌تواند یک گزینه مناسب بی‌ضرر و مؤثر برای زنانی که از علائم تهوع و استفراغ در بارداری رنج می‌برند در نظر گرفته شود. به‌علاوه دارای خواصی است که می‌تواند اثرات مفید متعددی در بیماران شیمی‌درمانی که استفراغ و تهوع را تجربه می‌کنند داشته باشد. لذا با نظر به ابعاد مؤثر این گیاه می‌توان آن را در کنار درمان‌های معمول، در نظر داشت.

واژه‌های کلیدی: زنجبیل، ضد تهوع، بارداری، شیمی‌درمانی



# Ginger and its anti-nausea effects in pregnancy and chemotherapy

Delaram Karimi<sup>1\*</sup>, Fatemeh Heidari<sup>2</sup>

1- Student of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

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

Delaram Karimi: delaramkarimi5@gmail.com

**Introduction:** Ginger is a tropical plant with a wide range of medicinal applications throughout history. This issue creates a desire for clinical and laboratory experiments about this plant by researchers. In this research, the positive effects of this plant on nausea and vomiting, especially during pregnancy and the chemotherapy process, are briefly mentioned.

**Search Method:** This review study was conducted by examining the articles available in Science Direct, Google Scholar, and SID databases with related keywords. Articles from 2014 to 2021 have been reviewed.

**Results:** Ginger is an herbal medicine for all kinds of digestive problems, including nausea and vomiting. The most common cause of nausea is pregnancy, which affects many women in the first trimester. The side effects of drugs for the fetus create the need for alternative options to relieve nausea. Also, the occurrence of these conditions in chemotherapy is one of the uncomfortable side effects that have not been effectively controlled despite medical advances. The best evidence shows that ginger is an effective, cheap, and safe treatment for nausea and vomiting because a statistically significant reduction in the number of these conditions is observed.

**Conclusion:** Ginger can be considered a suitable harmless option for women who suffer from nausea and vomiting symptoms during pregnancy. In addition, it has properties that can have many beneficial effects in chemotherapy patients who experience nausea. Therefore, considering the effective dimensions of ginger, it can be considered alongside the usual treatments.

**Keywords:** Ginger, Anti-nausea, Pregnancy, Chemotherapy



## اثر فلاونوئید نارینژین بر میزان تجمع چربی در کبد و استرس اکسیداتیو در بیماری کبد چرب غیرالکلی: یک مطالعه مروری

نازنین دانش پور (دانشجوی کارشناسی تغذیه)<sup>۱\*</sup>

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

نازنین دانش پور: nazanindaneshpour80@gmail.com

### چکیده

هدف: شیوع بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) سالانه در حال افزایش است. در صورت عدم تشخیص زودرس و درمان مناسب، می تواند منجر به "سیروز کبدی" شود. اخیراً استفاده از آنتی اکسیدان ها در پیش گیری و درمان بیماری ها مورد توجه قرار گرفته است. نارینژین یک آنتی اکسیدان از گروه فلاونوئیدها است و به نظر می رسد می تواند در کاهش شدت بیماری کبد چرب غیرالکلی و استرس اکسیداتیو مؤثر باشد.

روش جستجو: یک جستجوی دقیق در پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar بین سال های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۳ با استفاده از کلمات کلیدی انجام شد. پس از مطالعه و ارزیابی، ۱۴ مقاله مورد استفاده قرار گرفتند. یافته ها: شیوع جهانی NAFLD عمدتاً با الگوهای غذایی ناسالم و سبک زندگی مرتبط است. چاقی، افزایش قند خون، دیابت نوع دو و افزایش چربی خون از مهم ترین علل بروز آن هستند. مطالعات نشان داده اند که کاهش خطر ابتلا به بیماری های عروق کرونر قلب، دیابت و بیماری های کبد چرب غیرالکلی با مصرف فلاونوئید در رژیم غذایی همبستگی مثبت دارد. نارینژین که در گریپ فروت و گونه های مرکبات به وفور یافت می شود، سطح گلوکز و کلسترول خون و سطح چربی کبد را نرمال کرده و سیگنال دهی انسولین را بهبود می بخشد. متابولیت کولونی نارینژین، نارینژینین می باشد که به طور مؤثر التهاب را کاهش می دهد و از اکسیداسیون و لیپوپراکسیداسیون محافظت می کند. علاوه بر این، نارینژین دارای مزایای درمانی بالقوه برای تسکین مسمومیت کبدی و جلوگیری از آسیب های کبدی در سرطان کبد از طریق فعالیت های آنتی اکسیدانی و ضد لیپوپراکسیداتیو است. نتیجه گیری: نارینژین با بهبود نشان گرهای آسیب و پراکسیداسیون لیپیدی و از بین بردن رادیکال های آزاد، یک محافظ قوی در برابر اکسیداسیون است و همچنین موجب نرمال شدن سطح کلسترول خون و چربی کبد می شود.

واژه های کلیدی: بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، نارینژین، استرس اکسیداتیو، پروفایل لیپیدی



# The effect of flavonoid Naringin on the amount of fat accumulation in the liver and oxidative stress in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A Review Study

Nazanin Daneshpour (B.Sc Student in Nutrition)<sup>1\*</sup>

*1- Student Research Committee, Semnan University of Medical Science, Semnan, Iran*

Nazanin Daneshpour: nazanindaneshpour80@gmail.com

**Introduction:** The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing yearly. Without early diagnosis and proper treatment, it can lead to "Cirrhosis of the liver". Recently, the use of antioxidants in the prevention and treatment of diseases has received attention. Naringin is an antioxidant from the flavonoid group and seems to be effective in reducing the severity of NAFLD and oxidative stress.

**Search Method:** A precise search was performed on PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar databases from 2018 up to 2023 by using the keywords. After studying and evaluating, 14 articles were used.

**Results:** The global prevalence of NAFLD is mainly associated with unhealthy dietary patterns and lifestyle. Obesity, increased blood sugar, type 2 diabetes and increased blood lipids are among the most important causes of its occurrence. Studies have shown that reducing the risk of coronary heart disease, diabetes and NAFLD is positively correlated with the consumption of flavonoids in the diet. Naringin, which is abundant in grapefruit and citrus species, normalizes blood glucose and cholesterol levels, liver fat levels, and improves insulin signaling. The colonic metabolite of naringin is naringenin, which effectively reduces inflammation and protects against oxidation and lipoperoxidation. In addition, naringin has potential therapeutic benefits for ameliorating hepatotoxicity and preventing liver damage in hepatocellular carcinoma through antioxidant and anti-lipoperoxidative activities.

**Conclusion:** By improving markers of damage and lipid peroxidation and eliminating free radicals, Naringin is a strong protector against oxidation and also normalizes the level of blood cholesterol and liver fat.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Naringin, Oxidative stress, Lipid profile





## ارزیابی اثر ورزش شنای اجباری بر درد نوروپاتی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی: بر اساس رهایش نوروترانسmitter

علی قنبری<sup>۱\*</sup>، سحر قاسمی<sup>۲</sup>، علی خالقیان<sup>۳</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

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

۳- گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

علی قنبری: ghanbari@semums.ac.ir

### چکیده

هدف: کاهش درد نوروپاتی به دنبال ورزش، به واسطه مکانیسم‌های مختلفی حاصل می‌شود. دانستن دقیق‌تر مکانیسم‌های درگیر، به یافتن روش‌های درمانی بیشتر کمک می‌کند. هدف مطالعه حاضر ارزیابی اثر ورزش اجباری بر میزان گلوتامات مایع مغزی نخاعی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نوروپاتی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۳۵ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ با وزن ۱۸۰-۲۲۰ گرم در ۵ گروه سالم دست‌نخورده، شام، ورزش، نوروپاتی، نوروپاتی+ورزش استفاده شد. برای ایجاد نوروپاتی از روش ضایعه مزمن فشاری استفاده شد به این ترتیب که پس از بیهوش کردن حیوان با استفاده از مخلوط کتامین (۸۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg)، با برش پوست و عضلات، عصب سیاتیک راست در معرض دید قرار داده شد. سپس، با استفاده از نخ کاتگوت، چهار گره قابل حرکت به فاصله ۱ میلی‌متر از هم، حول عصب ایجاد شده و سپس پوست و عضلات بخیه شد. برنامه ورزشی، ۲۵ دقیقه شنای روزانه، ۵ روز در هفته به مدت ۳ هفته بود. در زمان شنا وزنه‌ای به اندازه ۲٪ وزن بدن به حیوان آویزان می‌شد. آلودینیبای مکانیکی و هایپرآلژزی حرارتی با استفاده از فیلامان وون فری و دستگاه پلانتر تست و میزان گلوتامات مایع مغزی نخاعی با استفاده از دستگاه HPLC اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که ورزش به‌طور معنی‌داری موجب کاهش آلودینیبای مکانیکی و هایپرآلژزی حرارتی ( $P < 0.05$ ) نسبت به گروه نوروپاتی شد و میزان گلوتامات مایع مغزی نخاعی افزایش یافته در شرایط نوروپاتی را به‌طور معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) کاهش داد.

نتیجه‌گیری: ورزش اجباری رفتارهای شبه درد را کاهش می‌دهد و یکی از مکانیسم‌های احتمالی این اثر تعدیل سطح رهایش گلوتامات مرکزی و هدایت عصبی آن است.

واژه‌های کلیدی: درد نوروپاتی، ورزش، مایع مغزی نخاعی، گلوتامات



## Effects of swimming exercise on neuropathic pain rats: a study with neurotransmitter approach

Ali ghanbari<sup>1\*</sup>, Sahar Ghasemi<sup>2</sup>, Ali Khaleghian<sup>3</sup>

1- Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

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

3- Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Ali ghanbari: ghanbari@semums.ac.ir

**Introduction:** The pain-reducing effects of exercise were exerted through different mechanisms. Knowing more clear mechanisms helps to find more approach that is therapeutic. The objective of the present study is the evaluation of cerebrospinal fluid (CSF) glutamate level alteration in neuropathic pain rats and if physical activity could modulate it.

**Methods and Materials:** In the present study 35 male Wistar rats weighing 180-220 g were randomly divided into 4 groups (Intact, Sham, Sham+Exe, Neuropathy, and Neuropathy+Exe). To induction neuropathy (by chronic constriction injury, CCI), after anesthetizing with a mixture of ketamine (80 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg), the animal's right sciatic nerve was exposed and was ligated using four movable catgut chromic suture 4/0. The exercise protocol included 25 minutes of daily swimming, 5 days a week for 3 weeks. Thermal hyperalgesia and mechanical tactile threshold were detected using the plantar test and Von Frey filaments, respectively. CSF glutamate level was determined using high-performance liquid chromatography.

**Results:** findings indicated that exercise significantly reduced mechanical tactile threshold ( $P < 0.0012$ ) and thermal hyperalgesia ( $P < 0.05$ ) compared to the neuropathy group. Moreover, CSF glutamate level prominently was increased in the neuropathy group, and swimming exercise significantly ( $P < 0.05$ ) reduced it.

**Conclusion:** the present findings provide new evidence showing that medium-intensity swimming exercise attenuates pain-like behaviors in neuropathic pain animals which is possibly due to modulation of central glutamate level and its neurotransmission.

**Keywords:** Neuropathic pain, Exercise, Cerebrospinal fluid, Glutamate



## ارزیابی اثرات عصاره میخک بر رفتارهای شبه اضطرابی القاء شده با والپروئیک اسید در موش بزرگ آزمایشگاهی

مریم فقیه نیرسی (دانشجوی کارشناسی ارشد)<sup>۱،۲\*</sup>، اکبر حاجی زاده مقدم (دانشیار)<sup>۱،۲</sup>، احسان نظیفی (استادیار)<sup>۱،۲</sup>

۱- گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران

۲- گروه علوم گیاهی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران

مریم فقیه نیرسی: maryamfaghihneiresy97@gmail.com

### چکیده

هدف: اختلال طیف اوتیسم (ASD) یکی از انواع اختلالات نورونی پیش‌رونده با سه شاخصه‌ی ناهنجاری رفتاری در تعاملات اجتماعی، حرکتی و گفتاری است که تا قبل از ۳ سالگی ظهور می‌کنند. افراد اوتیستیک در معرض ریسک ابتلای بالاتری به اضطراب هستند. آنتی‌اکسیدان درمانی یک خط تحقیقاتی مهم دارویی برای مطالعه‌ی بهبود اختلالات رفتاری است. هدف از این پژوهش، بررسی اثر عصاره‌ی گیاه میخک غنی از اوژنول به‌عنوان یکی از ترکیبات اصلی آن بر شاخص‌های اضطرابی در موش‌های مدل والپروئیک اسید (VPA) است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، موش‌های ماده‌ی باردار به یک گروه کنترل و دو گروه آزمایشی تقسیم شدند. در دو گروه آزمایشی، VPA به‌صورت درون‌صفاقی با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز ۱۲/۵ بارداری تزریق شد. ۲۱ روز پس از تولد، تعداد ۷ نوزاد نر در هر گروه قرار گرفتند. گروه کنترل و گروه میخک+VPA، سالیین و میخک را با دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌مدت ۳ هفته به‌صورت گاواژ دریافت کرده و برای ارزیابی اضطراب، آزمون رفتاری زمینه‌ی باز ۴۲ روز پس از تولد انجام شد. یافته‌ها: تزریق VPA به‌طور معنی‌داری تعداد دفعات ورود به مرکز ( $P < 0.05$ ) و مدت‌زمان حضور در آن را ( $P < 0.01$ ) در آزمون زمینه‌ی باز در موش‌های بیمار در مقایسه با گروه کنترل کاهش داده است. گروه بیمار تیمار شده با میخک به‌طور معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) مدت‌زمان بیشتری در مرکز حضور داشتند.

نتیجه‌گیری: اوژنول به‌عنوان فعال‌کننده‌ی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و تنظیم‌کننده‌ی ژن‌های دخیل در رفتارهای اضطرابی، فعالیت ضد اضطراب-افسردگی از خود نشان می‌دهد. این نتایج بیان می‌کنند که تجویز خوراکی عصاره‌ی میخک، احتمالاً به‌دلیل داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد اضطرابی، موجب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های مدل VPA می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اوتیسم، اضطراب، آنتی‌اکسیدان، میخک، والپروئیک اسید



## Assessment of clove extract on anxiety-like behavior induced by Valproic acid in rat

Maryam Faghieh Neiresy (M.Sc)<sup>1,2\*</sup>, Akbar Hajizadeh Moghaddam (Associate Professor)<sup>1,2</sup>, Ehsan Nazifi (Assistant Professor)<sup>1,2</sup>

1- Department of Animal Sciences, Faculty of Fundamental Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Mazandaran, Iran

2- Department of Plant Sciences, Faculty of Fundamental Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Mazandaran, Iran

Maryam Faghieh Neiresy: maryamfaghiehneiresy97@gmail.com

**Introduction:** Autism spectrum disorder (ASD) is a progressive neurodevelopmental disorder characterized by three main behavioral abnormalities: social, motor and speech interactions. These abnormalities typically manifest before the age of 3. Autistic people are at higher risk of anxiety. Antioxidant therapy is an important area of pharmaceutical research that holds promise for improving behavioral disorders. The aim of this research is to study the effect of clove extract, which is rich in eugenol as its main compound, on anxiety indices in a rat model of Valproic acid-induced anxiety (VPA).

**Methods and Materials:** In this experimental study, pregnant rats were divided into a control and two experimental groups. In two experimental groups, VPA was injected intraperitoneally at a dose of 500 mg/kg on day 12/5 of pregnancy. 21 days after birth, 7 male pups were placed in each group. The control and clove+VPA group received saline and clove at a dose of 15 mg/kg for 3 weeks by gavage respectively to evaluate anxiety, and an open-field test was performed 42 days after birth.

**Results:** In the open field test, VPA injection significantly reduced the number of center entries ( $p < 0.05$ ) and the duration of time spent in the center circle ( $p < 0.001$ ) in the VPA group compared to the control. The VPA group treated with clove extract was significantly ( $p < 0.05$ ) longer in the center.

**Conclusion:** "Eugenol, an activator of antioxidant enzymes and a gene regulator involved in anxiety behaviors, has been found to exhibit anti-anxiety and anti-depressive effects. Based on these findings, it appears that oral administration of clove extract, which is high in antioxidants, may be capable of reducing anxiety behaviors.

**Keywords:** Autism, Anxiety, Antioxidant, clove, Valproic Acid



## نقش اثر نوروپروتکتیو آمیگدالین در درمان بیماری آلزایمر

محمد توشیح<sup>۱،۲\*</sup>، یاسمن واحدی مزدآبادی<sup>۳</sup>، علیرضا استاد رحیمی<sup>۴</sup>

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

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

۳- دانشجوی دکتری علوم تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- پزشک عمومی و دکتری علوم تغذیه، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

محمد توشیح: mtoushieh@yahoo.com

### چکیده

هدف: آمیگدالین موجود در هسته زردآلو یک گلیکوزید سیانوزنیک است و هر مولکول آن شامل یک گروه نیتریل است که می‌تواند به‌عنوان آنیون سیانید آزاد شود. سیستم کولینرژیک در فرآیند شناخت نقش دارد و کولین استراز آنزیم اصلی این سیستم است. یکی از مکانیسم‌های پاتولوژیک مرتبط با نورودژنراتیو، اختلال در عملکرد سیستم کولینرژیک است. مهارکننده‌های کولین استراز یکی از درمان‌های اساسی برای بهبود شناخت در بیماری آلزایمر است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، هسته‌های زردآلو جمع‌آوری و روغن آن‌ها با حلال پترولیوم اتر استخراج شد. قسمتی از نمونه با آب گرم، قسمتی با متانول ۷۰ درصد و بخشی هم با اتانول استخراج شد. مهار استیل کولین استراز و بوتیریل کولین استراز با آزمون Ellman's اندازه‌گیری شد. میزان ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی، اثرات محافظت‌کننده عصبی و آنالیز ترکیبات GC/MS موجود در هسته‌های شیرین و تلخ نیز مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: فعالیت مهار آمیگدالین نسبت به آنزیم‌های کولین استراز (ChE)، هر دو استیل و بوتیریل کولین استراز، مورد بررسی قرار گرفت. همچنین خاصیت نوروپروتکتیو عصاره‌های آبی و آمیگدالین در برابر مرگ سلولی ناشی از H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> در نورون‌های PC12 مورد بررسی قرار گرفت. در آزمایش مهار AChE، هسته‌های تلخ بیشترین فعالیت را داشتند اما هیچ‌یک از عصاره‌ها فعالیت بازدارندگی قابل توجهی در برابر BChE نشان ندادند (IC<sub>50</sub>>۵۰۰). آمیگدالین فعالیت مهار بر روی آنزیم‌های کولین استراز نشان داد (IC<sub>50</sub>>۵۰۰). بنابراین، آمیگدالین در مهار کولین استراز و درمان بیماری آلزایمر نقش مهمی دارد.

نتیجه‌گیری: فعالیت مهار و خاصیت نوروپروتکتیو در شرایط آزمایشگاهی عصاره‌گیری مختلف هسته زردآلو تلخ و شیرین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که بهترین فعالیت ضد AchE و نوروپروتکتیو در برابر مرگ سلولی ناشی از H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> در نورون‌های PC12 توسط عصاره آبی نوع تلخ یا آمیگدالین به‌دست آمد.

واژه‌های کلیدی: آمیگدالین، هسته زردآلو، نوروپروتکتیو، آنتی کولین استراز، بیماری آلزایمر



# The role of amygdalin neuroprotective in the treatment of Alzheimer's disease

Mohammad Toushah<sup>1,2\*</sup>, Yasaman Vahedi-Mazdabadi<sup>3</sup>, Alireza Ostadrahimi<sup>4</sup>

1- Ph.D Student of physiology, Physiology Department, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Electrophysiology Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Ph.D of nutrition sciences, Nutrition Department, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- M.D, Ph.D of Nutrition sciences, Cardiovascular Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Mohammad Toushah: mtoushah@yahoo.com

**Introduction:** Amygdalin in apricot kernels is as a cyanogenic glycoside, each amygdalin molecule includes a nitrile group, which can be released as the toxic cyanide anion. cholinergic system plays a role in the process of recognition and cholinesterase is an important enzyme of this system. One of the main pathological mechanisms of the cognitive impairment associated with neurodegenerative is cholinergic system dysfunction. cholinesterase inhibitors are one of the most commonly used treatments for cognitive impairment associated with Alzheimer's disease.

**Methods and Materials:** The apricot kernels were collected and the oil with petroleum ether solvent, part of the sample using hot water, part of the sample with 70% methanol, and part with ethanol extracted. The inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholine esterase was measured by Ellman's test. The amount of phenolic and flavonoid compounds, neuroprotective effects, and the analysis of the compounds present in GC/MS in the most effective of sweet and bitter nucleoli were also investigated.

**Results:** In the present study, the inhibitory activity of amygdalin towards cholinesterase (ChE) enzymes, both acetyl and butyrylcholinesterase was examined. In addition, the neuroprotectivity of aqueous extracts and amygdalin were investigated against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cell death in PC12 neurons. In the AChE inhibitory test, the bitter kernels had the highest activity but none of the extracts exhibited any noticeable inhibitory activity against BChE (500 < IC<sub>50</sub>). Amygdalin showed inhibitory activity on cholinesterase enzymes (500 < IC<sub>50</sub>). Aqueous extract of bitter kernels indicated a significant neuroprotective effect.

**Conclusion:** In-vitro ChE inhibitory and neuroprotective activities of various extractions of bitter and sweet apricot kernels were investigated. Results demonstrated that the best anti-AChE activity and neuroprotectivity against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cell death in PC12 neurons were obtained by the aqueous extract of bitter type or amygdalin. Inhibition cholinesterase in Alzheimer's disease, the bitter aqueous extract is the most effective extract in the treatment of Alzheimer's disease.

**Keywords:** Amygdalin, Apricot kernel, Neuroprotective, Anti-cholinesterase, Alzheimer's disease



## بررسی اثرات نانو امولسیون روغن بذر گل گاوزبان بر رفتارهای شبه اضطرابی القائه شده با CUMS در موش

فاطمه فتح تبار فیروزجایی (دانشجوی کارشناسی ارشد)<sup>۱،۲\*</sup>، اکبر حاجی زاده مقدم (دانشیار)<sup>۱،۲</sup>، حکیمه گاوزن (استادیار)<sup>۱،۲</sup>، وحید حسن تبار (دکتری)<sup>۱،۲</sup>

۱- گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران

۲- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، مازندران، ایران

فاطمه فتح تبار فیروزجایی: fathtabar.fatemeh1375@gmail.com

### چکیده

هدف: اضطراب یکی از شایع‌ترین بیماری‌های روان‌پزشکی است که با بیماری‌های جدی همراه می‌باشد. با وجود داروهای ضد اضطراب، درمان آن دارای موانع متعددی نظیر ناکارآمدی، عوارض جانبی، تأخیر در شروع اثر و مقاومت درمانی است، بنابراین یافتن عوامل مؤثرتر ضروری می‌باشد. محصولات گیاهی به‌عنوان عوامل درمانی پیشنهاد گردیدند. روغن بذرهای گیاهی به‌دلیل غنی بودن از اسیدهای چرب غیراشباع می‌توانند در درمان اختلالات عصبی گزینه مناسبی باشند. از سوی دیگر نانو امولسیون یکی از روش‌هایی است که با افزایش حلالیت چربی‌ها منجر به افزایش فعالیت زیستی آن‌ها می‌شود. در این مطالعه اثرات نانو امولسیون لیپیدی روغن بذر گل‌گاوزبان را بر رفتارهای شبه اضطرابی موش‌های سوری در مدل (CUMS) بررسی کردیم. مواد و روش‌ها: در این مطالعه ابتدا موش‌های سوری به مدت ۴ هفته تحت استرس‌های (بی‌حرکتی، قفس خیس، قرار دادن قفس موش با زاویه ۴۵، وارونگی دوره روشنایی/خاموشی، محرومیت از آب و غذا، جسم خارجی) قرار گرفتند. پس از القای CUMS، موش‌ها به‌صورت تصادفی به ۳ گروه (n=۸) تقسیم شدند که شامل CUMS، CUMS+۱۰۰، CUMS+۲۵۰ می‌باشد. حیوانات تحت تیمار، نانو امولسیون روغن را به‌صورت روزانه و خوراکی ۴ هفته دریافت کردند. تمامی حیوانات CUMS تا پایان هفته هشتم، استرس‌ها را دریافت می‌کردند. در انتهای دوره، به‌وسیله آزمون ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع رفتار شبه‌اضطرابی در تمامی گروه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌ها: در مقایسه با گروه کنترل، در گروه CUMS زمان حضور در بازوی باز کاهش پیدا کرد، هرچند معنی‌دار نبود. نانو امولسیون لیپیدی روغن بذر گل‌گاوزبان توانست به‌طور وابسته به دوز، زمان حضور در بازوی باز را افزایش دهد، هرچند معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: نانو امولسیون لیپیدی روغن بذر گل‌گاوزبان می‌تواند دارای فعالیت ضد اضطرابی در موش‌هایی که تحت استرس هستند باشد، اما پیشنهاد می‌گردد به‌منظور بررسی دقیق‌تر، پارامترهای دیگری از این مدل با دوزهای بالاتری از نانو امولسیون روغن نیز مورد ارزیابی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: اضطراب، روغن بذر گل‌گاوزبان، نانو امولسیون لیپیدی، استرس غیرقابل پیش‌بینی مزمن



# Investigating the effect of lipid nanoemulsion of Echium seed oil on anxiety-like behaviors induced by CUMS in mice

Fatemeh Fathtabar Firozjahi (M.Sc)<sup>1,2\*</sup>, Akbar Hajizadeh Moghaddam (Associate Professor)<sup>1,2</sup>, Hakimeh Govzan (Assistant professor)<sup>1,2</sup>, Vahid Hasantabar (Ph.D)<sup>1,2</sup>

1- Department of Animal Sciences, Faculty of basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Mazandaran, Iran

2- Faculty of Veterinary Medicine, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran

Fatemeh Fathtabar Firozjahi: fathtabar.fatemeh1375@gmail.com

**Introduction:** Anxiety disorders are one of the most common psychiatric diseases and associated with the serious disease like. Despite numerous anti-anxiety drugs, the treatment of anxiety have still several limitations, such as side effects, long latency and treatment resistance. So, searching for safer and more efficient anti-anxiety agents are necessary. The natural products can suggested as the safe therapeutic agents. Among them, the plant seed oil as the rich source of essential fatty acids can be a candidate for the treatment of neurological disorders. Nano-emulsions, a safe technique, improve the bioactivity of lipid-based substances by increasing their solubility. In this study, we evaluated the effect of nanoemulsion of Echium seed oil (NEEO) on anxiety-like behavior induced by chronic unpredictable mild stress (CUMS).

**Methods and Materials:** In this study, mice were subjected to several mild stressors on a weekly schedule for 4weeks: deprivation of food and water (24h), exposure to an empty bottle (1h), experiencing reversed light/dark (24h), cage tilting 45°, keeping in the wet cage, physical restraint (2h), and exposing to a foreign object (24h). Then, mice were randomly divided into 3 groups (n=8 in each), including CUMS, CUMS+100, and CUMS+250. NEEO was administered orally once a day for 4weeks. During the treatment, CUMS procedure was completely considered. The control group did not receive stress or treatment. The elevated plus maze test was performed, and the ratio of the time spent in the open arm/the total time spent in all arms was measured as the anxiety index.

**Results:** compared to control, the ratio time of the open arm decreased in CUMS. Both doses of NEEO increased the ratio time of open arm vs. CUMS. But, the data was not significant.

**Conclusion:** NEEO administration can partially inhibit anxiety-like behavior induced by CUMS; but the evaluation of higher doses of NEEO, and other anxiety parameters were suggested.

**Keywords:** Anxiety, Echium seed oil, Nanoemulsion, CUMS





## تأثیر سلول‌های بنیادی بند ناف انسانی و داربست درم فاقد سلول در درمان زخم‌های سوختگی

مهرا ناظم پور (M.Sc)<sup>۱</sup>، داود مهربانی (Ph.D)<sup>۲،۳،۴</sup>

۱- دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات، دانشکده مهندسی پزشکی، گروه مهندسی بافت، تهران، ایران

۲- دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، شیراز، ایران

۳- دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات سوختگی و ترمیم زخم، شیراز، ایران

۴- دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز پزشکی و مقایسه‌ای، شیراز، ایران

مهرا ناظم پور: nazem.mehra@yahoo.com

### چکیده

هدف: روش‌های گوناگونی برای غلبه بر کمبود پیوند اتوگرافت در مراقبت از زخم سوختگی، از جمله پیوند سلولی و مهندسی بافت معرفی شده است. اثر درمانی سلول‌های بنیادی ژله وار تون انسانی (hWJSCs) قرار گرفته روی داربست درم فاقد سلول (ADM) در آسیب‌های سوختگی موش بزرگ آزمایشگاهی بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: سلول‌های بنیادی بند ناف (hWJSC) از بافت بند ناف تهیه و منحنی رشد آن تعیین گردید. برای تهیه ADM از نمونه‌های پوستی حاصل از جراحی‌های زیبایی استفاده شد. ۴۰ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد Sprague-Dawley به‌طور تصادفی به ۴ گروه مساوی تقسیم شدند. سوختگی درجه سه برای همه حیوانات با قرار گرفتن در معرض آب داغ با استفاده از حلقه ۲ سانتی‌متری به مدت ده ثانیه ایجاد شد. گروه ۱ شامل موش‌هایی در معرض سوختگی بوده که پس از آسیب سوختگی، هیچ درمانی دریافت نکردند. گروه دوم صرفاً پماد سوختگی سیلورسفا دیازین (SSD) دریافت کردند، گروه سوم فقط با استفاده از داربست ADM تحت درمان قرار گرفتند و در گروه چهارم به تعداد  $2 \times 10^6$  hWJSCs که روی ADM قرار گرفته شده را دریافت کردند. حیوانات پس از ۷، ۱۴ و ۲۱ روز برای ارزیابی بافت‌شناسی تحت بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: hWJSCs دوکی‌شکل و از نظر تمایز به استخوان و چربی و برای مارکرهای مزانشیمی مثبت، اما فاقد مارکرهای خون‌ساز بودند. زمان دو برابر شدن جمعیت (PDT)  $40/1$  ساعت با روند افزایشی تا روز ششم بود. از نظر ماکرو و میکروسکوپی، بهبودی در گروه ADM+hWJSCs پس از ۲۱ روز به‌طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بود.

نتیجه‌گیری: سلول‌های بنیادی آلونژنیک قرار گرفته شده بر روی ADM فرآیند بهبود زخم‌های سوختگی را به‌طور معنی‌داری بهبود می‌بخشند که نشان‌دهنده اثرات درمانی و ضد التهابی آن‌ها در زخم‌های سوختگی است.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های بنیادی ژله وار تون، داربست پوستی بدون سلول، داربست، سوختگی، زخم، ترمیم



# The effect of human Wharton Jelly stem cells and acellular dermal matrix (ADM) scaffold in healing of burn injuries

Mehra Nazempour (M.Sc)<sup>1\*</sup>, Davood Mehrabani (Ph.D)<sup>2,3,4</sup>

1- Department of Biomedical Engineering-Tissue Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Stem cell Technology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3- Burn and Wound Healing Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4- Comparative and Experimental Medicine Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Mehra Nazempour: nazem.mehra@yahoo.com

**Introduction:** Various methods were introduced to overcome the auto-graft shortage in burn wound care, including cell transplantation and tissue engineering. To evaluate the healing effect of allogenic human Wharton's jelly stem cells (hWJSCs) seeded onto acellular dermal matrix (ADM) in rat burn injuries.

**Methods and Materials:** hWJSCs provided from umbilical cord tissue were characterized before transplantation and the growth kinetic was determined. Skin samples from cosmetic surgeries were used for preparation of ADM. Forty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 4 equal groups. Third degree burn was induced for all animals by exposing to hot water using a 2 cm ring for ten seconds. Group 1 was burned rats that did not receive any treatment. After burn injury, the second group received silver sulfadiazine (SSD), the third group was treated just by using ADM, and the fourth group received  $2 \times 10^6$  hWJSCs seeded onto ADM. The animals were euthanized for histologic evaluation after 7, 14 and 21 days.

**Results:** hWJSCs were characterized to be spindle shape and positive for osteogenic and adipogenic induction and for mesenchymal markers but lacked hematopoietic markers. Population doubling time (PDT) was 40.1 hours with an increasing growth trend until day 6th. Macro- and microscopically, the healing was mild in ADM group and moderate in ADM+hWJSCs group after 21 days.

**Conclusion:** Allogenic hWJSCs seeded onto ADM improved the healing process in burn wounds denoting to their therapeutic and anti-inflammatory effects in burn wounds that can be added to the literature.

**Keywords:** Wharton's jelly stem cells, acellular dermal matrix, scaffold, burn, wound, healing



## اثرات محافظتی عصبی رفتاری مکمل Japanese sake yeast (ساکرومایسز سروزیه) در برابر اضطراب ناشی از استرس مزمن و علائم شبه افسردگی در موش

هومن بزرگی<sup>۱</sup>، علی رشیدی پور<sup>۲</sup>، نصرالله<sup>۳</sup>، مرادی کور<sup>۳</sup>، احسان متقی<sup>۴</sup>، ملیکا زمانی<sup>۵</sup>، مهدی صغیری گنجه<sup>۶\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- مرکز بین المللی تحقیقات علوم اعصاب، موسسه تحقیقات هوشمند، تفلیس، گرجستان

۴- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۵- شرکت داروسازی رویان دارو، سمنان، ایران

۶- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

مهدی صغیری گنجه: saghirimahdi4@gmail.com

### چکیده

هدف: استفاده از داروهای شیمیایی در درمان اختلالات روان پزشکی ممکن است سبب عوارض جدی و مقاومت دارویی شود. لذا ممکن است عوامل طبیعی در این مورد جایگزین‌هایی امیدوارکننده باشند. فعالیت نوروپروتکتیو نورومدولاتور آدنوزین و رسپتور آن یعنی گیرنده A1 (AIR) در سیستم عصبی مرکزی، اثبات شده است. از طرف دیگر مکمل ژاپنی sake yeast غنی از آنالوگ‌های خوراکی آدنوزین (به‌عنوان یک مکمل طبیعی) می‌باشد. مواد و روش‌ها: موش‌ها در معرض یک پروتکل استرس یک هفته‌ای قرار گرفتند و هم‌زمان به‌مدت یک هفته توسط مکمل sake yeast خوراکی با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم یک‌بار در روز تحت درمان قرار گرفتند. اثرات ضد اضطرابی، ضد افسردگی و آرام‌بخشی sake yeast به‌ترتیب با دستگاه‌های ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع (EPM)، جعبه روشن/تاریک (L/D)، تست شنای اجباری (FST) و تست خواب ناشی از پنتوباریتال مورد ارزیابی قرار گرفتند. یافته‌ها: با تمام رژیم‌های دوزی طی درمان هفت روزه با sake yeast، موش‌ها عملکرد بهبود یافته‌ای در دستگاه EPM و تست شنای اجباری نشان دادند. دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم مکمل به‌طور قابل توجهی طول مدت خواب را افزایش و تأخیر در به خواب رفتن را کاهش دادند. فعالیت‌های ضد اضطرابی و ضد افسردگی مکمل با تزریق ZM241385 (۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) که یک آنتاگونیست انتخابی رسپتور A2 آدنوزین است حفظ شدند اما با تزریق ۸-سیکلوپنتیل تئوفیلین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) که یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده A1 آدنوزین است، به‌طور کامل خنثی شدند. نتیجه‌گیری: مکمل خوراکی sake yeast یک تأثیر محافظت‌کننده عصبی-رفتاری را به‌وسیله فعال کردن رسپتور مرکزی A1 آدنوزین در یک مدل اضطراب و افسردگی ناشی از استرس مزمن اعمال می‌کند و ممکن است به‌عنوان یک عامل طبیعی در درمان اختلالات روان پزشکی مقاوم به دارو مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: Japanese sake yeast (ساکرومایسز سروسیه)، ضد اضطراب، ضد افسردگی، گیرنده‌های آدنوزین



# Neurobehavioral protective effects of Japanese sake yeast supplement (*Saccharomyces cerevisiae*) against chronic stress-induced anxiety and depression-like symptoms in mice

Hooman Bozorgi<sup>1</sup>, Ali Rashidy-pour<sup>2</sup>, Nasrollah Moradikor<sup>3\*</sup>, Ehsan Motaghi<sup>4\*</sup>, Melika Zamani<sup>5</sup>, Mahdi Saghiri Ganjeh<sup>6\*</sup>

1- Research Center of Physiology, Department of Pharmacology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- International Center for Neuroscience Research, Institute for Intelligent Research, Tbilisi, Georgia

4- Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

5- Rooyan Darou Pharmaceutical Company, Semnan, Iran

6- School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Mahdi Saghiri Ganjeh: saghirimahdi4@gmail.com

**Introduction:** Using chemical drugs in the treatment of psychiatric disorders may have some restrictions due to serious side effects and pharmacoresistance. Some natural agents may be promising alternatives in this case. The neuroprotective activity of the neuromodulator adenosine and its receptor, A1 receptor (A1R) in the central nervous system has been mentioned in different studies. On the other hand, Japanese sake yeast has been enriched with adenosine analogs as a novel natural food supplement.

**Methods and Materials:** Mice were subjected to a one-week stress protocol and concomitantly treated orally with sake yeast at the dose levels of 100, 200 and 300 mg.kg<sup>-1</sup> once daily for a week. The anxiolytic, antidepressant, and sedative actions of sake yeast were evaluated with the elevated plus maze (EPM), light/dark (L/D) box, forced swimming test (FST), and pentobarbital-induced sleep tests, respectively.

**Results:** In all dose regimens, a 7-day treatment with sake yeast significantly improved functions in the EPM and FST. 200 and 300 mg/kg of sake yeast significantly increased sleep duration and reduced sleep latency. Anxiolytic and antidepressant-like activities of sake yeast were maintained by the injection of ZM241385 (15 mg.kg<sup>-1</sup>), a selective adenosine A2AR antagonist but completely counteracted by the injection of 8-cyclopentyltheophylline (10 mg.kg<sup>-1</sup>), a selective adenosine A1R antagonist.

**Conclusion:** We conclude that oral sake yeast supplement exerts a neurobehavioral protective effect predominantly by activating central A1Rs in a chronic stress-induced model of anxiety with depression and may be useful as a novel natural agent in treating pharmacoresistant psychiatric disorders.

**Keywords:** Japanese sake yeast, Anxiolytic, Antidepressant, Adenosine receptors



## سنتر نانوذرات طلا با استفاده از عصاره‌های برگ آبی گیاه چای سبز، رزماری، بابونه و مریم گلی و ارزیابی فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و سمیت سلولی آن‌ها

ماندانا جعفری (M.Sc)<sup>۱\*</sup>، مهرناز مهربانی (Ph.D)<sup>۲</sup>، کبری بهرام پور جویباری (Ph.D)<sup>۳</sup>، میترا مهربانی (Prof)<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات دارویی گیاهی و سنتی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

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

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

ماندانا جعفری: mandana.jafary@gmail.com

### چکیده

هدف: گیاهان دارویی دارای ترکیبات متعددی هستند که می‌توان از آن‌ها برای بیوسنتز نانوذرات طلا استفاده کرد. گزارش شده است که چای سبز، رزماری، بابونه و مریم گلی دارای خواص بیولوژیکی مختلفی از جمله فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد سرطانی هستند. مطالعه حاضر به منظور ارزیابی فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و اثرات ضد سرطانی نانوذرات طلای بیوسنتز شده با استفاده از عصاره‌های آبی گیاهی علیه دو رده سلولی سرطان سینه انسان انجام شد.

مواد و روش‌ها: تشکیل نانوذرات تولیدی از عصاره‌های گیاهی توسط طیف‌سنجی TEM و UV-vis مشخص شد. فعالیت‌های ضد تکثیری و اثرات سیتوتوکسیک عصاره‌های آبی و عصاره‌های آبی حاوی نانوذرات طلا روی رده‌های سلولی MCF-10، MCF-7 و MDA-MB-231 با استفاده از روش MTT مورد بررسی قرار گرفت. پتانسیل آنتی‌اکسیدانی هر چهار عصاره آبی و نانوذرات تولید شده از عصاره‌های گیاهی توسط FRAP و DPPH مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نانوذرات تولیدشده از عصاره‌های گیاهی طیف پیک جذب را در طول موج‌های  $520 \pm 7$  نانومتر،  $540 \pm 8$  نانومتر،  $520 \pm 6$  نانومتر،  $530 \pm 9$  نانومتر به ترتیب نشان دادند. تصویر TEM یک شکل تقریباً کروی از نانوذرات تولید شده از عصاره‌های گیاهی با اندازه ذرات ۸۰-۶۰ نانومتر را نشان داد. نانوذرات تولیدی در مقایسه با عصاره‌های گیاهی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی بیشتری را نشان داده‌اند. علاوه بر این، نانوذرات تولید شده هم‌چنین فعالیت‌های سیتوتوکسیک بالاتری را در برابر رده‌های سلولی MCF-7 و MDA-MB-231 نسبت به عصاره‌های گیاهی نشان دادند.

نتیجه‌گیری: نانوذرات طلا سنتز شده با استفاده از چهار عصاره گیاهی اثرات سیتوتوکسیک قابل توجهی نشان دادند که نشان می‌دهد این عوامل می‌توانند یک عامل ضد تومور بالقوه در درمان سرطان پستان باشند. با این حال، مطالعات بیشتری برای توضیح مکانیسم‌های مولکولی درگیر و آزمایش آن‌ها در مدل‌های آزمایشی سرطان سینه در حیوانات مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: چای سبز، رزماری، بابونه، مریم گلی، نانوذرات طلا



# Biosynthesis of gold nanoparticles using herbal and traditional medicines extracts and evaluation of their antioxidant activities and cytotoxicity

Mandana Jafari (M.Sc)<sup>1\*</sup>, Mehrnaz Mehrabani (PhD)<sup>2</sup>, Kobra Bahrapour Juybari (PhD)<sup>3</sup>, Mitra Mehrabani (Prof)<sup>1</sup>

1- Herbal and Traditional Medicines Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

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

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

Mandana Jafari: mandana.jafary@gmail.com

**Introduction:** Medicinal plants possess numerous compounds that can be used for biosynthesis of gold nanoparticles (AuNPs). It has been reported that *Camellia sinensis*, *Salvia officinalis*, *Rosmarinus officinalis*, and *Matricaria chamomilla* possess various biological properties, including antioxidant and anti-cancer activities. The present study was conducted to assess the antioxidant activities and anticancer effects of biosynthesized AuNPs applying aqueous extracts of CS, SO, RO, and MC against two human breast cancer cell lines.

**Methods and Materials:** The formation of Phyto-NPs was characterized by TEM and UV-vis spectroscopy. The antiproliferative activities and cytotoxic effects of the aqueous extracts and the aqueous extracts containing AuNPs on the MCF-7, MCF-10, and MDA-MB-231 cell lines were examined using MTT assay. The antioxidant potential of all four aqueous leaf/flower extracts and Phyto-AuNPs was analyzed by FRAP and DPPH assays.

**Results:** UV-vis spectrum of SO-AuNPs, RO-AuNPs, CS-AuNPs, and MC- AuNPs displayed absorption peaks at wavelengths of  $520\pm 6$  nm,  $540\pm 8$  nm,  $520\pm 7$  nm, and  $530\pm 9$  nm, respectively. TEM image showed an almost spherical shape of Phyto-AuNPs with particle sizes of 60-80 nm. Phyto-AuNPs have demonstrated enhanced antioxidant activities in comparison with the plant extracts. Furthermore, Phyto-AuNPs also showed higher cytotoxic activities against MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines than the plant extracts.

**Conclusion:** AuNPs synthesized using CS, RO, SO, and MC aqueous leaf/flower extracts displayed significant cytotoxic effects on MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines, suggesting that they could be a potential antitumor agent in the treatment of metastatic breast cancer. However, further studies are required to explain the molecular mechanisms involved and to test them in experimental breast cancer models in animals.

**Keywords:** *Camellia sinensis*, *Salvia officinalis*, *Rosmarinus officinalis*, *Matricaria chamomilla*, AuNPs



## پاسخ عروق کلیوی به تزریق آنژیوتانسین II در موش بزرگ آزمایشگاهی فشار خون بالا مدل K1C2 تحت ایسکمی نسبی/ری پرفیوژن، با و بدون پیش شرط ایسکمی (IPC): نقش مهار AT1R و مهار همزمان AT1R و MasR

فرزانه کریمی<sup>۱\*</sup>، مهدی نعمت بخش<sup>۲</sup>

۱- دانشکده علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

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

فرزانه کریمی: farzanehkarimi@behums.ac.ir

### چکیده

هدف: فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین، آسیب ایسکمی نسبی/ری پرفیوژن (IR) و فشار خون بالا در ایجاد آسیب حاد کلیوی نقش دارند. هدف این مطالعه بررسی پاسخ‌های عروقی کلیوی به تزریق آنژیوتانسین II (Ang II) در زمان مهار گیرنده نوع ۱ Ang II (AT1R- لوزارتان) یا مهار همزمان گیرنده AT1R و گیرنده Mas (A779) در فشار خون بالا مدل K1C2 در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی که در معرض آسیب نسبی IR با و بدون IPC قرار گرفتند، است.

مواد و روش‌ها: ۳۳ موش بزرگ آزمایشگاهی نر K1C2 با فشار خون سیستولیک بیشتر یا مساوی ۱۵۰ میلی‌متر جیوه به سه گروه Sham، IR و IPC+IR به دو زیر گروه دریافت‌کننده لوزارتان یا لوزارتان+A779 تقسیم شدند. گروه IR تحت ایسکمی نسبی کلیه به مدت ۴۵ دقیقه قرار گرفتند، در حالی که گروه IPC+IR دو سیکل ۵ دقیقه‌ای ایسکمی نسبی و سپس ۱۰ دقیقه ری پرفیوژن و سپس ۴۵ دقیقه ایسکمی نسبی-ری پرفیوژن قرار گرفتند. فرآیند جراحی در گروه Sham مشابه بود به استثنای این که تحت IR یا IPC قرار نگرفتند.

یافته‌ها: Ang II میانگین فشار شریانی (MAP) را در همه گروه‌ها افزایش داد، اما بین زیرگروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. تفاوت معنی‌داری در پاسخ جریان خون کلیوی (RBF) به Ang II بین دو زیر گروه از گروه‌های Sham و IR که با مهار AT1R به تنهایی یا مهار همزمان AT1R+A779 تحت درمان قرار گرفتند، مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها اهمیت AT1R و MasR در پاسخ‌های جریان خون کلیوی به Ang II در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی با فشار خون بالا مدل K1C2 را بعد از IR کلیوی نشان داد.

واژه‌های کلیدی: آنژیوتانسین II، ایسکمی/ری پرفیوژن کلیه، AT1R، MasR، K1C2



# Renal vascular responses to angiotensin II infusion in two kidneys-one clip hypertensive rats under partial ischemia/reperfusion with and without ischemia preconditioning: the roles of AT1R blockade and co-blockades of AT1R and MasR

Farzaneh Karimi<sup>1\*</sup>, Mehdi Nematbakhsh<sup>2</sup>

1- Assistant Professor, Ph.D, Department of Physiology, Behbahan Faculty of Medical Sciences, Behbahan, Iran

2- Professor, Ph.D, Water & Electrolytes Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Farzaneh Karimi: farzanehkarimi@behums.ac.ir

**Introduction:** The renin-angiotensin system activation, partial ischemia/reperfusion (IR) injury, and hypertension contribute to the development of acute kidney injury. The study aims to look at the vascular responses of angiotensin II (Ang II) during Ang II type 1 receptor (AT1R) blockade (losartan) or co-blockades of AT1R and Mas receptor (A779) in two kidneys one clip (2K1C) hypertensive rats which subjected to partial IR injury with and without ischemia preconditioning (IPC).

**Methods and Materials:** Thirty-three 2K1C male Wistar rats with systolic blood pressure  $\geq 150$  mmHg were divided into three groups of sham, IR, and IPC+IR divided into two sub-groups receiving losartan or losartan+A779. The IR group had 45 min partial kidney ischemia, while the IPC+IR group had two 5 min cycles of partial ischemia followed by 10 min of reperfusion and then 45 min of partial kidney ischemia followed by reperfusion. The sham group was subjected to similar surgical procedures except for IR or IPC.

**Results:** Ang II increased mean arterial pressure in all the groups, but there were no significant differences between the sub-groups. A significant difference was observed in the renal blood flow response to Ang II between two sub-groups of sham and IR groups treated with AT1R blockade alone or co-blockades of AT1R+A779.

**Conclusion:** These findings demonstrated the significance of AT1R and Mas receptor following partial renal IR in the renal blood flow responses to Ang II in 2K1C hypertensive rats.

**Keywords:** Angiotensin II, AT1R, MasR, Renal ischemia/reperfusion, Two kidneys-one clip





## مقایسه تأثیر مداخله‌های ورزشی و دارویی و سل‌تراپی بر تغییرات رفتاری و نورواندوکراین ناشی از Single Prolonged Stress به‌عنوان یک مدل حیوانی PTSD

سکینه شفیعا<sup>۱\*</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران

سکینه شفیعا: srshafia@yahoo.com

### چکیده

هدف: اختلال استرس پس از سانحه، آشفتگی روانی است که پس از مواجهه با حوادث تروماتیک به‌وجود آمده و با فعالیت برانگیخته سیستم سمپاتوادرنال، اضطراب، سطح کورتیزول غیرطبیعی، و تغییر عملکرد حافظه و شناخت همراه است. افزایش طولانی‌مدت گلوکوکورتیکوئیدها در نتیجه استرس، اثرات نوروتوکسیک بر سطوح مغزی درگیر در اضطراب و افسردگی و شناخت دارد. روش‌های درمانی مختلفی برای بهبود این آسیب‌ها پیشنهاد می‌گردد. SSRIs به‌عنوان اولین خط درمانی موجب بهبود عملکرد شناختی و ترشح نوروترانسمیترها می‌گردند. ورزش نیز قادر است عملکرد فیزیولوژیک بسیاری از سیستم‌های نوروترانسمیتری و نورواندوکراین را بهبود بخشد و Stem Cell Therapy به‌عنوان یک روش درمانی جدید برای بسیاری از اختلالات سیستم عصبی قابل بحث و بررسی می‌باشد. هدف این مطالعه مقایسه اثر این روش‌های درمانی روی یک مدل حیوانی PTSD می‌باشد.

مواد و روش‌ها: از Single Prolonged Stress (SPS) به‌عنوان یک مدل حیوانی استفاده شد. ورزش تردمیل به‌مدت ۴ هفته/هفته‌ای ۵ روز/روزی ۳۰ دقیقه، به دو صورت قبل و پس از تروما (SPS) انجام شد. مداخله دارویی با داروی فلوکستین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز/به‌مدت ۴ هفته/حل شده در آب آشامیدنی) و سل‌تراپی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمال مغز استخوان انجام گرفت. پس از پایان مداخله‌ها، تست اضطراب با استفاده از EPM و اندازه‌گیری BDNF هیپوکمپ و کورتیکوسترون سرم با استفاده از کیت الایزا انجام شد.

یافته‌ها: اگرچه همه مداخله‌های انجام‌شده تغییرات رفتاری و بیوشیمیایی القاء‌شده توسط SPS را به‌طور معنی‌داری کاهش داد، اما تأثیر ورزش قبل از تروما بارزتر از روش‌های دیگر بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان می‌دهد که ورزش قبل از تروما می‌تواند از بروز اثرات مضر حوادث تروماتیک و ناهنجاری‌های مرتبط با تروما ممانعت نماید و یک برنامه ورزشی منظم می‌تواند نقشی پیش‌گراانه در محافظت سیستم عصبی در مواجهه با تروما داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: سندرم استرس پس از سانحه، ورزش متوسط، فلوکستین، سل‌تراپی



# Comparison the effect of exercise, drug and cell therapy interventions on behavioral and neuroendocrine changes caused by Single Prolonged Stress as animal model of PTSD

Sakineh Shafia<sup>2\*</sup>

1- Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran

Sakineh Shafia: srshafia@yahoo.com

**Introduction:** Post-Traumatic Stress Disorder is a mental disorder that occurs after exposure to traumatic events and is associated with hyperactivity in the sympathoadrenal system, anxiety, abnormal cortisol levels, and alternation in cognition and memory function. Long-term increase in glucocorticoids is a result of stress exposure and has neurotoxic effects on brain levels involved in anxiety depression and cognition. Various treatment methods are suggested to improve these effects. SSRIs as the first line of treatment improve cognitive function and neurotransmitter secretion. Exercise is also able to improve the physiological function of many neurotransmitter and neuroendocrine systems. Stem cell therapy as a new treatment method for nervous system disorders is discussed. The aim of this study is the compare of the effect of these treatment methods on an animal model of PTSD.

**Methods and Materials:** Single Prolonged Stress (SPS) was used as an animal model for PTSD. The exercise continued for 4 weeks. Thirty minutes of moderate treadmill exercise was planned for 5 days per week, prior to and post-trauma (SPS). Drug intervention with fluoxetine (10 mg/kg/day) dissolved in drinking water for 4 weeks and stem cell therapy was done using bone marrow mesenchymal stem cells. After the end of the interventions, an anxiety test was done using EPM and measurement of hippocampus BDNF and serum corticosterone using an ELISA kit.

**Results:** Although all of the interventions alleviated significantly all of SPS-induced behavioral and biochemical alterations as compared with the SPS rats, prior exercise was more effective than other interventions.

**Conclusion:** Our findings showed that prior exercise training can prevent the harmful effects of traumatic events and trauma-related disorders therefore a regular exercise program can play a preventive role in protecting the nervous system from the exposure to trauma.

**Keywords:** post-traumatic stress syndrome, moderate exercise, fluoxetine, stem cell therapy



## ارزیابی اثرات N-استیل سیستئین بر رفتارهای شبه اضطرابی ناشی از استرپتوزوتوسین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی با تست ماز به علاوه مرتفع

یاسمن فیروزجانی (دانشجوی کارشناسی ارشد)\*<sup>۱</sup>، اکبر حاجی‌زاده مقدم (دانشیار)<sup>۱</sup>، صدیقه خانجانی جلودار (دکتری)<sup>۱</sup>  
۱- گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران

یاسمن فیروزجانی: yasamanfirouzjaei1998@gmail.com

### چکیده

هدف: بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی-شناختی با پاتوبیولوژی پیچیده است که با علائم عصبی-روانی قابل توجهی از جمله اضطراب مشخص می‌شود. تزریق درون بطنی-مغزی استرپتوزوتوسین به جوندگان به عنوان یک مدل مناسب برای زوال عقل پراکنده از نوع آلزایمر گزارش شده است که با اختلال پیش‌رونده حافظه مشخص می‌شود. N-استیل سیستئین یک عامل فارماکولوژیک شناخته شده با فعالیت آنتی‌اکسیدانی و اثرات محافظت‌کننده عصبی است. هدف از این مطالعه بررسی اثر حفاظتی N-استیل سیستئین بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر مبتلا به بیماری آلزایمر پراکنده است. مواد و روش‌ها: برای این مطالعه ۳۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰-۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور آمل خریداری شد. حیوانات به سه گروه تقسیم شدند: یک گروه کنترل که آب مقطر را به صورت خوراکی دریافت کردند، یک گروه STZ که ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم Icv-STZ دریافت کردند و یک گروه STZ+NAC که ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم Icv-STZ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم NAC دریافت کردند. پس از ۲۱ روز تیمار، آزمون ماز به علاوه مرتفع برای بررسی رفتارهای شبه اضطرابی، انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که تزریق درون بطنی-مغزی STZ منجر به کاهش معنی‌دار ( $P < 0.001$ ) درصد زمان سپری شده در بازوی باز (OAT%) و درصد تعداد دفعات ورود به بازوی باز (OAE%) در مقایسه با گروه کنترل شده است. تیمار با NAC به طور معنی‌دار ( $P < 0.001$ ) OAT% و OAE% را نسبت به گروه STZ افزایش داد. نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تیمار با NAC می‌تواند یک استراتژی مؤثر برای هدف قرار دادن علائم اضطراب در درمان بیماری آلزایمر باشد، زیرا علائم اضطراب را در مدل حیوانی کاهش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر پراکنده، استرپتوزوتوسین، رفتار شبه اضطرابی، N-استیل سیستئین



## Evaluation of the effects of N-acetylcysteine on anxiety-like behaviors induced by streptozotocin in rats by the elevated plus maze test

Yasman Firouzjaei (M.Sc)<sup>1\*</sup>, Akbar Hajizadeh Moghaddam (Associate Professor)<sup>1</sup>, Sedigheh Khanjani Jolodar (Ph.D)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Department of Animal Sciences, Faculty of Fundamental Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Mazandaran, Iran

Yasman Firouzjaei: yasamanfirouzjaei1998@gmail.com

**Introduction:** Alzheimer's disease is a neurocognitive disorder with a complex pathobiology, characterized by significant neuropsychological symptoms; including anxiety. The intracerebroventricular injection of streptozotocin in rodents has been reported as a suitable model for sporadic dementia of Alzheimer's type, which is characterized by progressive memory impairment. N-acetylcysteine is a well-known pharmacological agent that exhibits antioxidant activity and neuroprotective effects. The aim of this study is to investigate the protective effect of N-acetylcysteine on anxiety-like behaviors in male rats with sporadic Alzheimer's disease.

**Methods and Materials:** For this study, 30 male Wistar rats weighing approximately 180-200 gr were obtained from the Pasteur Institute in Amol, Iran. The animals were divided into three groups: a control group that received distilled water orally, an STZ group that received 3 mg/kg Icv-STZ, and an STZ+NAC group that received 3 mg/kg Icv-STZ and 50 mg/kg NAC orally. After 21 days of treatment, the Elevated plusMaze test performed to investigate anxiety-like behaviors.

**Results:** The results show that Icv-STZ led to a significant decrease ( $P<0.001$ ) in the percentage of time spent in the open arm (OAT%) and the percentage of the number of times entering the open arm (OAE%) compared to The control group. Treatment with NAC significantly ( $P<0.001$ ) increased OAT% and OAE% compared to STZ group.

**Conclusion:** The present study demonstrates that treatment with NAC can be an effective strategy for targeting anxiety symptoms in the treatment of Alzheimer's disease, as it reduces anxiety symptoms in an animal model.

**Keywords:** Sporadic Alzheimer', Streptozotocin, Anxiety-like behavior, N-acetylcysteine



## تنفس از طریق بینی عملکرد شناختی در آزمون استروپ عددی و فعالیت شبکه حالت پیش فرض، به دنبال یک شب محرومیت ناکامل خواب را بهبود می دهد

هانیه ریاضی<sup>۱\*</sup>، محمدرضا رئوفی<sup>۲</sup>، امیر شجاعی<sup>۲</sup>

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

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

هانیه ریاضی: riazhi.hanieh1995@gmail.com

### چکیده

هدف: با توجه به تضعیف عملکرد شناختی به دنبال محرومیت خواب حاد و همچنین نقش تنفس از طریق بینی بر فعالیت نورونی نواحی مختلف مغزی، در این مطالعه اثر تنفس از طریق بینی بر عملکرد شناختی افراد در آزمون استروپ عددی (NST) و فعالیت نواحی شبکه حالت پیش فرض در حالت استراحت به دنبال یک شب محرومیت ناکامل خواب بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۲۳ داوطلب آقا و خانم در روز اول مورد ثبت الکتروانسفالوگرافی (EEG) و NST قرار گرفتند و داده‌های آن‌ها به عنوان عملکرد افراد در روز پایه در نظر گرفته شد. سپس از آن‌ها خواسته شد در ۲۴ ساعت آینده از ساعت ۳ تا ۷ صبح بخوابند و بقیه زمان را بیدار بمانند. ۲۴ ساعت بعد، از داوطلب‌ها ثبت EEG و NST به عمل آمد. افراد گروه کنترل قبل از انجام NST، به روش معمول خود تنفس می کردند، اما در گروه تیمار، داوطلب‌ها قبل از انجام NST به مدت ۲ دقیقه تنفس از طریق بینی را انجام دادند.

یافته‌ها: یک شب محرومیت خواب حاد سبب افزایش میزان بروز خطا ( $P < 0.01$ ) و افزایش مدت زمان واکنش ( $P < 0.05$ ) افراد گردید، اما در گروه تنفس از طریق بینی تفاوتی در این کمیت‌ها در مقایسه با روز پایه مشاهده نشد. همچنین تنفس از طریق بینی، توان و ارتباط عملکردی نواحی مختلف شبکه حالت پیش فرض را به خصوص در باندهای فرکانسی بالاتر (در محدوده گاما) افزایش داد.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می دهد که تنفس از طریق بینی، میزان خطا و مدت زمان لازم برای تصمیم‌گیری را در افراد دچار محرومیت خواب کاهش می دهد و به این صورت در ارتقاء عملکرد شناختی در این افراد نقش دارد. احتمال می رود که تنفس از طریق بینی این عمل را با بازیابی فعالیت نورونی در نواحی مغزی دخیل در عملکردهای شناختی مرتبط با آزمون استروپ عددی انجام می دهد.

واژه‌های کلیدی: تنفس از طریق بینی، محرومیت خواب حاد، آزمون استروپ عددی، شبکه حالت پیش فرض



# Nasal breathing improves cognitive performance in numerical stroop test and default mode network activity following one night of partial sleep deprivation

Hanieh Riazi<sup>1\*</sup>, Mohammad Reza Raoufy<sup>2</sup>, Amir Shojaei<sup>2</sup>

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

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

Hanieh Riazi: riazihanieh1995@gmail.com

**Introduction:** Given the cognitive performance impairment following acute sleep deprivation and the role of nasal breathing on the neuronal activity in various brain regions, in this study, the effect of nasal breathing on individuals' cognitive performance in the numerical stroop test (NST) and the resting activity of the default mode network following one night of incomplete sleep deprivation were examined.

**Methods and Materials:** In this study, 23 male and female volunteers underwent electroencephalography (EEG) and NST on the first day, and their data was considered as the baseline performance. They were then asked to sleep from 3 a.m. to 7 a.m. in the next 24 hours and stay awake for the rest of the time. EEG and NST were recorded 24 hours later. Before performing the NST, the control group breathed normally, but in the treatment group, the volunteers performed nasal breathing for 2 minutes before starting the NST.

**Results:** One night of acute sleep deprivation increased the error rate ( $P<0.01$ ) and reaction time ( $P<0.05$ ) in the normal breathing group, but no significant difference was observed in these variables compared to the baseline day in the nasal breathing group. Additionally, nasal breathing increased the power and functional connectivity of different regions of the default mode network, particularly in higher frequency bands (in the gamma range).

**Conclusion:** The present study shows that nasal breathing reduces error rates and decision-making time in individuals with acute sleep deprivation, playing a role in improving cognitive performance in these individuals. Nasal breathing may activate neuronal activity in brain regions involved in cognitive functions related to the numerical stroop test.

**Keywords:** nasal breathing, acute sleep deprivation, numerical stroop test, default mode network



## بررسی کیفیت خواب در دانشجویان فیزیولوژی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

هانیه ریاضی<sup>۱\*</sup>، امیر شجاعی<sup>۲</sup>

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

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

هانیه ریاضی: riazhi.hanieh1995@gmail.com

### چکیده

هدف: خواب یک فرآیند مهم فیزیولوژیک است که اثرات عمیقی بر سلامت روحی، جسمی و عملکرد شناختی افراد می‌گذارد. با توجه به اهمیت موضوع، در این مطالعه کیفیت خواب در دانشجویان تحصیلات تکمیلی رشته فیزیولوژی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ۴۷ نفر از دانشجویان تحصیلات تکمیلی که شامل ۱۱ نفر دانشجوی دوره کارشناسی ارشد، ۳۲ نفر دانشجوی دوره دکتری و ۴ نفر محقق پسادکتری بودند در این مطالعه شرکت کردند. کیفیت خواب با استفاده از پرسش‌نامه سنجش کیفیت خواب پیتزبورگ در بین دانشجویان ارزیابی گردید.

یافته‌ها: نمره کل کیفیت خواب دانشجویان تحصیلات تکمیلی  $6/80 \pm 0/49$  بود که نشان داد دانشجویان کیفیت خواب ضعیف داشتند. میزان اختلال خواب در دانشجویان خانم به‌طور معنی‌داری بیشتر از دانشجویان آقا بود. علاوه بر این، کیفیت خواب در دانشجویانی که متأهل بودند، سن بالاتری داشتند و یا مشغول انجام آزمایش‌های عملی مربوط به پایان‌نامه بودند نسبت به سایر دانشجویان در مؤلفه عملکرد روزانه، نمره پایین‌تری (عملکرد بهتری) داشتند.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می‌دهد که کیفیت خواب در دانشجویان فیزیولوژی پزشکی نامطلوب است. این کیفیت خواب نامناسب می‌تواند عملکرد شناختی دانشجویان را در هر دو حوزه آموزش و پژوهش تضعیف نماید. پیشنهاد می‌شود در زمینه ارتقای کیفیت خواب دانشجویان برنامه‌ریزی‌های مناسبی انجام شود و آموزش‌های لازم در این زمینه به دانشجویان داده شود.

واژه‌های کلیدی: کیفیت خواب، دانشجویان، فیزیولوژی پزشکی



# Evaluating the sleep quality in medical Physiology students of Tarbiat Modares University

Hanieh Riazi<sup>1\*</sup>, Amir Shojaei<sup>2</sup>

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

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

Hanieh Riazi: riazi.hanieh1995@gmail.com

**Introduction:** Sleep is a remarkable physiological state that has an important role in recovering the mental, physical, and cognitive performance. Regarding the significance of having suitable sleep quality, in this study, we evaluated the sleep quality among graduate students studying medical physiology at Tarbiat Modares University.

**Methods and Materials:** 47 students including 11 masters and 32 doctoral students, and also 4 postdoctoral researchers participated in this study. Sleep quality was evaluated using the pittsburgh sleep quality index questionnaire.

**Results:** The overall sleep quality score of participants was  $6.8 \pm 0.49$ , indicating that the students faced poor sleep quality. Sleep disturbance was significantly higher in female than male students ( $P < 0.05$ ). Moreover, students with higher age, married or engaged in carrying out the practical experiments related to their thesis had a lower score ( $P < 0.05$ ) (i.e. better performance) in the daily functioning component compared to other students.

**Conclusion:** This study showed that medical physiology students have poor sleep quality. This undesirable sleep quality can impair the students learning and research skills. It is recommended that appropriate plans be made and necessary training be provided to students to improve their sleep quality.

**Keywords:** sleep quality, students, medical physiology





## بررسی تأثیر روغن بابونه بر شدت کمردرد غیر اختصاصی در کارکنان عملیاتی اورژانس پیش بیمارستانی

منیر نوبهار<sup>۱،۲،۳\*</sup>، وحید شیرزاد سبینی<sup>۱</sup>، راهب قربانی<sup>۲،۴</sup>

۱- مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۴- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

منیر نوبهار: nobahar43@semums.ac.ir

### چکیده

هدف: آسیب‌های اسکلتی عضلانی در ناحیه کمر، جزء شکایات شایع در کارکنان اورژانس است. هدف این مطالعه تعیین تأثیر روغن بابونه بر شدت کمردرد غیر اختصاصی در کارکنان عملیاتی اورژانس پیش بیمارستانی بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی سه‌سو کور بود. ۹۰ نفر از کارکنان عملیاتی اورژانس پیش بیمارستانی به صورت تصادفی در یکی از سه گروه مداخله، پلاسبو و شاهد قرار گرفتند. گروه مداخله در ناحیه کمردرد از روغن بابونه و گروه پلاسبو از روغن پارافین استفاده کردند. نمونه‌ها در گروه مداخله و پلاسبو ۱/۵ سی‌سی از روغن موضعی را بدون این که ماساژ دهند، با استفاده از اپلیکاتور پلاستیکی، به گونه‌ای که سطح مورد نظر کاملاً با روغن پوشیده شود، سه بار در روز، صبح، ظهر و شب، به مدت سه هفته در ناحیه کمر استفاده کردند و در گروه شاهد، مداخله‌ای انجام نشد. جمع‌آوری داده‌ها با پرسش‌نامه‌های مختصر درد و اطلاعات دموگرافیک انجام شد. شدت کمردرد و میزان تأثیر در فعالیت‌های روزانه پیش از شروع درمان و در پایان هفته‌های اول، دوم و سوم ارزیابی شد.

یافته‌ها: شدت کمردرد و نمره تأثیر درد بر فعالیت‌های روزانه در گروه مداخله، در هفته‌های اول، دوم و سوم پس از مداخله کاهش معنی‌دار داشت ( $p < 0/001$ ). میانگین مقدار کاهش درد در هفته اول و دوم در گروه دریافت‌کننده بابونه به طور معنی‌داری از گروه‌های پلاسبو و شاهد بیش‌تر بود ( $p < 0/001$ )، اما در هفته سوم مقدار کاهش در سه گروه تفاوت معنی‌دار نداشت ( $P > 0/05$ ). نتیجه‌گیری: استفاده از روغن موضعی بابونه می‌تواند در مدت‌زمان دو هفته از شروع کمردرد، شدت کمردرد و میزان تأثیر آن بر فعالیت‌های روزانه در کارکنان عملیاتی اورژانس پیش بیمارستانی را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: اورژانس، بابونه، پیش‌بیمارستانی، درد، کمردرد



# Effect of Chamomile Oil on the Intensity of Nonspecific Low Back Pain in Prehospital Emergency Technicians

Monir Nobahar<sup>1,2,3\*</sup>, Vahid Shirzad Siboni<sup>1</sup>, Raheb Ghorbani<sup>2,4</sup>

1- Nursing Care Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Social Determinants of Health Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Department of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4- Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Monir Nobahar: nobahar43@semums.ac.ir

**Introduction:** Low back pain (LBP) are prevalent in prehospital emergency (PE) technicians. This study aimed to investigate effect of chamomile oil on the intensity of LBP in PE technicians.

**Methods and Materials:** In this three-blind randomized clinical trial study, 90 PE technicians with LBP were randomly assigned to three groups: intervention, placebo and control. Intervention and placebo used 1.5cc oil of chamomile and paraffin respectively, in lumbar region, three times a day for three weeks. Control group did not receive any intervention. Pain intensity and its interference with daily activities were measured by brief pain inventory (BPI), before intervention and end of first, second, and third weeks.

**Results:** Intervention group showed a significant drop in pain intensity and pain interference with daily activities at end of first, second, and third week ( $p < 0.001$ ). At the end of first and second weeks, the mean pain reduction in intervention was significantly higher than that in placebo and control ( $p < 0.001$ ), but at end of third week, there was no significant difference between three groups in this respect ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Topical chamomile oil application can reduce the intensity of LBP in PE technicians and its impact on their daily activities for a period of two weeks.

**Keywords:** Chamomile, Emergency, Low Back Pain, Pain, Prehospital



## بررسی تأثیر دهان‌شویه عصاره گیاه میخک در بروز پنومونی وابسته به ونتیلاتور در بیماران بستری در بخش مراقبت ویژه

منیر نوبهار<sup>۱،۲،۳</sup>، مژگان جهان‌شیر<sup>۱</sup>، راهب قربانی<sup>۴</sup>، فرهاد ملک<sup>۵</sup>

۱- مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۴- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۵- گروه داخلی، بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

منیر نوبهار: nobahar43@semums.ac.ir

### چکیده

هدف: یکی از رایج‌ترین عفونت‌های بیمارستانی در بخش مراقبت ویژه (Intensive Care Unit (ICU)، پنومونی وابسته به ونتیلاتور (Ventilator Associated Pneumonia (VAP است که عامل مرگ و میر و عوارض قابل توجهی می‌باشد. یکی از عوامل مؤثر در بروز VAP فقدان مراقبت کافی از دهان است که باعث خشک شدن مخاط دهان، کاهش جریان بزاق، کلونیزاسیون باکتری‌های پاتوژن در دهان و اوروفارنکس و ایجاد VAP می‌شود. شایع‌ترین روش پیش‌گیری VAP دهان‌شویه است. با توجه به اهمیت رعایت بهداشت دهان و دهان‌شویه و ضرورت پیش‌گیری از بروز VAP هدف این مطالعه تعیین تأثیر دهان‌شویه عصاره میخک در بروز VAP در بیماران ICU بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی سه‌سوکور در ۱۶۸ بیمار بستری در ICU بیمارستان کوثر سمنان در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۰ بود که در آن بیماران به‌صورت بلوک‌های تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. دهان‌شویه در گروه مداخله با عصاره گیاه میخک ۶/۶۶ درصد و در گروه کنترل با کلرهگزیدین ۰/۲ درصد دو بار در روز ساعت هشت صبح و چهار بعد از ظهر به مدت پنج روز انجام شد. داده‌ها با استفاده از پرسش‌نامه حاوی اطلاعات دموگرافیک، شدت بیماری با نمره آپاچی II، Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II)، وضعیت سلامت دهان بیماران با چک‌لیست بک Beck Oral Assessment Scale (BOAS) و معیار بالینی عفونت تنفسی اصلاح شده Modified Clinical Pulmonary Infection Score (MCPIS) جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: وضعیت سلامت دهان بیماران دو گروه قبل از مداخله تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P=0/239$ ). پس از مداخله ۲۰/۲ درصد (۱۷ نفر) بیماران گروه مداخله و ۴۱/۷ درصد (۳۵ نفر) بیماران گروه کنترل به VAP مبتلا شدند. خطر VAP در گروه کنترل ۲/۰۶ برابر گروه مداخله بود ( $P=0/005$ ،  $RR=2/06$ ،  $95\% CI: 1/26-3/37$ ). اما شدت VAP در بیماران دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p=0/557$ ).

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان داد دهان‌شویه عصاره میخک به‌طور معنی‌داری بروز VAP را کاهش می‌دهد. لذا استفاده از دهان‌شویه عصاره میخک می‌تواند به‌عنوان روشی ساده و کم‌هزینه در بیماران ICU مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: بیمار، پنومونی وابسته به ونتیلاتور، دهان‌شویه، عصاره میخک، کارآزمایی بالینی، کلرهگزیدین



# Effect of clove mouthwash on the incidence of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: A comparative randomized triple-blind clinical trial

Monir Nobahar<sup>1,2,3\*</sup>, Mojgan Jahanshir<sup>1</sup>, Raheb Ghorbani<sup>2,4</sup>, Farhad Malek<sup>5</sup>

1- Nursing Care Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Social Determinants of Health Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Department of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4- Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

5- Department of Internal Medicine, Kosar Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Monir Nobahar: nobahar43@semums.ac.ir

**Introduction:** Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the most common nosocomial infections in intensive care units (ICUs) and the use of mouthwash is the most widely used method to prevent its incidence. The aim of this study was to investigate effect of clove mouthwash on the incidence of VAP in the ICU.

**Methods and Materials:** This triple-blind, comparative randomized, clinical trial was conducted on 168 eligible ICU patients at Kosar Hospital in Semnan, Iran, during 2021-2022, who were divided into intervention and control groups using random blocks. The intervention group received clove extract mouthwash at 6.66% concentration and the control group received chlorhexidine 0.2% twice a day for five days (routine care). Data were collected using a demographic questionnaire, and disease severity was measured based on the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, oral health status was examined using the Beck Oral Assessment Scale (BOAS), and VAP diagnosis was made based on the Modified Clinical Pulmonary Infection Score (MCPIS).

**Results:** Before the intervention, there was no significant difference in disease severity ( $p=0.412$ ) and oral health status ( $p=0.239$ ) between the patients in the two groups. After the intervention, 20.2% of the patients in the intervention group and 41.7% of those in the control group acquired VAP. The risk of VAP was 2.06 times higher in the control group than the intervention group ( $p=0.005$ , 95%, CI:1.26-3.37, RR=2.06), but the severity of VAP did not differ significantly between the patients in the two groups ( $p=0.557$ ).

**Conclusion:** The findings showed that clove mouthwash reduces the incidence of VAP significantly. Clove mouthwash can be used as a simple and low-cost method to prevent VAP in ICU patients.

**Keywords:** Chlorhexidine, Clinical trial, Clove; Intensive Care Unit, Mouthwash, Patients, Ventilator-Associated Pneumonia



## بررسی وضعیت مسمومیت دارویی در گروه‌های سنی مختلف: یک مطالعه مروری

نسترن دژگام<sup>۱\*</sup>، امیرعلی علی‌زاده<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد اتاق عمل، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد اتاق عمل، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

نسترن دژگام: nastarandezhgam@yahoo.com

### چکیده

هدف: مسمومیت‌های دارویی یکی از علل شایع بستری بیماران در بیمارستان و علت اصلی مرگ‌ومیر می‌باشند که با پیش‌گیری و درمان به‌موقع می‌توان از میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن‌ها کاست. هدف از این مطالعه مروری بررسی وضعیت مسمومیت دارویی در گروه‌های سنی مختلف می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مروری در سال ۱۴۰۲ انجام شد. پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google scholar و Scopus با استفاده از کلیدواژه‌های مسمومیت، داروها، مسمومیت دارویی جستجو شد. مقالاتی که در فاصله زمانی ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۳ به چاپ رسیده بودند، استخراج گردید. مجموعاً ۲۰ مقاله جمع‌آوری شد. با حذف مقالات غیرمرتبط، نهایتاً ۱۴ مقاله مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: مسمومیت‌های دارویی شایع‌ترین نوع مسمومیت در سراسر جهان می‌باشند که می‌توانند ماهیت عمدی یا غیرعمدی داشته باشند. نوع غیرعمدی به‌دلیل تداخلات دارویی، مشکلات فیزیولوژیکی بدن مانند نارسایی کبد و کلیه و استفاده نادرست توسط کودکان و بزرگسالان بالای ۵۰ سال و نوع عمدی به‌دلیل مصرف زیاد دارو توسط بزرگسالان برای اقدام به خود مسموم‌سازی و خودکشی رخ می‌دهد و بیشتر در سنین نوجوانی و جوانی دیده می‌شود. براساس داده‌های حاصل از مقالات مورد بررسی، ۷۸٪ از موارد مسمومیت‌های دارویی از نوع عمدی و به قصد خودکشی بوده که ۲۰/۲٪ موارد سابقه مشکلات روانی داشتند. شایع‌ترین داروهای مورد استفاده جهت مسمومیت شامل ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (۲۱٪)، بنزودیازپین‌ها (۱۵/۱٪)، اپیوئیدها (۷/۹٪) و ترامادول (۷/۱٪) می‌باشد.

نتیجه‌گیری: به‌دلیل شیوع بالای موارد مسمومیت و عوارض آن لازم است در زمینه کاهش استفاده از داروهای که باعث مسمومیت می‌شوند اطلاع‌رسانی گردد و از دسترسی آسان و بدون نسخه به داروها جلوگیری شود. همچنین از دیگر موارد می‌توان به توجه بیشتر به گروه‌های پرخطر، ارائه خدمات مشاوره‌ای، ارائه آموزش‌های لازم درمورد نحوه توزیع و نگهداری داروها و استفاده از سیستم ثبت موارد مسمومیت دارویی توسط مدیران اشاره نمود.

واژه‌های کلیدی: مسمومیت، داروها، مسمومیت دارویی



# Investigating the state of drug poisoning in different age groups: a review study

Nastaran Dezhgam<sup>1\*</sup>, Amirali Alizadeh<sup>2</sup>

1- Master Student of Operating Room Technology, Faculty of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Master Student of Operating Room Technology, Faculty of Nurse and Midwifery, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Nastaran Dezhgam: nastarandezhgam@yahoo.com

**Introduction:** Drug poisoning is one of the most common causes of hospital admission and the main cause of death, which can be reduced with timely prevention and treatment. The purpose of this review is to investigate the state of drug poisoning in different age groups.

**Methods and Materials:** This review was conducted in 1402. PubMed, Google Scholar and Scopus databases were searched using the keywords poisoning, drugs, and drug poisoning. The articles that were published between 2010 and 2023 were extracted. A total of 20 articles were collected. By removing irrelevant articles, finally, 14 articles were examined.

**Results:** Drug poisoning is the most common type of poisoning worldwide, which can be intentional or unintentional in nature. The unintentional type occurs due to drug interactions, physiological problems of the body such as liver and kidney failure, and improper use by children and adults over 50 years of age, and the intentional type occurs due to excessive drug consumption by adults for self-poisoning and suicide and it is mostly seen in teenagers and young adults. Based on the data obtained from the reviewed articles, 78% of the drug poisoning cases were intentional and suicidal, and 20.2% of the cases had a history of mental problems. The most common drugs used for poisoning include tricyclic antidepressants (21%), benzodiazepines (15.1%), opioids (7.9%) and tramadol (7.1%).

**Conclusion:** Due to the high prevalence of cases of poisoning and its complications, it is necessary to inform about reducing the use of drugs that cause poisoning and prevent easy access to drugs without a prescription. Also, among other things, we can mention more attention to high-risk groups, providing consulting services, providing necessary training on how to distribute and store drugs, and using the system for recording drug poisoning cases by managers.

**Keywords:** poisoning, drugs, drug poisoning



## بررسی تأثیر تحریک تونیک و فازیک ناحیه تگمنتوم شکمی بر ارتباط عملکردی حین آزمون حافظه کاری در موش‌های کیندل شده

محمود رضایی (Ph.D)\*<sup>۱</sup>، امیر شجاعی (Ph.D)<sup>۱</sup>، یعقوب فتح‌الهی (Ph.D)<sup>۱</sup>، محمدرضا رئوفی (M.D, Ph.D)<sup>۱</sup>، سید جواد میرنجفی زاده (Ph.D)<sup>۱</sup>

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

محمود رضایی: ecgmri@yahoo.com

### چکیده

هدف: استفاده از تحریک الکتریکی عمقی مغز (DBS)، یک روش درمانی جدید برای کنترل تشنج است. DBS ممکن است از طریق تغییر عملکرد برخی تعدیل‌کنندگان نورونی مانند دوپامین اثرات ضد تشنجی خود را ایجاد کند. به دنبال وقوع تشنج، رهایش تونیک و فازیک دوپامین دچار اختلال می‌شود که به نوبه خود می‌تواند نواحی‌ای از مغز که توسط نورون‌های دوپامینرژیک عصب‌دهی می‌شوند را متأثر سازد. همچنین به دنبال تشنج، نوسانات مغزی مختل می‌شود و باعث تغییر در ارتباط عملکردی نواحی مختلف می‌شود. در این مطالعه اثر تحریک الکتریکی عمقی نورون‌های ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) با الگوهای تونیک و یا فازیک بر ارتباط عملکردی حین آزمون حافظه کاری بررسی شد.

مواد و روش‌ها: با جراحی استریوتاکسیک، در موش‌های سوری نر نژاد C57BL/6 (۲۲-۲۰ گرم)، الکتروود تک قطبی برای ثبت در قشر مدیال پره فرونتال (mPFC) و هیپوکمپ شکمی (vHIP) و یک الکتروود سه قطبی برای تحریک و ثبت در VTA کاشته شد. حیوانات با تزریق پنتیلن تترازول (۳۵ mg/kg/48h) به صورت داخل صفاقی کیندل شدند. در گروهی از حیوانات کیندل شده، تحریکات تونیک و یا فازیک، ۴ بار طی دو روز اعمال شد. به منظور بررسی نقش گیرنده‌های دوپامینی، هالوپریدل، به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های شبه D2، قبل از اعمال تحریکات عمقی به صورت داخل بطن مغزی (۲ μM/μl) تزریق شد. در همه گروه‌ها ارتباط عملکردی بین نواحی مختلف حین انجام تست ماز Y بررسی شد.

یافته‌ها: اختلالات ایجاد شده در ارتباط عملکردی بین نواحی مختلف در حیوانات کیندل شده با اعمال تحریکات تونیک کاهش پیدا کرد. تزریق هالوپریدل قبل از تحریکات تونیک جلوی این اثرات بهبودی بخش را گرفت. نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که تحریک تونیک حداقل بخشی از اثرات خود را از طریق فعال کردن گیرنده‌های دوپامینی شبه D2 اعمال می‌کند.

واژه‌های کلیدی: تونیک، فازیک، تگمنتوم شکمی، حافظه کاری، ارتباط عملکردی



# Investigating the effect of tonic and phasic stimulation of ventral tegmental area on functional connectivity during working memory task in kindled mice

Mahmoud Rezaei (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Amir Shojaei (Ph.D)<sup>1</sup>, Yaghoob Fathollahi (Ph.D)<sup>1</sup>, Mohammad Reza Raoufy (M.D, Ph.D)<sup>1</sup>, Javad Mirnajafi-Zadeh (Ph.D)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Mahmoud Rezaei: ecgmri@yahoo.com

**Introduction:** Deep electrical brain stimulation (DBS) is a new therapeutic method to control seizures. DBS may exert its anticonvulsant effects by altering the function of neuronal modulators such as dopamine. Following a seizure, the tonic and phasic release of dopamine is disrupted, which in turn can affect the brain regions that innervates with dopaminergic neurons. It also disrupts brain oscillations and causes changes in the functional connectivity of different regions. In this study, the effect of deep electrical brain stimulation of ventral tegmentum area (VTA) neurons with tonic or phasic patterns on functional connectivity during working memory task was investigated.

**Methods and Materials:** with stereotaxic surgery, in male C57BL/6 mice (22-20 g), a unipolar electrode for recording in the medial prefrontal cortex (mPFC) and ventral hippocampus (vHIP) and a tripolar electrode for stimulation and recording were implanted in the ventral tegmental area (VTA). Animals were kindled by intraperitoneal injection of pentylenetetrazol (PTZ) (35 mg/kg/48h). In a group of kindled animals, tonic or phasic stimuli were applied 4 times in two days. In order to investigate the role of dopamine receptors, haloperidol, as an antagonist of D2-like receptors, was injected intracerebroventricularly (2  $\mu$ M/ $\mu$ l) before tonic stimulation. In all groups, the functional connectivity between different regions during the Y-maze task assessed.

**Results:** Disturbances in the functional connectivity between different regions in kindled animals were reduced by tonic stimulation. Haloperidol injection before tonic stimulation prevented these ameliorative effects.

**Conclusion:** The results of this study suggest that tonic stimulation exerts at least part of its effects through the activation of D2-like dopamine receptors.

**Keywords:** tonic, phasic, ventral tegmental area, working memory, functional connectivity





## بررسی اثر عصاره هیدروالکلی برگ زیتون با استرس ناشی از شنای اجباری بر میزان سرمی قند، انسولین و فاکتورهای کبدی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ دیابتی شده

سحر ملزمی (Ph.D)\*<sup>۱</sup>، مهرناز کمالی (M.Sc)<sup>۱</sup>، فاطمه مهرپرور (M.Sc)<sup>۱</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

سحر ملزمی: saharmlzemi@yahoo.com

### چکیده

هدف: دیابت اختلالی است که در نتیجه کاهش ترشح و یا مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود. با توجه به نقش استرس‌های مختلف در بروز این بیماری و اثرات جانبی داروهای شیمیایی این مطالعه با هدف بررسی اثر عصاره برگ زیتون بر میزان انسولین، قند، آلبومین و آنزیم‌های ALT، AST و ALP در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دیابتی و دیابتی با استرس شنای اجباری انجام گردید.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی روی ۵۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ که به ۵ گروه، کنترل، دیابتی، دیابتی تیمار با عصاره برگ زیتون (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، دیابتی با استرس شنا در آب ۱۵ درجه سانتی‌گراد و دیابتی تیمار با استرس شنا و عصاره برگ زیتون تقسیم گردیدند، انجام گرفت. در پایان بعد از تجویز ۲۱ روزه، با خون‌گیری از حیوانات میزان انسولین، قند، آلبومین و آنزیم‌های ALT، AST و ALP اندازه‌گیری شد و داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-18 و آزمون‌های ANOVA و توکی آنالیز و معنی‌داری اختلاف داده‌ها در سطح  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که دیابت با استرس شنا باعث کاهش معنی‌دار انسولین، آلبومین به ترتیب در سطح  $P < 0.01$  و  $P < 0.05$  و افزایش معنی‌دار میزان قند، ALP، ALT و AST در سطح  $P < 0.001$  نسبت به گروه کنترل می‌گردد. در حالی که عصاره برگ زیتون باعث افزایش معنی‌دار انسولین و آلبومین به ترتیب در سطح  $P < 0.01$  و  $P < 0.05$  و کاهش معنی‌دار میزان سرمی قند، ALP، ALT و AST در سطح  $P < 0.001$  در حیوانات دیابتی و تحت استرس شنا می‌گردد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که استرس شنا و دیابت با کاهش انسولین و احتمالاً افزایش اکسیدانت‌ها و آسیب به کبد باعث افزایش گلوکز و آنزیم‌های ALP، ALT و AST و کاهش آلبومین در خون می‌شود و عصاره برگ زیتون احتمالاً از طریق افزایش آنتی‌اکسیدانت‌های بدن باعث اصلاح تغییرات فوق می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: برگ زیتون، قند، انسولین، آلبومین، ALP، ALT، AST، استرس شنا، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Effects of Olive Leaves Hydro-Alcoholic Extract by Forced Swimming Stress on Serum Levels of Glucose, Insulin and Liver Parameters in Diabetic Adult Male Rats

Sahar Molzemi (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Mehrnaz Kamali (M.Sc)<sup>1</sup>, Fateme Zahra mehrparvar (M.Sc)<sup>1</sup>  
1- Student Research Committee, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran

Sahar Molzemi: saharmolzemi@yahoo.com

**Introduction:** Diabetes is a disorder as a result of reduced secretion or insulin resistance. Due to different stresses role in this disease incidence and chemical drugs side-effects, this study aimed to investigate effects of Olive leaves on insulin, glucose, albumin, AST, ALT and ALP enzymes amount in diabetic and diabetic by forced swimming stress were performed.

**Methods and Materials:** In this experimental study 50 adult male rats divided into 5 groups: control, diabetic, diabetic treated with walnut leaves (200 mg/kg), diabetic with swimming stress in water 15°C and diabetic treated with swimming stress and Olive leaves was performed. At the end of injecting 21-day and phlebotomizing, serum levels of insulin, glucose, albumin and ALT, AST and ALP enzymes measured and data using SPSS-18 software, ANOVA and Tukey analyzed, data significant difference  $P < 0/05$  was considered.

**Results:** Results showed a significant reduce of insulin, albumin  $P < 0/01$  and  $P < 0/05$  respectively in diabetic and diabetic with swimming stress, and a significant increase in serum glucose, ALP, ALT and AST  $P < 0/001$  compared to control group, while Olive leaves extract caused a significant increase in insulin, albumin  $P < 0/01$  and  $P < 0/05$  and a significant reduce the serum levels of glucose, ALP, ALT and AST  $P < 0/001$  in diabetic and under swimming stress.

**Conclusion:** The results showed that the swimming stress and diabetes by reducing insulin and possibly increasing oxidants and damage to the liver causes an increase in glucose and ALP, ALT and AST enzymes and decreases albumin in the blood, and olive leaf extract probably corrects above changes by increasing the body's antioxidants.

**Keywords:** Olive leaves, Glucose, Insulin, Albumin, ALP, ALT, AST, Swimming stress, Rat



## کاهش بیان گیرنده NR2B در هیپوکامپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تازه متولد شده به دلیل قرار گرفتن در معرض نانوذرات دی‌اکسید سیلیکون در دوران شیردهی

سمیه فلاح نژاد<sup>۱،۲\*</sup>، قاسم سازگار<sup>۳</sup>، حلیمه فیاضی<sup>۳</sup>

۱- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی سیستم عصبی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

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

۳- گروه علوم تشریح و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سمیه فلاح نژاد: sfallahnejad@gmail.com

### چکیده

هدف: با توجه به اهمیت تأثیر نانوذرات بر روند رشد مغز، در این مطالعه اثر نانوذرات دی‌اکسید سیلیکون (SiO<sub>2</sub>-NPs) بر هیپوکامپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی شیرخوار در دوران شیردهی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ۲۴ موش بزرگ آزمایشگاهی ماده پس از زایمان به سه گروه کنترل (آب به‌عنوان حلال SiO<sub>2</sub>-NPs)، SiO<sub>2</sub>-NPs (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) و SiO<sub>2</sub>-NPs (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) تقسیم شدند. همه موش‌ها آب و SiO<sub>2</sub>-NPs را از روز ۲ تا ۲۱ به‌صورت گاوژ دریافت کردند. آزمایش‌های رفتاری در سن ۷۵ روزگی فرزندان با آزمون ماز آبی موریس و آزمون آموزش اجتناب غیرفعال انجام شد. سپس، اثرات مواجهه مادر با SiO<sub>2</sub>-NPs در طول شیردهی بر بیان NR2B در هیپوکامپ فرزندان با رنگ‌آمیزی ایمنووهیستوشیمی بررسی شد.

یافته‌ها: بر اساس یافته‌ها، زادگانی که مادرانشان SiO<sub>2</sub>-NPs دریافت کرده‌اند، کاهش بیان گیرنده NR2B در نواحی مختلف هیپوکامپ مغز (CA1، CA2/2، DG) را نسبت به گروه شاهد در روزهای ۲۲ و ۷۵ نشان دادند. با این حال، کاهش بیان گیرنده NR2B در گروه دریافت‌کننده ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز معنی‌دارتر بود. نتیجه دیگر نشان داد که زمان صرف‌شده برای یافتن سکو و طول مسیر شنا توسط حیوانات به‌طور قابل توجهی بیش‌تر بود. با این حال، زمان صرف‌شده در ربع هدف در گروه‌های دریافت‌کننده ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل توجهی کم‌تر بود. نتایج آزمون PAT نیز کاهش قابل توجهی در زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک نشان داد. در حالی که زمان سپری شده در محفظه تاریک توسط حیوانات در گروه‌های دریافت‌کننده ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به‌طور قابل توجهی بیشتر از گروه کنترل بود. نتیجه‌گیری: بنابراین مواجهه مادر با SiO<sub>2</sub>-NPs در دوران شیردهی می‌تواند با تأثیر بر بیان NR2B در هیپوکامپ، منجر به اختلال در عملکرد شناختی نوزاد شود.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات، نانوذرات دی‌اکسید سیلیکون، هیپوکامپ، NR2B، ایمنووهیستوشیمی



# Decreased expression of NR2B receptor in the hippocampus of newborn rats due to exposure to silicon dioxide nanoparticles during lactation

Somaye Fallahnezhad<sup>1,2\*</sup>, Ghasem Sazegar<sup>3</sup>, Halima Fayazi<sup>3</sup>

1- Nervous System Stem Cell Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

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

3- Department of Anatomy and Cell Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Somaye Fallahnezhad: sfallahnejad@gmail.com

**Introduction:** Considering the importance of the effect of nanoparticles on the process of brain development, in this study, the effect of silicon dioxide nanoparticles (SiO<sub>2</sub>-NPs) on the hippocampus of infant rats during lactation was evaluated.

**Methods and Materials:** 24 female rats after parturition were divided into three groups, including control (water, as a SiO<sub>2</sub>-NPs solvent), SiO<sub>2</sub>-NPs (25 mg/kg/day), and SiO<sub>2</sub>-NPs (100 mg/kg/day) groups. All female rats received water and SiO<sub>2</sub>-NPs by gavage from day 2 to day 21. Behavioral tests were performed at the age of 75 days of offspring by the Morris water maze (MWM) test and the passive avoidance training (PAT) test. Then, the effects of maternal exposure to SiO<sub>2</sub>-NPs during lactation on the expression of NR2B in the offspring hippocampus were investigated by the immunohistochemistry staining.

**Results:** According to the findings, children whose mothers received SiO<sub>2</sub>-NPs have shown a reduction of NR2B receptor expression in different areas (CA1, CA2/3, and DG) of the brain hippocampus compared to the control group on days 22 and 75; however, decreased NR2B receptor expression was more significant in the group receiving 100 mg/kg/day SiO<sub>2</sub>-NPs group. Another result showed that time spent to find the platform and swimming path length by animals were significantly higher; however, the time spent in the target quadrant was significantly lower in groups receiving 25 and 100 mg/kg/day SiO<sub>2</sub>-NPs versus the control group. Results of the PAT test also showed a significant decrease in the delay time of entry to the dark chamber; whereas, the time spent in the dark chamber by animals was significantly higher in groups receiving 25 and 100 mg/kg/day SiO<sub>2</sub>-NPs than the control group.

**Conclusion:** As a result, maternal exposure to SiO<sub>2</sub>-NPs during breastfeeding can lead to impaired cognitive function of the infant by affecting the expression of NR2B in the hippocampus.

**Keywords:** Nanoparticles, SiO<sub>2</sub>-NPs, Hippocampus, NR2B, IHC



## تهیه فرمولاسیون آهسته رهش تزریقی زیرجلدی دو ماهه آلدرونیت با پایه کریستال مایعات، مطالعات آزادسازی برون تنی

سمیه فلاح نژاد<sup>۱،۲</sup>، الهام خداوردی<sup>۳،۴</sup>، ملیحه کریمی<sup>۳،۴</sup>، حسین کمالی<sup>۳،۴</sup>

۱- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی سیستم عصبی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

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

۳- مرکز تحقیقات دارورسانی هدفمند، موسسه فناوری دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- گروه داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

حسین کمالی: sfallahnejad@gmail.com

### چکیده

هدف: آلدرونیت یک ترکیب بیس فسفونات است که با مهار تحلیل استخوان در درمان پوکی استخوان کاربرد دارد. عوارض این دارو به علت نوسانات غلظتی حاصل از رهش سریع به وجود می‌آید.

مواد و روش‌ها: ابتدا مقادیری از فسفاتیدیل کولین (PC)، گلیسرول دی‌اولئات (GDO) و سوربیتال مونو‌اولئات (SMO) به همراه اتانول با یکدیگر ترکیب شدند. این ترکیب به عنوان پایه به یک سمت سرنگ جفت شونده وارد شده و پودر آلدرونیت به سمت دیگر سرنگ اضافه شد. با ترکیب این دو، فرمولاسیون‌های به دست آمده جهت بررسی رهش دارو در طی مدت ۳۰ روز به داخل لوله‌های حاوی PBS انتقال یافت و در زمان‌های معین از آن‌ها نمونه‌گیری صورت گرفت.

یافته‌ها: درصد تجمعی آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های F3(GDO-Ethanol) و F4(SMO-Ethanol) که حاوی اتانول است نسبت به NMP بیشتر بود. میزان رهش دارو در فرمولاسیون F1 کم‌ترین و F3 بیش‌ترین میزان آزادسازی را داشته‌اند. آزادسازی فرمولاسیون F3 در طی یک ماه تقریباً به ۱۰۰ درصد رسیده بود. تخریب ژل کریستال مایع حاصل از فرمولاسیون‌های F3 و F4 که حاوی اتانول می‌باشد، درصد تخریب بیشتری نسبت به NMP داشت. فرمولاسیون‌های کریستال مایع با حلال اتانول ویسکوزیته کمتری دارد و علاوه بر آن فرمولاسیون F4 که حاوی اتانول و SMO می‌باشد، ویسکوزیته کم‌تری نسبت به بقیه فرمولاسیون‌ها دارد. در تصاویر حاصل از نور قطبیده شده فرمولاسیون‌های حاوی NMP به صورت هگزاگونال و تصاویر حاصل از فرمولاسیون‌های حاوی اتانول، مکعبی بوده و این شکل‌ها نیز نشان می‌دهند که رهش دارو از فرمولاسیون‌های حاوی اتانول بیشتر از فرمولاسیون‌های حاوی NMP می‌باشد.

نتیجه‌گیری: استفاده از اشکال دارویی پیوسته رهش آلدرونیت می‌تواند مزایای قابل توجهی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: آلدرونیت بیس فسفونات، ژل درجا تشکیل شونده، فرمولاسیون تزریقی آهسته رهش، استئوپروز، کریستال مایع



## Preparation of slow-release formulation for two-month subcutaneous injection of alendronate with base Liquid crystal in vitro release studies

Somaye Fallahnejad<sup>1,2</sup>, Elham Khodaverdi<sup>3,4</sup>, Malihe Karimi<sup>3,4</sup>, Hossein Kamali<sup>3,4\*</sup>

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

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

3- Targeted Drug Delivery Research Center, Pharmaceutical Technology Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran

Hossein Kamali: sfallahnejad@gmail.com

**Introduction:** Alendronate is a bisphosphonate compound that is used in the treatment of osteoporosis by inhibiting bone resorption. The side effects of this drug oc Alendronate Bisphosphonates, In Situ Gel, Slow Release Injectable Formulation, Osteoporosis, Liquid Crystalcur due to concentration fluctuations resulting from the rapid release.

**Methods and Materials:** First, amounts of phosphatidylcholine (PC), glycerol dioleate (GDO) and sorbitol Mono Oleate (SMO) were combined together with ethanol. This compound was added as a base to one side of the coupling syringe and alendronate powder was added to the other side of the syringe by combining these two, the obtained formulations were transferred into tubes containing PBS to check drug release within 30 days, and samples were taken from them at certain times.

**Results:** The cumulative percentage of drug release in formulations F3 and F4 which contain ethanol, has a higher percentage of release than NMP. The amount of drug release in F1 formulation is the lowest and F3 has the highest release rate. The release of F3 formulation has reached almost 100% within a month. The liquid crystal gel degradation resulting from formulations F3 and F4 containing ethanol has a higher degradation percentage than NMP formulation F3 has absorbed more water, which has a direct relationship with drug release. Formulations containing ethanol have more water than formulations contain NMP. Liquid crystal formulations with ethanol solvent have a lower viscosity, and in addition, F4 formulation containing ethanol and SMO. It has a lower viscosity than other formulations. In the images obtained from the polarized light, the formulations containing NMP were hexagonal and the images obtained from the formulations containing ethanol were cubic, and these figures also formulations containing ethanol were cubic, and these figures also show that the drug release from the formulations containing ethanol is more than the formulations containing NMP.

**Conclusion:** The use of continuous release pharmaceutical forms of alendronate can have significant benefits.

**Keywords:** Alendronate Bisphosphonates, In Situ Gel, Slow Release Injectable Formulation, Osteoporosis, Liquid Crystal



## اثرات محافظت عصبی اوراپتن به دنبال آسیب مغزی تروماتیک در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر: نقش استرس اکسیداتیو

زکيه کشاورزی<sup>۱\*</sup>، صدیقه امیراسماعیلی<sup>۲</sup>

۱- استاد گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فرآورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

۲- استادیار گروه فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران

زکيه کشاورزی: zakieh\_keshavarzi@yahoo.com

### چکیده

هدف: آسیب تروماتیک مغزی (TBI) به‌طور گسترده به‌عنوان یک عامل خطر مهم برای مرگ و ناتوانی شناخته شده است. هدف ما در این آزمایش این بود که ببینیم با اندازه‌گیری پارامترهای استرس اکسیداتیو، آیا اوراپتن (AUR) می‌تواند به موش‌ها کمک کند تا از ناتوانی ناشی از TBI بهبود یابند.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ و بیستار به‌طور تصادفی به یکی از شش گروه شام، TBI، Vehicle (DMSO)، TBI+AUR (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، TBI+AUR (۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، TBI+AUR (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. حیوانات بیهوش شدند. پس از آن، TBI منتشر توسط مدل مارمارو در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر انجام شد. سپس بافت‌های مغز برداشت شد. برخی از پارامترهای استرس اکسیداتیو و سطوح  $TNF\alpha$  مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: آسیب مغزی ناشی از TBI به‌طور قابل توجهی توسط AUR (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مهار شد، همان‌طور که با کاهش سطوح مالون دی‌آلدئید (MDA) و اکسید نیتریک (NO)، مهار استرس اکسیداتیو و کاهش سطح فاکتور نکروز تومور ( $TNF-\alpha$ ) سیتوکاین پیش‌التهابی مشهود شد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که احتمالاً AUR از طریق کاهش اِدِم مغزی، تعدیل استرس اکسیداتیو و کاهش سطح سایتوکاین‌های التهابی از عوارض TBI جلوگیری می‌کند.

واژه‌های کلیدی: TBI، استرس اکسیداتیو، اوراپتن،  $TNF-\alpha$ ، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Neuroprotective effects of auraptene following traumatic brain injury in male rats: The role of oxidative stress

Zakieh Keshavarzi<sup>1\*</sup>, Sedigheh Amiresmaili<sup>2</sup>

1- Professor of physiology (Ph.D), Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

2- Assistant professor of physiology (Ph.D), Department of Physiology, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

Zakieh Keshavarzi: zakieh\_keshavarzi@yahoo.com

**Introduction:** Traumatic Brain Injury (TBI) is widely acknowledged as a significant risk factor for death and disability. Our goal in this experiment was to see if Auraptene (AUR) could help rats recover from TBI-induced disability by measuring of oxidative stress parameters.

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats were randomly assigned to one of six groups: sham, TBI, Vehicle (DMSO), TBI+AUR (4 mg/kg), TBI+AUR (8 mg/kg), TBI+AUR (25 mg/kg). The animals were anesthetized. After that, diffuse TBI was done by Marmarou model in male rats. Then, the brain tissues were harvested. Some of oxidative stress parameters, and TNF $\alpha$  levels were evaluated.

**Results:** TBI-induced brain damage was significantly inhibited by AUR (25 mg/kg), as evidenced by decreased Malondialdehyde (MDA) and Nitric Oxide (NO) levels, oxidative stress inhibition and reduced levels of pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) in the brain.

**Conclusion:** This study showed that probably the AUR prevents complications of TBI through decreases in brain edema, modulating oxidative stress, and reductions in the levels of inflammatory cytokines.

**Keywords:** TBI, oxidative stress, auraptene, TNF- $\alpha$ , rats





## کولفوسریل پالمیتات سرمی به عنوان یک نشانگر تشخیصی بسیار حساس، خاص و دقیق شدت بیماری و مرگ در بیماران COVID-19

آسیه حسینی<sup>۱\*</sup>، علی صمدی<sup>۲</sup>، سید محمدحسین شتاب بوشهری<sup>۳</sup>، معصومه محمودی میمند<sup>۴</sup>، سید وحید شتاب بوشهری<sup>۵</sup>

۱- مرکز تحقیقات علوم دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- آزمایشگاه بالینی، بیمارستان آسیا، تهران، ایران

۳- گروه تغذیه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- گروه سم شناسی مواد غذایی، مرکز تحقیقات صنایع غذایی و فرآورده های کشاورزی، پژوهشکده استاندارد (SRI)، کرج، ایران

۵- مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران و شرکت داروسازی امرتات شیمی، تهران، ایران

آسیه حسینی: hoseini.as@iums.ac.ir

### چکیده

هدف: کولفوسریل پالمیتات جزء اصلی سورفکتانت ریوی است که از غلظت آن در مایع آمنیوتیک به عنوان یک بیومارکر تشخیصی بلوغ ریه جنین استفاده می شود. هم چنین ترکیب اصلی برخی از داروهای مورد استفاده برای درمان سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان نیز می باشد. مطالعه حاضر به منظور بررسی استفاده از کولفوسریل پالمیتات سرمی به عنوان بیومارکر تشخیصی احتمالی شدت و مرگ و میر بیماری در بیماران مبتلا به کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) انجام شد.

مواد و روش ها: در مطالعه حاضر، ۷۸ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان با RT-PCR مثبت و شدت بیماری بالا وارد مطالعه شدند. پس از نمونه گیری کولفوسریل پالمیتات سرمی، IgG ضد SARS-CoV-2، IgM ضد SARS-CoV-2، آنتی بادی های خنثی کننده ضد SARS-CoV-2، پروتئین واکنشی C (CRP)، گلوکز خون ناشتا (FBS)، لاکتات دهیدروژناز (LDH)، ترانس آمینازها (AST و ALT)، بوتیریل کولین استراز (BuChE) و عدد فلوراید اندازه گیری و با نقاط برش مربوط به خودشان و بین بیماران مرده و زنده مقایسه شد.

یافته ها: نتایج نشان داد که اگرچه مقادیر اکثر بیومارکرهای انتخاب شده از نظر آماری با نقاط برش نرمال مربوطه در همه بیماران COVID-19 متفاوت بودند، تنها مقادیر AST و کولفوسریل پالمیتات بین بیماران فوت شده و زنده مانده COVID-19 تفاوت معنی داری داشتند.

نتیجه گیری: یافته ها نشان داد که اگرچه AST سرمی یک بیومارکر تشخیصی قابل اعتماد و بسیار حساس اما نسبتاً خاص و دقیق برای پیش بینی مرگ و میر بیماران COVID-19 است، کولفوسریل پالمیتات سرمی یک بیومارکر تشخیصی قابل اعتماد، بسیار حساس، اختصاصی و دقیق شدت بیماری و مرگ و میر در بین COVID-19 است.

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، بیومارکرهای بیوشیمیایی و سرولوژیکی شدت بیماری، بیومارکرهای بیوشیمیایی و سرولوژیکی مرگ، ایمونوگلوبولین های ضد SARS-CoV-2، کولفوسریل پالمیتات، دی پالمیتول فسفاتیدیل کولین



# Serum colfosceril palmitate as a highly sensitive, specific, and accurate reliable prognostic biomarker of disease severity and death in COVID-19 patients

Asieh Hosseini (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Ali Samadi (Ph.D)<sup>2</sup>, Seyed Mohammad-Hossein Shetab-Boushehri (M.Sc)<sup>3</sup>, Masoumeh Mahmoudi-Meymand (M.Sc)<sup>4</sup>, Seyed Vahid Shetab-Boushehri (Ph.D)<sup>5</sup>

1- Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Clinical Laboratory, Asia Hospital, Tehran, Iran

3- Department of Nutrition, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Department of Food Toxicology, Research Center of Food Technology and Agricultural Products, Standard Research Institute (SRI), Karaj, Iran

5- Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences and Ameretat Shimi Pharmaceutical Co, Tehran, Iran

Asieh Hosseini: hoseini.as@iums.ac.ir

**Introduction:** Colfosceril palmitate is the main constituent of pulmonary surfactant. Its concentration in amniotic fluid is used as a diagnostic biomarker of fetal lung maturity. It is also the major constituent of some medicines used for treatment of respiratory distress syndrome in neonates. The present study was performed to investigate employment of serum colfosceril palmitate as a probable prognostic biomarker of disease severity and mortality among coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients.

**Methods and Materials:** In the present study, 78 RT-PCR (Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction) positive severely ill hospitalized COVID-19 patients were included. Serum colfosceril palmitate, anti-SARS-CoV-2 IgG, anti-SARS-CoV-2 IgM, anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibodies, C-reactive protein (CRP), fasting blood glucose (FBS), lactate dehydrogenase (LDH), transaminases (AST and ALT), butyrylcholinesterase (BuChE), and fluoride number were determined and compared with their respective cutoff points and between died and survived patients.

**Results:** The results showed that although levels of most of selected biomarkers were statistically different from respective normal cut-off points in all COVID-19 patients, only levels of AST and colfosceril palmitate were significantly different between died and survived COVID-19 patients.

**Conclusion:** The findings indicated that although serum AST is a highly sensitive but relatively specific and accurate reliable prognostic biomarker for prediction of mortality of COVID-19 patients, serum colfosceril palmitate is a highly sensitive, specific and accurate reliable prognostic biomarker of disease severity and mortality among COVID-19 patients.

**Keywords:** COVID-19, biochemical and serological biomarkers of disease severity, biochemical and serological biomarkers of death, anti-SARS-CoV-2 immunoglobulins, colfosceril palmitate, dipalmitoyl phosphatidylcholine



## بررسی اثرات نیکوتین بر تغییرپذیری ضربانات قلب در مدل القای صدمه حاد کبدی به وسیله استامینوفن در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

محدثه زاهدی نژاد<sup>۱\*</sup>، رهام مظلوم<sup>۲</sup>، امیرحسین عبدالغفاری<sup>۱</sup>، آزاده خلیلی<sup>۲</sup>، سعیده ملکی دهنوی<sup>۱</sup>، هلیا اسمعیلی دهج<sup>۱</sup>، مهدی گودرزوند<sup>۲</sup>

مرجان حسینی<sup>۲</sup>

۱- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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

محدثه زاهدی نژاد: mohadece.zahedi@gmail.com

### چکیده

هدف: استامینوفن در دوزهای بالا و سمی اثرات التهابی بر کبد دارد. در عین حال، در طی تحقیقات مختلف، اثرات ضدالتهابی مسببرهای پاراسمپاتیکی به واسطه گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین شناسایی شده است. لذا در این پژوهش به بررسی اثرات نیکوتین به عنوان ماده‌ای پرمصرف بر HRV در مدل القای صدمه حاد کبدی به وسیله استامینوفن در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی پرداخته خواهد شد.

مواد و روش‌ها: در آزمایش حاضر ۶ گروه ۶ تایی موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار شامل گروه‌های حامل، استامینوفن، نیکوتین ۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان در نظر گرفته شد. پس از بیهوشی و ثبت الکتروکاردیوگرام اولیه، نیکوتین به صورت داخل صفاقی با دوزهای ذکر شده برای هر گروه تجویز گردید. بعد از ۲۰ دقیقه الکتروکاردیوگرام دوم ثبت شد. ۳۰ دقیقه پس از تزریق نیکوتین، استامینوفن (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق گردید و در نهایت، سومین و چهارمین ثبت الکتروکاردیوگرام ۱ و ۲۴ ساعت پس از تزریق استامینوفن انجام پذیرفت. شاخص‌های خطی و غیرخطی HRV از الکتروکاردیوگرام‌های ثبت شده استخراج گردید. پس از آخرین ثبت، حیوان قربانی می‌شد و خون‌گیری از طریق قلب برای بررسی فاکتورهای التهابی توسط روش الایزا انجام می‌پذیرفت.

یافته‌ها: نیکوتین موجب بهبود شاخص‌های MRR، RMSSD و DFA در گروه‌های مورد آزمایش شد (حداقل  $P < 0.05$ )، اما تفاوت معنی‌داری در شاخص‌های SD1، SD2، SD1/SD2 و SampEn مشاهده نشد. همچنین در این پژوهش نیکوتین نتوانست مقادیر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی TNF $\alpha$  و IL-6 را در گروه‌های مورد آزمایش کاهش دهد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل به نظر می‌رسد که نیکوتین به صورت حاد در دوزهای مختلف می‌تواند اثرات دوگانه‌ای بر بهبود یا بدتر شدن فاکتورهای پیش‌برنده التهابی و یا شاخص‌های مختلف HRV ناشی از سمیت حاد کبدی در نتیجه استفاده از استامینوفن در بازه زمانی ۲۴ ساعت داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: نیکوتین، تغییرپذیری ضربان قلب، دوز بالای استامینوفن



## Investigating the effects of nicotine on heart rate variability in rat model of acetaminophen-induced liver injury

Mohadese Zahedi Nejad (Pharm.D)<sup>1\*</sup>, Roham Mazloom (Ph.D)<sup>2</sup>, Amir Hossein Abdolghaffari (Ph.D)<sup>1</sup>, Azadeh Khalili (Ph.D)<sup>2</sup>, Saeideh Maleki Dehnavi (Pharm.D)<sup>1</sup>, Helia Esmaeeli Dehaj (Pharm.D)<sup>1</sup>, Mahdi Goudarzvand (Ph.D)<sup>2</sup>, Marjan Hosseini (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

Mohadese Zahedi Nejad: mohadece.zahedi@gmail.com

**Introduction:** Acetaminophen in high doses has inflammatory effects on the liver. Moreover, various studies have identified the anti-inflammatory effects of parasympathetic pathways mediated by nicotinic acetylcholine receptors. Therefore, in the present study, the effects of nicotine, as a high-consumption substance, on heart rate variability (HRV) in rats with acute liver inflammation induced by acetaminophen were investigated.

**Methods and Materials:** In the present experiment, 6 groups of 6 male Wistar rats were used, including carrier groups, acetaminophen, nicotine 0.5, 1, 1.5 and 2 mg per kg body weight. First, the animals were anesthetized and the initial electrocardiogram was recorded. Then, nicotine was administered intraperitoneally (normal saline, 0.5, 1, 1.5, and 2 mg/kg) for each group, respectively. After 20 minutes second electrocardiogram was recorded. 30 minutes after nicotine administration, acetaminophen (500 mg/kg) was intraperitoneally administered and finally, third and fourth recordings were taken after 1 and 24 hours. Linear and nonlinear indices of HRV were extracted from the recorded electrocardiograms. After the last recording, the animals were sacrificed and the blood sample was taken from the heart for measuring the inflammatory factors by ELISA method.

**Results:** In present study, nicotine could improve MRR, RMSSD and DFA indices in a rat model of acetaminophen-induced liver injury, which this process induced by different doses (Minimum  $P < 0.05$ ). However, there was no significant difference between SD1, SD2, SD1/SD2 and SampEn indices. Furthermore, nicotine did not improve levels of proinflammatory cytokines, such as TNF $\alpha$  and IL-6.

**Conclusion:** According to the results, it seems that acute nicotine in different doses can have dual effects on the improvement or worsening of proinflammatory factors or various HRV indices caused by acetaminophen-induced acute hepatotoxicity within 24 hours.

**Keywords:** Nicotine, Heart rate variability, High dose of acetaminophen



## محور AGE/RAGE در عوارض دیابت: یک مطالعه مروری

هانیه کاظمی<sup>۱\*</sup>، حمیده اسدی نژاد<sup>۲</sup>، زکيه شيخ عليشاهي<sup>۱</sup>، اردشير نبي زاده ذوالپیرانی<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

هانیه کاظمی: haniyehkazemi71@yahoo.com

### چکیده

هدف: دیابت یک اختلال متابولیک است که با هیپرگلیسمی مشخص می‌شود و با سرعت نگران کننده‌ای در سراسر جهان در حال افزایش است. عوارض دیابت ملیتوس علت اصلی ناتوانی و مرگ‌ومیر در افراد مبتلا است. پاتوفیزیولوژی بیماری پیچیده است، اما AGEs (محصولات نهایی گلیکوزیون پیشرفته) به‌عنوان بازیگران کلیدی در پیشرفت و عوارض آن شناخته می‌شوند. هیپرگلیسمی کنترل نشده علت اصلی عوارض دیابت در نظر گرفته می‌شود، زیرا منجر به تولید AGEs می‌شود. روش جستجو: این مقاله مروری بر اساس یافته‌های جستجو در پایگاه‌های Web of Science، PubMed، و Google Scholar از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۲ تهیه شده است.

یافته‌ها: شواهدی وجود دارد که از همبستگی مستقیم بین محور AGEs/RAGE، انتقال سیگنال فعال پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) و آبشارهای NFκB و تولید ROS داخل سلولی حمایت می‌کند که منجر به تولید چندین عامل التهابی و پروفیبروتیک می‌شود، از جمله پروتئین VCAM-1، ICAM-1، PAI-1، MCP-1 و MMP-2. افزایش بیان این عوامل در سفتی شریانی، کلسیفیکاسیون عروقی و تجمع پلاک در عروق مستعد آترواسکلروز نقش دارد. محور AGEs/RAGE نیز انواع رویدادهای سیگنالینگ را راه‌اندازی می‌کند. این افکتورهای پایین‌دستی عبارتند از p38، SAPK/JNK، ERK1/2، و مسیر JAK/STAT. فعال‌سازی مداوم این مسیرها فاکتورهای رونویسی مانند NF-κB، STAT3، HIF-1α و AP-1 را فعال می‌کند که در نهایت به پاتوفیزیولوژی عوارض دیابت کمک می‌کند.

نتیجه‌گیری: درگیری RAGE توسط AGEها منجر به اختلال عملکرد سلولی پایداری می‌شود که به‌عنوان "حافظه متابولیک" شناخته می‌شود که با پاتوژنز عوارض دیابت مرتبط است. حافظه متابولیک تأثیر طولانی‌مدت AGEهای قبلی انباشته شده است که می‌تواند بیان بیش از حد RAGE را حفظ کند و منجر به فعال شدن پایدار NFκB، القای طولانی‌مدت التهاب خاص بافت، و شروع و پیشرفت استرس اکسیداتیو طولانی‌مدت شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت شیرین، محصولات نهایی گلیکوزیله پیشرفته (AGEs)، گیرنده محصولات نهایی گلیکوزیله پیشرفته (RAGE)، عوارض دیابت



# AGEs/RAGE Axis in Diabetic Complications: A Review Study

Haniyeh Kazemi<sup>1\*</sup>, Hamideh Asadinezhde<sup>2</sup>, Zakieh Shikhalishi<sup>1</sup>, Ardeshir Nabizadeh Zolpirani<sup>2</sup>

1- Ph.D Candidate of Physiology, Department of Physiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2- MSc Student of Physiology, Department of Physiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Haniyeh Kazemi: haniyehkazemi71@yahoo.com

**Introduction:** Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia and is increasing at an alarming rate worldwide. The complications of diabetes mellitus are the leading cause of morbidity and mortality in affected individuals. The pathophysiology of the disease is complex, but AGEs (advanced glycation end products) are identified as key players in its progression and complications. Uncontrolled hyperglycemia is considered to be the principal cause of diabetic complications, as it leads to the production of AGEs.

**Search Method:** This review article was prepared based on the findings of the search in Web of Science, PubMed, and Google Scholar databases from 2015 to 2022.

**Results:** There is evidence supporting a direct correlation between the AGEs/RAGE axis, activated signal transduction of mitogen-activated protein kinase (MAPK) and NFκB cascades, and intracellular ROS generation, which leads to the production of several inflammatory and profibrotic factors such as VCAM-1, ICAM-1, PAI-1, MCP-1, and MMP-2 protein. The increased expression of these factors is involved in arterial stiffness, vascular calcification, and plaque accumulation in atherosclerosis-prone vessels. The AGEs/RAGE axis also triggers a variety of signaling events. These downstream effectors include p38, SAPK/JNK, ERK1/2, and JAK/STAT pathway. The sustained activation of these pathways activates transcription factors such as NF-κB, STAT3, HIF-1α, and AP-1, which ultimately contribute to the pathophysiology of diabetes complications.

**Conclusion:** The engagement of RAGE by AGEs leads to sustained cellular dysfunction, known as "metabolic memory," which is associated with the pathogenesis of diabetes complications. Metabolic memory is a long-term influence of previously accumulated AGEs that can maintain RAGE over-expression and result in sustained activation of NFκB, prolonged induction of tissue-specific inflammation, and initiation and progression of long-term oxidative stress.

**Keywords:** diabetes mellitus, advanced glycation end products (AGEs), receptor for advanced glycation end products (RAGE), diabetic complications



## میتوفاژی: کلید باز کردن قفل درمان آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد: یک مطالعه مروری

هانیه کاظمی<sup>۱</sup>

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی، شیراز، ایران

هانیه کاظمی: haniyehkazemi71@yahoo.com

### چکیده

هدف: آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد یک تهدید قابل توجه برای بافتها در شرایط پاتولوژیک مختلف است. اتوفاژی و هموستاز میتوکندری به عنوان عامل تعیین کننده سرنوشت سلولی در این شرایط به طور پیچیده با یکدیگر تعامل دارند. در سالهای اخیر میتوفاژی، شکل جدیدی از اتوفاژی به دلیل نقش محوری آن در حفظ کنترل کیفیت میتوکندری و حفظ یکپارچگی سلولی، مورد توجه قرار گرفته است.

روش جستجو: مواد پژوهشی از ۲۰ مقاله با استفاده از پایگاههای اطلاعاتی: PubMed و Google Scholar, Science Direct استفاده از کلیدواژههای mitophagy, ischemia-reperfusion injury, autophagy, mitochondrial quality control, cellular survival استخراج شد.

یافتهها: میتوفاژی به عنوان یک مکانیسم ضروری برای حذف انتخابی میتوکندریهای آسیب دیده یا ناکارآمد عمل می کند، در نتیجه از انتشار گونه های اکسیژن فعال مضر جلوگیری می کند و آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو را کاهش می دهد. این فرآیند شامل یک سری رویدادهای مولکولی پیچیده است که توسط تنظیم کننده های کلیدی مانند کیناز ۱ (PINK1) و پارکینن القاء شده با PTEN تنظیم شده اند و به طور هماهنگ برای نشان گذاری میتوکندری های آسیب دیده برای تخریب عمل می کنند. علاوه بر این، ما تأثیر چندوجهی میتوفاژی را بر بقای سلولی پس از آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد بررسی می کنیم. در حالی که میتوفاژی بیش از حد می تواند منجر به حذف بیش از حد میتوکندری های عملکردی و متعاقب آن کاهش انرژی شود، میتوفاژی ناکافی یا مختل می تواند منجر به تجمع میتوکندری های آسیب دیده و تشدید استرس اکسیداتیو شود. ایجاد تعادل ظریف بین این افراطها برای سازگاری و بازیابی سلولی حیاتی است.

نتیجه گیری: درک رابطه پیچیده بین میتوفاژی و آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد، نویدبخش توسعه استراتژی های درمانی هدف مند با هدف افزایش انعطاف پذیری بافت است. با رمزگشایی مکانیسم های مولکولی زیربنای این تعامل بین کنترل کیفیت میتوکندری و فرآیندهای اتوفاژیک، می توانیم برای مداخلات جدیدی که بقای سلولی را ارتقا می دهند و پیامدهای مخرب آسیب های ایسکمیک را کاهش می دهند، راهی پیدا کنیم.

واژه های کلیدی: میتوفاژی، آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد، اتوفاژی، کنترل کیفیت میتوکندری، بقای سلولی



# Mitophagy: The Key to Unlocking Ischemia-Reperfusion Injury Therapy: A Review Study

Haniyeh Kazemi<sup>1\*</sup>

1- Ph.D Candidate of Physiology, Department of Physiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Haniyeh Kazemi: haniyehkazemi71@yahoo.com

**Introduction:** Ischemia-reperfusion injury is a significant threat to tissues in various pathological conditions. The intricate interplay between mitochondrial homeostasis and autophagy has emerged as a crucial determinant of cellular fate during ischemia-reperfusion. In recent years, a novel form of autophagy known as mitophagy has garnered attention for its pivotal role in maintaining mitochondrial quality control and preserving cellular integrity.

**Search Method:** Research materials were extracted from 20 articles using the following databases: Science Direct, Google Scholar, and PubMed by using the keywords: mitophagy, ischemia-reperfusion injury, autophagy, mitochondrial quality control, and cellular survival.

**Results:** Mitophagy serves as an essential mechanism for selectively removing damaged or dysfunctional mitochondria, thereby preventing the release of harmful reactive oxygen species and mitigating oxidative stress-induced damage. The process involves a series of intricate molecular events orchestrated by key regulators such as PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) and Parkin, which act in concert to tag impaired mitochondria for degradation. Furthermore, we explore the multifaceted impact of mitophagy on cellular survival following ischemia-reperfusion injury. While excessive mitophagy can lead to excessive removal of functional mitochondria and subsequent energy depletion, inadequate or impaired mitophagy can result in the accumulation of damaged mitochondria and exacerbate oxidative stress. Striking a delicate balance between these extremes is critical for cellular adaptation and recovery.

**Conclusion:** Understanding the complex relationship between mitophagy and ischemia-reperfusion injury holds great promise for developing targeted therapeutic strategies aimed at enhancing tissue resilience. By deciphering the molecular mechanisms underlying this interaction between mitochondrial quality control and autophagic processes, we can pave the way towards novel interventions that promote cellular survival and mitigate the devastating consequences of ischemic insults.

**Keywords:** Mitophagy, Ischemia-reperfusion injury, Autophagy, Mitochondrial quality control, Cellular survival





## آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین در پاتوفیزیولوژی و درمان اختلالات خواب و صرع

محمد شیبانی<sup>۱،۲</sup>، مریم شایان<sup>۳</sup>، مینا خلیل زاده<sup>۳</sup>، مهدی قاسمی<sup>۴\*</sup>، احمدرضا دهپور<sup>۱،۳</sup>

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

۲- مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات پزشکی تجربی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- گروه نورولوژی، دانشگاه ماساچوست، ورچستر، آمریکا

محمد شیبانی: mohammad.sheibani89@gmail.com

### چکیده

هدف: ارتباطات در هم تنیده خواب و تشنج تا قرن نوزدهم آشکار نشد. ولی بعدها ثابت شد که اختلالات خواب با صرع مرتبط است. در همین حال، orexin یک اثر دوطرفه بر خواب و صرع دارد. اورکسین و گیرنده‌های هم‌زاد آن، گیرنده اورکسین نوع ۱ (OX1R) و نوع ۲ (OX2R)، اثرات خود را با فعال کردن مسیرهای سیگنال دهی پایین دست مختلف تنظیم می‌کنند. اگرچه اورکسین مدت کوتاهی پس از کشف آن به‌عنوان یک هدف درمانی در بی‌خوابی در نظر گرفته شد، اما سودمندی بالقوه آن برای اختلالات روان‌پزشکی و تشنج‌های صرعی در مطالعات پیش‌بالینی پیشنهاد شده است. آنتاگونیست‌های OXR دوگانه (DORAs) مانند almorexant و suvorexant به‌عنوان داروهای جدید برای درمان بی‌خوابی تجویز می‌شوند. بنابراین، این بررسی به این موضوع می‌پردازد که آیا اختلال عملکرد اورکسین در تشنج و اختلالات خواب (به‌ویژه ناکولپسی) و رابطه متقابل آن‌ها نقش دارد یا خیر. روش جستجو: جستجوی سیستماتیک در Embase، MEDLINE، Scopus، Web of Science Core Collection و Google Scholar برای مراجع مرتبط انجام شد. کلمات کلیدی، از جمله «اورکسین»، «خواب»، «تشنج»، «اختلالات خواب»، «گیرنده‌های اورکسین»، «آنتاگونیست گیرنده اورکسین»، «مدل موش بزرگ آزمایشگاهی»، «مدل حیوانی»، «مدل in vivo»، «مدل in vitro» در قسمت «عنوان/چکیده» در این پایگاه‌ها جستجو شدند و مقالات مرتبط انتخاب شدند. یافته‌ها: با توجه به همبستگی تأیید شده بین فعال شدن اورکسین، بی‌خوابی و افزایش خطر تشنج، DORAs می‌تواند یک انتخاب جدید برای درمان تشنج، به‌ویژه در بیماران مبتلا به بی‌خوابی باشد. بنابراین، در حال حاضر تشخیص بین اثرات خواب‌آوری DORAها و فعالیت ضد تشنج آن‌ها دشوار است. نتیجه‌گیری: هدف قرار دادن سیگنالینگ نورون‌های اورکسینریژیک ممکن است به‌عنوان یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان اختلالات خواب و صرع عمل کند.

واژه‌های کلیدی: اورکسین، خواب، تشنج، آنتاگونیست گیرنده اورکسین



# Orexin receptor antagonists in the pathophysiology and treatment of sleep disorders and epilepsy

Mohammad Sheibani (M.D, Ph.D)<sup>1,2\*</sup>, Maryam Shayan (M.D)<sup>3</sup>, Mina Khalilzadeh (M.Sc)<sup>3</sup>, Mehdi Ghasemi (M.D)<sup>4\*</sup>, Ahmad Reza Dehpour (Pharm.D, Ph.D)<sup>1,3\*</sup>

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

2- Razi Drug Research Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Experimental Medicine Research Centre, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Department of Neurology, University of Massachusetts Chan Medical School, Worcester, MA 01655, USA

Mohammad Sheibani: mohammad.sheibani89@gmail.com

**Introduction:** The correlation between sleep and epilepsy has been argued over the past decades. Although the similarities and contrasts between sleep and epilepsy had been considered, their intertwined nature was not revealed until the nineteenth century. It is documented that sleep disorders are associated with epilepsy. The origin, suppression, and spread of seizures are affected by sleep. Meanwhile, orexin, a wake-promoting neuropeptide, provides a bidirectional effect on both sleep and epilepsy. Orexin and its cognate receptors, orexin receptor type 1 (OX1R) and type 2 (OX2R), orchestrate their effects by activating various downstream signaling pathways. Although orexin was considered a therapeutic target in insomnia shortly after its discovery, its potential usefulness for psychiatric disorders and epileptic seizures has been suggested in the pre-clinical studies. Dual OXR antagonists (DORAs) such as almorexant and suvorexant are administered as new drugs for treating insomnia. Therefore, this review discusses whether orexin dysfunction plays a role in seizure and sleep disorders (especially narcolepsy) and their reciprocal relationship.

**Search Method:** Systematic search was performed in Embase, MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, and Google Scholar for relevant references. Different combinations of keywords, including “Orexin”, “Sleep”, “Seizure”, “sleep disorders”, “Insomnia”, “Orexin receptors”, “Narcolepsy”, “Orexin receptor antagonist”, “Orexineric neurons”, “Rat model”, “Animal model”, “in vivo model”, “in vitro model” were searched in the “title/abstract” field in these databases. Related articles were selected.

**Results:** According to the confirmed correlation between orexin activation, insomnia, and elevation in the risk of seizure, DORAs can be a novel choice for treating seizures, especially in patients with insomnia. Therefore, it is currently difficult to distinguish between the hypnotic effects of DORAs and their anti-seizure activity.

**Conclusion:** Targeting orexinergic signaling may serve as a promising approach for treatment of both sleep disorders and epilepsy.

**Keywords:** Orexin, Orexin receptor antagonist, Sleep disorders, Seizure, Epilepsy



## لیتیوم و اختلال نعوظ: بررسی اجمالی

محمد شیبانی<sup>۱،۲</sup>، مهدی قاسمی<sup>۳</sup>، احمدرضا دهپور<sup>۱،۴</sup>\*

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

۲- مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- گروه نورولوژی، دانشگاه ماساچوست، ورچستر، امریکا

۴- مرکز تحقیقات پزشکی تجربی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

محمد شیبانی: mohammad.sheibani89@gmail.com

### چکیده

هدف: اهمیت بیولوژیکی لیتیوم در مدیریت بیماری‌های روان‌پزشکی از جمله اختلالات خلقی و روان‌پریشی است. در سال‌های اخیر، مکانیسم‌های مولکولی متعددی مربوط به خواص درمانی لیتیوم شناخته شده است. با این حال، هیچ مکانیسم قطعی برای اثرات درمانی آن یافت نشده است. علی‌رغم اثرات مفید آن در اختلالات خلقی، لیتیوم ممکن است طیف گسترده‌ای از عوارض جانبی را نیز اعمال کند که شامل اختلالات عصبی، قلبی، کلیوی، ایمنی، متابولیک و غدد درون‌ریز می‌شود. حدود یک سوم از بیماران دوقطبی یا اسکیزوافکتیو دریافت‌کننده لیتیوم اختلال عملکرد جنسی را گزارش می‌دهند. با این حال، مکانیسم‌های دقیق چنین اثرات نامطلوب لیتیوم به‌طور کامل شناخته نشده است. در این بررسی، ما اپیدمیولوژی اختلال عملکرد جنسی و نعوظ مربوط به مصرف لیتیوم، مکانیسم‌های مرکزی و محیطی احتمالی زیربنای این اثرات و رویکردهای درمانی برای غلبه بر این اثرات نامطلوب لیتیوم را مورد بحث قرار خواهیم داد.

روش جستجو: جستجوی سیستماتیک در Embase، MEDLINE، Scopus، Web of Science Core Collection و Google Scholar برای مراجع مرتبط انجام شد. کلمات کلیدی، از جمله «لیتیوم»، «اختلالات خلقی»، «اختلالات عصبی»، «نیتریک اکساید»، «اختلال نعوظ»، «مطالعات انسانی»، «مدل موش بزرگ آزمایشگاهی»، «مدل حیوانی»، «مدل in vivo»، «اختلالات جنسی» در قسمت «عنوان/چکیده» در این پایگاه‌ها جستجو شدند و مقالات مرتبط انتخاب شدند.

یافته‌ها: بر اساس بررسی ما، تعداد قابل توجهی از بیمارانی که لیتیوم را به‌صورت تک‌درمانی یا همراه با سایر داروها، به‌ویژه بنزودیازپین‌ها دریافت می‌کنند، ممکن است علائم مختلفی از اختلال عملکرد جنسی و نعوظ را تجربه کنند. با این حال، هر دو مکانیسم مرکزی و محیطی ممکن است در این زمینه نقش داشته باشند. لیتیوم ممکن است بر عملکرد نواحی مغز درگیر در عملکرد جنسی مانند هیپوتالاموس و بافت آلت تناسلی به‌طور مستقیم تأثیر بگذارد.

نتیجه‌گیری: شناخت مسیرهای پاتولوژیک که در این عوارض جانبی لیتیوم دخیل هستند می‌تواند راه‌های جدیدی برای درمان در این زمینه باز کند.

واژه‌های کلیدی: لیتیوم، اختلالات خلقی، نیتریک اکساید، اختلالات جنسی



## Lithium and Erectile Dysfunction: An Overview

Mohammad Sheibani (M.D, Ph.D)<sup>1,2\*</sup>, Mehdi Ghasemi (M.D)<sup>3\*</sup>, Ahmad Reza Dehpour (Pharm.D, Ph.D)<sup>1,4\*</sup>

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

2- Razi Drug Research Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Neurology, University of Massachusetts Chan Medical School, Worcester, MA 01655, USA

4- Experimental Medicine Research Centre, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mohammad Sheibani: mohammad.sheibani89@gmail.com

**Introduction:** Lithium (monovalent cation) biological importance is based on the therapeutic properties of its salts in the management of psychiatric diseases, including mood and psychotic disorders. In recent years, multiple molecular mechanisms related to the therapeutic properties of lithium have been recognized; however, no definitive mechanism for its therapeutic effects has been established. Despite its beneficial effects in mood disorders, lithium may also exert a wide variety of adverse effects which include nervous, cardiac, renal, immune, metabolic, and endocrine abnormalities. About one-third of bipolar or schizoaffective patients receiving lithium report sexual dysfunction. However, the exact mechanisms underlying such adverse effects of lithium have not been completely understood. In this review, we will discuss the epidemiology of sexual and erectile dysfunction related to lithium intake, possible both central and peripheral mechanisms underlying such effects of lithium, and therapeutic approaches to potentially overcome these adverse effects of lithium.

**Search Method:** Systematic search was performed in Embase, MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, and Google Scholar for relevant references. Different combinations of keywords, including “Lithium”, “Bipolar disorders”, “Erectile dysfunction”, “Glutamate receptors”, “Nitric oxide”, “Human study”, “Psychiatric disorders”, “Rat model”, “Animal model”, “in vivo model”, “in vitro model” were searched in the “title/abstract” field in these databases. Related articles were selected.

**Results:** Based on our literature review, a considerable number of patients receiving lithium as monotherapy or combined with other medications, especially benzodiazepines, may experience various symptoms of sexual and erectile dysfunction. However, both central and peripheral mechanisms may play a role. Lithium may affect the function of brain regions involved in sexual function, such as the hypothalamus and penile tissue directly.

**Conclusion:** Understanding the pathologic pathways that are involved in such side effects of lithium can open new avenues for therapeutics in this regard.

**Keywords:** lithium, sexual dysfunction, erectile dysfunction, corpus cavernosum, nitric oxide



## بررسی تأثیر مصرف پروپیونات بر نارسایی قلبی القاء شده با ایزوپرنالین، در موش بزرگ آزمایشگاهی نر

کامران رخشان<sup>۱،۲</sup>، علیرضا ایمانی<sup>۲</sup>، مهدیه فقیهی<sup>۲</sup>، کیا سلیمی<sup>۳</sup>

۱- مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، تهران، ایران

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

کامران رخشان: krakhshan@sina.tums.ac.ir

### چکیده

هدف: نارسایی قلبی نتیجه درازمدت یک حمله حاد قلبی است که باعث ناتوانی فرد در زندگی می‌شود. مصرف مکمل‌های خاص همواره به‌عنوان استراتژی درمانی امیدآفرین در این بیماری مطرح بوده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات محافظت قلبی مصرف پروپیونات (به‌عنوان اسید چرب زنجیره کوتاه) در برابر نارسایی قلبی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر انجام شد. مواد و روش‌ها: ۴۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی در سه گروه کنترل (con)، نارسایی قلبی (HF)، نارسایی به اضافه مصرف پروپیونات (HF+P) تقسیم شدند. القای نارسایی قلبی با ۴ تزریق ایزوپرنالین (۱۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز، ip) انجام شد. پروپیونات به‌صورت خوراکی (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌مدت شش هفته تجویز شد. نشان‌گر استرس اکسیداتیو (MDA)، ارزیابی هیستوپاتولوژیک بافت قلبی (رنگ‌آمیزی H&E)، نسبت وزن قلب به وزن بدن (HW/BW) و فیبروز قلبی (رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم) مورد ارزیابی قرار گرفتند. یافته‌ها: میزان MDA، HW/BW و فیبروز قلبی در تمام گروه‌های HF نارسایی قلبی، نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش نشان داد ( $P < 0.05$ ). این پارامترها در HF+P در مقایسه با گروه HF به‌طور معنی‌داری کاهش یافتند. نتیجه‌گیری: مصرف پروپیونات با کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش رسوب کلاژنی در بافت قلبی، باعث بروز اثرات محافظت قلبی می‌شود که می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی درمانی احتمالی برای کاهش آسیب نارسایی قلبی معرفی شود.

واژه‌های کلیدی: نارسایی قلبی، پروپیونات، فیبروز قلبی



## Investigating the effect of propionate consumption on isoprenaline-induced heart failure in male rat

Kamran Rakhshan (Ph.D)<sup>1,2</sup>, Alireza Imani (Ph.D)<sup>2</sup>, Mahdiah Faghihi (Ph.D)<sup>2</sup>, Kia Salimi (Ph.D)<sup>3</sup>

1- Electrophysiology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

3- Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport and Exercise Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

Kamran Rakhshan: krakhshan@sina.tums.ac.ir

**Introduction:** Heart failure is the long-term result of an acute heart attack that makes a person unable to live. Sports exercises and the consumption of special supplements have always been promising treatment strategies for this disease. The present study was conducted with the aim of investigating the cardioprotective effects of propionate (as short-chain fatty acid) consumption against heart failure in male rats.

**Methods and Materials:** Forty male Wistar rats were randomly assigned into 3 groups: control (Con,); heart failure (HF); and heart failure with propionate consumption (HF+P). Induction of heart failure was done by 4 injections of isoprenaline (130 mg/kg/d, ip). Propionate was administered orally (25mg/kg) for 6 weeks. Oxidative stress markers (MDA), histopathological evaluation, heart weight to body weight ratio (HW/BW) and cardiac fibrosis (masson tri chrome staining) were evaluated.

**Results:** The amount of MDA, HW/BW and cardiac fibrosis increased significantly in all HF groups compared con group ( $p < 0.05$ ). However, these parameters were decreased significantly at HF+P in comparison of the HF group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Propionate consumption by reducing oxidative stress and reducing collagen deposition in the cardiac tissue causes cardiac protection effects, which can be introduced as a possible treatment strategy to reduce the damage of heart failure.

**Keywords:** Heart failure, propionate, cardiac fibrosis



## بررسی اثر محافظتی اکسی‌توسین در اختلال طیف اوتیسم در مدل لارو ماهی زبرا (*Danio rerio*): مطالعه‌ی مولکولی و رفتاری

شکوفه حسنی<sup>۱\*</sup>، هومن رحمتی هولاسو<sup>۲</sup>، آرمن سالک مقصودی<sup>۳</sup>، مهدی غلامی<sup>۳</sup>، امیر شادبورستان<sup>۴</sup>، فائزه وحشیته<sup>۵</sup>

۱- مرکز تحقیقات علوم داروئی، پژوهشکده علوم داروئی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه بهداشت و بیماری‌های آبزیان، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۳- گروه سم‌شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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

۵- مرکز تحقیقات آسیب‌شناسی سرطان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

شکوفه حسنی: shokoufehasani@gmail.com

### چکیده

هدف: اوتیسم به‌عنوان یک اختلال عصبی-رشدی و شناختی پیچیده شناخته می‌شود که با اختلال در تعاملات اجتماعی، بیش‌فعالی، اضطراب، اختلالات ارتباطی و علائق محدود شونده و یکنواختی همراه است. ماهی زبرا (*Danio rerio*) یک مهره‌دار با رفتار تعاملی اجتماعی است که به‌عنوان یک مدل تحقیقاتی زیست‌پزشکی برای درک مکانیسم‌های رفتار اجتماعی استفاده می‌شود.

مواد و روش‌ها: پس از تخم‌ریزی اولیه، این تخم‌ها طی مکانیسم استاندارد به‌مدت ۴۸ ساعت در معرض سدیم والپروات قرار گرفتند و پس از آن تخم‌ها به هشت گروه تقسیم شدند. گروه‌های مثبت و شاهد و شش گروه تیمار شده با غلظت‌های اکسی‌توسین ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار در مدت زمان‌های ۲۴ و ۴۸ ساعت، گروه‌بندی این طرح تحقیقاتی را تشکیل می‌دادند. از نظر زمانی، درمان ۶ تا ۷ روز پس از لقاح انجام شد، که همراه با لیبل‌دار کردن اکسی‌توسین توسط فلورسئین-۵-ایزوتیوسیانات (FITC) بود و تصویربرداری با میکروسکوپ کانفوکال انجام شد. سپس سطوح بیان ژن‌های مورد نظر این مطالعه با تکنیک qPCR مورد بررسی قرار گرفت و مطالعات رفتاری که شامل تست‌های ترجیح زمینه روشن و تاریک، Shoaling، تست آینه و ترجیح اجتماعی به‌ترتیب در روز دهم، یازدهم، دوازدهم و سیزدهم پس از لقاح انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان‌دهنده‌ی بیشترین اثربخشی اکسی‌توسین با غلظت ۵۰ میکرومولار و زمان ۴۸ ساعت بود. در این دوز پارامترهای به‌دست آمده شامل افزایش بیان ژن‌های shank3a، shank3b و گیرنده اکسی‌توسین کاملاً معنی‌دار بود. نتایج تست ترجیح زمینه تیره و روشن با اکسی‌توسین در غلظت ۵۰ میکرومولار به‌طور قابل توجهی افزایش تعداد گذر را در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سدیم والپروات نمایش داد. تعداد دفعات و زمان تماس بین لاروها در گروه‌های تیمار شده با اکسی‌توسین افزایش یافت. کاهش فاصله بین گروه‌های لاروها و افزایش معنی‌دار مدت‌زمان سپری شده در فاصله‌ی یک سانتی‌متری آینه، قابل مشاهده بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که افزایش سطح بیان ژن گیرنده‌های shank3a، shank3b و اکسی‌توسین باعث بهبود رفتار اوتیسم می‌گردد. بر اساس این مطالعه تأثیر تجویز اکسی‌توسین در مرحله‌ی لاروی برای بهبود بخشیدن اختلالات طیف اوتیسم قابل توجه بود.

واژه‌های کلیدی: اختلال طیف اوتیسم، ماهی زبرا، اکسی‌توسین، رفتار اجتماعی



# Investigation of Protective Effect of Oxytocin on Autism Spectrum Disorder Model of Zebrafish Larvae: A Behavioral and Molecular Assessment

Shokoufeh Hassani<sup>1\*</sup>, Hooman Rahmati-Holasoo<sup>2</sup>, Armin Salek Maghsoudi<sup>3</sup>, Mahdi Gholami<sup>3</sup>, Amir Shadboorestan<sup>4</sup>, Faezeh Vakhshiteh<sup>5</sup>

1- Toxicology and Diseases Group (TDG), Pharmaceutical Sciences Research Center (PSRC), The Institute of Pharmaceutical Sciences (TIPS), Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Tehran, Iran

2- Department of Aquatic Animal Health, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

3- Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Tehran, Iran

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

5- Oncopathology Research Center, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran

Shokoufeh Hassani: shokoufehasani@gmail.com

**Introduction:** Autism is a complicated neurodevelopmental disorder characterized by social interaction deficiencies, hyperactivity, anxiety, communication disorders, and a limited range of interests. The zebrafish (*Danio rerio*) is a social vertebrate used as a biomedical research model to understand social behavior mechanisms.

**Methods and Materials:** After spawning, the eggs were exposed to sodium valproate for 48 hr, after which the eggs were divided into eight groups. Except for the positive and control groups, there were six treatment groups based on oxytocin concentration (25, 50, and 100  $\mu\text{M}$ ) and time point (24 and 48 hr). Treatment was performed on days 6 and 7, examined by labeling oxytocin with fluorescein5-isothiocyanate (FITC) and imaging with confocal microscopy and the expression levels of potential genes associated with the qPCR technique. Behavioral studies, including light-dark background preference test, shoaling behavior, mirror test, and social preference, were performed on 10, 11, 12, and 13 days post fertilization (dpf), respectively.

**Results:** The results showed that the most significant effect of oxytocin was at the concentration of 50  $\mu\text{M}$  and the time point of 48 hr. Increased expression of shank3a, shank3b, and oxytocin receptor genes was also significant at this oxytocin concentration. Light-dark background preference results showed that oxytocin in the concentration of 50  $\mu\text{M}$  significantly increased the number of crosses between dark and light areas compared with valproic acid (positive group). Also, oxytocin showed an increase in the frequency and time of contact between the two larvae. We showed a decrease in the distance in the larval group and an increase in time spent at a distance of one centimeter from the mirror.

**Conclusion:** Our findings showed that the increased gene expression of shank3a, shank3b, and oxytocin receptors improved autistic behavior. Based on this study some indications showed that oxytocin administration in the larval stage could significantly improve the autism-like spectrum.

**Keywords:** Zebrafish, Autism Spectrum Disorder, shank3, Oxytocin receptor, Social behavior





## بهبود رفتارهای اضطرابی در فرزندان موش بزرگ آزمایشگاهی و افزایش مراقبت مادرانه از طریق تجویز ملاتونین به مادران قرار گرفته در معرض استرس دوره بارداری

فرزانه باقری (دکتری تخصصی)<sup>۱\*</sup>، ایران گودرزی (دانشیار)<sup>۱</sup>

۱- دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

فرزانه باقری: farzane.b69@gmail.com

### چکیده

هدف: اضطراب و افسردگی اغلب به طور همزمان یا متوالی در دوران کودکی و نوجوانی در ارتباط با استرس دوران بارداری رخ می‌دهد. دوران بارداری ممکن است کیفیت مراقبت مادر را کاهش دهد و کودکان را در معرض اختلالات خلقی در زندگی بعدی قرار دهد. در این مطالعه ما از ملاتونین، یک آنتی‌اکسیدان قوی برای بهبود رفتارهای اضطرابی ناشی از کمبود مراقبت مادر در فرزندان نر موش استفاده کردیم.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق از موش نژاد ویستار استفاده شد. مادران باردار به چهار گروه: کنترل: تزریق صفاقی سالین از روز اول تا هفتم پس از زایمان، استرس: تحت استرس مقیدکننده از روز ۱۱ بارداری تا زمان زایمان قرار گرفتند. گروه استرس+ملاتونین: علاوه بر استرس دوره بارداری، در روز اول پس از زایمان ملاتونین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به صورت تزریق صفاقی تا روز هفتم دریافت کردند. گروه ملاتونین: تنها تزریق صفاقی ملاتونین را دریافت کرده‌اند. سنجش رفتار مادرانه از روز نخست تا پنجم پس از زایمان انجام شد. مطالعات رفتاری در فرزندان در روز ۳۰ پس از تولد انجام شد.

یافته‌ها: کیفیت و کمیت رفتار مادرانه در گروه استرس نسبت به کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد و سطح کورتیکوسترون مادران تحت استرس نیز افزایش معنی‌داری نسبت به کنترل نشان داد. تجویز ملاتونین سبب بهبود رفتار مادرانه و کاهش کورتیکوسترون مادران تحت استرس شد. عملکرد فرزندان در تست‌های اضطراب نیز نشان‌دهنده کاهش رفتارهای اضطرابی در گروه استرس+ملاتونین بود.

نتیجه‌گیری: ملاتونین با کاهش کورتیکوسترون و عملکرد حفاظت نورونی می‌تواند در درمان بیماری‌های اضطرابی مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: استرس ابتدای زندگی، رفتارهای اضطرابی، رفتار مادرانه، ملاتونین، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Maternal melatonin administration in stressed dams ameliorated risk-taking behaviors in rat pups through improvement of maternal care

Farzaneh Bagheri (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Iran Goudarzi (Associate professor)<sup>1</sup>

*1- School of Biology, Damghan University, Damghan, Iran*

Farzaneh Bagheri: farzane.b69@gmail.com

**Introduction:** Anxiety and depression frequently occur concurrently or sequentially in childhood and adolescence in association with prenatal stress. Prenatal may reduce the quality of maternal care and subject children to mood disorders in later life. In this study, we used melatonin, a powerful antioxidant to ameliorate risk-taking behavior induced by pure maternal care in rat pups.

**Methods and Materials:** Wistar rat dams were exposed to restraint stress from gestational day (GD) 11 until delivery. Dams received melatonin (10mg/kg) from postnatal day (PD) 0-7 by IP injection. Pregnant rats were divided into 4 groups: control, stress, stress+melatonin, and melatonin. Maternal behavior and corticosterone levels were observed in mothers. In the offspring, behavioral tasks including elevated plus maze and open-field tests were assessed.

**Results:** Quantity and quality of maternal care significantly decreased and plasma corticosterone levels increased in stressed mothers. Melatonin treatment improved the dam's nursing behavior and reduced its plasma corticosterone level. The offspring's performance in two tasks showed an increase in risk-taking behavior in the stress group and melatonin ameliorated the stress effects and decreased their anxiety behavior.

**Conclusion:** We conclude that restraint prenatal stress impairs stress response and quality of maternal care, whereas melatonin potentially participates in the normalization of stress reaction and anxiolysis.

**Keywords:** early-life stress, risk-taking behavior, maternal behavior, melatonin, rat



## بررسی آثار عصاره میوه گیاه *Sophora pachycarpa* بر سمیت خونی و بافتی کربن تراکلراید در رت‌ها

زهرا کیانی<sup>۱\*</sup>، حامد آرامجو<sup>۱</sup>، پوریا محمدپرست طبس<sup>۱</sup>، مرضیه مخدومی<sup>۱</sup>  
۱- گروه داروشناسی سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

زهرا کیانی: kiani.za@gmail.com

### چکیده

هدف: با توجه به وجود ترکیبات مؤثره از جمله فلاونوئیدهای پرنیله و اثرات آنتی‌اکسیدانی گزارش شده گیاه تلخ بیان *Sophora pachycarpa* (S.pachycarpa)، هدف از این مطالعه بررسی آثار مختلف میوه این گیاه، بر آثار سمی کربن تراکلراید بر ارگان‌ها، خون و فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی رت‌ها بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۴۰ رت نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم به صورت تصادفی در ۵ گروه قرار گرفت: گروه اول و دوم به مدت ۲۱ روز حامل بدون دارو دریافت می‌کردند، در گروه سوم و چهارم به ترتیب دوز ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آبی-اتانولی میوه گیاه *S.pachycarpa* به مدت ۲۱ روز گاوآژ شد و گروه ۵ همین مدت، سیلی‌مارین با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت خوراکی دریافت کرد. گروه ۲ تا ۵ در روز ۲۱ مطالعه، تک دوز تراکلراید با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

یافته‌ها: کربن تراکلراید مارکرهای کبدی و کلیوی شامل کراتینین، اوره، BUN، اوریک اسید، آلکالین فسفاتاز، آسپارات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز را افزایش داد. سطح مالون دی‌آلدهید (MDA) افزایش و برعکس میزان FRAP، CAT، SOD، GSH در بافت کبد، بیضه و کلیه افزایش یافت. در گروه‌های تحت درمان با عصاره گیاه به صورت وابسته به دوز این تغییرات بهبود یافت. در بافت‌های مورد بررسی با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نکرز بافتی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه اثرات مفید عصاره میوه گیاه تلخ بیان در سمیت حاد ناشی از کربن تراکلراید تأیید شد. گیاه توانست باعث بهبود سمیت کبدی، کلیوی و بیضه شود.

واژه‌های کلیدی: تلخ بیان، کربن تراکلراید، رت



# Investigating the effects of *Sophora pachycarpa* seed extract on carbon tetrachloride-induced hematologic and histologic toxicity in rats

Zahra Kiani<sup>1\*</sup>, Hame Aramjoo<sup>1</sup>, Pouria Mohammadparast-Tabas<sup>1</sup>, Marzieh Makhdoui<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Department of Toxicology and Pharmacology, School of Pharmacy, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Zahra Kiani: kiani.za@gmail.com

**Introduction:** Due to the active ingredient prenylated flavonoids and previously shown antioxidant effects of *Sophora pachycarpa* (*S. pachycarpa*) seed extract, the aim of this study was to investigate the different effects of the fruit of this plant on the toxic effects of carbon tetrachloride on the organs, blood, and antioxidant factors of rats.

**Methods and Materials:** Forty male Wistar rats weighing 200–250 g were randomly divided into 5 groups: group I was used as control, group II received carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) (IP, 1 mL/kg) on day 21, group III and IV received *S. pachycarpa* seed extract at doses of 150 mg/kg and 300 mg/kg, respectively for 21 days by oral gavage and CCl<sub>4</sub> on day 21, group V received silymarin (300 mg/kg) for 21 days by oral gavage and CCl<sub>4</sub> on day 21.

**Results:** CCl<sub>4</sub> increased the serum renal and hepatic markers including creatinine, urea, blood urea nitrogen (BUN), uric acid, alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT). Also, it significantly increased MDA levels and decreased CAT, FRAP, GSH, and SOD in the liver, testes, and kidney tissues. The use of *S. pachycarpa* seed extract prevented histopathological changes in a dose-dependent manner. These changes and hematological and histopathological alterations were significantly ameliorated by *S. pachycarpa* seed extract.

**Conclusion:** In conclusion, the data obtained in our study confirm the protective effect of *S. pachycarpa* against acute exposure to CCl<sub>4</sub>-induced organ toxicity in rats, which is evidenced by improvement in hepatotoxicity, nephrotoxicity, and testicular damage.

**Keywords:** *Sophora pachycarpa*, carbon tetrachloride, rats



## اثرات سینرژستیک عصاره آبی نپتا منتوئیدس و ملیسا آفیسینالیس بر رفتار شبه افسردگی در موش‌های رزپینه

بتول رحمتی<sup>۱</sup>، صدیقه طالبی<sup>۲\*</sup>، سید عباس هاشمی نژاد<sup>۳</sup>، معصومه جرجانی<sup>۴</sup>، فاطمه عمادی<sup>۵</sup>، محسن ناصری<sup>۶</sup>

۱- دکترای فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲- دکترای تخصصی طب سنتی ایرانی، گروه طب سنتی ایران، دانشکده طب ایرانی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- کارشناسی ارشد تاریخ پزشکی، گروه طب سنتی ایران، دانشکده طب ایرانی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۴- دکترای فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی و مرکز تحقیقات نوروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- دکترای تخصصی فارماکونوزی، گروه طب سنتی ایران و مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی ایران، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۶- دکترای تخصصی فارماکولوژی، گروه طب سنتی ایران و مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی ایران، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

صدیقه طالبی: md.phd.talebi@gmail.com

### چکیده

هدف: نپتا منتوئیدس (NM) و ملیسا آفیسینالیس (MO) در طب ایرانی برای درمان افسردگی مورد استفاده قرار می‌گیرند. با توجه به مواد مؤثره فعال، ترکیبات اصلی فنولیک و اثرات احتمالی سینرژستیک این دو گیاه، این مطالعه، اثرات ضد افسردگی و ضد التهابی عصاره آبی این دو گیاه را به تنهایی و در ترکیب با یکدیگر در موش‌های رزپینه مورد ارزیابی قرار داده است. مواد و روش‌ها: موش‌های مورد مطالعه در گروه‌های مختلف، شمال سالین (۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم)، فلوکستین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، ایمی پرامین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، NM (۵۰-۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، MO (۱۵۰-۷۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و ترکیب دو گیاه (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم NM و ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم MO) را به مدت یک هفته به صورت خوراکی دریافت نمودند. اثرات ضد افسردگی دو گیاه به کمک تست‌های رفتاری شنای اجباری، دم معلق و فضای باز، ۲۴ ساعت بعد از دریافت تزریقی رزپین (۴ میلی گرم بر کیلوگرم، i.p.)، در روز هشتم مطالعه، ارزیابی شد. مقدار ترکیبات فعال در عصاره دو گیاه و کاتالاز نیز، به عنوان یک فاکتور استرس اکسیداتیو در مغز، به کمک روش الیزا اندازه‌گیری شدند. یافته‌ها: نتایج نشان داد که ترکیب عصاره این دو گیاه اثرات سینرژستیک ایجاد کرده و مقدار کاتالاز در مغز را به صورت معنی‌داری بالا نگاه داشته است ( $P < 0.05$ ). بر اساس نتایج HPLC، مقدار رزمارینیک اسید در MO و NM به ترتیب  $1/1 \pm 6/42$  و  $2/16 \pm 11/03$  میلی گرم بر گرم از عصاره خشک گیاه می‌باشد. مقدار فلانوئید توتال و ترکیبات فنولیک موجود در MO از مقادیر موجود در NM بالاتر گزارش شد. نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهند که ترکیب این دو گیاه اثرات سینرژستیک ضد افسردگی ایجاد می‌کند که به نظر می‌رسد با اثرات آنتی‌اکسیدانی آن دو مرتبط است.

واژه‌های کلیدی: نپتا منتوئیدس، ملیسا آفیسینالیس، سینرژسم دارویی، اثرات ضد افسردگی، فعالیت کاتالاز، طب ایرانی



# Synergistic effects of *Nepeta menthoides* and *Melissa officinalis* aqueous extracts on depressive-like behaviors in reserpinised-mice

Batool Rahmati<sup>1</sup>, Sedighe Talebi<sup>2\*</sup>, Seyed Abbas Hasheminejad<sup>3</sup>, Masoumeh Jorjani<sup>4</sup>, Fatemeh Emadi<sup>5</sup>, Mohsen Naseri<sup>6</sup>

1- Ph.D of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

2- M.D Ph.D of Traditional Persian Medicine, Department of Traditional Persian Medicine, School of Persian Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

3- M.Sc of medicinal history, Department of Traditional Persian Medicine, School of Persian Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

4- Ph.D of Pharmacology, Department of Pharmacology and Neurobiology Research Center, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Ph.D of Pharmacognosy, Department of Traditional Persian Medicine and traditional Medicine Clinical Trial Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

6- M.D Ph.D of Pharmacology, Department of Traditional Persian Medicine and traditional Medicine Clinical Trial Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

Sedighe Talebi: md.phd.talebi@gmail.com

**Introduction:** *Nepeta menthoides* Boiss & Buhse and *Melissa officinalis* are extensively used in Persian medicine for the treatment of depression. Considering the active ingredients and main phenolic compounds of these plants and possible synergistic effects, this study examined antidepressant and antioxidant activities of aqueous extract of *N. menthoides* (NM) and *M. officinalis* (MO) in reserpinized mice alone and combination.

**Methods and Materials:** Mice were pretreated orally for one-week with normal saline (10 ml/kg), fluoxetine (20 mg/kg), imipramine (10 mg/kg), NM (50-400 mg/kg), MO (150-750 mg/kg) and combination (NM 50 mg/kg with MO 150 mg/kg). Antidepressant effects were evaluated using forced swim, tail suspension, and open field tests 24 hours after reserpine injection (4 mg/kg, i.p.) on 8th day. The amounts of active components in the extracts and catalase as a brain oxidative stress were measured with ELISA.

**Results:** Data showed that this combination produced a synergistic action and a significant increase in brain catalase activity ( $p < 0.05$ ). HPLC results showed that rosmarinic acid contents in MO and NM were  $6.42 \pm 1.1$  and  $11.03 \pm 2.16$  mg/g of dried extract, respectively. Total flavonoid and phenolic contents of MO were higher than NM.

**Conclusion:** The findings suggest that the present combination produces an antidepressant-like effect, which is possibly triggered by its anti-oxidant properties.

**Keywords:** *Nepeta menthoides*, *Melissa officinalis*, Pharmacological synergy, Antidepressant effects, Catalase activity, Persian medicine



## اثرات وابسته به دوز عصاره آبی نپتا منتوئیدس و ملیسا آفیسینالیس بر رفتار شبه افسردگی در موش کوچک آزمایشگاهی

بتول رحمتی<sup>۱</sup>، صدیقه طالبی<sup>۲\*</sup>، سید عباس هاشمی نژاد<sup>۳</sup>، فریا انصاری<sup>۴</sup>، معصومه جرجانی<sup>۵</sup>، محسن ناصری<sup>۶</sup>

۱- دکترای فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲- دکترای تخصصی طب سنتی ایرانی، گروه طب سنتی ایران، دانشکده طب ایرانی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- کارشناسی ارشد تاریخ پزشکی، گروه طب سنتی ایران، دانشکده طب ایرانی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۴- کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۵- دکترای فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی و مرکز تحقیقات نوروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۶- دکترای تخصصی فارماکولوژی، گروه طب سنتی ایران و مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی ایران، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

صدیقه طالبی: md.phd.talebi@gmail.com

### چکیده

هدف: در طب ایرانی، دوزهای متفاوتی از عصاره آبی گیاهان نپتا منتوئیدس (NM) و ملیسا آفیسینالیس (MO) با در نظر گرفتن ترکیبات فعال و فنولیکی موجود در آن‌ها به طور گسترده‌ای برای درمان بیماری‌هایی که از افسردگی رنج می‌برند، تجویز می‌شوند. هدف مطالعه حاضر، ارزیابی اثرات پاسخ‌دهی دوزهای مختلف عصاره آبی این گیاهان بر رفتار شبه‌افسردگی در موش‌ها و یافتن دوز مطلوب برای درمان آن می‌باشد.

مواد و روش‌ها: برای ارزیابی اثرات پاسخ‌دهی دوزهای مختلف، موش‌ها تک دوز نرمال سالین (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)، فلوکستین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، ایمی‌پرامین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، NM (۱۲۰۰-۶۰۰-۳۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و MO (۹۵۰-۷۵۰-۵۵۰-۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به صورت خوراکی دریافت نمودند. آزمون‌های فضای باز، دم معلق و شنای اجباری، یک ساعت بعد از دریافت دارو، برای ارزیابی تغییرات رفتاری انجام پذیرفتند. هم‌چنین میزان رزمارینیک اسید موجود در عصاره آبی دو گیاه با تست HPLC، و مقادیر کلی فنول و فلاونوئید این گیاهان اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که دوز ۱۰۰ نپتا منتوئیدس و دوز ۵۵۰ ملیسا آفیسینالیس به صورت معنی‌داری اثرات بهتری نسبت به گروه کنترل داشته و معادل فلوکستین و ایمی‌پرامین عمل نمودند نمودند ( $P < 0/05$ ). بر اساس نتایج HPLC، مقدار رزمارینیک اسید در MO و NM به ترتیب  $1/1 \pm 0/42$  و  $2/16 \pm 0/3$  میلی‌گرم بر گرم از عصاره خشک گیاه می‌باشد. مقدار فلاونوئید توتال و ترکیبات فنولیک موجود در MO از مقادیر موجود در NM بالاتر گزارش شده‌است.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهند که این گیاهان در دوزهای مشخصی می‌توانند از رفتار افسردگی‌مانند در موش‌ها پیش‌گیری نمایند که به نظر می‌رسد رزمارینیک اسید، یکی از عوامل مؤثر است. این نتایج می‌تواند زمینه مناسبی برای تحقیقات آتی جهت مطالعات بالینی تکمیلی در خصوص درمان افسردگی با این دو گیاه فراهم نماید.

واژه‌های کلیدی: اثرات وابسته به دوز، نپتا منتوئیدس، ملیسا آفیسینالیس، افسردگی، طب ایرانی



## Dose response effects of *Nepeta menthoides* and *Melissa officinalis* aqueous extracts on depressive-like behavior in mice

Batool Rahmati<sup>1</sup>, Sedighe Talebi<sup>2\*</sup>, Seyed Abbas Hasheminejad<sup>3</sup>, Fariba Ansari<sup>4</sup>, Masoumeh Jorjani<sup>5</sup>, Mohsen Naseri<sup>6</sup>

1- Ph.D of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

2- M.D Ph.D of Traditional Persian Medicine, Department of Traditional Persian Medicine, School of Persian Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

3- M.Sc of medicinal history, Department of Traditional Persian Medicine, School of Persian Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

4- M.Sc of Biotechnology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

5- Ph.D of Pharmacology, Department of Pharmacology and Neurobiology Research Center, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- M.D Ph.D of Pharmacology, Department of Traditional Persian Medicine and traditional Medicine Clinical Trial Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

Sedighe Talebi: md.phd.talebi@gmail.com

**Introduction:** In Persian medicine, various doses of *Nepeta menthoides* Boiss. & Buhse and *Melissa officinalis* are widely prescribed for those patients suffering from depression taking into account their active components and main phenolic compounds. The present study thus aimed to evaluate different dose response effects of *N. menthoides* (NM) and *M. officinalis* (MO) aqueous extracts on depressive-like behavior in mice and find the desired dose for the treatment of depression.

**Methods and Materials:** To measure the influence of various dose response effects, mice received single dose of normal saline (10 ml/kg), fluoxetine (20 mg/kg), imipramine (10 mg/kg) and NM (100–300–600–1200 mg/kg) and MO (350–550–750–950 mg/kg) orally. Open field, tail suspension and forced swim tests were implemented to assess the behavioral changes 1 hr after getting drugs. Besides, high-performance liquid chromatography (HPLC) analysis was implemented to assess the rosmarinic acid contents in the samples of NM and MO and total phenol and flavonoid contents were measured.

**Results:** The findings indicated that therapeutic effects of doses of 100 mg/kg NM and 550 mg/kg MO are better than the saline control group and like FLX and IMP ( $p < 0.05$ ). Furthermore, HPLC showed that rosmarinic acid contents in MO and NM were  $6.42 \pm 1.1$  and  $11.03 \pm 2.16$  mg/g of dried extract, respectively. Total flavonoid and phenolic contents of MO were higher than NM.

**Conclusion:** In summary, data showed that *N. menthoides* and *M. officinalis* can prevent depressive-like behavior in mice and probably rosmarinic acid contents are one of the prime factors of this manner. This study can provide valuable information for further researches on supplementary clinical investigations about these two plants applications for depression treatment.

**Keywords:** Dose response effects, *Nepeta menthoides*, *Melissa officinalis*, Depression, Persian medicine





## تأثیر تمرین استقامتی بر آسیب کلیه ناشی از انسداد یک طرفه حالب در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده تخمدان برداری شده: نقش استرس اکسیداتیو

مجید عسکری پور<sup>۱\*</sup>، سوده رجیبی<sup>۲</sup>، سهیل امینی زاده<sup>۳</sup>، حمید نجفی پور<sup>۴</sup>

۱- دکتری فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران

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

۳- دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، 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

مجید عسکری پور: askaripour\_m@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماری مزمن کلیه به‌عنوان وجود ناهنجاری‌های ساختاری یا اختلال عملکردی یک یا هر دو کلیه تعریف می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تمرین استقامتی بر شاخص‌های اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی در مدل انسداد یک‌طرفه حالب در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تخمدان برداشته شده بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۲۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی ماده تخمدان برداری شده وزن و به‌طور تصادفی به ۴ گروه شم، شم+ورزش، انسداد یک‌طرفه حالب و انسداد یک‌طرفه حالب+ورزش تقسیم شدند. تمرینات استقامتی با تردمیل در گروه‌های تمرینی به مدت ۴ هفته و ۵ روز در هفته هر روز از ساعت ۱۱ صبح تا ۱۶ بعدازظهر انجام می‌شود. مدل انسداد حالب یک‌طرفه در موش‌های با آسیب انسداد حالب برای القای آسیب کلیه استفاده شد. در روز بیست و نهم، حیوانات بیهوش و کشته شدند و بافت کلیه چپ از بدن خارج شد و در فریزر در دمای ۸۰- نگهداری شد تا پارامترهای اکسیدان و آنتی‌اکسیدان کلیه اندازه‌گیری شود. یافته‌ها: انسداد یک‌طرفه حالب باعث افزایش مالون دی‌آلدئید و کاهش سوپراکسید دیسموتاز، گلوکوتایون پراکسیداز، فعالیت کاتالاز و ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی در کلیه انسداد شده موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تخمدان برداری شده گردید. تمرین استقامتی با افزایش آنتی‌اکسیدان و کاهش سطح اکسیدان در کلیه انسدادی، این اثرات را در گروه انسداد حالب معکوس کرد. نتیجه‌گیری: تمرین استقامتی با بهبود سیستم ردوکس، آسیب انسدادی کلیه را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تخمدان برداری شده کاهش داد. پیشنهاد می‌شود که تمرینات استقامتی یک روش درمانی مفید در زنان یائسه با آسیب کلیوی است.

واژه‌های کلیدی: تمرین استقامتی، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده تخمدان برداشته شده، انسداد یک‌طرفه حالب، اکسیدان، آنتی‌اکسیدان



# The effect of endurance training on unilateral ureteral obstruction induced-kidney injury in ovariectomized female rats: Role of oxidative stress

Majid Askaripour<sup>1\*</sup>, Soodeh Rajabi<sup>2</sup>, Soheil Aminizadeh<sup>3</sup>, Hamid Najafipour<sup>4</sup>

1- Ph.D of Medical Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

2- Ph.D of Medical Physiology, Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Science, Kerman Iran

3- Ph.D of Sport Physiology, Department of Physiology and Pharmacology, Afzalipour School of Medicine, and Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, 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, Iran

Majid Askaripour: askaripour\_m@yahoo.com

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD) is defined as the existence of structural or functional abnormalities of one or both kidneys. The aim of this study was to investigate the effects of endurance training on oxidant and antioxidant indices in unilateral ureteral obstruction (UUO) model in ovariectomized (OVX) rats.

**Methods and Materials:** In this study, 28 OVX female rats (n=7) were weighed and randomly divided into 4 groups: Sham, Sham+EX, UUO, UUO+EX. Endurance training with a treadmill is performed in training groups applied for 4 weeks and 5 days a week from 11:00 am to 4:00 pm every day. unilateral ureteral obstruction model was used in UUO rats for kidney damage induction. On the 29th day, the animals were anesthetized and killed, and the left kidney tissue was removed from the body and kept in a freezer at -80 to measure of kidney oxidant and antioxidant parameters.

**Results:** UUO increased malondialdehyde and decreased superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase activity and total antioxidant capacity in the obstructed kidney of OVX rats. Endurance training reversed these effects in the UUO group by increasing the antioxidant and decreasing the oxidant levels in obstructed kidney.

**Conclusion:** Endurance training mitigated the obstructive kidney damage in OVX rats by improving the redox system. It suggested that endurance training is a useful treatment method in postmenopausal women with kidney damage.

**Keywords:** Endurance training, ovariectomized female rats, unilateral ureteral obstruction, oxidant, antioxidant



## اثر حفاظتی سداب بر انفارکتوس میوکارد ناشی از ایزوپروتونول در موش بزرگ آزمایشگاهی

فریبا هوشمند (Ph.D)<sup>۱</sup>، زهرالری گوئینی (Ph.D)<sup>۲</sup>، سمیه نجفی چالشتی (M.Sc)<sup>۲</sup>  
۱- مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، پژوهشکده علوم پایه بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران  
۲- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

فریبا هوشمند: hoshmandf@tums.ac.ir

### چکیده

هدف: انفارکتوس میوکارد ناشی از ایسکمی بیشترین علت مرگومیر در بین اختلالات قلبی عروقی است. سداب (Ruta) *Ruta graveolens* گیاهی دارویی است که در طب سنتی برای درمان بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر حفاظت قلبی عصاره هیدروالکلی سداب (Ruta) در برابر انفارکتوس میوکارد (MI) ناشی از ایزوپروتونول (ISO) در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر به‌طور تصادفی به پنج گروه کنترل، ISO و ISO+Ruta تقسیم شدند. گروه‌های درمان دوزهای مختلف سداب (۵، ۱۰، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) را به مدت ۱۵ روز دریافت کردند. انفارکتوس میوکارد با تزریق ایزوپروتونول (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در روزهای ۱۴ و ۱۵ القاء شد. در روز شانزدهم، موش‌ها بیهوش شدند و پارامترهای الکتروکاردیوگرام ثبت شد. سپس نمونه خون برای سنجش‌های بیوشیمیایی گرفته شد و قلب‌ها برای اندازه‌گیری نسبت قلب به وزن بدن و ارزیابی سایز انفارکتوس جدا شد. سایز انفارکتوس در ناحیه ایسکمیک به‌وسیله رنگ آمیزی با TTC محاسبه گردید.

یافته‌ها: تجویز ایزوپروتونول تغییراتی را در الگوی ECG نشان داد، از جمله افزایش قطعه ST (تشخیص انفارکتوس میوکارد)، افزایش سطح سرمی نشان‌گرهای آسیب قلبی (کراتین کیناز-MB، لاکتات دهیدروژناز)، کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (FRAP) و تغییر پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) در سرم و بافت قلب. تجویز ایزوپروتونول هم‌چنین میزان انفارکتوس را افزایش داد. پیش‌درمانی با سداب به‌طور وابسته به دوز از تمام پارامترهای انفارکتوس میوکارد ناشی از ISO در موش بزرگ آزمایشگاهی محافظت کرد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که عصاره سداب با خواص آنتی‌اکسیدانی خود از قلب در برابر آسیب‌های ایسکمیک ناشی از ایزوپروتونول محافظت می‌کند و می‌تواند یک عامل محافظت‌کننده قلبی امیدوارکننده برای کاربردهای آینده در بیماران مبتلا به MI باشد.

واژه‌های کلیدی: سداب (*Ruta graveolens*)، انفارکتوس میوکارد، ایزوپروتونول، استرس اکسیداتیو، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Protective effect of *Ruta graveolens* on myocardial infarction induced by isoprenaline in rats

Fariba Houshmand (Ph.D)<sup>1</sup>, Zahra Lorigooini (Ph.D)<sup>2</sup>, Somayeh Najafi Chaleshtori (M.Sc)<sup>2</sup>

1- Clinical Biochemistry Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2- Medical Plants Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

Fariba Houshmand: hoshmandf@tums.ac.ir

**Introduction:** Myocardial infarction caused by ischemia is the most common cause of death among cardiovascular disorders. *Ruta graveolens* (Ruta) is a medicinal plant that is used in traditional medicine to treat various diseases. Therefore, the aim of the present study was to investigate the cardioprotective effects of Ruta hydroalcoholic extract against isoproterenol (ISO)-induced myocardial infarction (MI) in male rats.

**Methods and Materials:** In this study, male rats were randomly divided into five groups, namely control, ISO, and Ruta+ISO groups. Treatment groups received different doses of Ruta (5, 10, 20 mg/kg, i.p.) for 15 days. MI was induced by injection of isoproterenol (100 mg/kg, s.c.) at days 14 and 15. On 16th day, the rats were anaesthetized and electrocardiogram parameters were recorded. Then blood samples were obtained for biochemical assay and the hearts were removed to measure the heart to body weight ratio and Infarct size evaluation. Infarct size in the ischemic area was calculated by staining with TTC.

**Results:** Isoproterenol administration showed changes in ECG pattern, including ST-segment elevation (diagnostic of myocardial infarction), increase in the serum levels of cardiac injury markers (creatin kinase-MB, lactate dehydrogenase), decreased total antioxidant capacity (FRAP) and altered lipid peroxidation (MDA) in the serum and heart. Isoproterenol administration also increased infarct size. Ruta pretreatment dose - dependently protected all the parameters of ISO-induced myocardial infarction in rats.

**Conclusion:** This study showed that *Ruta graveolens* extract with its antioxidant properties protects the heart from ischemic damage caused by isoproterenol and could be a promising cardioprotective agent for future applications in patients with MI.

**Keywords:** *Ruta graveolens*, Myocardial infarction, Isoproterenol, Oxidative stress, Rat



## ارزیابی اثر فاکتور رشد اندوتلیال عروق انسانی نو ترکیب نوع A ایزوفرم ۱۶۵ (rhVEGF-A-165) بر تشنجات ناشی از الکتروشوک حداکثری در موش سوری

مرتضی فتحی (M.Sc)<sup>۱\*</sup>، مجید حسن پور عزتی (Ph.D)<sup>۲</sup>

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

مرتضی فتحی: morteza.fathi088@gmail.com

### چکیده

هدف: صرع یک بیماری مغزی و یکی از بیماری‌های عصبی آزاردهنده شایع است. تجویز پروتئین‌های نو ترکیب اثر پیش‌گیری کننده بر مدل‌های صرع حیوانی داشته است. تشنج منجر به استرس اکسیداتیو، اختلال سد خون-مغز و افزایش نیتریک اکساید در مغز بیماران مبتلا به صرع می‌شود. فاکتور رشد اندوتلیال عروق انسانی نو ترکیب نوع A (rhVEGF-A) دارای اثرات بهبودبخش بر نوروزن، عملکردهای عصبی، و رشد سلول‌های گلیال است. در اینجا، اثر تجویز VEGF بر تشنجات، تغییرات فاکتورهای التهابی و بیان ژنی در موش‌های سوری به دنبال اعمال الکتروشوک حداکثری (MES) بررسی شد.

مواد و روش‌ها: موش‌ها rhVEGF-A 165 (۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میکروگرم/کیلوگرم وزن بدن) را به مدت چهار روز به صورت داخل صفاقی پیش از اعمال الکتروشوک حداکثری دریافت کردند. غلظت نیتریک اکساید، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل، و سطح بیان miRNA (142-5p) و همچنین اختلال در BBB پس از درمان موش‌ها با rhVEGF و اعمال MES سنجیده شد. همچنین مشارکت سیستم‌های اویپوئیدی درون‌زا و سطح نیتریک اکساید مغز به دنبال درمان با L-NAME و نالتروکسان تعیین شد.

یافته‌ها: اعمال الکتروشوک حداکثری سبب افزایش تولید نیتریک اکساید، نفوذپذیری BBB، کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل و تغییر سطح miRNA در مغز موش‌ها شد و تجویز داخل صفاقی rhVEGF-A 165 (۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم) به مدت چهار روز در مقایسه با دو دوز دیگر قبل از اعمال MES سبب کاهش معنی‌دار در این عوامل شد.

نتیجه‌گیری: پتانسیل محافظت‌کننده عصبی rhVEGF-A 165 در برابر تشنجات از طریق تعدیل سطح استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی، نفوذپذیری عروق مغزی و بیان miRNA (142-5p) در مغز میانجی‌گری می‌شود.

واژه‌های کلیدی: VEGF، miRNA، نفوذپذیری مغز، استرس اکسیداتیو، تشنج



# Evaluation isoform 165 of recombinant human Vascular Endothelial Growth Factor-A (rhVEGF-A-165) effect on maximal electroshock-induced seizures in mice

Morteza Fathi (M.Sc)<sup>1\*</sup>, Majid Hassanpourezatti (Ph.D)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Shahed, Tehran, Iran

Morteza Fathi: morteza.fathi088@gmail.com

**Introduction:** Epilepsy is a brain disease and one of the common annoying neurological diseases. The administration of recombinant proteins had a preventive effect on animal models of epilepsy. Seizures lead to oxidative stress, blood-brain barrier disorder and increased nitric oxide in the brain of patients with epilepsy. Recombinant human vascular endothelial growth factor type A (rh VEGF-A) has ameliorating effects on neurogenesis, neural functions, and glial cell growth. Here, the effect of VEGF administration on seizures, changes in inflammatory factors and gene expression in mice after maximal electroshock (MES) was investigated.

**Methods and Materials:** Rats received rh VEGF-A 165 (50, 100 and 150 micrograms/kg body weight) intraperitoneally for 4 days before applying maximal electroshock. Nitric oxide concentration, total antioxidant capacity, and miRNA expression level (5p-142) as well as BBB disruption were measured after treating mice with rh VEGF and MES administration. Also, the contribution of endogenous opioid systems and brain nitric oxide levels were determined after dermal administration with L-NAME and Naltrexone.

**Results:** Applying maximal electroshock increased nitric oxide production, BBB permeability, decreased total antioxidant capacity, and changed miRNA (5p-142) levels in the brain of rats, and the intraperitoneal administration of rhVEGF-A 165 (100 µg/kg) for 4 days compared to two another dose before applying MES caused a significant decrease in these factors.

**Conclusion:** The neuroprotective potential of rhVEGF-A 165 against seizures is mediated by modulating the level of oxidative stress, neuroinflammation, cerebral vascular permeability and miRNA (5p-142) expression in the brain.

**Keywords:** miRNA, VEGF, brain permeability, Oxidative stress, convulsions



## تغییرات پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹

نرگس اسکندری روزبهانی<sup>\*۱</sup>

۱- دکتری تخصصی فارماکولوژی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه ایران

نرگس اسکندری روزبهانی: neskandari32@gmail.com

### چکیده

هدف: هدف این مطالعه ارزیابی پروفایل لیپیدی خون در بیماران مبتلا به بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19)، و بررسی ارتباط آن با شدت بیماری بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه شامل بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مراجعه کننده به دو مرکز درمانی کرمانشاه (بین تیر ۱۳۹۹ تا آذر ۱۳۹۹) و افراد سالم بود. پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به کرونا ویروس ۲۰۱۹ بر اساس انواع شدید (واحد مراقبت ویژه [ICU])، یا خفیف (سرپایی) و افراد سالم گروه بندی شدند و مقایسه ای بین سه گروه انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع ۱۳۲ شرکت کننده شامل ICU (۴۹ نفر)، سرپایی (۴۸ نفر) و کنترل (۳۵ نفر) وارد مطالعه شدند. میانگین سطح کلسترول در گروه های بیمار کمتر از گروه کنترل بود. سطح کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) در گروه ICU در مقایسه با بیماران سرپایی بیشتر بود و سطح کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C) در گروه ICU در مقابل بیماران سرپایی کمتر بود. فراوانی دیابت و فشار خون در گروه ICU بیشتر از گروه سرپایی بود. علاوه بر این، سطح LDL-C با شدت بیماری همراه بود (نسبت شانس ۰/۹۶۶، فاصله اطمینان ۰/۹۵٪، ۰/۹۴۴، ۰/۹۸۹).

نتیجه گیری: پروفایل لیپیدی بین انواع شدید و خفیف کووید-۱۹ متفاوت است. سطح LDL-C ممکن است یک شاخص مفید برای شدت COVID-19 باشد.

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، دیس لیپیدمی، LDL-C، HDL-C



## Lipid profile changes in patients with COVID-19

Narges Eskandari Roozbahani (Ph.D)<sup>1\*</sup>

*1- Clinical Research Development Center, Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran*

Narges Eskandari Roozbahani: neskandari32@gmail.com

**Introduction:** The aim of this study was to evaluate blood lipid profiles in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), and to explore the association with disease severity.

**Methods and Materials:** This case-control study included patients with COVID-19, referred to two medical centers in Kermanshah, Iran (between July 2020 and December 2020), and healthy controls. Lipid profiles were evaluated in patients who were grouped according to severe (intensive care unit [ICU]), or less severe (outpatient), forms of COVID-19, and in healthy controls, and were compared among the three groups.

**Results:** A total of 132 participants were included, comprising ICU (n=49), outpatient (n=48) and control (n=35) groups. Mean cholesterol levels were lower in the patient groups than in controls; high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels were higher in the ICU group versus outpatients, and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were lower in the ICU group versus outpatients. The frequency of diabetes and hypertension was higher in the ICU group than in the outpatient group. Furthermore, LDL-C level was associated with disease severity (odds ratio 0.966, 95% confidence interval 0.944, 0.989).

**Conclusion:** Lipid profiles differ between severe and less severe forms of COVID-19. LDL-C level may be a useful indicator of COVID-19 severity.

**Keywords:** COVID-19, Dyslipidemias, LDL-C, HDL-C





## تجویز گابا عملکرد کبد و مقاومت به انسولین را در زاده‌های موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دیابتی نوع ۲ بهبود می‌بخشد

آزاده السادات حسینی دستگردی<sup>۱\*</sup>، نیتون سلطانی<sup>۲</sup>

۱- دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه پیش‌بالینی پزشکی، دانشکده پزشکی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۲- دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

آزاده السادات حسینی دستگردی: azade.hoseini@yahoo.com

### چکیده

هدف: این مطالعه نقش گابا را در کاهش مقاومت به انسولین کبدی (IR) در والدین مبتلا به دیابت نوع ۲ (T2D) و زاده‌های آن‌ها بررسی کرده است.

مواد و روش‌ها: هر دو جنس نر و ماده موش‌های بزرگ آزمایشگاهی به چهار گروه کنترل غیردیابتی (NDC)، کنترل دیابتی (DC)، تحت درمان با گابا (GABA) و تحت درمان با انسولین (Ins) تقسیم شدند. مدت مطالعه شش ماه به طول انجامید و زاده‌ها نیز به مدت چهار ماه مورد بررسی قرار گرفتند. هیپرانسولینمیک یوگلیسمیک کلمپ (برای به دست آوردن داده GIR) برای همه حیوانات انجام شد. علاوه بر تست تحمل انسولین (ITT)، سطح لیپید سرم و کبد، سطح گلوکز خون، HbA1c، سطح گلیکوژن، بیان ژن‌های Foxo1، Akt2، Irs2 و Pepck در کبد برای همه گروه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: به طور کلی، GABA باعث بهبود ITT، افزایش سطح گلیکوژن کبد و کاهش پروفایل لیپیدی، سطح گلوکز خون و HbA1c در والدین و زاده‌های آن‌ها در مقایسه با گروه DC شد. GIR نیز در هر دو والدین و زاده‌های آن‌ها توسط گابا افزایش یافت. علاوه بر این، بیان ژن‌های Foxo1، Akt2، Irs2 و Pepck در والدین تحت درمان با گابا و زاده‌های آن‌ها در مقایسه با گروه DC بهبود یافت.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که گابا مقاومت به انسولین کبدی را در هر دو والدین و هم در زاده‌های آن‌ها از طریق تأثیر بر سیگنالینگ انسولین کبدی و مسیرهای گلوکونئوزن کاهش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، گابا، مقاومت به انسولین، هیپرانسولینمیک یوگلیسمیک کلمپ



## GABA administration improves liver function and insulin resistance in offspring of type 2 diabetic rats

Azadehalsadat Hosseini Dastgerdi<sup>1\*</sup>, Nepton Soltani<sup>2</sup>

1- Department of Preclinical Medicine, School of Medicine, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

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

Azadehalsadat Hosseini Dastgerdi: azade.hosseini@yahoo.com

**Introduction:** This study investigated the role of GABA in attenuating liver insulin resistance (IR) in type 2 diabetes (T2D) parents and their offspring.

**Methods and Materials:** Both sexes' rats were divided into four groups of non-diabetic control (NDC), diabetic control (DC), GABA-treated (GABA), and insulin-treated (Ins). The study duration lasted for six months and the offspring investigated for four months. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp (GIR data) was performed for all animals. Apart from insulin tolerance test (ITT), serum and liver lipid levels, blood glucose level, HbA1c, glycogen levels, expression of Foxo1, Irs2, Akt2, and Pepck genes in the liver were assessed for all groups.

**Results:** Overall, GABA improved ITT, increased liver glycogen levels and decreased lipid profile, blood glucose level, and HbA1c in parents and their offspring in compared to the DC group. GIR also increased in both parents and their offspring by GABA. Moreover, the expression of Foxo1, Irs2, Akt2, and Pepck genes improved in GABA-treated parents and their offspring in compared to DC group.

**Conclusion:** Results indicated that GABA reduced liver IR in both parents and their offspring via affecting their liver insulin signaling and gluconeogenesis pathways.

**Keywords:** Type 2 diabetes, GABA, Insulin resistance, Hyperinsulinemic-euglycemic clamp



## اثر درمانی رزین اولئو صمغ *Ferula assa-foetida* در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک ناشی از لتروزول

سید مجید باقری (دانشجوی دکتری)<sup>۱،۲</sup>، جلیل علیزاده (کارشناسی ارشد)<sup>۳</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۳- مرکز تحقیقات اعصاب و غدد یزد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

سید مجید باقری: boss\_bagheri@yahoo.com

### چکیده

هدف: انغوزه صمغی است مشتق از *Ferula assa-foetida* که در طب سنتی ایران برای درمان برخی از اختلالات دستگاه تولیدمثلی استفاده می‌شود. اثرات انغوزه بر بافت تخمدان، بیان ژن‌های خاص مرتبط با سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) و سطح فاکتورهای کبدی، کلیوی و خونی پس از درمان در مدل موش مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: ۳۰ موش بزرگ آزمایشگاهی به پنج گروه نرمال، پلی کیستیک و درمان با سه دوز انغوزه (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۳ هفته پس از القای PCOS تقسیم شدند. سندرم تخمدان پلی کیستیک توسط لتروزول با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۳ هفته به صورت خوراکی القاء شد. نمونه خون گرفته شد و تخمدان‌ها برداشته و برای بررسی هیستومورفومتری آماده شدند. پارامترهای کبد و کلیه اندازه‌گیری شد. به علاوه، سطح بیان mRNA گیرنده هورمون لوتئینی، CYP11A1، پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات، آدیپونکتین و گیرنده‌های آدیپونکتین ۱ و ۲ اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: سطح پارامترهای کبد، کلیه و خون بین گروه‌های درمان و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. در دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم، هیستوپاتولوژی تخمدان، به‌ویژه ضخامت لایه‌های theca و granulosa در مقایسه با گروه PCOS به‌طور قابل توجهی بهبود یافت. بیان ژن‌های هدف نیز در گروه‌های درمانی ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم بهبود یافت. نتیجه‌گیری: انغوزه می‌تواند در درمان PCOS به‌عنوان یک رویکرد مکمل برای درمان‌های مرسوم استفاده شود. به نظر می‌رسد انغوزه از طریق تنظیم و فعال کردن آنزیم‌های متابولیک و چرخه تخمدان عمل می‌کند.

واژه‌های کلیدی: انغوزه، سندرم متابولیک، سندرم تخمدان پلی کیستیک



# Therapeutic effect of Ferula assa-foetida oleo-gum resin in rats with letrozole-induced polycystic ovary syndrome

Seyyed Majid Bagheri (Ph.D Candidate)<sup>1,2</sup>, Jalil Alizadeh (M.Sc)<sup>3</sup>

1- Department of Physiology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

2- Physiology and Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Science, Rafsanjan, Iran

3- Yazd Neuroendocrine Research Center, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Seyyed Majid Bagheri: boss\_bagheri@yahoo.com

**Introduction:** Asafoetida is a gum derived from *Ferula assa-foetida*, which is used in traditional Iranian medicine to treat some reproductive system disorders. The effects of asafoetida on ovarian tissue, expression of certain genes associated with polycystic ovary syndrome (PCOS), and levels of liver, kidney, and blood factors after treatment in a rat model were investigated.

**Methods and Materials:** Thirty rats were divided into five groups: normal, polycystic, and treatment with three doses of asafoetida (12.5, 25, and 50 mg/kg for 3 weeks after PCOS induction). PCOS was induced by letrozole at a dose of 1 mg/kg administered orally for 3 weeks. Blood samples were taken, and the ovaries were removed and prepared for histomorphometric examination. Liver and kidney parameters were measured. Also, the mRNA expression levels of luteinizing hormone receptor, CYP11A1, adenosine monophosphate-activated protein kinase, adiponectin, and adiponectin receptors 1 and 2 were measured.

**Results:** The levels of liver, kidney, and blood parameters did not significantly differ between the treatment groups and the control group. At doses of 25 and 50 mg/kg, ovarian histopathology, especially the thicknesses of the theca and granulosa layers, was improved significantly compared to the PCOS group. The expression of target genes also improved in the 25 and 50 mg/kg treatment groups.

**Conclusion:** Asafoetida can be used to treat PCOS as a complementary approach to conventional therapies. Asafoetida appears to act by regulating and activating metabolic and ovarian cycle enzymes.

**Keywords:** Asafoetida, Metabolic syndrome, Polycystic ovary syndrome



## اثر محافظتی گرلین بر تشنج‌های ناشی از پنتیلین تترازول در موش‌های نر گنادکتومی

نسرین صفری میر عزیز<sup>۱\*</sup>

۱- گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام

نسرین صفری میر عزیز: safarinasrin1374@gmail.com

### چکیده

هدف: صرع یکی از بیماری‌های عصبی است که به صورت حرکات ناگهانی، زودگذر و غیرقابل پیش‌بینی، با منشأ حسی-حرکتی و خودمختار ظاهر می‌شود. تشنج‌های صرع به دلیل اختلال در تعادل بین انتقال دهنده‌های عصبی تحریک‌کننده و مهارکننده در مغز ایجاد می‌شوند. گرلین اثرات ضد تشنجی در مدل پنتیلین تترازول (PTZ) حاد و مزمن دارد. این مطالعه با هدف بررسی اثر گرلین بر تشنج‌های ناشی از پنتیلین تترازول (حافظه کاری، فعالیت حرکتی و بیومارکرهای اکسیداتیو) در موش‌های نر گنادکتومی شده، انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۲۸ موش نر با وزن ۳۵-۳۰ گرم در مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها به چهار گروه PTZ، PTZ+گنادکتومی، گرلین+PTZ و گنادکتومی+PTZ+گرلین تقسیم شدند. بیضه‌ها با جراحی برداشته شدند و گرلین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل‌صفاقی تزریق شد. سپس ۳۰ دقیقه بعد (۸۰ PTZ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق شد. یافته‌ها: زمان تشنج تونیک و کلونیک در گروه دریافت‌کننده گرلین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت. همچنین تفاوت آماری در میانگین زمان تأخیر تا شروع تشنج بین گروه دریافت‌کننده گرلین و سایر گروه‌ها مشاهده شد. تجویز گرلین میزان مرگ‌ومیر ناشی از تشنج را کاهش می‌دهد و از بروز تشنج تونیک-کلونیک جلوگیری می‌کند. این در حالی است که گنادکتومی اثرات عکس گرلین دارد ( $p < 0.001$ ).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که گرلین اثرات ضد تشنجی دارد، در حالی که گنادکتومی باعث افزایش تشنج می‌شود.

واژه‌های کلیدی: گرلین، صرع، موش نر، پنتیلین تترازول، تشنج



## Protective effect of Ghrelin on pentylenetetrazole-induced seizures in male gonadectomized mice

Nasrin Safari Mir Azizi<sup>1\*</sup>

1- Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Nasrin Safari Mir Azizi: safarinastrin1374@gmail.com

**Introduction:** Epilepsy is one of the most neurological diseases that appear as sudden strokes and transient, redundant and unpredictable movement, with sensory-motor and autonomic origins. Epileptic seizures are caused by the impaired balance between excitatory and inhibitor neurotransmitters in the brain. Ghrelin has anticonvulsant effects in an acute and chronic pentylenetetrazole (PTZ) model. This study aimed to investigate the effect of Ghrelin on pentylenetetrazole-induced seizures (working memory, locomotor activity, and oxidative biomarkers) in gonadectomized male mice.

**Methods and Materials:** 28 male mice weighing 30-35 g were utilized in the examination. The mice were divided into four groups: PTZ, PTZ+gonadectomy, PTZ+Ghrelin, and PTZ+gonadectomy+Ghrelin. The testes were surgically removed, and the Ghrelin (80 mg/kg) was injected intraperitoneally; then, 30 minutes later, they received PTZ (80 mg/kg) injection.

**Results:** The time of tonic and clonic seizures in the group receiving Ghrelin was significantly reduced compared to the control group. Also, a statistical difference was observed in the average delay time until the onset of seizures between the group receiving Ghrelin and the other groups. Administration of Ghrelin reduces the rate of death caused by seizures and prevents the occurrence of tonic-clonic seizures. Meanwhile, gonadectomy has the opposite effects of Ghrelin ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The results demonstrated that Ghrelin has anticonvulsant effects while gonadectomy increases seizures.

**Keywords:** Ghrelin, Epilepsy, Male Mice, Pentylenetetrazol, Seizure



## بیان بیش از حد miR-149-5p آسیب ناشی از انسداد شریان مغزی میانی را با هدف قرار دادن Faslg کاهش می دهد

سمیرا وحیدی<sup>۱\*</sup>، محمدرضا بیگدلی<sup>۲</sup>، مهرداد روغنی<sup>۳</sup>، حسین شاهسوارانی<sup>۴</sup>

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشیار فیزیولوژی پزشکی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- استاد فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهد، تهران، ایران

۴- استادیار بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

سمیرا وحیدی: samiravahidi@yahoo.com

### چکیده

هدف: سکته مغزی عامل اصلی مرگومیر و ناتوانی در سراسر جهان است. با وجود پیشرفت در روش‌های درمانی برای بسیاری از بیماران هنوز نتایج مطلوبی به دست نیامده است. microRNAها کاندیدهای بالقوه‌ای برای پیش‌گیری یا درمان عوارض سکته مغزی ایسکمیک هستند، زیرا اغلب ژن‌های متعددی را که در فرآیندهای بیماری‌زایی مختلف که منجر به سکته می‌شود، تنظیم می‌کنند. miR-149 می‌تواند چندین ژن را تحت تأثیر قرار دهد که بر رشد یا مرگ سلولی تأثیر می‌گذارد، اما پتانسیل درمانی آن برای اختلالات عصبی مرتبط با سکته به‌طور کامل بررسی نشده است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات بیان بیش از حد miR-149-5p بر آسیب انسداد شریان مغزی میانی (MCAO) و مکانیسم‌های زمینه‌ای آن است. مواد و روش‌ها: موش‌ها به‌طور تصادفی به گروه‌های شم، کنترل LV، LV-miR-149 و miR-149-5p mimic تقسیم شدند. miR-149-5p mimic یا LV-miR-149 قبل از MCAO به بطن جانبی مغز تزریق شد. نقایص عصبی، حجم سکته مغزی، ادم مغزی و بیان Faslg، ۲۴ ساعت پس از MCAO بررسی شد. یافته‌ها: بیان بیش از حد miR-149-5p به‌طور قابل توجهی باعث کاهش نقایص عصبی، حجم سکته مغزی و ادم مغزی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی در مقایسه با گروه کنترل شد. بیان بیش از حد MiR-149-5p هم‌چنین بیان Faslg را در ناحیه ایسکمیک کاهش داد. نتیجه‌گیری: بیان بیش از حد miR-149-5p با هدف قرار دادن Faslg و مهار آپوپتوز، آسیب ناشی از سکته مغزی ایسکمیک را کاهش می‌دهد، بنابراین miR-149-5p ممکن است یک هدف درمانی بالقوه برای سکته مغزی باشد.

واژه‌های کلیدی: Faslg، سکته مغزی ایسکمیک، آپوپتوز، miR-149-5p



# Overexpression of miR-149-5p Attenuates Middle Cerebral Artery Occlusion Injury by Targeting Faslg

Samira Vahidi<sup>1\*</sup>, Mohammad Reza Bigdeli<sup>2</sup>, Mehrdad Roghani<sup>3</sup>, Hosein Shahsavarani<sup>4</sup>

1- Ph.D Candidate of Animal physiology, Department of Animal Science-Physiology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti university, Tehran, Iran

2- Associate Professor of Medical physiology, Department of Animal Science-Physiology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti university, Tehran, Iran

3- Professor of Medical Physiology, Neurophysiology Research Center, Faculty of Medicine, Shahed University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor of Biotechnology, Department of cell and Molecular Biology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Samira Vahidi: samiravahidi@yahoo.com

**Introduction:** Stroke is a leading cause of death and disability worldwide. Many patients still do not achieve optimal outcomes despite the advances in treatment methods. MicroRNAs are potential candidates for pre-treatment or treatment of ischemic stroke complications, as they often regulate multiple genes involved in various pathogenic processes that lead to stroke. MiR-149 can influence several genes that affect either cell growth or death, but its therapeutic potential for stroke-related neurological impairments has not been fully explored. This study investigated the effects of miR-149-5p overexpression on middle cerebral artery occlusion (MCAO) injury in rats and explored the underlying mechanisms.

**Methods and Materials:** Rats were randomly divided into sham, LV-Control, LV-miR-149 group, and miR-149-5p mimic. MiR-149-5p mimic or LV-miR-149 was injected into the brain's lateral ventricle before MCAO. Neurological deficits, infarct volume, brain edema, and Faslg expression were evaluated 24 hours after MCAO.

**Results:** MiR-149-5p overexpression significantly reduced neurological deficits, infarct volume, and brain edema in MCAO rats compared with the control group. MiR-149-5p overexpression also downregulated Faslg expression in the ischemic penumbra.

**Conclusion:** MiR-149-5p overexpression attenuates MCAO injury by targeting Faslg and inhibiting apoptosis so miR-149-5p may be a potential therapeutic target for ischemic stroke.

**Keywords:** miR-149-5p, Faslg, ischemic stroke, apoptosis





## آیا ارتباطی بین سردرد میگرنی و سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) وجود دارد؟ یک مقاله مروری

ناهید سراحیان<sup>۱\*</sup>

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

ناهید سراحیان: sarahiannahid@yahoo.com

### چکیده

هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از شایع ترین اختلالات غدد درون ریز در زنان در سنین باروری است و با اختلالات هورمون های استروئیدی جنسی همراه است. در این بررسی، هدف ما بررسی مسیرهای احتمالی است که ممکن است ارتباط بین سردردهای میگرنی و PCOS را توضیح دهد.

روش جستجو: در این بررسی، پایگاه های PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar از ژوئن ۲۰۰۰ تا ژانویه ۲۰۲۱ بر اساس کلمات کلیدی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، سندرم متابولیک، چاقی، هورمون های جنسی، آندروژن ها، استروژن ها، پروژسترون، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد، مقاومت به انسولین، سروتونین، میگرن، سردرد، آمنوره، قرص های ضد بارداری خوراکی (OCPs) جستجو شدند. از ۱۰۳۵ مقاله منتخب، ۱۰۲ مقاله وجود داشت که بهترین تطابق را با مطالعه حاضر داشتند.

یافته ها: علی رغم اثر محافظتی هیپرانروژمی بر سردردهای میگرنی، سایر تظاهرات/عوارض PCOS ممکن است باعث تشدید عدم تعادل هورمونی و ایجاد سردرد میگرنی شود. به نظر می رسد سروتونین حلقه واسط بین PCOS و سردرد میگرنی از چندین مسیر است. از یک طرف، سنتز و جذب سروتونین تحت تأثیر استروژن ها قرار می گیرد، از سوی دیگر، سروتونین که در تعدیل آستانه درد نقش دارد، در افراد مبتلا به میگرن و PCOS روند نزولی دارد. علاوه بر این، سروتونین ممکن است در کاهش حساسیت به انسولین نقش داشته باشد که منجر به مقاومت به انسولین می شود که در اکثر زنان چاق مبتلا به PCOS رخ می دهد. علاوه بر این، قرص های ضد بارداری خوراکی به عنوان اولین انتخاب درمانی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک ممکن است با تأثیر بر سطح سروتونین سرم، تأثیر نامطلوبی بر سردرد میگرنی داشته باشد.

نتیجه گیری: ارتباط بین PCOS و سردرد میگرنی ممکن است تا حدی با کاهش سطح سروتونین توضیح داده شود، فرضیه ای که باید در مطالعات بعدی بررسی شود. تحقیقات در این زمینه کافی نیست و باید مسیرهای دیگری غیر از مسیر سروتونین نیز در این زمینه در نظر گرفته شود.

واژه های کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، میگرن، سردرد



# Is there any association between migraine headache and polycystic ovary syndrome (PCOS)? A review article

Nahid Sarahian (Ph.D)<sup>1</sup>

1- Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Nahid Sarahian: sarahiannahid@yahoo.com

**Introduction:** PCOS is one of the most common endocrine disorders in women during the reproductive ages and is associated with disturbances of sex-steroid hormones. In this narrative review, we aimed to explore the possible pathways that may explain the association between migraine headaches and PCOS.

**Search Method:** In this review, PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar were searched from June 2000 to January 2021) based on subject headings using keywords, polycystic ovary syndrome, PCOS, metabolic syndrome, obesity, sex hormones, androgens, estrogens, progesterone, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, insulin resistance, serotonin, migraines, headache, amenorrhea, oral contraception pills (OCPs). Out of 1035 selected articles, there were 102 articles that best matched the present study.

**Results:** Despite the protective effect of hyperandrogenemia on migraine headaches, other manifestations/complications of PCOS may exacerbate the hormonal imbalance and induce migraine headaches. It seems that serotonin is an interface ring between PCOS and migraine headaches through several pathways. On the one hand, the synthesis and absorption of serotonin are affected by estrogens. On the other hand, serotonin which plays a role in modulating the pain threshold takes a downward trend in people with migraines and PCOS. Moreover, serotonin may play a role in down regulation of insulin sensitivity, leading to insulin resistance which occurs in the majority of obese PCOS women. Additionally, oral contraceptive pills as the first treatment choice in women with PCOS may also have adverse effects on migraine headaches by affecting serum serotonin levels.

**Conclusion:** The association between PCOS and migraine headache may be partly explained by reducing serotonin levels, a hypothesis that needs to be investigated in further studies. Research in this area is not enough, and other pathways besides the serotonin pathway should also be considered in this regard.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, Migraine, Headache



## اثرات ضد التهابی عصاره‌ی برگ و دانه بارهنگ بر کولیت ایجاد شده به وسیله‌ی اسید استیک در موش بزرگ آزمایشگاهی: ارتباط با سیتوکین‌ها

آرمینا فرید (M.D)<sup>۱</sup>، محمد شیبانی (Ph.D)<sup>۱،۵</sup>، آسیه شجاعی (Ph.D)<sup>۲،۳</sup>، میترا نوری (Ph.D)<sup>۴</sup>، منیژه متولیان (Ph.D)<sup>۱،۵\*</sup>

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

۲- گروه داروسازی سنتی، دانشکده طب ایرانی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات علوم اسلامی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- گروه بیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۵- مرکز تحقیقات علوم دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

منیژه متولیان: motevalian.m@iums.ac.ir

### چکیده

هدف: گیاه بارهنگ (*Plantago major* P.major) در طب سنتی برای درمان التهاب و زخم استفاده شده است. در این مطالعه، هدف ما بررسی اثرات ضد التهابی عصاره برگ و دانه *P.major* بر کولیت اولسراتیو القاء شده در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: ۴۹ موش بزرگ آزمایشگاهی به صورت تصادفی به هفت گروه تقسیم شدند. کولیت اولسراتیو در همه گروه‌ها به جز گروه کنترل توسط تجویز اینتراکتال دو میلی‌لیتر استیک اسید ۴٪ القاء شد. گروه استیک اسید هیچ درمانی بعد از القای کولیت دریافت نکرد. پنج گروه باقی‌مانده به ترتیب به مدت هفت روز تزریق داخل صفاقی عصاره برگ *P.major* (۴۰۰ و ۷۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، عصاره دانه *P.major* (۴۰۰ و ۷۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و سولفاسالازین (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) دریافت کردند. رکتوم موش‌ها با جراحی خارج شد و تحت ارزیابی میکروسکوپی و ماکروسکوپی قرار گرفت. سطوح بافتی  $\beta$ -1IL، IL-6، IL-10، TNF- $\alpha$ ، PGE2، MPO و MDA با الایزا اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: عصاره برگ با دوز بالا باعث کاهش قابل‌ملاحظه اندکس زخم، آسیب بافتی و سطوح  $\beta$ -1IL، IL-6، TNF- $\alpha$ ، PGE2، MPO و MDA نسبت به گروه استیک اسید شد. عصاره برگ با دوز پایین نیز باعث کاهش قابل‌ملاحظه اندکس زخم، آسیب بافتی و سطوح  $\beta$ -1IL و PGE2 نسبت به گروه استیک اسید شد. عصاره دانه در هر دو دوز باعث کاهش اندک اندکس زخم و آسیب بافتی نسبت به گروه استیک اسید شد، اما تغییر قابل‌ملاحظه‌ای در سطح واسطه‌های التهابی ایجاد نکرد. نتیجه‌گیری: عصاره برگ *P.major* در کاهش التهاب و آسیب بافتی در کولیت اولسراتیو موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مؤثر است، به خصوص زمانی که با دوز بالا تجویز شود.

واژه‌های کلیدی: کولیت اولسراتیو، *Plantago major*، التهاب، موش بزرگ آزمایشگاهی



## Anti-inflammatory effects of leaf and seed extracts of *Plantago major* on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats: relation to cytokines

Armita Farid (M.D)<sup>1</sup>, Mohammad Sheibani (Ph.D)<sup>1,5</sup>, Asie Shojaii (Ph.D)<sup>2,3</sup>, Mitra Noori (Ph.D)<sup>4</sup>, Manijeh Motevalian (Ph.D)<sup>1,5</sup>

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

2- Department of Traditional Pharmacy, School of Persian Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Research Institute for Islamic and Complementary Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Department of Biology, School of Science, Arak University, Arak, Iran

5- Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Manijeh Motevalian: motevalian.m@iums.ac.ir

**Introduction:** The *Plantago major* (*P.major*) has been traditionally used in Iranian herbal medicine to treat diarrhea and wound-healing. In this study, we aimed to evaluate the anti-inflammatory effects of leaf and seed extracts of *P. major* in rats with acetic acid-induced ulcerative colitis (UC).

**Methods and Materials:** 49 rats were randomly divided into seven groups. UC was induced in all groups except the control (vehicle) group through a single intra-rectal administration of 2ml of 4% acetic acid. The damage group did not receive any treatment after UC induction. The remaining five groups received daily injections (i.p.) of seed and leaf extracts of *P.major* (400 mg/kg and 700 mg/kg), and sulfasalazine (400 mg/kg), respectively for seven consecutive days. The rats' rectum was surgically removed and evaluated for macroscopic and microscopic damage. Tissue levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, and TNF- $\alpha$ , PGE2, MPO, and MDA were measured using ELISA method.

**Results:** The high dose of leaf extract caused a significant reduction in ulcer index and histopathologic damage as well as the tissue levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE2, MPO, and MDA compared to the damage group. The low dose of leaf extract also caused a significant reduction in macroscopic and histopathologic damages, ulcer index, and IL-1 $\beta$  and PGE2 levels compared to the damage group. The seed extract in two used doses caused a modest reduction in the histopathological damages and ulcer index compared to the damage group, but the levels of the measured inflammatory markers were not significantly changed by the seed extract.

**Conclusion:** *P.major* leaf extract is effective in the reduction of inflammation and mucosal damage in rats with UC, especially when administered in high doses. *P.major* seed extract has minimal protective effects in UC. This justifies the traditional use of *P. major* leaves for inflammation-based diseases.

**Keywords:** Ulcerative colitis, *P.major*, Inflammation, Rats



## هدف گیری سیستم اورکسین به عنوان یک درمان بالقوه برای وابستگی به مواد اوپیوئیدی

نیلوفر آقاجانی<sup>۱</sup>، حسین عزیزی<sup>۱</sup>، سعید سمناپان<sup>۱</sup>

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

نیلوفر آقاجانی: nilofar.aghajani@yahoo.com

### چکیده

هدف: اعتیاد به مواد اویپوئیدی یک نگرانی قابل توجه برای سلامت عمومی است و درمان‌های فعلی برای این نگرانی کارایی محدودی دارند و با عوارض جانبی متعددی همراه هستند، که نیاز به گزینه‌های درمانی جدید برای مدیریت وابستگی به مواد اویپوئیدی را برجسته می‌کند. از آنجایی که اورکسین یک نوروپپتید است که فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف از جمله خواب و برانگیختگی را تنظیم می‌کند و همچنین در اعتیاد و ترک مواد افیونی نقش دارد، این مطالعه با هدف بررسی اثر مسدود کردن گیرنده‌های اورکسین نوع ۱ (OX1Rs) بر فعال‌سازی نورون‌های هسته لوکوس سرولئوس (LC) ناشی از مواجهه با نالوکسان در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی وابسته به مورفین انجام شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های آزمایشگاهی برای ۱۰ روز متوالی ۲ بار در هر روز به صورت تزریق زیرجلدی مورفین دریافت کردند و سپس به آن‌ها آنتاگونیست گیرنده نوع ۱ اورکسین (SB-334867) یا یک محلول کنترل داده شد. پس از آن نالوکسان دریافت کردند و فعالیت نورون‌های LC با استفاده از تکنیک ثبت تک‌واحدی خارج سلولی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده نشان داد که درمان با آنتاگونیست OX1R باعث کاهش میزان فعالیت نورون‌های LC ناشی از نالوکسان در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی وابسته به مورفین می‌شود. این یافته نشان می‌دهد که OX1Rs ممکن است در تعدیل اثرات نالوکسان در افراد وابسته به مواد اویپوئیدی نقش داشته باشد. نالوکسان یک آنتاگونیست مواد اویپوئیدی است که برای معکوس کردن اثرات مصرف بیش از حد مواد افیونی استفاده می‌شود. با این حال، هم‌چنین می‌تواند علائم ترک را در افراد وابسته به مواد اویپوئیدی ایجاد کند و اثربخشی آن را محدود کند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که آنتاگونیست‌های OX1R ممکن است یک هدف درمانی بالقوه برای درمان وابستگی به مواد اویپوئیدی باشد. با کاهش فعال‌سازی نورون‌های LC، آنتاگونیست‌های OX1R می‌توانند شدت علائم ترک را کاهش داده و به طور بالقوه از عود جلوگیری کنند، و ابزار جایگزینی برای درمان‌های در حال حاضر موجود برای اعتیاد به مواد اویپوئیدی ارائه می‌دهند. با این حال، با این رویکرد باید احتیاط کرد، زیرا ایمنی و اثربخشی طولانی‌مدت آنتاگونیست‌های OX1R در جمعیت‌های انسانی هنوز به طور کامل شناخته نشده است. علاوه بر این، مطالعات بیشتری برای تعیین دوز و تجویز بهینه آنتاگونیست‌های OX1R و تداخلات بالقوه آن‌ها با سایر داروهای مورد استفاده برای درمان اعتیاد به مواد اویپوئیدی مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: ارکسین، اعتیاد، موش بزرگ آزمایشگاهی



# Targeting Orexin System as a Potential Treatment for Opioid Dependence

Nilofar Aghajani<sup>1</sup>, Hossein Azizi (Ph.D)<sup>1</sup>, Saeed Semnaninan (M.D, Ph.D)<sup>1</sup>

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

Nilofar Aghajani: nilofar.aghajani@yahoo.com

**Introduction:** Opioid addiction is a significant public health concern, and current treatments for this concern have limited efficacy and are associated with several side effects, highlighting the need for new therapeutic options to manage opioid dependence. As orexin is a neuropeptide that regulates various physiological processes, including sleep and arousal and it also play a role in opioid addiction and withdrawal, this study aimed to investigate the effect of blocking orexin type 1 receptors (OX1Rs) on naloxone-induced activation of neurons in the locus coeruleus (LC) of morphine-dependent rats.

**Methods and Materials:** Rats were made dependent on morphine (S.C. 10 mg/kg, BID, 12 h interval for ten consecutive days) and thereafter given either an orexin-1 receptor (OX1R) antagonist (SB-334867) or a control solution. After receiving naloxone, the activation of LC neurons was measured using single unit recording technique.

**Results:** The results obtained showed that OX1R antagonist treatment reduced the naloxone-induced activation of LC neurons in morphine-dependent rats. This finding suggests that OX1Rs may play a role in modulating the effects of naloxone in opioid-dependent individuals. Naloxone is an opioid antagonist used to reverse the effects of opioid overdose. However, it can also trigger withdrawal symptoms in opioid-dependent individuals, limiting its effectiveness.

**Conclusion:** The study's findings suggest that OX1R antagonists may be a potential therapeutic target for treating opioid dependence. By reducing the activation of LC neurons, OX1R antagonists could attenuate the severity of withdrawal symptoms and potentially prevent relapse, offering an alternative tool to currently available treatments for opioid addiction. However, caution must be taken with this approach, as the long-term safety and effectiveness of OX1R antagonists in human populations are not yet fully known. Additionally, further studies are needed to determine the optimal dosing and administration of OX1R antagonists and their potential interactions with other drugs used to treat opioid addiction

**Keywords:** Orexin, addiction, rats



## تأثیر ماندگار مرفین بر حساسیت به درد نوروپاتیک

کوثر علمی (M.D)<sup>۱\*</sup>، حسین عزیزی (Ph.D)<sup>۱</sup>، یعقوب فتح‌الهی (Ph.D)<sup>۱</sup>، سعید سمنانیان (Ph.D, M.D)<sup>۱</sup>

۱- دپارتمان فیزیولوژی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

کوثر علمی: kawsar.alami.14@gmail.com

### چکیده

هدف: شدت حساسیت به درد ناشی از آسیب عصب در میان افراد متفاوت است و براساس گزارش‌ها، عوامل ژنتیکی و نیز محیطی در تفاوت‌های فردی دخیل‌اند. اختلال سوءمصرف اپیوئید، به‌ویژه در اوایل زندگی، از عوامل محیطی شناخته‌شده‌ای است که روی درد تأثیر می‌گذارد. براساس مطالعات، سوءمصرف اپیوئید طی نوجوانی، تأثیرات بلندمدتی بر رفتارهای بزرگسالی دارد. با این حال، تأثیر مواجهه با مرفین طی نوجوانی روی حساسیت به درد نوروپاتیک در بزرگسالی هنوز مشخص نیست. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر به بررسی درد نوروپاتیک در مدل آسیب عصب سیاتیک در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بزرگسال به‌دنبال مواجهه با مرفین طی نوجوانی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نوجوان، دوزهای افزایشی مرفین (۲/۵-۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرپوستی) یا حجم معادل سالین را روزانه دو بار به‌مدت ده روز دریافت نمودند (۲۸ تا ۳۷ روزگی). پس از ۳۰ روز، حساسیت به درد پایه در موش‌های بزرگسال با استفاده از آزمون‌های وون‌فری و هارگریوز بررسی گردید. آن‌گاه، جراحی شم یا آسیب فشردگی مزمن در عصب سیاتیک موش‌ها انجام شده، حساسیت به درد در روزهای ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ پس از جراحی مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: کاهش چشم‌گیری در آستانه و تأخیر در پس‌کشیدن پا در موش‌های تیمار شده با مرفین طی نوجوانی، در مقایسه با موش‌های تیمار شده با سالین مشاهده شد. به‌علاوه، آسیب فشردگی مزمن، کاهش قابل توجهی را در آستانه و تأخیر در پس‌کشیدن پا برانگیخت. هم‌چنین، موش‌هایی که طی نوجوانی، مرفین (نه سالین) دریافت کردند، آستانه و تأخیر کم‌تری در پس‌کشیدن پا به دنبال آسیب عصب سیاتیک نشان دادند.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که مواجهه با مرفین طی نوجوانی ممکن است حساسیت به درد را در حالت پایه و هم در پاسخ به وضعیت‌های درد نوروپاتیک افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی: اپیوئید، آسیب عصب سیاتیک، نوجوانی، آسیب فشردگی مزمن



# The long-lasting effect of morphine on the neuropathic pain sensitivity

Kawsar Alami (M.D)<sup>1\*</sup>, Hossein Azizi (Ph.D)<sup>1</sup>, Yaghoub Fathollahi (Ph.D)<sup>1</sup>, Saeed Semnanian (M.D, Ph.D)<sup>1</sup>  
1- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Kawsar Alami: kawsar.alami.14@gmail.com

**Introduction:** The intensity of pain sensitivity due to nerve injury varies among individuals, with reports suggesting that both genetic and environmental factors contribute to these individual differences. Opioid use disorder, particularly in early life, is one known environmental factor that affects the pain matrix. Studies suggest that opioid use during adolescence has long-lasting impacts on subsequent behaviors. However, it remains unknown whether adolescent morphine exposure affects neuropathic pain sensi

tivity in adulthood. Therefore, this study aims to investigate the pain sensitivity in a sciatic nerve injury model in adult rats following adolescent morphine exposure.

**Methods and Materials:** Adolescent male rats were administered escalating doses of morphine (2.5-25 mg/kg, s.c.) or an equivalent volume of saline, twice daily for 10 days (PND 28-37). After a washout period of 30 days, the basal pain sensitivity of adult rats was evaluated using Von-Frey filaments and Hargreaves plantar tests. Subsequently, the rats underwent either a sham procedure or surgery to induce chronic constrictive injury (CCI) in the sciatic nerve and were examined for pain sensitivity on days 1, 3, 5, 7, 14, 21, and 28 after the surgery.

**Results:** The results demonstrated a significant decrease in basal paw withdrawal threshold and latency in adolescent rats treated with morphine, compared to those treated with saline. Additionally, CCI surgery induced a significant reduction in paw withdrawal threshold and latency in rats. Furthermore, rats that received morphine during adolescence (but not saline) exhibited lower paw withdrawal threshold and latency following a sciatic nerve injury.

**Conclusion:** These findings suggest that exposure to morphine during adolescence may increase sensitivity to pain, including both baseline pain perception and the response to neuropathic pain conditions.

**Keywords:** opioid, sciatic nerve injury, adolescence, CCI





## بررسی اثر محافظتی گیاه خوشاریزه (فیاله) بر مسمومیت قلبی ناشی از قرص برنج در موش بزرگ آزمایشگاهی

افشین نظری<sup>۱\*</sup>، سارا حیدری<sup>۲</sup>، مریم معظمی<sup>۳</sup>، مریم مقیمیان<sup>۴</sup>، مهرنوش صدیقی<sup>۲</sup>، مرضیه رشیدی پور<sup>۴</sup>، غفار علی محمودی<sup>۵</sup>

۱- مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید رحیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

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

۴- مرکز تحقیقات بهداشت تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۵- متخصص پزشکی قانونی و مسمومیت‌ها، دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

افشین نظری: nazary257@yahoo.com

### چکیده

هدف: قرص برنج با فرمول شیمیایی فسفیدآلومینیوم (ALP)، یک ماده غیرارگانیک است که به عنوان حشره کش و جونده کش در انبار کردن و حمل غلات استفاده می شود. گاز فسفین آزاد شده از این ماده در تماس با رطوبت و اسید ضعیف، عامل مهم مسمومیت و مرگ ناشی از مصرف این قرص است. متاسفانه تاکنون آنتی دوت مؤثر در درمان مسمومیت با قرص برنج کشف نشده است. در مطالعه حاضر اثر عصاره گیاه خوشاریزه بر مسمومیت قلبی ناشی از فسفیدآلومینیوم (قرص برنج) در موش بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه فاکتورهای فشارخون، ضربان قلب، الکتروکاردیوگرافیک و بیومارکرهای بیوشیمیایی استرس اکسیداتیو در بافت قلبی موش بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفتند یافته ها: تجویز عصاره گیاه خوشاریزه در دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث بهبود برادی کاردی، افت فشار خون و اختلال هدایت پذیری قلبی ناشی از مسمومیت با قرص برنج شد. هم چنین عصاره خوشاریزه در دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن را در برابر صدمات اکسیداتیو ناشی از مسمومیت با قرص برنج محافظت نمود. نتیجه گیری: به نظر می رسد که عصاره گیاه خوشاریزه دارای اثرات مثبت و معنی دار کلینیکی است که می تواند در پروتکل درمانی مسمومیت حاد با ALP مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: قرص برنج، خوشاریزه، مسمومیت قلبی، رت، آلومینیوم فسفاید



## Cardioprotective activity of ethanolic extract of *Echinophora cinerea* against aluminium phosphide intoxication in rat

Afshin Nazari<sup>1\*</sup>, Sara Haydari<sup>2</sup>, Maryam Moazami<sup>2</sup>, Maryam Moghimian<sup>3</sup>, Mehrnoosh Sedighi<sup>2</sup>, Marzieh Rashidipour<sup>4</sup>, Ghafar Ali Mahmoudi<sup>5</sup>

1- Cardiovascular Research Center, Shahid Rahimi Hospital, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

2- Department of Physiology, Razi Herbal Medicines Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

3- Department of Physiology, School of Medicine, Gonabad University of Medical Science, Gonabad, Iran

4- Nutritional Health Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

5- Associate Professor of Fellowship in Clinical Toxicology and Poisoning, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

Afshin Nazari: nazary257@yahoo.com

**Introduction:** Rice tablet, also known as aluminum phosphide (ALP), is a nonorganic material used as an insecticide and rodenticide in storing and transporting grains. Phosphine gas, released from the chemical material, in contact with humidity and weak acid, can induce poisoning and death. Unfortunately, no effective antidote has been discovered to treat poisoning with rice tablet. This study was conducted to investigate the effect of ethanol extract of *Echinophora cinerea* leaves on ALP poisoning in the heart of rats.

**Methods and Materials:** In this study, factors such as blood pressure, heart rate, electrocardiography and biochemical biomarkers of oxidative stress in rat heart tissues were investigated.

**Results:** The use of *Echinophora* extract at a dose of 200 mg per/kg primarily improved bradycardia, hypotension, and cardiac conduction. *Echinophora* extracts at a dose of 400 mg could protect body against oxidative stress induced by aluminium phosphide intoxication.

**Conclusion:** It seems that *Echinophora* extract has significant clinical positive effects that can be employed in treatment protocols of acute poisoning associated with ALP.

**Keywords:** Aluminum phosphide, Cardiotoxicity, *Echinophora cinerea*, Rice tablet, Rats



## اثرات قرارگیری در محیط غنی شده در دوران نوجوانی بر رفتارهای شبه اضطرابی و میزان بیان ژن BDNF هیپوکامپ در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر محروم از خواب

صفا قاهری فرد (کارشناسی ارشد فیزیولوژی)<sup>۱</sup>، زهرا مشهدی (دکتری پزشکی)<sup>۲</sup>، معصومه دادخواه (دکتری تخصصی)<sup>۳</sup>، حکیمه سعادت (دکتری تخصصی)<sup>۳\*</sup>

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

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

حکیمه سعادت: hsadat54@yahoo.com

### چکیده

هدف: خواب بخش مهمی از زندگی انسان است و یک عامل اصلی برای سلامت تمام سیستم‌های بدن است. کم‌خوابی می‌تواند منجر به اختلالات خلقی و روانی و همچنین اختلالات شناختی شود. همچنین مطالعات قبلی نشان داده است که قرارگیری در معرض محیط غنی شده (EE)، با افزایش میزان انعطاف‌پذیری سیناپسی، نورون‌زایی و القای فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) عملکردهای شناختی را در مناطق مختلف مغز در مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد. در مطالعه حاضر، ما اثرات قرارگیری در معرض EE را بر رفتارهای شبه اضطرابی و سطح BDNF در هیپوکامپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی محروم از خواب بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: ۴ گروه ۸ تایی از موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار در مطالعه حاضر مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه‌های مورد مطالعه عبارتند از: کنترل، محیط غنی شده (EE)، محروم از خواب (SD)، EE+SD. نوزادان در روز بیست و یکم بعد از تولد از مادر گرفته و طبق گروه‌بندی تا ۶۰ روز در محیط غنی شده (EE) قرار گرفتند. بعد از این زمان (روز ۶۱ ام) موش‌هایی که در گروه محروم از خواب بودند، به مدت ۲۴ ساعت محروم از خواب شده و پس از انجام تست‌های رفتاری Open field و EPM موش‌ها بیهوش شدند و هیپوکامپ برای ارزیابی بیان ژن BDNF برداشته شد.

یافته‌ها: نتایج ما نشان می‌دهد که محرومیت از خواب باعث افزایش سطح اضطراب و اختلال در بیان ژن BDNF در هیپوکامپ می‌شود. در صورتی که قرار گرفتن موش‌های نوجوان در معرض EE رفتارهای شبه اضطرابی را در موش‌های محروم از خواب کاهش می‌دهد. پس زندگی در محیط غنی با افزایش بیان ژن BDNF در هیپوکامپ اضطراب را در حیوان کاهش می‌دهد. نتیجه‌گیری: بنابراین زندگی در یک محیط غنی شده یک مداخله غیر دارویی است که بیان ژن BDNF را در هیپوکامپ افزایش داده و عملکرد مغز را بهبود می‌بخشد.

واژه‌های کلیدی: محرومیت از خواب، BDNF، محیط غنی شده، رفتارهای شبه اضطرابی



# Effects of adolescence enriched environment exposure on anxiety-like behaviors and hippocampal BDNF gene expression in sleep-deprived male rats

Safa Ghaheeri fard (M.Sc)<sup>1</sup>, Zahra Mashhadi (MD)<sup>2</sup>, Masoumeh Dadkhah (Ph.D)<sup>3</sup>, Hakimeh Saadati (Ph.D)<sup>1,3\*</sup>

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

2- Students Research Committee, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3- Pharmaceutical Sciences Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

Hakimeh Saadati: hsadat54@yahoo.com

**Introduction:** Sleep is an important part of human life and is a main factor for the health of all body systems. Sleep deprivation can lead to mood and mental disorders as well as cognitive impairments. Also, previous studies have shown that exposure to an enriched environment (EE) improves cognitive functions in different brain regions in laboratory animal models by increasing synaptic plasticity, neurogenesis, and upregulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). In the present study, we investigated the effects of EE exposure on anxiety-like behaviors and BDNF levels in the hippocampus of sleep-deprived rats.

**Methods and Materials:** Four groups of 8 Wistar rats were studied in the present work. The studied groups were: control, enriched environment (EE), sleep deprived (SD), and EE+SD. The pups of rats were weaned from their mothers on the 21st day of birth and according to the grouping, they were kept in the enriched environment (EE) for 60 days. After this time (day 61), the rats in the sleep-deprived group were deprived of sleep for 24 hours, and after performing open field and elevated plus maze (EPM) behavioral tests, the rats were anesthetized, and the hippocampus was removed to evaluate BDNF gene expression.

**Results:** Our results show that sleep deprivation increases the level of anxiety and disrupts the expression of the BDNF gene in the hippocampus. Meanwhile, the exposure of adolescent rats to EE reduces anxiety-like behaviors in sleep-deprived rats. Therefore, living in an EE reduces anxiety in animals by increasing BDNF gene expression in the hippocampus.

**Conclusion:** Therefore, housing in an enriched environment is a non-pharmacological intervention that up-regulates the BDNF gene in the hippocampus and improves brain function.

**Keywords:** sleep deprivation, BDNF, enriched environment, anxiety-like behaviors



## اسلیکاربازپین رشد سلول‌های C6 گلیوبلاستوما را در شرایط برون‌تنی کاهش می‌دهد

نسترن افسرده<sup>۱\*</sup>، صفورا پورنجف<sup>۱</sup>، امیر شجاعی<sup>۱</sup>، سید جواد میرنجفی زاده<sup>۱</sup>، محمدحسین پورغلامی<sup>۱</sup>  
۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

نسترن افسرده: afsordehn@gmail.com

### چکیده

هدف: گلیوبلاستوما مولتی‌فرم، یک نوع از بدخیم‌ترین و مهاجم‌ترین انواع تومورهای مغزی در بزرگسالان است. این بیماری پیش‌آگهی ضعیفی دارد و متوسط طول عمر بیماران به ۱۲ ماه می‌رسد. درمان اصلی این بیماری جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی (تموزلوماید) است. اغلب بیماران بعد از مدتی به درمان مقاوم شده و تومور مجدد عود می‌کند. داروی اسلیکاربازپین استات (ESL) نسل سوم از مشتقات دیبنزازپین‌ها می‌باشد و به‌عنوان داروی ضد صرع شناخته می‌شود. در تحقیقات اولیه شواهدی مبنی بر خاصیت ضد توموری این دسته از داروها وجود دارد که شامل مهار آنزیم هیستون‌داستیلاز، مسیر پیام‌رسانی (Wnt) و کاهش سطح (VEGF) می‌باشد. بنابراین، در این مطالعه به بررسی اثر داروی اسلیکاربازپین بر مهار رشد سلول‌های ایجاد کننده تومور گلیوبلاستوما (C6) در شرایط برون‌تنی پرداخته می‌شود.

مواد و روش‌ها: اثر اسلیکاربازپین در غلظت‌های مختلف (۰، ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰، ۷۵۰، ۱۰۰۰  $\mu\text{M}$ ) بر بقا، تکثیر و آپوپتوز سلول‌ها توسط تست‌های MTT، کلونی فورمیشن و فلوسایتومتری (Annexin V/PI) در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پرداخته شد. یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ESL به‌صورت وابسته به غلظت در تست MTT در زمان‌های ۴۸ و ۷۲ ساعت بقای سلول‌ها را نسبت به گروه کنترل کاهش می‌دهد ( $P < 0/001$ ). همچنین تعداد کلونی‌ها با افزایش غلظت داروی ESL به‌صورت معنی‌داری نسبت به کنترل کاهش یافت ( $P < 0/001$ ). علاوه بر این، داده‌های فلوسایتومتری نشان داد که تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در گروه تیمار در مدت زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ). نتیجه‌گیری: داروی اسلیکاربازپین از طریق آپوپتوز بقا و تکثیر سلول‌های القاء کننده تومور گلیوبلاستوما را کاهش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: گلیوبلاستوما، C6، اسلیکاربازپین، آپوپتوز



## Eslicarbazepine reduces the growth of C6 glioblastoma tumor cells in vitro

Nastaran Afsordeh (M.Sc)<sup>1\*</sup>, Safura Pournajaf (Ph.D)<sup>1</sup>, Amir Shojaei (Ph.D)<sup>1</sup>, Javad Mirnajafi-Zadeh (Ph.D)<sup>1</sup>, Mohammad Hossein Pourgholami (Ph.D)<sup>1</sup>

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

Nastaran Afsordeh: afsordehn@gmail.com

**Introduction:** Glioblastoma multiforme (GBM) is one of the most malignant and invasive types of brain tumors in adults, with a poor prognosis and an average life expectancy of 12 months. The main treatments for this disease are surgery, radiotherapy, and chemotherapy (temozolomide). Most patients become resistant to treatment after some time and the tumor recurs. Eslicarbazepine acetate (ESL) is a third-generation dibenzazepine derivative known as an antiepileptic drug. There is evidence of the anti-tumor properties of this drug group, which include inhibition of the histone deacetylase enzyme, Wnt signaling pathway, and reduction of VEGF levels. Therefore, in this study, we investigated the effects of ESL on the growth of glioblastoma tumor-causing C6 cells in vitro.

**Methods and Materials:** The effect of ESL at different concentrations (0, 10, 25, 50, 75, 100, 150, and 200  $\mu$ M) on cell survival, proliferation, and apoptosis was evaluated by MTT, colony formation, and flow cytometry assay (Annexin V/PI) at 24, 48, and 72 h.

**Results:** The results of the present study showed that ESL decreases cell viability in a concentration-dependent manner in the MTT assay at 48 and 72 hours compared to the control group ( $P < 0.001$ ). In addition, the number of colonies significantly decreased with increasing concentrations of ESL compared to the control ( $P < 0.001$ ). In addition, flow cytometry data showed that the number of apoptotic cells in the treatment group increased significantly at 24 and 48 h compared to the control group ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** ESL reduce the survival and proliferation of glioblastoma cells through apoptosis.

**Keywords:** Glioblastoma, C6, Eslicarbazepine acetate, Apoptosis



## اثر تهویه مکانیکی بر جریان‌های سیناپسی هیپوکمپ در موش بزرگ آزمایشگاهی

سپیده قزوینه (Ph.D Candidate)\*، علیرضا سلیمی (M.D)†، جواد میرنجفی زاده (Ph.D)‡، محمدرضا رئوفی (M.D, Ph.D)§

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

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، موسسه ملی تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

سپیده قزوینه: sepide.qazvine@gmail.com

### چکیده

هدف: تهویه مکانیکی یک مداخله حیات‌بخش در بیماران با شرایط وخیم است. با این حال، تهویه مکانیکی می‌تواند با اختلالات شناختی به‌ویژه کاهش حافظه همراه باشد. ما در این مطالعه با هدف بررسی تغییرات هیپوکمپ در سطوح سلولی که به دنبال تهویه مکانیکی ایجاد می‌گردد، جریان‌های سیناپسی ناحیه CA1 مغز موش بزرگ آزمایشگاهی را با روش پیچ کلمپ بررسی کردیم. مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار (۲۵۰-۳۰۰ گرم) به سه گروه تقسیم شدند. (۱) گروه کنترل: هیچ دارویی دریافت نکردند. (۲) گروه بیهوشی: ۶ ساعت در معرض داروی بیهوشی ایزوفلوران قرار گرفتند. (۳) گروه تهویه مکانیکی: برای موش‌های بزرگ آزمایشگاهی لوله‌گذاری داخل تراشه انجام شد. سپس این موش‌ها به ونتیلاتور حیوانی متصل شدند و ۶ ساعت تحت بیهوشی با داروی ایزوفلوران قرار گرفتند. ۲۴ ساعت بعد ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیکی نوروئیدال پیرامیدال ناحیه CA1، شامل جریان‌های پس‌سیناپسی تحریکی و مهاری برانگیخته (eEPSC-eIPSC)، با استفاده از تکنیک پیچ کلمپ بررسی شد. یافته‌ها: تهویه مکانیکی باعث کاهش دامنه جریان‌های پس‌سیناپسی تحریکی برانگیخته ( $p=0/0237$ ) و افزایش دامنه جریان‌های پس‌سیناپسی مهاری برانگیخته ( $p=0/0342$ ) در نوروئیدال پیرامیدال ناحیه CA1 در مقایسه با گروه‌های بیهوشی و کنترل شد. علاوه بر این نسبت تحریک/مهاری در نوروئیدال پیرامیدال در گروه تهویه مکانیکی در مقایسه با گروه بیهوشی و کنترل کاهش ( $p=0/0041$ ) پیدا کرد. در مقایسه جریان‌های سیناپسی بین گروه‌های کنترل و بیهوشی اختلاف معنی‌داری دیده نشد. نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان می‌دهد که به دنبال تهویه مکانیکی جریان‌های سیناپسی نوروئیدال هیپوکمپ تغییر می‌کنند. این اثر می‌تواند نقش مهمی در ایجاد اختلالات شناختی ناشی از تهویه مکانیکی به‌ویژه کاهش حافظه ایفا کند. علاوه بر این، نکته قابل توجه این است که این اختلالات ناشی از داروی بیهوشی نیست بلکه فرآیند تهویه مکانیکی عامل بروز این مشکل است.

واژه‌های کلیدی: تهویه مکانیکی، هیپوکمپ، تکنیک پیچ کلمپ



# Impact of mechanical ventilation on hippocampal synaptic currents in rat

Sepideh Ghazvineh (Ph.D Candidate)<sup>1\*</sup>, Alireza Salimi (M.D)<sup>2</sup>, Javad Mirnajafi-Zadeh (Ph.D)<sup>1</sup>, Mohammad Reza Raoufy (M.D, Ph.D)<sup>1</sup>

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

2- Chronic Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

Sepideh Ghazvineh: sepide.qazvine@gmail.com

**Introduction:** Mechanical ventilation is a life-saving intervention in critically ill patients. However, mechanical ventilation can lead to cognitive dysfunction specially memory impairment. To explore the changes occurring in the hippocampus at the cellular level after mechanical ventilation, we assessed the synaptic currents in the CA1 region of the rat brain using the whole-cell patch clamp technique.

**Methods and Materials:** Male Wistar rats (250-300 gr) were divided into three study groups: 1) Control group, which did not receive any medication; 2) Anesthesia group, exposed to isoflurane for 6 hours; 3) Mechanical ventilation group, in which the rats were intubated, connected to animal ventilator, and exposed to isoflurane for 6 hours. 24 hours later, the electrophysiological characteristics of CA1 pyramidal neurons including the excitatory and inhibitory post-synaptic currents (EPSCs and IPSCs) were evaluated using the whole-cell patch clamp technique.

**Results:** Mechanical ventilation, compared to anesthesia and control groups, reduced amplitude of evoked EPSCs ( $p=0.0237$ ) and enhanced evoked IPSCs ( $p=0.0342$ ) of pyramidal neurons in CA1 compared to control and anesthesia groups. Moreover, excitation/inhibition ratio across pyramidal neurons was diminished in Mechanical ventilation group compared to anesthesia and control groups ( $p=0.0041$ ). No significant differences were observed in synaptic current between anesthesia and control groups.

**Conclusion:** Our findings propose that the synaptic currents of hippocampal neurons undergo changes when mechanical ventilation is employed. This effect may potentially play a role in the development of cognitive disorders, particularly memory impairment, which are frequently observed following mechanical ventilation. Furthermore, it is important to note that these alterations are not associated with anesthesia but rather attributable to the mechanical ventilation process.

**Keywords:** Mechanical ventilation, Hippocampus, Patch clamp technique





## ارزیابی شبکه miRNA-miRNA شامل miR-27a-3p، miR-448 و miR-33b-5p در خون محیطی بیماران مبتلا به سکته قلبی

مرتضی هادی زاده<sup>۱\*</sup>، سعیده جعفری نژاد<sup>۱</sup>

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

مرتضی هادی زاده: sajaf1166@yahoo.com

### چکیده

هدف: miRNAها به عنوان تنظیم‌کنندگان بیان ژن در سطح پس از رونویسی شناخته شده‌اند و در فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی مختلف از جمله بیماری‌های قلبی عروقی عملکرد حیاتی دارند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که miRNAها هم‌چنین می‌توانند بر رونوشت miRNAهای دیگر نیز کنترل داشته باشند که این پدیده به عنوان "تنظیم‌ایی ترانس‌کریپشنال" شناخته می‌شود. این نشان می‌دهد که miRNAها ممکن است تأثیر گسترده‌تری بر بیان ژن به‌ویژه در زمینه فرآیندهای بیولوژیکی پیچیده مانند سکته قلبی (MI) نسبت به آن چه قبلاً تصور می‌شد، داشته باشند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ما بر هم‌کنش مستقیم miRNA-miRNA را در نمونه‌های خون کامل بیماران انفارکتوس میوکارد بررسی کردیم. با استفاده از داده‌های دو مطالعه مستقل (GSE31568) و (GSE61741)، miRNAهای تغییر بیان یافته بیماران سکته قلبی را شناسایی و با استفاده از پایگاه داده RNAInter، بر هم‌کنش آن‌ها با یکدیگر را بررسی کردیم.

یافته‌ها: نتایج ما نشان داد که سه miRNAs شامل miR-27a-3p، miR-448 و miR-33b-5p به‌طور مستقیم با هشت miRNA دیگر با بیان متفاوت در MI بر هم‌کنش داشتند. ما هم‌چنین شبکه بیان ژن مرتبط با این برهم‌کنش‌ها را برای بررسی مسیرهای زبردست احتمالی بررسی کردیم که نتایج درگیری رویدادهای مربوط به سیستم ایمنی ذاتی و فعالیت نوتروفیل‌ها را نشان می‌دهد. نتیجه‌گیری: این یافته‌ها بینش جدیدی در مورد نقش تنظیمی بالقوه miRNAها در سکته قلبی ارائه می‌کنند که می‌توانند به عنوان اهداف مداخلات درمانی بالقوه پیشنهاد شوند.

واژه‌های کلیدی: miRNA، سکته قلبی، برهم‌کنش miRNA-miRNA



# Evaluation of MicroRNA-MicroRNA Network Comprising miR-27a-3p, miR-448, and miR-33b-5p in Peripheral Blood of Patients with Myocardial Infarction

Morteza Hadizadeh<sup>1\*</sup>, Saeideh Jafarnejad-Farsangi<sup>1</sup>

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

Morteza Hadizadeh: sajaf1166@yahoo.com

**Introduction:** MicroRNAs (miRNAs) known to regulate gene expression at the post-transcriptional level and play critical roles in various physiological and pathological processes including cardiovascular diseases. Recent studies have shown that miRNAs can also regulate the non-target mRNAs, a phenomenon referred to as "epitranscriptional regulation". This suggests that miRNAs may have a broader impact on gene expression than previously thought, particularly in the context of complex biological processes such as myocardial infarction (MI).

**Methods and Materials:** In this study, we investigated direct miRNA-miRNA interactions in whole blood samples from MI patients. Using data from two independent studies (GSE31568 and GSE61741), we identified differentially expressed miRNAs in MI patients and evaluated their interactions with each other using the RNAInter database.

**Results:** Our results revealed that three miRNAs, miR-27a-3p, miR-448, and miR-33b-5p, directly interacted with eight other differentially-expressed miRNAs. We also conducted an analysis of the gene expression network associated with these interactions to explore potential downstream pathways, which revealed the involvement of events related to the innate immune system and neutrophil activity.

**Conclusion:** These findings provide new insights into the potential regulatory roles of miRNAs in myocardial infarction and suggest potential targets for future therapeutic interventions.

**Keywords:** miRNA, myocardial infarction, miRNA-miRNA interaction



## رسم شبکه ceRNA در زیر گروه‌های کاردیومیوسیت انسان مبتلا به سکت قلبی با استفاده از داده‌های مطالعات بیان ژن تک سلول

مرتضی هادی زاده<sup>۱\*</sup>، سعیده جعفری نژاد<sup>۱</sup>

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

مرتضی هادی زاده: sajaf1166@yahoo.com

### چکیده

هدف: مطالعات ترنسکرپتوم در سطح سلول منفرد نشان داده‌اند که در بافت قلب انسان بعد از ابتلا به سکت قلبی سه زیر گروه کاردیومیوسیت vCM1 (کاردیومیوسیت غیراسترسی)، vCM2 (کاردیومیوسیت پیش‌استرسی) و VCM3 (کاردیومیوسیت استرسی) به ترتیب در نواحی میوزنیک، منطقه انتقال و ایسکمیک وجود دارد و هر یک پروفایل بیان ژن متفاوتی را نشان داده‌اند. مواد و روش‌ها: با توجه به اهمیت RNAهای غیر کدکننده از جمله myomiRNAs (miRNAهای ویژه بافت قلب و ماهیچه) و lncRNAs (RNAهای غیر کدکننده طویل) در تنظیم بیان ژن، هدف این مطالعه ایجاد شبکه (lncRNA-myomir-mRNA) ceRNA در سه زیر گروه کاردیومیوسیت می‌باشد. اهداف میومیرها و lncRNAها از دو بانک داده miRTarbase و Targetscan دانلود شدند. لیست miRNA تغییر بیان یافته و miRNAهای هدف میومیرها با استفاده از Venny tool 2.1 مشترک‌گیری شد و شبکه نهائی توسط Cytoscape 3.30 رسم شد. یافته‌ها: در کاردیومیوسیت‌های غیراسترسی شبکه کوچکی متشکل از هفت ژن هدف میومیرها و یک lncRNA تشکیل شد. در کاردیومیوسیت‌های پیش‌استرسی شبکه ceRNA یافت نشد، اما در کاردیومیوسیت‌های استرسی که در نواحی ایسکمیک بافت قلب دچار سکت وجود دارند، شبکه پیچیده‌ای از هشت میومیر، ژن‌های هدف و نه lncRNA تشکیل شد که اهمیت RNAهای غیر کدکننده در تنظیم بیان ژن در شرایط ایسکمیک را نشان می‌دهد. نتیجه‌گیری: بررسی مسیرهای زبردست مشخص کرد رویدادهای مربوط به اتصالات سلولی، رگ‌زائی و پاسخ سیستم‌های ایمنی و التهابی تحت تنظیم میومیرها و lncRNAها می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: بیان ژن تک‌سلول، شبکه ceRNA، میومیر، lncRNA، کاردیومیوسیت



# Construction of a ceRNA network in subgroups of human cardiomyocytes affected by myocardial infarction using single-cell gene expression data

Morteza Hadizadeh<sup>1\*</sup>, Saeideh Jafarnejad-Farsangi<sup>1</sup>

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

Morteza Hadizadeh: sajaf1166@yahoo.com

**Introduction:** Single-cell based transcriptome studies in human heart tissue following myocardial infarction have shown the existence of three distinct subgroups of cardiomyocytes, namely vCM1 (non-stressed cardiomyocytes), vCM2 (pre-stressed cardiomyocytes), and VCM3 (stressed cardiomyocytes), in the regions of the myogenic, transition, and ischemic zones, each displaying a different gene expression profile.

**Methods and Materials:** Given the importance of non-coding RNAs, such as myomiRNAs (heart- and muscle-specific miRNAs) and lncRNAs (long non-coding RNAs), in gene regulation, the objective of this study was to establish a ceRNA network (lncRNA-myomir-mRNA) in the aforementioned subgroups of cardiomyocytes. The targets of myomiRs and lncRNAs were downloaded from miRTarbase and Targetscan databases, and the shared differentially expressed miRNAs and their targeted myomiRs were identified using Venny tool 2.1. The final ceRNA network was constructed using Cytoscape 3.30.

**Results:** A small network consisting of seven myomiR target genes and one lncRNA was found in non-stressed cardiomyocytes. No ceRNA network was identified in pre-stressed cardiomyocytes, but a complex network of eight myomiRs, their target genes, and nine lncRNA was found in stressed cardiomyocytes located in the ischemic regions of the heart tissue, highlighting the importance of non-coding RNAs in gene regulation under ischemic conditions.

**Conclusion:** Investigation of downstream pathways revealed that myomiRs and lncRNAs regulate cellular junctions, angiogenesis, and immune and inflammatory responses.

**Keywords:** single-cell gene expression, ceRNA network, myomiRs, lncRNAs, cardiomyocyte



## اثر استاتین بر پدیده بازگشت در ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش بزرگ آزمایشگاهی

شیوا هاشمی زاده (Ph.D)<sup>۱\*</sup>، نیلوفر آقاجانی (MSc)<sup>۲</sup>، حسین عزیزی (Ph.D)<sup>۳</sup>، سعید سمنانیان (Ph.D, M.D)<sup>۱,۲</sup>

۱ - پژوهشکده علوم شناختی، پژوهشگاه دانش‌های بنیادی، تهران، ایران

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

شیوا هاشمی زاده: shiva.hashemi.66@gmail.com

### چکیده

هدف: اعتیاد به مواد اپیوئیدی به عنوان اختلال مزمن و عودکننده‌ای شناخته می‌شود که غلبه بر آن دشوار است. حتی پس از دوره‌های طولانی پرهیز، افراد در معرض خطر عود می‌باشند. با وجود تلاش برای استفاده از درمان‌های استاندارد برای درمان اعتیاد به مورفین، اثربخشی آن‌ها ناامید کننده بوده است. بازگشت مجدد به مصرف مواد، چالش اصلی درمان اعتیاد به شمار می‌رود و نرخ بالای بازگشت در افراد نشان می‌دهد که نیاز شدیدی به ایجاد استراتژی‌های درمانی برای کمک به افراد جهت غلبه بر اعتیاد و دستیابی به بهبودی طولانی مدت وجود دارد. گزارش‌های اخیر نشان می‌دهد که استاتین‌ها به عنوان گروهی از داروهای کاهنده‌ی میزان کلسترول خون، در بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی نیز اثرات سودمندی دارند. هدف از این مطالعه بررسی این است که آیا استاتین‌ها می‌توانند به عنوان عوامل جدید مداخله‌ی دارویی در کاهش خطر بازگشت رفتار جستجوگرایانه مورفین مؤثر باشند. مواد و روش‌ها: در این مطالعه، دستگاه ترجیح مکانی شرطی شده با دوره خاموشی ۸ روزه برای ایجاد مدل بازگشت استفاده شد. موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار تحت تجویز ۳ روزه مورفین ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم قرار گرفتند تا ترجیح به مورفین در آن‌ها بروز نماید. سپس به سه زیرگروه شامل تزریق سالیین، استاتین با دوز ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و استاتین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. تمام موش‌ها ۱ ساعت قبل از مرحله تست خاموشی در طول دوره پرهیز، تحت درمان با دارو قرار گرفتند و سپس برای مشاهده عود در پارادایم CPP بررسی شدند. نمرات CPP در طول مراحل خاموشی و عود مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی شرطی شده با مورفین، تجویز روزانه استاتین در هر دو گروه با دوز ۰/۱ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری رفتار مرتبط با پاداش مورفین را در مقایسه با گروه سالیین تسهیل کرد. به علاوه، استاتین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانست از بازگرداندن مورفین خاموش شده در موش بزرگ آزمایشگاهی جلوگیری نماید. نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان می‌دهد که درمان استاتین‌ها طی دوره خاموشی، رفتارهای جستجوگرایانه مرتبط با مورفین را کاهش می‌دهد و از عود مورفین در جوندگان جلوگیری می‌نماید. از این رو، استاتین‌ها به عنوان یک کاندید درمانی در پیش‌گیری از عود مورفین می‌توانند مطرح باشند.

واژه‌های کلیدی: ترجیح مکان شرطی، مورفین، استاتین، خاموشی، بازگشت



# The effect of statin treatment on reinstatement of morphine induced conditioned place preference in rats

Shiva Hashemizadeh (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Niloofar Aghajani (M.Sc)<sup>2</sup>, Hossein Azizi (Ph.D)<sup>2</sup>, Saeed Semnaninan (M.D, Ph.D)<sup>1,2</sup>  
1- School of Cognitive Sciences, Institute for Research in Fundamental Sciences, IPM, Tehran, Iran  
2- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Shiva Hashemizadeh: shiva.hashemi.66@gmail.com

**Introduction:** Opioid addiction is a chronic and relapsing disorder that can be difficult to overcome. Even after extended periods of abstinence, individuals remain at high risk for relapse. Despite efforts to use gold standard therapies for the treatment of morphine addiction, their efficacy has been underwhelming. High rates of relapse highlight the need for novel treatment strategies that can help individuals overcome their addiction and achieve long-lasting recovery. Recent reports suggests that statins, a class of drug used to reduce cholesterol level in the blood, provide therapeutic benefits for several central nervous system disorders. The present study is aimed to investigate whether statins could serve as novel pharmacological intervention agents are associated to reduce risks of reinstatement of morphine seeking behavior.

**Methods and Materials:** In this study, conditioned place preference (CPP) paradigm with an extinction period of 8 days was used. Adult male Wistar rats were underwent 3 days morphine (5 mg/kg) administration to acquisition morphine preference. Following morphine acquisition, we implemented three animal subgroups including statin 0.1 mg/kg, statin 1.0 mg/kg and vehicle. All the rats were treated 1 h before extinction training during the drug abstinence period, which were re-exposed to the drug in the CPP paradigm for relapse observation. CPP scores were assessed during the extinction, and relapse phases.

**Results:** Our results show that in rats with established morphine preference, daily statin administration at both 0.1 and 1 mg/kg dose significantly facilitated extinction of morphine reward related behavior compared to the vehicle group. Furthermore, statin at 1 mg/kg dose could prevent priming dose-induced reinstatement of extinguished morphine conditioned place preference in rats.

**Conclusion:** Our findings suggest that extinction training combined with the pre-extinction statin treatment can reduce the extinction of morphine-associated behavior and attenuates morphine relapse in rodents, making statin as a putative therapeutic candidate in morphine relapse prevention.

**Keywords:** Conditional place preference, Morphine, Statin, Extinction, Reinstatement



## یافتن جینکو بیلوبا به عنوان آگونیست $GABA_A$ و نقش آن بر خواب، از طریق مطالعات *in vivo* و *in silico*

فریده بهرامی<sup>۱،۲</sup>، میر بهراد آقازاده قدیم<sup>۱،۲</sup>، محسن سی سخت<sup>۳</sup>، مهدی نیازی<sup>۱،۲</sup>، علیرضا شهریاری<sup>۴</sup>

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

۲- گروه فیزیولوژی و فیزیکی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

۳- گروه پزشکی مولکولی، دانشکده علوم و فن آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

۴- مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی و آنستینو سیستم بیولوژی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

فریده بهرامی: farideh\_bahrami@yahoo.com

### چکیده

هدف: اختلالات خواب یک مشکل مربوط به سلامت عمومی است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد و می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر کیفیت زندگی افراد داشته باشد. داروهای گیاهی به دلیل عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهای شیمیایی ترجیح داده می‌شوند. در این مطالعه هدف در ابتدا ارزیابی تمام ترکیبات گیاهی وارد شده در پایگاه Pubchem با توجه به عدم سمیت و قابلیت دارو شدن، جهت دستیابی به بهترین برهم‌کنش با گیرنده گابا A با روش این‌سیلیکو بود. در ادامه کار، تأثیر ترکیب انتخابی به روش *in vivo* تست شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تمامی ۲۸۴۵ ترکیب فیتوشیمیایی شناخته‌شده در پایگاه داده Pubchem، به روش این‌سیلیکو مورد بررسی قرار گرفت. در ارزیابی داکینگ ملکولی ترکیب Ginkgetin به عنوان بهترین ماده با کمترین  $\Delta G$  برای هر سه محل اتصال گیرنده  $GABA_A$  ارزیابی شد، لذا در ادامه این تحقیق از گیاه جینکو بیلوبا به عنوان گیاه حاوی ترکیب Ginkgetin استفاده شد. در روش *in vivo* ۱۴ موش بزرگ آزمایشگاهی به مدت ۲۱ روز عصاره گیاه جینکوبیلوبا و یا حلال را به صورت گاوژ دریافت کردند. سپس میزان خواب حیوانات به روش الکتروفیزیولوژی ثبت و توسط نرم‌افزار MATLAB اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه مشخص کرد که طول مدت خواب NREM و REM در گروه تحت تیمار با عصاره جینکوبیلوبا در مقایسه با گروه دریافت‌کننده حلال افزایش معنی‌دار داشت. همچنین نتایج مطالعه نشان داد که عصاره گیاه جینکو بیلوبا مدت خواب NREM را از ۳۷/۸۹ درصد به میزان ۴۷/۱۹ درصد و خواب REM را از ۴/۷ درصد به ۱۸/۷ درصد افزایش داده است.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که عصاره جینکو بیلوبا پتانسیل درمانی برای اختلالات خواب را دارد. با توجه به مطالعه این‌سیلیکو، این افزایش خواب ممکن است به تمایل بالای ترکیب Ginkgetin موجود در گیاه جینکوبیلوبا به گیرنده‌های گابا A مرتبط باشد.

واژه‌های کلیدی: جینکوبیلوبا، گیرنده گابا A، خواب، این‌سیلیکو



## Finding of Ginkgo biloba as a GABA<sub>A</sub> agonist and its role on the rat sleep, *in silico* and *in vivo* studies

Farideh Bahrami (Ph.D)<sup>1,2\*</sup>, Mir Behrad Aghazadeh Ghadim (M.Sc)<sup>1,2</sup>, Mohsen Sisakht (Ph.D)<sup>3</sup>, Mahdi Niazi (M.Sc)<sup>1,2</sup>, Alireza Shahriari (Ph.D)<sup>4</sup>

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

2- Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Molecular Medicine, School of Advanced Medical Science and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4- Chemical Injuries Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Farideh Bahrami: farideh\_bahrami@yahoo.com

**Introduction:** Sleep disorders are a widespread health issue affecting millions of people globally and can have a significant impact on an individual's quality of life. Herbal medications with less side effects than chemical medicines have been preferred. The aim of this study, is to evaluate the plant compounds entered in PubChem database according to their non-toxicity and drug ability with the best interaction to the GABA<sub>A</sub> receptor by *in silico* method and then to test the selected compound with *in vivo* method.

**Methods and Materials:** In this study, all 2845 known phytochemical compounds in the Pubchem database were examined by *in silico* method. Using the GABA<sub>A</sub> receptor to molecular docking, as the best compound with the lowest  $\Delta G$  for all three GABA<sub>A</sub> receptor binding sites, Ginkgetin, was chosen. For the *in vivo* study, 14 Wistar rats received Gincobiloba extract and vehicle for 21 days. The sleep of the animals was recorded by electrophysiology and examined with MATLAB software.

**Results:** The results of this study determined that the duration of NREM, and REM sleep were significantly increased in the group treated with Ginkgo biloba extraction compared to vehicle. The REM sleep has increased from 4.8% to 18.7%, while the NREM sleep increased significantly from 37/89 to 47/19% ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** The results of this study suggest that Ginkgo biloba have potential as a treatment for sleep disorders. According to the *in silico* study this increase of sleep may be related to the better affinity of Ginkgetin the common component of Gincobiloba plant to the GABA<sub>A</sub> receptors.

**Keywords:** Ginkgo biloba, GABA<sub>A</sub> receptors, Sleep, *In silico*





## اثر درازمدت رژیم غذایی پرچرب مزمن بر بیان پروتئین GLUT2 و ترشح انسولین از جزایر جدا شده پانکراس در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

رکسانا کرباسچی (Ph.D)<sup>۱،۲</sup>، حمیرا زردوز (Ph.D)<sup>۳</sup>، رضوان آریان (D.D.S)<sup>۴</sup>

۱- دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

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

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

۴- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

رکسانا کرباسچی: r.karbaschi@yahoo.com

### چکیده

هدف: مصرف بیش از حد غذاهای پرچرب طی دوران تولیدمثل می‌تواند سبب ایجاد تغییرات نامطلوب در هومئوستازی متابولیک بدن مادر و به دنبال آن به خطر انداختن روند بارداری شود. با توجه به این موضوع، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر مصرف درازمدت غذای پرچرب بر بیان پروتئین GLUT2 و ترشح انسولین از جزایر جدا شده پانکراس در موش بزرگ آزمایشگاهی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده به‌طور تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی معمولی (N) و پرچرب (HF) تقسیم شدند و طی ۱۰ هفته (از پیش‌بارداری تا پایان شیردهی) رژیم غذایی مربوط به خود را مصرف کردند. پس از پایان شیردهی، غلظت‌های ناشتای پلاسمایی گلوکز و انسولین برای محاسبه اندکس HOMA-IR اندازه‌گیری شد. سپس تست تحمل گلوکز داخل صفاقی (IPGTT) انجام شد. به علاوه میزان بیان پروتئین GLUT2 پانکراس و میزان انسولین رها شده از جزایر لانگرهانس در غلظت‌های پایه (۵/۶ میلی‌مولار) و تحریک شده (۱۶/۷ میلی‌مولار) گلوکز اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: در گروه HF در مقایسه با گروه N، غلظت پلاسمایی انسولین طی IPGTT افزایش یافت، درحالی‌که غلظت پلاسمایی گلوکز تغییری نکرد. براساس غلظت‌های پلاسمایی ناشتای گلوکز و انسولین، شاخص HOMA-IR در گروه HF افزایش یافت. درحالی‌که میزان بیان GLUT2 و ترشح انسولین از جزایر در پاسخ به غلظت بالای گلوکز کاهش یافت. نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد مصرف مزمن غذاهای پرچرب طی دوره‌های پیش‌بارداری-بارداری و شیردهی سبب اختلال در تحمل گلوکز و ایجاد مقاومت به انسولین می‌شود و با مهار بیان GLUT2، میزان رهایش انسولین تحریک‌شده با گلوکز را مهار می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: رژیم غذایی پرچرب، GLUT2، ترشح انسولین، IPGTT، مقاومت به انسولین



## Effect of chronic high-fat feeding on Pancreatic GLUT2 protein expression and isolated islets insulin secretion in rat

Roxana Karbaschi (Ph.D)<sup>1,2\*</sup>, Homeira Zardoos (Ph.D)<sup>2,3</sup>, Rezvan Arian (D.D.S)<sup>4</sup>

1- Faculty of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

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

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

4- Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran- Iran, Tehran, Iran

Roxana Karbaschi: r.karbaschi@yahoo.com

**Introduction:** Chronic consumption of high-fat foods during the reproductive period may endanger the dams' metabolic homeostasis and consequently adversely affects pregnancy outcome. In this regard the present study aimed to investigate the effect of long-term high-fat feeding on pancreatic glucose transporter-2 (GLUT2) protein expression and isolated islets glucose-stimulated insulin secretion in Wistar rat dams.

**Methods and Materials:** Female rats were randomly divided into normal (N) and high-fat (HF) diet groups and consumed their respective diets for 10 weeks (from pre-pregnancy to the end of lactation). After lactation, fasting plasma concentrations of glucose and insulin were measured to calculate HOMA-IR index, then intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) was performed. Moreover, the pancreatic GLUT2 protein expression and insulin secretion from isolated islets at basal (5.6 mM) and stimulated (16.7 mM) glucose concentrations were assessed.

**Results:** In HF group compared to N group, the plasma insulin level increased, whereas the plasma glucose level did not change during IPGTT. According to fasting plasma glucose and insulin, the HOMA-IR index increased in HF group. However, the pancreatic GLUT2 expression and isolated islets insulin secretion, in response to high glucose concentration, were decreased.

**Conclusion:** It seems that chronic consumption of high-fat foods during pre-pregnancy- pregnancy- lactation periods impaired glucose tolerance, induced insulin resistance and through inhibition of GLUT2 expression, reduced glucose stimulated insulin secretion.

**Keywords:** High-fat diet, GLUT2, Insulin secretion, IPGTT, Insulin resistance



## اثر تقویت شناختی عصاره آبی میوه عناب زیزیفوس در مدل حیوانی بیماری پارکینسون ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین: مطالعه رفتاری و بیوشیمیایی

عبدالکریم طالبی طاهری<sup>۱\*</sup>، امید رضا تمناجی<sup>۲</sup>، محسن تقی زاده<sup>۳</sup>

۱- کارشناسی ارشد بیوشیمی کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دکتری فیزیولوژی مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، موسسه علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- دکتری علوم تغذیه، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

عبدالکریم طالبی طاهری: alitaheri0921@gmail.com

### چکیده

هدف: بیماری پارکینسون (PD) یک بیماری تخریب‌کننده‌ی تهاجمی نورون‌های دوپامینرژیک است که منجر به برادای کینزی، هیپوکینزی، لرزش و اختلال عملکرد شناختی می‌شود. مصرف عناب در مدل‌های حیوانی اختلال سیستم عصبی، اثرات مطلوبی بر توانایی حافظه و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو داشته است. بنابراین، مطالعه حاضر به منظور تعیین اثرات تجویز عصاره آبی عناب بر یادگیری، حافظه و بیومارکر استرس اکسیداتیو در مدل حیوانی بیماری پارکینسون انجام گرفت. مواد و روش‌ها: ۴۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی بالغ نژاد ویستار در چهار گروه زیر مورد مطالعه قرار گرفتند: گروه شم، گروه پارکینسون درمان‌نشده و دو گروه که تحت درمان با عصاره آبی عناب با دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم قرار گرفتند. مدل پارکینسون با تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین (OHDA-۶) القاء شد. فعالیت چرخش با تزریق آپومورفین ارزیابی گردید و توانایی‌های یادگیری و حافظه فضایی با استفاده از ماز آبی موریس مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌ها: نتایج ما نشان داد که بیماری پارکینسون ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین منجر به اختلال در یادگیری، حافظه و فعالیت چرخش می‌شود. مصرف عناب با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم باعث بهبود حافظه و یادگیری شد. علاوه بر این، عناب در دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم چرخش‌های ناشی از آپومورفین را کاهش داد. هم‌چنین، عناب باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در مغز میانی و هیپوکامپ شد. نتیجه‌گیری: به‌طور کلی، نتایج مطالعه ما نشان داد که تجویز عصاره آبی عناب در مدل حیوانی PD اثرات مطلوبی بر یادگیری، حافظه، چرخش‌های ناشی از آپومورفین و نشان‌گرهای استرس اکسیداتیو دارد.

واژه‌های کلیدی: عصاره عناب، یادگیری، حافظه، پارکینسون



# Cognitive-enhancing effect of aqueous fruit extract of *Ziziphus jujuba* in animal model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine: behavioral and biochemical study

Abdolkarim Talebi Taheri<sup>1\*</sup>, Omid Reza Tamtaji<sup>2</sup>, Mohsen Taghizadeh<sup>3</sup>

1- M.Sc Clinical Biochemistry of Student Research Committee, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Ph.D of Electrophysiology Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Ph.D of Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Abdolkarim Talebi Taheri: alitaheri0921@gmail.com

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is a progressive degeneration of the dopaminergic neuron that leads to bradykinesia, hypokinesia, tremor, and cognitive dysfunction. The administration of *Z.jujuba* in animal models of nervous system disorder had favorable effects on memory ability and oxidative stress biomarkers. The current study was, therefore, done to determine the effects of *Z.jujuba* aqueous extract administration on learning, memory and oxidative stress biomarker in animal model of Parkinson's disease.

**Methods and Materials:** Forty adult Wistar rats were allocated in the following four groups: sham group, untreated Parkinson group and two groups treated with aqueous extract of *Z.jujube* at doses of 500 and 1000 mg/kg/days. Parkinson was induced by injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Rotations activity was assessed by injection of apomorphine. Spatial learning and memory were evaluated using the Morris water maze.

**Results:** Our data showed that Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine led to the learning, memory and rotations activity dysfunctions. Administration of *Z.jujube* at a dose of 1000 mg/kg improved the learning and memory. In addition, *Z.jujube* at doses of 500 and 1000 mg/kg decreased the apomorphine-induced rotations. Also, *Z.jujube* decreased lipid peroxidation in midbrain and hippocampus.

**Conclusion:** Overall, we demonstrated that administration of *Z.jujube* aqueous extract in animal model of PD had favorable effects on learning, memory, apomorphine-induced rotations and markers of oxidative stress.

**Keywords:** *Ziziphus jujube*, Learning, Memory, Parkinson's disease



## اثرات پروبیوتیک‌ها بر یادگیری و حافظه در مدل حیوانی بیماری پارکینسون ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین

عبدالکریم طالبی طاهری<sup>۱\*</sup>، امید رضا تمناجی<sup>۲</sup>، محسن تقی زاده<sup>۳</sup>، ابوالفضل اعظمی طامه<sup>۴</sup>

۱- کارشناسی ارشد بیوشیمی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دکتری فیزیولوژی مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، موسسه علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- دکتری علوم تغذیه مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۴- دکتری آناتومی مرکز تحقیقات علوم تشریحی، پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

عبدالکریم طالبی طاهری: alitaheeri0921@gmail.com

### چکیده

هدف: بیماری پارکینسون (PD) یک اختلال عصبی مرتبط با سن، پیش‌رونده و شایع است. مشخصه‌ی آن دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک در بخش متراکم جسم سیاه است. دخالت استرس اکسیداتیو، التهاب و دیس‌بیوز در PD تأیید شده است و پروبیوتیک‌ها نیز توانایی تنظیم مکانیسم‌های ذکر شده را دارند. در این مطالعه ما اثرات مخلوط پروبیوتیک‌ها را بر یادگیری و حافظه در مدل حیوانی PD مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۳۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار برای یک درمان ۱۴ روزه به سه گروه شم، گروه مطالعه پارکینسون درمان‌نشده و گروه تحت‌درمان با پروبیوتیک‌ها (حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، بیفیدوباکتریوم بیفیدوم، لاکتوباسیلوس روبتری و لاکتوباکتریوم) تقسیم شدند. پارکینسون با تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین (OHDA-۶) القاء شد. هفت روز پس از جراحی، یادگیری فضایی و حافظه با استفاده از ماز آبی موریس ارزیابی شد.

یافته‌ها: در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی PD، زمان یافتن سکوی پنهان نسبت به موش‌های شم به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ( $P=0/039$ ). با این حال، تجویز پروبیوتیک منجر به کاهش زمان یافتن سکوی پنهان در مقایسه با موش‌های بزرگ آزمایشگاهی PD شد ( $P<0/0001$ ). نتایج حاصل از کارآزمایی روز پروب برای تثبیت حافظه ارزیابی شدند. ترجیح منطقه هدف به‌طور قابل توجهی در گروه PD کاهش یافت ( $P=0/023$ ). با این حال، درمان با پروبیوتیک به‌طور قابل توجهی از اختلال عملکرد حافظه جلوگیری کرد که با افزایش زمان صرف شده در ربع هدف نشان داده شد ( $P<0/0001$ ).

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها نشان داد که مکمل‌های پروبیوتیک می‌تواند یک درمان مکمل مناسب برای PD باشد.

واژه‌های کلیدی: پارکینسون، پروبیوتیک، حافظه



# The effects of probiotics on learning and memory in animal model of 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease

Abdolkarim Talebi Taheri<sup>1\*</sup>, Omid Reza Tamtaji<sup>2</sup>, Mohsen Taghizadeh<sup>3</sup>, Abolfazl Azami Tameh<sup>4</sup>

1- Student Research Committee, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Electrophysiology Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

4- Ph.D of Anatomical Science Research Center, Institute for Basic Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Abdolkarim Talebi Taheri: alitaheri0921@gmail.com

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is an age-associated, progressive, and common neurodegenerative disorder. It is characterized by dopaminergic neuron degeneration in the substantia nigra pars compacta. The involvement of oxidative stress, inflammation, and dysbiosis in PD has been confirmed and probiotics also have the ability to regulate the mentioned mechanisms. Here, we assessed probiotics mixture effects on learning and memory in experimental model of PD.

**Methods and Materials:** In this experimental study, thirty male Wistar rats were divided into three groups for a 14-day treatment: sham group, untreated Parkinson group and group treated with probiotics (containing Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus reuteri, and Lactobacillus fermentum). Parkinson was induced by injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Seven days after surgery, spatial learning and memory were evaluated using the Morris water maze.

**Results:** PD rats significantly showed higher escape latency compared to sham rats ( $P=0.039$ ). However, administration of probiotic led to a decrease in escape latency compared to PD rats ( $P<0.0001$ ). Results from the probe trial are evaluated to memory consolidation. The target zone preference declined significantly in the PD group ( $P=0.023$ ). However, treatment with probiotic significantly prevented the memory dysfunction as indicated by increasing the time spent in the target quadrant ( $P<0.0001$ ).

**Conclusion:** These findings revealed that probiotics supplementation could be an appropriate complementary treatment for PD.

**Keywords:** Parkinson's disease, Probiotic, Memory



## تغییرات رفتاری مرتبط با افزایش سطح مولکولی Iba-1 در مدل آلزایمری موش بزرگ آزمایشگاهی

سریه قاسم پور<sup>۱\*</sup>، دکتر نادر مقصودی<sup>۲</sup>، دکتر هما مناهجی<sup>۱</sup>، دکتر مولا محمدی<sup>۳</sup>، دکتر جلال زرین قلم<sup>۱</sup>

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

۲- مرکز تحقیقات نوروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران

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

سریه قاسم پور: srh.ghasempour@gmail.com

### چکیده

هدف: بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی عصبی است. علت مشخصی برای آلزایمر شناخته نشده است، اما چندین فاکتور پاتوفیزیولوژیک به‌ویژه در هیپوکمپ پیشنهاد شده‌است. در طی بیماری آلزایمر، سلول‌های میکروگلیا می‌توانند پاسخ‌های التهابی را القاء کنند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار به ۳ گروه شامل گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده‌ی STZ و STZ+مینوسیکلین تقسیم شدند. برای القاء بیماری آلزایمر، استرپتوزوتوسین (STZ) با دوز ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روزهای ۰ و ۲ به‌صورت داخل‌بطنی تزریق شد، سپس مینوسیکلین (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌مدت ۱۴ روز تزریق گردید و تست ماز آبی موریس انجام شد. برای مطالعه‌ی مولکولی تست وسترن‌بلات انجام گردید.

یافته‌ها: در تست ماز آبی موریس، میانگین سرعت شنا در گروه STZ+مینوسیکلین (به‌عنوان یک مهارکننده میکروگلیا) نسبت به گروه STZ کاهش معنی‌داری داشت. همچنین زمان حضور و دفعات ورود به منطقه هدف در STZ در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت که در گروه STZ+مینوسیکلین افزایش یافت. از سوی دیگر، تأخیر در ورود اول به ناحیه هدف در گروه STZ افزایش داشت، در حالی که در گروه STZ+مینوسیکلین تعداد ورود کاهش یافت. علاوه بر این، مدت‌زمان حضور در ناحیه‌ی مقابل ناحیه‌ی هدف در گروه STZ افزایش یافت و در STZ+مینوسیکلین کاهش یافت. در نهایت تغییری در دفعات ورود به ناحیه‌ی مقابل ناحیه‌ی هدف در گروه‌های مختلف دیده نشد. در مطالعات مولکولی میزان بیان Iba-1 در گروه STZ در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد. این یافته فعال‌شدن میکروگلیا در گروه مدل را تأیید کرد که در STZ+مینوسیکلین به‌میزان بیان آن در گروه کنترل رسید.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به‌دست آمده در این مطالعه، به‌نظر می‌رسد تغییرات رفتاری ناشی از القاء آلزایمر با فعال‌شدن میکروگلیا در هیپوکمپ مرتبط بوده که با مهار میکروگلیا می‌توان این تغییرات را کنترل کرد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، ماز آبی موریس، میکروگلیا، مینوسیکلین



## Behavioral variations associated with increased Iba-1 molecular level in Alzheimer's model in rats

Sarieh Ghasempour (Ph.D Student)<sup>1\*</sup>, Nader Maghsoudi (Ph.D)<sup>2</sup>, Homa Manaheji (Ph.D)<sup>1</sup>, Mola Mohammadi (Ph.D)<sup>3</sup>, Jalal Zaringhalam (M.D, Ph.D)<sup>1</sup>

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

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

3- Physiology Department, School of Medicine, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran

Sarieh Ghasempour: srh.ghasempour@gmail.com

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases. There is no clear etiology for AD, but several pathophysiological factors have been proposed, especially in the hippocampus. During AD, microglia can induce the inflammatory responses.

**Methods and Materials:** In this study, male Wistar rats divided to 3 groups: sham and groups receiving STZ and STZ+minocycline. To induce Alzheimer's disease, streptozotocin (STZ) was injected intraventricularly at a dose of 3 mg/kg on days 0 and 2. For 14 days minocycline (40mg/kg) was injected consequently and then morris water maze was conducted. For molecular study the western blot test was performed.

**Results:** In the Morris water maze analysis, the mean swimming speed in the STZ+minocycline (as a microglial inhibitor) group significantly decreased compared to the STZ group. Also, staying time and frequency of entrancing in target zone in STZ decreased compared to sham but increased in STZ+minocycline group. On the other hand, latency to first entrance in target zone increased in STZ and decreased in STZ+minocycline group. In addition, staying time in opposite of target zone increased in STZ group and decreased in STZ+minocycline group. At least there is no any variation in frequency of entrancing in opposite of target zone among different groups. In molecular studies the Iba-1 expression level in the STZ group was increased compared to the sham. This result confirmed the activation of microglia in model which was restored to sham in the STZ+minocycline.

**Conclusion:** Regarding the results obtained in this study, at least a part of behavioral changes during AD is mediated by hippocampus microglial activation and it seems those behavioral changes can be controlled by inhibition of those cells.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Morris water maze, microglia, minocycline





## بررسی تأثیر مصرف عصاره‌ی تام هیدروالکلی اندام هوایی گیاه *Centaurea albionitens* بر علائم محرومیت از مرفین بزرگ آزمایشگاهی نر

ایلغار هاشمی نژاد (Pharmacy Student)<sup>۱\*</sup>، محمد چرخ پور (Ph.D)<sup>۱</sup>، ساناز حامد یزدان (Ph.D)<sup>۲</sup>، علیرضا پرویز پور (Ph.D)<sup>۱</sup>، سیما بهامین (Pharm.D)<sup>۱</sup>

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

۲- دپارتمان فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

ایلغار هاشمی نژاد: ilgarhashemi991@gmail.com

### چکیده

هدف: مکانیسم‌های مختلفی مانند سیستم استرس اکسیداتیو در وابستگی ناشی از مرفین دخالت دارد. ترکیبات مختلف در عصاره‌های گیاهی از طرق متعدد باعث سرکوب مسیر التهابی و اعمال اثرات آنتی‌اکسیدانی می‌شوند. در این مطالعه با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی ترکیبات گیاه *C. albionitens*، اثر عصاره‌ی اندام هوایی این گیاه بر علائم سندرم محرومیت از مرفین در موش بزرگ آزمایشگاهی نر بررسی شد.

مواد و روش‌ها: پس از بررسی فیتوشیمیایی، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر به شش گروه تقسیم شدند. به مدت ۸ روز، دو بار به فاصله‌ی هر ۱۲ ساعت تزریق انجام شد. گروه‌ها به ترتیب شامل گروه مرفین+سالین، گروه سالین، گروه سالین+عصاره *C. albionitens* با سه دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی و گروه مرفین+سالین+عصاره *C. albionitens* (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بودند. موش‌ها با تزریق دوزهای فزاینده مرفین به صورت زیرجلدی وابسته شدند. در روز نهم پس از تزریق مرفین، نالوکسان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی) تزریق شد و علائم ترک (ایستادن روی دوپا) به مدت نیم‌ساعت ارزیابی شد. بعد از اتمام آزمایشات، خون‌گیری از ورید باب‌کبدی و قلب موش‌ها انجام شد، تا آزمون‌های آنتی‌اکسیدانی TAC و MDA ارزیابی شوند.

یافته‌ها: امتیاز تام محرومیت در گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین به طور معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) نسبت به گروه مرفین+سالین کاهش یافت. همچنین افزایش میزان TAC و کاهش سطح MDA سرمی به طور معنی‌داری در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره نسبت به گروه کنترل مرفین دیده شد.

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های این مطالعه، عصاره تام هیدروالکلی اندام هوایی *C. albionitens* باعث کاهش بروز علائم محرومیت و وابستگی ناشی از ترک مرفین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی می‌شود. احتمالاً مکانیسم اثربخشی عصاره به مهار استرس اکسیداتیو مرتبط می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: *C. albionitens*، استرس اکسیداتیو، سندرم محرومیت



# Investigating the effect of total hydroalcoholic extract of *Centaurea albonitens* on the symptom's morphine deprivation in male rats

Ilgar hashemi nezhad (Pharmacy Student)<sup>1\*</sup>, Mohammad Charkhpoor (Ph.D)<sup>1</sup>, Sanaz Hamed yazdan (Ph.D)<sup>2</sup>, Alireza Parvizpour (Ph.D)<sup>1</sup>, Sima Bahamin (Pharm.D)<sup>1</sup>

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

2- Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Ilgar hashemi nezhad: ilgarhashemi991@gmail.com

**Introduction:** Various mechanisms, such as oxidative stress system, are involved in morphine-induced addiction. Different compounds in plant extracts suppress the inflammatory pathway and induce antioxidant effects through many pathways. In this study, according to the antioxidant effects of *C.albonites*, the effect of aerial part extract of this plant on the symptoms morphine deprivation syndrome was investigated in male rats.

**Methods and Materials:** After phytochemical examination, male rats were divided into six groups. For 8 days, injections were performed twice every 12 hours. The groups included morphine + saline, saline + saline, saline + *C. albonitens* extract with three intraperitoneal doses 50,100 and 200 mg/kg, and morphine+saline+*C. albonitens* extract (200 mg/kg), respectively. Rats were addicted by injecting increasing doses of morphine subcutaneously. On the ninth day after morphine injection, naloxone (5 mg/kg, i.p.) was injected and withdrawal symptoms (standing on two legs) were evaluated for half an hour. After the experiments, blood was taken from the hepatic vein and the heart the mice to measure the antioxidant tests TAC and MDA.

**Results:** The deprivation total score in the group receive 200mg dose of *C. albonitens* with morphine decreased significantly ( $p<0.01$ ) compared to the morphine+saline group. Also, an increase in TAC and a decrease in the levels of MDA in serum were seen significantly in the doses of 100 and 200 mg of extract compared to the morphine control group.

**Conclusion:** Based on the findings of this study, the total hydroalcoholic extract *C. albonitens* reduced the symptoms deprivation and dependence caused by morphine withdrawal in rats. Probably, the effective mechanism of the extract is related to inhibition of oxidative stress.

**Keywords:** *Centaurea albonitens*, Oxidative stress, deprivation syndrome



## تأثیر تجویز مزمن داروی ادارااون بر روند بروز وابستگی به مرفین در موش سوری نر

شیوا رستم زاده (Pharmacy Student)<sup>۱\*</sup>، محمد چرخ پور (Ph.D)<sup>۱</sup>، علیرضا پرویز پور (Ph.D)<sup>۱</sup>، نازلی رسولی (Pharm.D)<sup>۱</sup>

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

شیوا رستم زاده: rostamzadeh.shiva@gmail.com

### چکیده

هدف: استفاده مزمن از اپیوئیدها با مکانیسم‌های مختلفی با بروز تحمل و وابستگی همراه است. یکی از این مکانیسم‌ها استرس اکسیداتیو است که می‌تواند در اثر مصرف مزمن مرفین ایجاد شود. به‌خوبی اثبات شده است که افزایش تولید رادیکال‌های آزاد به‌وسیله‌ی مهار ناقل گلوتامات، سبب افزایش سطح گلوتامات در سیناپس‌ها شده و به‌دنبال آن روندهای بروز تحمل و وابستگی به مرفین تسریع می‌یابند. داروی ادارااون که امروزه برای درمان ALS مورد تأیید قرار گرفته است، اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی و شناخته شده‌ای دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تجویز مزمن داروی ادارااون بر روند بروز وابستگی به مرفین در موش سوری نر است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، موش‌های سوری نر بالغ در ۵ گروه تقسیم بندی شدند. گروه‌های مورد مطالعه شامل: گروه سالین+مرفین (روز اول دوز ۲۰، روز دوم و سوم دوز ۳۰، روز چهارم و پنجم دوز ۴۰، روز ششم و هفتم دوز ۵۰ و روز هشتم و نهم دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین به‌صورت زیر جلدی)، گروه سالین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، زیر جلدی) + سالین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) و سه گروه دریافت‌کننده‌ی دوزهای فزاینده مرفین به‌همراه سه دوز مختلف ادارااون (۴، ۸ و ۱۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) بود. در نهایت در روز نهم بعد از تزریق دوز صبحگاهی مرفین، نالوکسان به‌میزان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) تزریق شد و سپس علائم محرومیت به‌مدت ۳۰ دقیقه ثبت شد و در گروه‌های مختلف با هم مقایسه گردید. در تمام گروه‌ها، جهت اندازه‌گیری میزان TAC و MDA سرمی، عمل خون‌گیری انجام گرفت.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز ادارااون (دوز ۴، ۸ و ۱۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) امتیاز تام محرومیت از مرفین را به‌صورت معنی‌داری نسبت به گروه مرفین کاهش داده است. سنجش‌های آنتی‌اکسیدانتی هم نشان داد که ادارااون در هر سه دوز منجر به کاهش معنی‌دار در سطح MDA و افزایش معنی‌دار در میزان TAC سرمی نسبت به گروه مرفین شده است. نتیجه‌گیری: ادارااون باعث کاهش بروز وابستگی به مرفین در حیوانات می‌گردد که احتمالاً به دلیل ممانعت از بروز استرس اکسیداتیو می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: مرفین، وابستگی، ادارااون



## Effect of chronic administration of Edaravone on the development of morphine dependence in male mice

Shiva Rostamzadeh (Pharmacy Student)<sup>1\*</sup>, Mohammad Charkhpour (Ph.D)<sup>1</sup>, Alireza Parvizpour (Ph.D)<sup>1</sup>, Nazli Rasouli (Pharm.D)<sup>1</sup>

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

Shiva Rostamzadeh: rostamzadeh.shiva@gmail.com

**Introduction:** Chronic use of opioids is associated with development tolerance and dependence through various mechanisms. One of these mechanisms is the oxidative stress that can cause by chronic use morphine. It is well established that the increase in production of free radicals by inhibiting glutamate transporter causes an increase in level glutamate in synapses, processes tolerance and dependence on morphine acceleration. Drug Edaravone, which is currently approved for treatment ALS, has strong and well-known antioxidant effects. The aim of this study was investigated the effect of chronic administration of Edaravone on development morphine dependence in mice.

**Methods and Materials:** In this experiment, adult male mice divided into 5 groups. Different groups including: saline (10 ml/kg, intraperitoneal) + morphine groups (in first day 20, in second and third days 30, in fourth and fifth days 40, in sixth and seventh days 50 and in eighth and ninth days 60 mg/kg, subcutaneous), saline (1 ml/kg, subcutaneous) + saline (10 ml/kg, intraperitoneal) and other groups receiving increasing doses of morphine along with three different doses of Edaravone (16, 8, 4 mg/kg, intraperitoneally). On ninth day after morning dose injection morphine and naloxone were injected (5 mg/kg, intraperitoneally), and symptoms deprivation for 30 minutes recorded and compared in different groups. In all groups, to measure TAC and MDA levels in serum, blood sampling was done.

**Results:** The results of this study showed that the administration of Edaravone (4, 8 and 16 mg/kg) significantly decreased the total score morphine deprivation compared to morphine group. Antioxidant tests also showed Edaravone in all three doses significantly decreased the MDA level and increased the serum TAC compared to morphine group.

**Conclusion:** Edaravone reduces incidence morphine dependence in animals that is probably due to prevention oxidative stress.

**Keywords:** Morphine, dependence, Edaravone



## پتیدهای زیست‌فعال کاندیدی امیدبخش در مهار استرس مزمن

زینب محمدی یاریجانی (PhD Candidate)<sup>۱\*</sup>، حمید معدنچی (Ph.D)<sup>۲،۳،۴</sup>، علی رشیدی پور (Ph.D)<sup>۱،۵</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

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

۳- گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۴- واحد طراحی دارو و بیوانفورماتیک، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۵- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

زینب محمدی یاریجانی: zeynab\_mohamadi95@yahoo.com

### چکیده

هدف: استرس مزمن یک شرایط پایدار از استرس است که در مدت‌زمان طولانی تجربه می‌شود و می‌تواند منجر به مشکلات فیزیکی و روحی شود. استرس مزمن می‌تواند به سلامتی افراد آسیب برساند و باعث افزایش خطر بروز بیماری‌های مختلف شود. پتیدهای زیست‌فعال که از ترکیبات طبیعی به‌دست می‌آیند، شامل زنجیره‌های کوتاهی از اسیدهای آمینه هستند که به‌عنوان قطعاتی تعریف می‌شوند که در توالی‌های پروتئینی پیش‌ساز غیرفعال هستند اما هنگامی که توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک آزاد می‌شوند، ممکن است با گیرنده‌های اختصاصی تعامل داشته باشند و عملکردهای فیزیولوژیکی بدن را تنظیم کنند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که پتیدهای زیست‌فعال، توانایی عمل کردن به‌عنوان تعدیل‌کننده‌های بالقوه پاسخ به استرس را دارند. روش جستجو: پایگاه‌های اطلاعات شامل PubMed، Scopus، Google Scholar و Science Direct مورد جستجو قرار گرفتند. سپس مقالات کاملاً مرتبط با موضوع، در فاصله زمانی ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۳ انتخاب شدند.

یافته‌ها: نتایج مطالعه ما نشان داد که پتیدهای زیست‌فعالی که روی استرس مزمن اثر درمانی دارند، بسیار متنوع هستند و اثرات ضد استرس این پتیدهای زیست‌فعال، از طریق تعدیل گیرنده‌های گابا می‌باشد که به تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) که سیستم اولیه پاسخ به استرس است، کمک می‌کند. به‌عنوان مثال هیدرولیز تریپتیک  $\alpha 1$ -کازئین ( $\alpha 1$ -CH) دارای اثرات تسکین‌دهنده استرس و افزایش خواب می‌باشد. این مطالعه نشان داد که  $\alpha 1$ -CH از طریق تعدیل گیرنده گابا، ممکن است برای درمان اختلالات خواب و کاهش استرس مؤثر باشد.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی، نتایج حاصل از این مطالعه، پیشنهاد می‌کند که پتیدهای زیست‌فعال ممکن است یک راه امیدوارکننده برای توسعه درمان‌های ضد استرس باشند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای درک کامل مکانیسم‌های زیربنایی اثرات آن‌ها و تعیین ایمنی و اثربخشی آن‌ها در انسان مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: پتیدهای زیست‌فعال، استرس مزمن، گیرنده‌های گابا



# Bioactive Peptides are Promising Candidates for Inhibiting Chronic Stress

Zeynab Mohamadi Yarijani (Ph.D Candidate)<sup>1\*</sup>, Hamid Madanchi (Ph.D)<sup>2,3,4</sup>, Ali Rashidy-Pour (Ph.D)<sup>1,5</sup>

1- Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

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

3- Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4- Drug Design and Bioinformatics Unit, Department of Medical Biotechnology, Biotechnology Research Center, Pasteur Institute of Iran Tehran, Iran

5- Department of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Zeynab Mohamadi Yarijani: zeynab\_mohamadi95@yahoo.com

**Introduction:** Chronic stress is a condition of ongoing stress that is experienced for an extended period of time and can result in both physical and mental health issues. Chronic stress can have negative effects on a person's health and increase the likelihood of developing various diseases. Biologically active peptides, which are natural compounds made up of short chains of amino acids, are considered inactive precursors in protein sequences, but when freed by proteolytic enzymes, they may interact with specific receptors and regulate the body's physiological functions. Numerous studies have demonstrated that biologically active peptides have the potential to act as modulators of the stress response.

**Search Method:** We searched the Scopus, PubMed, Google Scholar, and Science Direct databases to identify articles related to the subject. We selected articles published between 1980 and 2023 that were completely relevant to the topic.

**Results:** Our results demonstrated that biologically active peptides that have therapeutic effects on chronic stress are highly diverse, and their anti-stress effects are primarily achieved through the modulation of GABA receptors. This modulation helps regulate the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which is the primary stress response system. For example, tryptic hydrolysate  $\alpha$ s1-casein ( $\alpha$ s1-CH) has stress-reducing and sleep-enhancing effects. This study has demonstrated that  $\alpha$ s1-CH may effectively treat sleep disorders and reduce stress through GABA receptor modulation.

**Conclusion:** Overall, the findings of this study suggests that biologically active peptides may hold promise as a potential avenue for developing therapies to combat stress. However, additional research is necessary to understand the underlying mechanisms of their effects and establish their safety and efficacy in human subjects.

**Keywords:** Bioactive peptides, Chronic stress, GABA receptors



## نقش تتراهیدروکانابینول (THC) در تغییر حجم هیپوکامپ موش بزرگ آزمایشگاهی

عادلہ نقش بندیه (کارشناسی ارشد)<sup>۱</sup>، الهه برفی (دکترا)<sup>۲\*</sup>

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

۲- مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

الهه برفی: barfianatomy@gmail.com

### چکیده

هدف: از گیاه شاهدانه بیش از ۱۰۰ ماده شیمیایی به دست آمده که به عنوان فیتوکانابینوئید شناخته می‌شوند یکی از این مواد که به صورت گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است THC می‌باشد. با توجه به تعداد قابل توجهی از گیرنده‌های کانابینوئید در ناحیه هیپوکامپ به عنوان یکی از اجزای اصلی سیستم لیمبیک، THC قادر است حجم هیپوکامپ را تحت تأثیر قرار دهد. مواد و روش‌ها: تعداد ۲۴ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۳۰۰-۳۲۰ گرم در دو گروه کنترل و دریافت‌کننده THC مورد آزمایش قرار گرفتند. تزریق داخل صفاقی THC به مدت هشت روز انجام شد. سپس نمونه‌های بافت هیپوکامپ مورد بررسی قرار گرفت. برای اندازه‌گیری حجم کل هیپوکامپ، از اصل کواالیری استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS انجام و سطح معنی داری  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد. یافته‌ها: تجویز THC باعث آتروفی هیپوکامپ با کاهش قابل توجهی در حجم کل هیپوکامپ در گروه THC در مقایسه با گروه کنترل گردید ( $P < 0/01$ ). نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که THC نقش مهمی در آتروفی هیپوکامپ در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی Wistar دارد و استفاده بیش از حد از THC ممکن است منجر به تغییرات مشابه در سایر مناطق مغز شود، اما مطالعات بیشتری برای درک بهتر اثرات THC بر عملکرد شناختی و مغز مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: تتراهیدروکانابینول، هیپوکامپ، آتروفی بافتی



# The Impact of Tetrahydrocannabinol on Hippocampal Volume in Wistar Rats

Adele Naghshbandieh (M.Sc)<sup>1</sup>, Elahe Barfi (Ph.D)<sup>2\*</sup>

1- Department of Anatomical Sciences, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

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

Elahe Barfi: barfianatomy@gmail.com

**Introduction:** More than 100 chemicals known as phytocannabinoids have been obtained from the hemp plant, and one of these substances that has been widely studied is tetrahydrocannabinol (THC). Considering the significant number of cannabinoid receptors in the hippocampus as one of the main components of the limbic system, THC is able to affect the volume of the hippocampus.

**Methods and Materials:** Twenty-four adult male Wistar desert rats weighing 300-320 grams were divided into two groups: control and THC-receiving. THC was injected into the peritoneal cavity for eight days, and then hippocampal tissue samples were examined. Total hippocampal volume was measured using the Cavalieri principle, and data analysis was performed using SPSS software with a significance level of  $P < 0.05$ .

**Results:** THC administration caused hippocampal atrophy, with a significant reduction in the total volume of the hippocampus in the THC group compared to the control group ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** The study suggests that THC may play a major role in hippocampal atrophy in Wistar desert rats. Excessive use of THC may lead to similar changes in other brain regions, but further studies are needed to better understand the effects of THC on cognitive function and the brain.

**Keywords:** Tetrahydrocannabinol, Hippocampus, Tissue atrophy





## توکسوپلازما و صرع: مطالعات حیوانی

محمد سیاح<sup>۱\*</sup>، جلال بابایی<sup>۲</sup>، مجید گلکار<sup>۲</sup>، پژمان فرد اصفهانی<sup>۳</sup>

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

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

۳- بخش بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

محمد سیاح: sayyahm2@yahoo.com

### چکیده

هدف: صرع یکی از شایع ترین بیماری های عصبی در سراسر جهان است. علت این بیماری در ۶۰ درصد بیماران نامعلوم است. توکسوپلازما گوندی (*T.gondii*) یک انگل درون سلولی است که دارای تمایل زیادی به سلول های تحریک پذیر از جمله سلول های عصبی می باشد. یک سوم جمعیت جهان به این انگل آلوده هستند. برخی از مطالعات بالینی ارتباط معنی داری را بین توکسوپلازما و ابتلا به صرع نشان داده اند، در حالی که در برخی دیگر از مطالعات چنین ارتباطی یافت نشده است. به همین دلیل ارزیابی ارتباط این آلودگی انگلی با تشنج و صرع در حیوانات آزمایشگاهی می تواند مفید باشد. در این سمپوزیوم به مطالعات حیوانی انجام شده در دنیا و همچنین در آزمایشگاه ما در ارتباط با انگل توکسوپلازما و تشنج و صرع خواهیم پرداخت. این مطالعات نشان می دهد که توکسوپلازما باعث تسهیل اکتساب صرع و همچنین افزایش حساسیت به تشنج در موش سوری و موش بزرگ آزمایشگاهی می شود. همچنین برخی عوامل دخیل در بروز این اثرات، شامل خود عفونت انگلی و ناقل های عصبی دخیل در اثرات صرعی و تشنجی مشاهده شده از انگل نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت.

واژه های کلیدی: توکسوپلازما، صرع، عفونت، تشنج



## Toxoplasmosis and Epilepsy: Animal Studies

Mohammad Sayyah<sup>1\*</sup>, Jalal Babaie<sup>1,2</sup>, Majid Golkar<sup>2</sup>, Pezhman Fard-Esfahani<sup>3</sup>

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

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

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

Mohammad Sayyah: sayyahm2@yahoo.com

**Introduction:** Epilepsy is one of the most common neurologic diseases worldwide with no distinguishable cause in 60% of patients. *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*) is an intracellular parasite which has high tendency to excitable cells including neurons. One-third of the world population has been infected with this parasite. Some clinical studies found significant association between toxoplasmosis and epilepsy while some studies did not. Assessment of seizure susceptibility in the infected animals has been revealed some hidden features of this issue. In this symposium, we will review animal studies performed in the world and also in our laboratory, which are focused on this topic. These studies indicate that toxoplasmosis facilitates epilepsy acquisition and also increase seizure susceptibility in mice and rats. Role of infection, and neurotransmitter systems in the epileptogenic and proconvulsant effects of the parasite will also be discussed.

**Keywords:** Toxoplasmosis, Epilepsy, Infection, Seizure



## نقش سلول‌های کشنده طبیعی در فیزیولوژی و پاتولوژی سیستم تولیدمثل زنان

رضوان عسگری<sup>۱\*</sup>، کامران منصوری<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، پژوهشکده فناوری‌های سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، پژوهشکده فناوری‌های سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

رضوان عسگری: r.asgari33@gmail.com

### چکیده

هدف: سلول‌های کشنده طبیعی (NK) نوعی لنفوسیت سیتوتوکسیک سیستم ایمنی هستند که نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ایفا می‌کنند. هم‌چنین سلول‌های NK در فرآیندهای تولیدمثلی درگیر هستند، بنابراین اختلال عملکرد یا تغییر در تعداد این سلول‌ها ممکن است بر عملکرد تولیدمثل اثر بگذارد. مطالعه حاضر به بررسی نقش سلول‌های NK در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک سیستم تولیدمثل زنان می‌پردازد.

روش جستجو: جستجو در پایگاه‌های PubMed، Web of science و Google scholar تا ماه می ۲۰۲۳ انجام شد. از کلیدواژه‌های Natural killer cells، NK cells، female، women، reproductive system، pregnancy، infertility، physiology و pathology استفاده شد. سپس مقالات برای بررسی جمع‌آوری شدند.

یافته‌ها: سلول‌های NK در خون محیطی (سلول‌های pNK) و رحم (سلول‌های uNK) وجود دارند، در حالی که این دو نوع سلول از نظر فنوتیپی و عملکردی متفاوت هستند. سلول‌های uNK نقش‌های قابل توجهی در فیزیولوژی و آسیب‌شناسی رحم بارداری و غیربارداری دارند. این سلول‌ها در مقاومت به عفونت میکروبی، رگ‌زایی، بازسازی شریان‌های ماریپیچی رحمی، مهاجرت تروفوبلاست‌ها، تحمل ایمنی، تعاملات جنین و مادر در طول لانه‌گزینی، رشد جنین و جفت، و استقرار بارداری نقش دارند. هم‌چنین، برخی از مطالعات ارتباط بین اختلال عملکرد و یا تغییر در تعداد سلول‌های uNK را با اختلالات و بیماری‌های تولیدمثلی از جمله شکست مکرر لانه‌گزینی، سقط مکرر، نارسایی بارداری، پره‌کلامپسی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و اندومتریت مزمن را گزارش کرده‌اند. بنابراین سلول‌های NK نقش مهمی در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک سیستم تولیدمثل زنان دارند.

نتیجه‌گیری: سلول‌های NK می‌توانند بر عملکرد تولیدمثل زنان تأثیر بگذارند. این سلول‌ها نقش مهمی در ایمونولوژی بارداری دارند و به نظر می‌رسد سلول‌های uNK می‌توانند اهداف کلیدی ایمونوتراپی و شاخص پیش‌بینی کننده مشکلات باروری در آینده باشند. مطالعات مختلف نتایج متناقضی را در مورد ارتباط سلول‌های NK با ناباروری زنان گزارش کرده‌اند. بنابراین، مطالعات بیشتری برای تأیید نقش دقیق سلول‌های NK در ایمونولوژی تولیدمثل مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های کشنده طبیعی، سیستم تولیدمثل، بارداری، زنان



# The role of natural killer cells in the physiology and pathology of female reproductive system

Rezvan Asgari<sup>1\*</sup>, Kamran Mansouri<sup>2</sup>

1- PhD student, Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran  
2- Associate Professor, Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Rezvan Asgari: maral@yahoo.com

**Introduction:** Natural killer (NK) cells are a type of cytotoxic lymphocyte of immune system that play an important role in immune responses. Also, NK cells is involved in reproductive processes; therefore, dysfunction or change in number of these cells may affect reproductive function. The present study evaluate the role of NK cells in physiologic and pathologic conditions of female reproductive system.

**Search Method:** The search in the databases PubMed, Web of science, and Google scholar up to May 2023 was performed. The keywords were natural killer cells, NK cells, female, women, reproductive system, pregnancy, infertility, physiology, and pathology. Then, the articles were collected for the review.

**Results:** NK cells are present in peripheral blood (pNK cells) and uterine (uNK cells), while these two types of cells phenotypically and functionally are different. The uNK cells play significant roles in the physiology and pathology of pregnant and non-pregnant uteri. These cells are involved in resistance to microbial infection, angiogenesis, remodeling of uterine spiral arteries, trophoblast migration, immunological tolerance, embryo-maternal interactions during implantation, fetal and placental development, and pregnancy establishment. Also, some studies have reported an association between dysfunction and/or change in the number of uNK cells with reproductive disorders and diseases including recurrent implantation failure, recurrent miscarriage, pregnancy failure, preeclampsia, polycystic ovary syndrome, and chronic endometritis. Therefore, NK cells play significant roles in both physiologic and pathologic conditions of women's reproductive system.

**Conclusion:** NK cells can affect the female reproductive function. These cells have a significant role in pregnancy immunology, and it seems that uNK cells can be key immunotherapy targets, and predictive index in the fertility problems in the future. Various studies have reported contradictory results regarding the association of NK cells with female infertility. Therefore, further studies are required to approve the exact role of NK cells in reproductive immunology.

**Keywords:** Natural killer cells, Reproductive system, Pregnancy, Female



## اثر وابسته به جنسیت رژیم‌های غذایی پرچرب مادر و پس از شیرخوارگی، بر متابولیسم گلوکز مغز در زاده‌های نابالغ و بالغ موش بزرگ آزمایشگاهی

اعظم عابدی کوشالشاہی\*<sup>۱</sup>، طاهره فروتن<sup>۱</sup>، لیلا محقق شلمانی<sup>۲</sup>، لیلا درگاهی<sup>۳</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۲- گروه سم‌شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

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

اعظم عابدی کوشالشاہی: abedi.masoomeh93@gmail.com

### چکیده

هدف: در اوایل زندگی رژیم غذایی پرچرب (HFD) ممکن است در رشد مغز اختلال ایجاد کند و در نتیجه بر هموستاز انرژی مغز تأثیر بگذارد. این مطالعه بررسی می‌کند که آیا HFD مادری باعث اختلال در متابولیسم گلوکز مغز در زاده‌های نابالغ و بالغ می‌شود و آیا این اثر تحت تأثیر رژیم‌های غذایی پس از شیردهی قرار می‌گیرد یا خیر؟

مواد و روش‌ها: پس از خاتمه شیرخوارگی، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده به مدت ۸ هفته قبل از جفت‌گیری، در دوران بارداری و شیردهی با رژیم غذایی پرچرب (۵۵/۹ درصد چربی از کل کالری مصرفی) و معمولی (۱۰ درصد چربی) تغذیه شدند. ۲۱ روز پس از تولد (P21)، فرزندان نر و ماده در هر دو گروه به گروه‌های جدید تقسیم شدند و هر دو مدل تغذیه تا ۱۸۰ روز پس از تولد (P180) ادامه یافت. نمونه‌برداری هیپوکامپ مغز حیوانات در P21 و P180 برای ارزیابی بیان ژن‌های GLUT1، GLUT3، GLUT4، InsR و LepR انجام شد. بیومارکرهای خونی نیز شامل گلوکز، انسولین، شاخص HOMA-IR و تست تحمل گلوکز در زاده‌های بالغ ارزیابی شد.

یافته‌ها: ۲۱ روز پس از تولد، HFD مادری بیان GLUT1، GLUT4، LepR و InsR را به‌طور معنی‌داری در زاده‌های نر کاهش می‌دهد، در حالی‌که بیان کمتری از GLUT1، InsR و LepR را در زاده‌های ماده سبب می‌شود. در ۱۸۰ روز پس از تولد، HFD مادر سطوح بیان GLUT1، GLUT4، InsR را کاهش داد. همچنین HFD پس از خاتمه شیرخوارگی بیان GLUT1 و GLUT3 را در زاده‌های نر کاهش داد. در زاده‌های ماده، HFD پس از از خاتمه شیرخوارگی به‌طور معنی‌داری بیان LepR را کاهش داد و سطوح بیان InsR در نتیجه برهم‌کنش بین HFD مادر و HFD پس از از خاتمه شیرخوارگی کاهش یافت. در ارزیابی فاکتورهای محیطی متابولیسم گلوکز، زاده‌های نر بیشتر از ماده تحت تأثیر HFD پس از شیر گرفتن و تعامل آن با HFD مادر قرار گرفتند. نتیجه‌گیری: زاده‌های نر بیشتر از ماده‌ها تحت تأثیر اختلال متابولیسم گلوکز مغز ناشی از HFD پس از شیرخوارگی قرار می‌گیرند، اثری که می‌تواند توسط HFD مادر نیز تقویت شود.

واژه‌های کلیدی: رژیم غذایی پرچرب، متابولیسم گلوکز مغز، فرزندان نر و ماده



# Maternal and postweaning high-fat diets sex-dependently alter brain glucose metabolism in immature and adult rat offspring

Azam Abedi<sup>\*1</sup>, Tahereh Foroutan<sup>1</sup>, Leila Mohaghegh Shalmani<sup>2</sup>, Leila Dargahi<sup>3</sup>

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

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

3- Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Azam Abedi: abedi.masoomeh93@gmail.com

**Introduction:** Early-life high-fat diets (HFD) may interfere with brain development and consequently affect brain energy homeostasis. This study investigates whether maternal HFD causes brain glucose metabolism impairment in immature and young adult offspring, and whether it may be affected by postweaning diets.

**Methods and Materials:** After weaning, female rats were fed HFD (55.9% calories from fat) or normal chow diet (NCD; 10% calories from fat) for 8 weeks before mating, during pregnancy, and lactation. At postnatal day 21 (P21), the male and female offspring of both groups were split in two new groups, and both feedings were continued until P180. Rats at P21 and P180 were euthanized, and hippocampal samples were taken to assess the mRNA levels of GLUT1, GLUT3, GLUT4, InsR, and LepR by qPCR. Blood biomarkers, including glucose, insulin, HOMA-IR index, and the glucose tolerance test were also assessed in adult offspring.

**Results:** On P21, male offspring of maternal HFD showed a significant decrease in the expression of GLUT1, GLUT4, and LepR, whereas female offspring showed lower expression of GLUT1, InsR, and LepR. On P180, maternal HFD decreased the expression of GLUT1, GLUT4, and InsR; and postweaning HFD decreased the GLUT1 and GLUT3 in male offspring. In female offspring, postweaning HFD significantly decreased LepR expression; and InsR mRNA levels was significantly decreased as the result of interaction between maternal and postweaning HFD. Considering the peripheral biomarkers of glucose metabolism, male offspring more than females were affected by postweaning HFD and its interaction with maternal HFD.

**Conclusion:** Male offspring more than females are affected by postweaning HFD-induced dysregulation of brain glucose metabolism; an effect which can be also potentiated by maternal HFD.

**Keywords:** High fat diet, brain glucose metabolism, male and female offspring



## اثرات وابسته به جنسیت رژیم‌های غذایی پرچرب مادر و پس از شیرخوارگی بر التهاب عصبی و عملکرد شناختی در زاده‌های موش بزرگ آزمایشگاهی

اعظم عابدی کوشالشاهی<sup>۱\*</sup>، طاهره فروتن<sup>۱</sup>، لایلا محقق شلمانی<sup>۲</sup>، لایلا درگاهی<sup>۳</sup>

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

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

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

اعظم عابدی کوشالشاهی: abedi.masoomeh93@gmail.com

### چکیده

هدف: شواهد نشان می‌دهند که رژیم‌های غذایی اوایل زندگی می‌توانند بر استعداد ابتلا به بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مؤثر باشند. این مطالعه به بررسی اثر رژیم‌های غذایی پرچرب مادر و بعد از خاتمه شیرخوارگی (HFD) بر القاء پاسخ‌های التهابی و آسیب‌شناختی در زاده‌ها می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: پس از خاتمه شیرخوارگی، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده به مدت ۸ هفته قبل از جفت‌گیری، در دوران بارداری و شیردهی با رژیم غذایی پرچرب (۵۵/۹٪ چربی از کل کالری مصرفی) یا معمولی (۱۰٪ چربی) تغذیه شدند. ۲۱ روز پس از تولد (P21)، زاده‌های نر و ماده هر دو گروه به گروه‌های جدیدی تقسیم شدند و در هر دو گروه تغذیه تا ۱۸۰ روز (P180) پس از تولد ادامه یافت. در هفته آخر آزمایشات، برای ارزیابی حافظه کاری فضایی از آزمون ماز Y استفاده شد. حیوانات در P21 و P180 بیهوش شدند و هیپوکامپ برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های IL1B، IL6 و IL10 توسط qPCR برداشت شد.

یافته‌ها: آنالیز داده‌های آزمون ماز Y مشخص کرد که HFD مادر و پس از شیرخوارگی در زاده‌های نر هر دو منجر به کاهش رفتار تناوب خودبخودی ورود به بازوها و افزایش ورود به بازوی قبلی، به‌عنوان دو شاخص عملکرد ضعیف حافظه کاری فضایی می‌شوند. در زاده‌های ماده فقط HFD پس از شیرخوارگی به‌طور قابل توجهی حافظه کاری فضایی را مختل کرد. در P21، HFD مادر سبب تفاوت معنی‌داری در سطوح mRNA ژن‌های کاندید در هر دو جنس نشد. با این حال در فرزندان بالغ نر، تنها HFD پس از شیرخوارگی بیان ژن‌های IL6 و IL1β را به‌طور معنی‌داری افزایش داد.

نتیجه‌گیری: اگرچه HFD پس از شیرخوارگی حافظه کاری فضایی در هر دو جنس را مختل می‌کند. زاده‌های نر بیشتر از ماده‌ها مستعد اثرات رژیم غذایی مادر و افزایش بیان ژن‌های التهابی هستند.

واژه‌های کلیدی: تغذیه، التهاب عصبی، آسیب شناختی



# Sex-dependent effects of maternal and postweaning high-fat diets on neuroinflammation and cognitive performance in rat offspring

Azam Abedi<sup>\*1</sup>, Tahereh Foroutan<sup>1</sup>, Leila Mohaghegh Shalmani<sup>2</sup>, Leila Dargahi<sup>3</sup>

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

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

3- Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Azam Abedi: abedi.masoomeh93@gmail.com

**Introduction:** Available data propose that predispositions to the development of neurodegenerative diseases may be induced by early-life nutritional intake. This study investigates whether maternal and postweaning high-fat diets (HFD) induce inflammatory responses and cognitive impairment in rat offspring.

**Methods and Materials:** After weaning, female rats were fed HFD (55.9% calories from fat) or a normal chow diet (NCD; 10% fat) for 8 weeks before mating, during pregnancy, and lactation. At postnatal day 21 (P21), the male and female offspring of both groups were divided into two new groups, and both feedings were kept up until P180. The Y-maze test was employed to evaluate spatial working memory during the final week of experiments. Rats at P21 and P180 were euthanized, and hippocampi were taken to analyze gene expression of IL1B, IL6, and IL10 by qPCR.

**Results:** Analysis of the Y-maze task showed that both maternal and postweaning HFD decrease spontaneous alternation and increase in alternate arm return in male offspring as two indicators of poor spatial working memory. In female offspring, only postweaning HFD significantly affected spatial working memory. On P21, maternal HFD did not cause a significant difference in the mRNA levels of candidate genes in both sexes. However in adult male offspring, only postweaning HFD markedly increased the expression of IL1B and IL6 genes.

**Conclusion:** Although postweaning HFD impairs spatial working memory in both sexes, male offspring more than females are susceptible to maternal diet effects and the increase in expression of neuroinflammatory genes.

**Keywords:** Nutrition, neuroinflammation, cognitive impairment





## نقش پانکراس در بهبود هایپر گلیسمی توسط تیامین دی سولفید در موش های دیابتی القاء شده با STZ

مهتاب قنبری راد (دکتری)<sup>۱</sup>، محمدرضا شریفی (دکتری)<sup>۲</sup>، رخساره معمار (دکتری)<sup>۳</sup>، نپتون سلطانی (پسا دکتری)<sup>\*۱</sup>

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

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

۳- گروه سم شناسی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نپتون سلطانی: m.rad2325@yahoo.com

### چکیده

هدف: مطالعه حاضر به بررسی اثر تیامین دی سولفید (TD) بر پانکراس از نظر بهبود هایپر گلیسمی و افزایش حساسیت به انسولین در موش های بزرگ آزمایشگاهی نر دیابتی پرداخت. هم چنین هدف ما بررسی عملکرد ژن های Pdx1 (هومئوباکس ۱) پانکراس و دوازدهه) و Glut2 (ترانسپورتر ۲ گلوکز) در بافت پانکراس بود.

مواد و روش ها: دیابت نوع یک با تزریق ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین (STZ) القاء شد. موش های دیابتی به چهار گروه کنترل دیابتی (DC)، دیابتی تحت درمان با تیامین دی سولفید (D-TD)، دیابتی تحت درمان با انسولین (D-انسولین) و دیابتی تحت درمان با TD و انسولین (D-insulin+TD) تقسیم شدند. گروه غیر دیابتی (NDC) و دیابتی یک رژیم غذایی طبیعی (۱۴ هفته) دریافت کردند. سطح گلوکز خون و وزن بدن به صورت هفتگی اندازه گیری شد. تست تحمل انسولین (ITT) و تست تحمل گلوکاگون (GTT) در ماه آخر مطالعه انجام شد. سطح سرمی انسولین و گلوکاگون به صورت ماهانه اندازه گیری شد و کلمپ هایپر گلیسمی (سرعت تزریق انسولین (IIR)) برای همه گروه ها انجام شد. هم چنین بافت پانکراس جداسازی شد تا بیان ژن های Pdx1 و Glut2 اندازه گیری شود.

یافته ها: یافته های این مطالعه نشان داد که TD باعث کاهش سطح گلوکز خون، ITT و گلوکاگون سرم در مقایسه با گروه DC می شود. هم چنین سطوح سرمی انسولین، IIR و بیان ژن های Pdx1 و Glut2 را در مقایسه با گروه DC افزایش داد. نتیجه گیری: تجویز TD می تواند هایپر گلیسمی را در حیوانات دیابتی نوع یک از طریق بهبود عملکرد پانکراس بهبود بخشد. بنابراین، TD نه تنها تأثیر قابل توجهی در کنترل و کاهش قند خون در دیابت دارد، بلکه پتانسیل کاهش دوز تجویز انسولین را نیز دارد.

واژه های کلیدی: مقاومت به انسولین، تیامین دی سولفید، کلمپ



## The role of the pancreas to improve hyperglycemia by thiamine disulfide in STZ-induced diabetic rats

Mahtab Ghanbari Rad (Ph.D)<sup>1</sup>, Mohammadreza Sharifi (Ph.D)<sup>2</sup>, Rokhsareh Meamar (Ph.D)<sup>3</sup>, Nepton Soltani (PDF)<sup>\*1</sup>

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

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

3- Department of Clinical Toxicology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran Iran

Nepton Soltani: m.rad2325@yahoo.com

**Introduction:** The present study investigated the effect of thiamine disulfide (TD) on the pancreas in terms of hyperglycemia improvement and insulin sensitivity increase in diabetic male rats. We also aimed to study the function of Pdx1 (pancreatic and duodenal homeobox 1) and Glut2 (glucose transporter 2) genes in pancreatic tissue.

**Methods and Materials:** Type 1 diabetes was induced through injection of 60 mg/kg streptozotocin (STZ). The diabetic rats were divided into four groups, namely diabetic control (DC), diabetic treated with thiamine disulfide (D-TD), diabetic treated with insulin (D-insulin), and diabetic treated with TD and insulin (D-insulin+TD). The non-diabetic (NDC) and diabetic groups received a normal diet (14 weeks). Blood glucose level and body weight were measured weekly; insulin tolerance test (ITT) and glucagon tolerance test (GTT) were performed in the last month of the study. The level of serum insulin and glucagon were measured monthly and a hyperglycemic clamp (Insulin Infusion rate (IIR)) was done for all the groups. Pancreas tissue was isolated so that Pdx1 and Glut2 genes expression could be measured.

**Results:** the results of this study showed that TD decreased blood glucose level, ITT, and serum glucagon levels in comparison with those of the DC group; it also increased serum insulin levels, IIR, and expression of Pdx1 and Glut2 genes in comparison with those of the DC group.

**Conclusion:** administration of TD could improve hyperglycemia in type 1 diabetic animals through improved pancreas function. Therefore, not only does TD have a significant effect on controlling and reducing hyperglycemia in diabetes, but it also has the potential to decrease the dose of insulin administration.

**Keywords:** Insulin resistance, Thiamine disulfide, clamp



## اثر ضدسرطانی نانوذرات حاوی اپی گالوکاتچین گالات بر رده سلولی سرطانی سر و گردن

زهرا خطیب زاده<sup>۱\*</sup>، الهام السادات افراز<sup>۲</sup>، سهراب کاظمی<sup>۳</sup>، مرجان بهرامی نسب<sup>۴</sup>، محدثه عرب حلوائی<sup>۱</sup>، سمانه عرب<sup>۴</sup>

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

۲- گروه بیماریهای دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی و سلولی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۴- مرکز تحقیقات سلولهای بنیادی سیستم عصبی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۵- گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

زهرا خطیب زاده: samaneh.arab@gmail.com

### چکیده

هدف: رویکرد فعلی درمان سرطان سر و گردن به دلیل عود، ایجاد مقاومت در برابر داروها و عوارض جانبی نیاز به روش‌های درمانی کارآمدتری را ضروری ساخته است. اپی گالوکاتچین گالات فراوان‌ترین و فعال‌ترین کاتچین در چای سبز است که اثر ضد سرطانی دارد، اما نیمه عمر کوتاه، پایداری و فراهمی زیستی کمی دارد. استفاده از نانوحامل‌ها می‌تواند کمک‌کننده باشد. هدف این مطالعه بررسی اثر ضد سرطانی نانوذرات حاوی اپی گالوکاتچین گالات بر رده سلول‌های سرطانی سر و گردن (TSCC-1) است.

مواد و روش‌ها: ابتدا نانوذرات بارگذاری شده با اپی گالوکاتچین گالات ساخته شده و سپس نانوذرات ساخته شده به وسیله تست‌های پراکندگی نور دینامیکی (DLS)، پتانسیل زتا، طیف‌سنجی تبدیل فوریه فروسرخ (FTIR) و میکروسکوپ الکترونی نشر میدان (FE-SEM) مشخصه‌یابی شدند. هم‌چنین، تست رهایش و بارگذاری دارو انجام شد و میزان سمیت نانوذرات حاوی اپی گالوکاتچین گالات بر رده سلول‌های سرطانی TSCC-1 به وسیله تست MTT، توانایی تشکیل کلونی، سرعت آپوپتوز و بیان ژن‌های BAX و BCL2 با تست PCR مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج حاصل از تست FTIR وجود نانوذرات حاوی اپی گالوکاتچین گالات را به اثبات رساند و رهایش مستمر دارو را نشان داد. هم‌چنین تست MTT نشان‌دهنده سمیت سلولی بر سلول‌های TSCC-1 بود. عدم تشکیل کلونی در گروه‌های درمان شده با نانوذرات حاوی اپی گالوکاتچین گالات در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد و تست آپوپتوز بیان گر القای آپوپتوز تأخیری در گروه درمان شده با نانوذرات بود. هم‌چنین میزان بیان ژن BCL2 به میزان قابل توجهی کاهش و میزان ژن BAX افزایش داشت. نتیجه‌گیری: نتایج بیان گر این است که نانوذرات پلی اتیلن گلیکول حاوی اپی گالوکاتچین گالات به طور چشم‌گیری اثر ضد سرطانی (TSCC-1) داشته و می‌تواند یک گزینه درمانی مناسب برای درمان کارسینوم سلول‌های سنگفرشی سر و گردن باشد.

واژه‌های کلیدی: کارسینوم سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، اپی گالوکاتچین گالات، نانو ذرات، چای سبز



## Anticancer effect of epigallocatechin gallate loaded nanoparticles on head and neck cancer cell line

Zahra Khatibzadeh<sup>\*1</sup>, Elham Sadat Afraz<sup>2</sup>, Sohrab Kazemi<sup>3</sup>, Marjan Bahraminasab<sup>4,5</sup>, Mohadeseh Arabhalvaei<sup>1</sup>, Samaneh Arab<sup>4,5</sup>

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

2- Department of Oral and Maxillofacial Diseases, School of Dentistry, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Cellular and Molecular Biology Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

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

5- Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Zahra Khatibzadeh: samaneh.arab@gmail.com

**Introduction:** The current approach to the treatment of head and neck cancer due to recurrence, resistance to drugs, and side effects has necessitated the need for more efficient treatment methods. Epigallocatechin gallate is the most active catechin in green tea, which has been studied for its anti-cancer effects. Nevertheless, it has a short half-life and stability with low bioavailability. The use of nanocarriers can overcome these deficiencies. The purpose of this study was to investigate the anti-cancer effect of nanoparticles containing epigallocatechin gallate on head and neck cancer cells (TSCC-1).

**Methods and Materials:** First, nanoparticles loaded with epigallocatechin gallate were made, and then the nanoparticles were characterized by dynamic light scattering (DLS), zeta potential, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), and field emission electron microscopy (FE-SEM). Furthermore, the drug release and loading were measured. The toxicity of nanoparticles containing epigallocatechin gallate on TSCC-1 cancer cell line by MTT test, colony formation, the apoptosis rate, and the expression of BAX and BCL2 genes by PCR test were analyzed.

**Results:** The results of the FTIR test confirmed the presence of polyethylene glycol nanoparticles containing epigallocatechin gallate. The nanoparticles showed sustained release of the drug. Moreover, the MTT test showed significant cytotoxicity of the nanoparticles on TSCC-1 cells. No colony formation showed in the groups treated with nanoparticles containing epigallocatechin gallate compared to the control group. The results of apoptosis showed the induction of delayed apoptosis in the group treated with nanoparticles. Furthermore, the expression level of BCL2 gene decreased significantly and the level of BAX gene increased, however, it was not statistically significant for BAX gene.

**Conclusion:** The results suggest that polyethylene glycol nanoparticles loaded with epigallocatechin gallate have a significant anti-cancer effect (TSCC-1) and they have the potential to treat squamous cell carcinoma in the head and neck.

**Keywords:** Squamous cell carcinoma of head and neck, Epigallocatechin gallate, nanoparticles, green tea



## بررسی اثر ورزش مقاومتی با محدودیت جریان خون بر عملکرد شناختی افراد بزرگسال سالم

مهسان اسکندری (M.D)<sup>۱</sup>، امیرحسین عندهلیب (M.D)<sup>۱</sup>، خلیل پورخلیلی (Ph.D)<sup>۱</sup>، زهرا اکبری (Ph.D)<sup>۱\*</sup>

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

زهرا اکبری: dr.zaakbari@gmail.com

### چکیده

هدف: اثرات ورزش بر عملکرد شناختی سال‌ها است که مورد تأیید می‌باشد. اعمال محدودیت در جریان خون (BFR) همراه با ورزش هوازی به‌عنوان یک تکنیک جدید، اثرات مثبت ورزش بر عضلات و عملکرد قلبی-عروقی را تقویت می‌کند. با این حال، شواهد کمی در مورد تأثیر BFR بر اثرات مثبت ورزش مقاومتی وجود دارد. در مطالعه حاضر با استفاده از آزمون استروپ، تأثیر یک جلسه تمرین مقاومتی همراه با BFR بر عملکرد شناختی افراد بزرگسال سالم بررسی شد. مواد و روش‌ها: شرکت‌کنندگان به‌صورت متقاطع در شرایط کنترل و تمرین مقاومتی با یا بدون BFR مورد ارزیابی قرار گرفتند. در جلسه تمرینی، شش ست ۱۰ تایی دمبل یک‌طرفه با ۳۰ درصد ( $n=14$ ) و یا ۷۰ درصد ( $n=14$ ) از حداکثر ۱ تکرار انجام شد. جهت اعمال محدودیت در جریان خون، بر ناحیه پروگزیمال اندام در حال ورزش، کاف با فشاری ۶۰ درصد فشار سیستولی در تمام مدت تمرین بسته شد. عملکرد شناختی با استفاده از آزمون استروپ کامپیوتری ارزیابی شد. داده‌های مربوط به زمان واکنش و دقت پاسخ قبل و بعد از تمرین اندازه‌گیری و در شرایط مختلف مقایسه شد. یافته‌ها: نتایج نشان داد که نمره تداخل پس از انجام تمرین ورزشی با شدت کم کاهش یافت ( $P \leq 0.05$ )، اما پس از تمرین با شدت بالا تغییری نکرد. با این حال، صرف‌نظر از شدت تمرین، اعمال BFR نمره تداخل و زمان تداخل را در گروه‌های تمرین افزایش داد ( $P \leq 0.05$ ). اعمال محدودیت در جریان خون در شرایط کنترل تأثیری بر نتایج استروپ نداشت. نتیجه‌گیری: داده‌های مطالعه حاضر حاکی از آن است که انجام تمرینات مقاومتی با شدت کم موجب بهبود عملکرد شناختی می‌گردد. با این حال، به نظر نمی‌رسد اعمال BFR هم‌زمان با ورزش مقاومتی بر عملکرد شناختی اندازه‌گیری شده با تست استروپ مؤثر بوده باشد.

واژه‌های کلیدی: ورزش، محدودیت جریان خون، استروپ



# Investigating the effect of resistant exercise with blood flow restriction on the cognitive function of healthy adults

Mahsan Eskandari (M.D)<sup>1</sup>, Amirhossien Andalib (M.D)<sup>1</sup>, Khalil Pourkhalili (Ph.D)<sup>1</sup>, Zahra Akbari (Ph.D)<sup>1\*</sup>  
1- Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

Zahra Akbari: dr.zaakbari@gmail.com

**Introduction:** The beneficial effects of exercise on cognition have been evident for years. As a novel technique, blood flow restriction (BFR) in combination with aerobic exercise has been shown to potentiate muscles and cardiovascular performance. However, there is a paucity of evidence regarding the potential impact of BFR on the positive effects of resistance exercise. In the present study, we used the Stroop test to investigate whether a single bout of resistant exercise with BFR improves cognitive performance in healthy adults.

**Methods and Materials:** All participants completed a control condition and resistant exercise with or without BFR in a crossover design. In the exercise session, six sets of 10 repetitions of unilateral dumbbell were performed at 30% (n=14) and 70% (n=14) of 1 repetition maximum. BFR is applied continuously at 60% of systolic arterial pressure using cuff pressure closed in the proximal region of the exercising limb. Cognitive performance was evaluated using a computerized Stroop test. The data related to reaction time and response accuracy was measured before and after exercise and compared in different conditions.

**Results:** Results showed that the Stroop interference score decreased ( $P \leq 0.05$ ) after low-intensity exercise but not after high-intensity exercise. However, regardless of intensity, BFR increased interference scores in exercise groups ( $P \leq 0.05$ ). In the control condition, BFR did not have any observable effects on Stroop scores.

**Conclusion:** These data suggest that acute low but not high-intensity resistance exercise have beneficial impact on cognitive function. However, BFR resistant exercise doesn't seem to be effective on stroop-measured cognitive performance.

**Keywords:** Exercise, blood flow restriction, Stroop



## عوارض ریزعروق مغزی مرتبط با عفونت: SARS-CoV-2 چگونه به وجود می آید و چگونه باید درمان شود؟

ندا امیدیان (M.Sc)<sup>۱\*</sup>، پانته آ محمدی (M.Sc)<sup>۲</sup>، مونا صادق الوعد (M.Sc)<sup>۳</sup>، حمیدرضا محمدی مطلق (Ph.D)<sup>۴</sup>

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

۲- مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

ندا امیدیان: neda.omidian72@gmail.com

### چکیده

هدف: آسیب ریزعروق مغزی به عنوان یکی از تظاهرات اصلی اختلالات عصبی در بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 گزارش شده است که ممکن است با افزایش خطر سکته مغزی ایسکمیک همراه باشد. پاتومکانیسم اصلی دخیل در ایجاد آسیب عروق مغزی ناشی از عفونت SARS-CoV-2 می تواند نتیجه اختلال عملکرد سلول های اندوتلیال به عنوان بخش ساختاری از سد خونی مغزی (BBB) باشد که ممکن است با افزایش پاسخ التهابی و ترومبوسیتوپنی و اختلالات انعقادی خون همراه باشد. در این بررسی، ویژگی BBB، رفتار نوروتروپیسیم SARS-CoV-2، و مکانیسم های احتمالی آسیب به ریزعروق سیستم عصبی مرکزی در اثر عفونت SARS-CoV-2 را شرح دادیم.

روش جستجو: مرور سیستماتیک حاضر با جستجو در پایگاه های اطلاعاتی آنلاین متعدد (به عنوان مثال، Web of Science، Science direct، Google Scholar، PubMed/Medline، End note، از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۲ انجام شد. ادبیات جست و جو بر اساس کلیدواژه های SARS-CoV-2، اختلالات عصبی، ریزعروق مغزی، سد خونی مغزی، پاسخ التهابی و نوروتروپیسیم انجام شد. یافته ها: گزارش شده است که ژنوم SARS-CoV-2 در مایع مغزی نخاعی (CSF) شناسایی شده است و چندین گزارش حاکی از آن است که ویروس های تنفسی مانند SARS-CoV-2 ممکن است از مسیرهای مختلف (مسیر بویایی، اعصاب کرانیال و مسیر هماتوژن) به CNS برسند. به دنبال عفونت SARS-CoV-2، آسیب اندوتلیال عروق مغزی باعث ایجاد شرایط بیش از حد انعقاد و آبشارهای التهابی می شود که با هم نقش کلیدی در القای سکته ایسکمیک دارند. در واقع، سکته مغزی ایسکمیک در شرایط کووید-۱۹ یکی از پیامدهای مهم این عفونت است که بیشتر می تواند در بیماران جوان تر ظاهر شود. به نظر می رسد که داروهای ضد پلاکت و ضد انعقاد ممکن است برای درمان آسیب های عروق مغزی به ویژه سکته مغزی ایسکمیک مرتبط با COVID-19 مؤثر باشد.

نتیجه گیری: این تحقیق منجر به افزایش دانش و آگاهی ما در مورد بیماری های ریزعروق مغزی سیستم عصبی مرکزی مرتبط با SARS-CoV-2 می شود و پیشنهاد می کنیم که پیش گیری و درمان آسیب های عروق مغزی می تواند در بهبود بیماران مبتلا به COVID-19 مهم باشد.

واژه های کلیدی: SARS-CoV-2، اختلالات عصبی، میکروواسکولار مغزی، پاسخ التهابی، نوروتروپیسیم



# Cerebral microvascular complications associated with SARS-CoV-2 infection: How did it occur and how should it be treated?

Neda Omidian (M.Sc)<sup>1\*</sup>, Pantea Mohammadi (M.Sc)<sup>2</sup>, Mona Sadeghalvad (M.Sc)<sup>2</sup>, Hamid-Reza Mohammadi-Motlagh (Ph.D)<sup>2</sup>

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

2- Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Neda Omidian: neda.omidian72@gmail.com

**Introduction:** Cerebral microvascular disease has been reported as a central feature of the neurological disorders in patients with SARS-CoV-2 infection that may be associated with an increased risk of ischemic stroke. The main pathomechanism in the development of cerebrovascular injury due to SARS-CoV-2 infection can be a consequence of endothelial cell dysfunction as a structural part of the blood-brain barrier (BBB), which may be accompanied by increased inflammatory response and thrombocytopenia along with blood coagulation disorders. In this review, we described the property of BBB, neurotropism behavior of SARS-CoV-2, and the possible mechanisms of damage to the CNS microvascular upon SARS-CoV-2 infection.

**Search Method:** The current systematic review was conducted by searching multiple online databases (i.e., Web of Science (WoS), google scholar PubMed/ Medline, science direct and end note), from 2000 to 2022. A literature search was carried out according to the keywords of SARS-CoV-2, Neurological disorders, Cerebral microvascular, Blood-brain barrier, Inflammatory response, Neurotropism.

**Results:** It has been reported that the SARS-CoV-2 genome was detected in the cerebrospinal fluid (CSF) and several reports suggest that respiratory viruses like SARS-Cov-2 may reach the CNS through various routes (olfactory pathway, cranial nerves and hematogenous routes). Following SARS-CoV-2 infection, the cerebrovascular endothelial damage starts hypercoagulable condition and inflammatory cascades which together have a key role for induction of ischemic stroke. In fact, the ischemic stroke in the setting of COVID-19 is the main outcome of this infection which mostly can present in younger patients. It seems likely that the antiplatelet and anticoagulation drugs may be effective for the treatment of cerebrovascular disease especially ischemic stroke related to the COVID-19.

**Conclusion:** This research has led to an increase in our knowledge of CNS microvascular diseases associated with SARSCoV-2 and we suggest that prevention and treatment for the cerebrovascular damage could be important for the recovery of COVID-19 patients.

**Keywords:** SARS-CoV-2, Neurological disorders, Cerebral microvascular, Inflammatory response, Neurotropism





## اثر ضدافسردگی تجویز کراتین و آلفالیپوئیک اسید در موش به دنبال تجویز سیکلوسپورین و اندازه گیری BDNF مغزی

آزاده مصری پور<sup>۱</sup>، مهدی علی عمرانی<sup>۱</sup>، ابوالفضل سالکی مهرجردی<sup>۱</sup>

۱- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

آزاده مصری پور: a\_mesripour@yahoo.com

### چکیده

هدف: سیکلوسپورین آ یک مهارکننده کلسی نورین است که به عنوان داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی استفاده می شود. مشکلات روان شناختی مانند افسردگی و اضطراب ممکن است در مصرف سیکلوسپورین رخ دهد. در این مطالعه اثرات ضد افسردگی کراتین به عنوان یک تنظیم کننده فسفوریلاسیون اکسیداتیو و آلفالیپوئیک اسید، به عنوان یک کوفاکتور برای زنجیره تنفسی میتوکندری به دنبال تجویز سیکلوسپورین بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: از موش ماده (با وزن  $27 \pm 2$  گرم) استفاده شد، زمان بی حرکتی فعالیت حرکتی در طول آزمون شنای اجباری (FST) به عنوان شاخص ناامیدی حیوانات اندازه گیری شد و سطح فاکتور BDNF در هیپوکامپ مغز نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. کراتین (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) به صورت گاوژ و سیکلوسپورین (۲۰ میلی گرم/کیلوگرم)، گروه حامل (۲٪ اتانول در نرمال سالین) و آلفالیپوئیک اسید (۴۰ میلی گرم/کیلوگرم) به صورت تزریقی، برای ۶ روز متوالی تجویز شد و آزمایشات در روز هفتم انجام شد. فلوکستین به عنوان دارو برای گروه کنترل مثبت به کار رفت.

یافته‌ها: فعالیت حرکتی در بین گروه‌های مورد بررسی تفاوت معنی داری در تست لوکوموتور نداشت. گروه سیکلوسپورین زمان بی حرکتی را در طول آزمون شنای اجباری ( $13/6 \pm 175/1$  ثانیه) در مقابل گروه حامل با زمان ( $13/5 \pm 130/9$  ثانیه و  $p=0/0364$ ) افزایش داد که نشان دهنده اثر افسردگی است. به دنبال درمان حیوانات با آلفالیپوئیک اسید ( $100 \pm 15/9$  ثانیه و  $p=0/020$ ) یا کراتین ( $93/5 \pm 19/6$  ثانیه و  $p=0/009$ )، میزان بی حرکتی در مقایسه با گروه سیکلوسپورین به صورت قابل توجهی کاهش یافته است. مصرف هم‌زمان آلفالیپوئیک اسید و کراتین اثر سینرژیست بر میزان بی حرکتی ( $12/2 \pm 2/59$  ثانیه و  $p<0/001$ ) در مقابل گروه سیکلوسپورین نشان داد. به طور غیرمنتظره‌ای گروه سیکلوسپورین سطح BDNF را افزایش داد ( $1059 \pm 81$  pg/mg پروتئین و  $p=0/0093$  در مقابل گروه حامل). مصرف هم‌زمان آلفالیپوئیک اسید و کراتین و آلفالیپوئیک اسید تنها به طور قابل توجهی سطح BDNF را در مقایسه با گروه سیکلوسپورین کاهش داد، گروه کراتین به تنهایی تغییری در نتیجه ایجاد نکرد.

نتیجه‌گیری: اثر افسردگی ناشی از سیکلوسپورین تا حدی به اختلال عملکرد میتوکندری و سمیت عصبی مربوط است، از آنجایی که آلفالیپوئیک اسید و کراتین، اثر آنتی اکسیدان میتوکندری دارند، از این اثر جلوگیری می کنند. از طرف دیگر، سطح BDNF به دنبال تجویز سیکلوسپورین افزایش و آلفالیپوئیک اسید مشابه فلوکستین از این اثر جلوگیری کرد.

واژه‌های کلیدی: سیکلوسپورین، افسردگی، کراتین، آلفالیپوئیک اسید، فاکتور نوروتروفیک مغز



# Creatine and Alpha-lipoic Acid Antidepressant-like Effect in Mice Following CyclosporineA Administration, and The Level of BDNF

Azadeh Mesripour<sup>1</sup>, Mehdi Aliomran<sup>1</sup>, Abolfazl Saleki Mehrjardi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Department of Pharmacology and Toxicology, Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy and Pharmaceutical sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Azadeh Mesripour: a\_mesripour@yahoo.com

**Introduction:** CyclosporinA (CYA) is a calcineurin inhibitor that is used as an immunosuppressive drug. Psychological problems such as depression and anxiety may occur while taking cyclosporine. In this study, the antidepressant effects of creatine as a regulator of oxidative phosphorylation and alpha-lipoic acid (ALA), as a cofactor for the mitochondrial respiratory chain, were investigated following the administration of cyclosporine.

**Methods and Materials:** Female mice (weighing  $27 \pm 2$  g) were used, evaluating the locomotor activity immobility time during the forced swimming test (FST) was measured as an indicator of animal despair, and hippocampal Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level was evaluated. CYA (20 mg/kg) IP vehicle (2% EtOH/normal saline), creatine 10 mg/kg gavage feeding tube, and ALA 40 mg/kg IP were administered for 6 consecutive days, and the tests were performed on day 7. Fluoxetine was chosen for the control-positive group.

**Results:** The locomotor activity was not significantly different among the study groups. CYA increased immobility time during FST ( $175.1 \pm 13.16$ s, vs. vehicle  $130.9 \pm 13.5$ s,  $p=0.0364$ ) that indicates a depressive-like effect, and by treating the animals with ALA ( $100 \pm 15.9$ s,  $p=0.020$ ) or creatine ( $93.5 \pm 16.6$ ,  $p=0.009$ ) as fluoxetine the immobility time significantly decreased compared to CYA. ALA and creatine co-administration showed a synergy effect on immobility time ( $12.2 \pm 2.59$ s,  $p < 0.001$  vs CYA). Unexpectedly, CYA increased BDNF level ( $1059 \pm 81.0$  pg/mg protein, vs vehicle  $p=0.0093$ ). ALA and ALA, creatine co-administration significantly reduced BDNF levels compared with CYA, creatine alone did not change the result.

**Conclusion:** CYA-induced depressive-like effect is partly related to mitochondrial dysfunction and neurotoxicity since it was prevented by mitochondrial antioxidant ALA and creatine. On the other hand, the BDNF level increased following CYA administration, and AIA similar to fluoxetine prevented this effect.

**Keywords:** Cyclosporine, depression, creatine, alpha-lipoic acid, brain-derived neurotrophic factor



## گرلین از مرگ سلولی نوروهای هیپوکامپ در موش‌های مدل بیماری آلزایمر جلوگیری می‌کند

فائزه ناصری (Ph.D)<sup>۱</sup>، مجید سیرتی ثابت (Ph.D)<sup>۱</sup>، زهرا شهسواری (Ph.D)<sup>۱</sup>، فاطمه گشادرو (Ph.D)<sup>۲</sup>

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

۲- گروه علوم پایه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

فاطمه گشادرو: fgoshadrou@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین اختلال تحلیل‌برنده و پیش‌رونده عصبی است که با تشکیل پلاک‌های بتا آمیلوئید در مغز مشخص می‌گردد. از بین رفتن نورون‌ها یکی از ویژگی‌های مهم این بیماری است که همراه با اختلالات حافظه و شناختی است. در این مطالعه اثر گرلین بر مسیرهای مختلف مرگ سلولی شامل آپوپتوز، نکروپتوز و اتوفازی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مدل بیماری آلزایمر القاء شده توسط  $\beta$ -آمیلوئید مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: آزمایشات روی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ویستار نر با محدوده وزنی ( $20 \pm 250$  گرمی) انجام شد. حیوانات به‌طور تصادفی به پنج گروه کنترل، شم، گرلین، بتا آمیلوئید و بتا آمیلوئید+گرلین تقسیم شدند. از تجویز دو طرفه  $\beta$ -آمیلوئید (۵ میکروگرم/۱۰ میکرولیتر) به داخل هیپوکامپ برای القاء آلزایمر استفاده شد. تزریق گرلین (۸۰ میکروگرم/کیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی به مدت ده روز متوالی انجام شد. سپس یادگیری و حافظه موش‌ها با روش احترازی غیرفعال و ماز آبی موریس ارزیابی گردید. در انتها بافت هیپوکامپ استخراج و مورد مطالعه هیستوپاتولوژیک قرار گرفت. هم‌چنین بیان پروتئین Bax (آپوپتوز)، پروتئین Bcl-2 (ضد آپوپتوز)، پروتئین‌های نکروپتوز RIP1K و RIP3K و نشان‌گر اتوفازیک Beclin-1 با روش وسترن‌بلات بررسی شد.

یافته‌ها: یافته‌های این مطالعه نشان داد که گرلین اختلال حافظه را در موش‌های گروه آلزایمری بهبود می‌بخشد و بیان پروتئین‌های Bax (آپوپتیک)، RIP1K و RIP3K (نکروپتیک) را کاهش می‌دهد. هم‌چنین بیان Bcl-2 (ضد آپوپتیک) و نسبت Bax/Bcl-2 را افزایش می‌دهد. بیان پروتئین Beclin-1 نیز توسط درمان با گرلین به‌صورت معنی‌داری افزایش یافت. نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد که تجویز گرلین به‌صورت محیطی می‌تواند از طریق مهار آپوپتوز و نکروپتوز و ارتقای اتوفازی از مرگ سلولی جلوگیری کرده و از نورون‌ها محافظت نماید. لذا در جلوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر نقش داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، بتا آمیلوئید، گرلین، مرگ سلولی



## Ghrelin prevents cell death of hippocampal neurons in Alzheimer's disease model rats

Faezeh Naseri (Ph.D)<sup>1</sup>, Majid Sirati-Sabet (Ph.D)<sup>1</sup>, Zahra Shahsavari (Ph.D)<sup>1</sup>, Fatemeh Goshadrou (Ph.D)<sup>2</sup>

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

2- Department of Physiology, School of Allied Medical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Fatemeh Goshadrou: fgoshadrou@yahoo.com

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is the most common progressive neurodegenerative disorder characterized by the formation of beta-amyloid plaques in the brain. Loss of neurons is one of the important features of this disease, which is accompanied by memory and cognitive disorders. In this study, the effect of ghrelin on different pathways of cell death, including apoptosis, necroptosis and autophagy, was investigated in AD model rats induced by  $\beta$ -amyloid.

**Methods and Materials:** Experiments were performed on male Wistar rats with a weight range of (250±20). Animals were randomly divided into five groups including sham control, ghrelin, beta-amyloid and beta-amyloid+ghrelin. Bilateral administration of  $\beta$ -amyloid (5  $\mu$ g/10  $\mu$ l) into the hippocampus was used to induce Alzheimer's disease. Ghrelin (80  $\mu$ g/kg) was injected intraperitoneally for ten consecutive days. Then the memory of rats was evaluated by the passive avoidance method and the Morris water maze. In the end, the hippocampal tissue was extracted and subjected to histopathological study. Also, the expression of Bax protein (apoptosis), Bcl-2 protein (anti-apoptotic), necroptosis proteins RIP1K and RIP3K, and autophagic marker Beclin-1 were investigated by western blot method.

**Results:** The findings of this study showed that ghrelin improves memory impairment in Alzheimer's rats and reduces the expression of Bax (apoptotic), RIP1K and RIP3K (necrotic) proteins. It also increases the expression of Bcl-2 (anti-apoptotic) and the Bax/Bcl-2 ratio. Beclin-1 protein expression is also significantly increased by ghrelin treatment ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** These results show that peripheral administration of ghrelin can prevent cell death and protect neurons by inhibiting apoptosis and necroptosis and autophagy promotion. Therefore, it should play a role in preventing the progression of Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's, Beta-amyloid, Ghrelin, Cell death



## تأثیر آنتاگونیست پپتید وابسته به ژن کلسی تونین (CGRP) و تمرین ورزشی بر بیان ژن‌ها در آنورت موش بزرگ آزمایشگاهی

بیداله شاهوزهی (Ph.D)<sup>۱</sup>، یاسر معصومی-اردکانی (Ph.D)<sup>۲</sup>، سهیل امینی زاده (Ph.D)<sup>۳</sup>

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

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

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

بیداله شاهوزهی: bshahouzehi@gmail.com

### چکیده

هدف: نقش پپتید وابسته به ژن کلسی تونین (CGRP) در پانوفیزیولوژی میگرن از طریق نیتریک اکسید سنتاز (NOS) ثابت شده است و آنتاگونیست‌های CGRP به‌عنوان درمان میگرن در نظر گرفته می‌شوند. تمرینات ورزشی سطوح NO را تعدیل می‌کنند. در مطالعه حاضر، اثرات تمرین ورزشی و آنتاگونیست CGRP بر بیان ژن‌ها در آنورت موش بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: چهل و دو موش بزرگ آزمایشگاهی در ۶ گروه (n=۷) به شرح زیر تقسیم شدند. ۱: کنترل درمان نشده؛ ۲: تمرینات استقامتی (ET)، ۳: تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)، CGRPi که آنتاگونیست CGRP را به‌صورت i.p دریافت کردند، ۵: انجام ET و دریافت آنتاگونیست، ۶: انجام HIIT و دریافت آنتاگونیست. پروتئین eNOS و بیان ژن Bax، Bcl-2، eNOS و PGC-1 $\alpha$  به ترتیب با وسترن بلات و Real-Time PCR تعیین شد.

یافته‌ها: انجام تمرینات ورزشی (ET و HIIT) به‌طور قابل توجهی پروتئین eNOS و بیان ژن PGC-1 $\alpha$ ، Bcl-2 و eNOS را افزایش داد. بیان Bax بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت. مهار CGRP هیچ یک از ژن‌ها یا سطح پروتئین eNOS را تغییر نداد. اثر افزایشی تمرین ورزشی بر بیان Bcl-2 توسط CGRPi در گروه‌ها با ترکیب CGRPi و تمرین ورزشی کاهش یافت. نتیجه‌گیری: این داده‌ها تأثیرات مفید تمرین ورزشی بر بافت آنورت را تأیید می‌کند و نشان می‌دهد که مهار CGRP هیچ اثر مخربی ندارد. و هم‌چنین مؤید این است که این نوع مهارکننده‌ها نسبتاً ایمن هستند.

واژه‌های کلیدی: CGRP، eNOS، Bax، تمرین ورزشی



# The Effect of Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Antagonist and Exercise Training on the Expression of Genes in Rat Aorta

Beydolah Shahouzehi (Ph.D)<sup>1</sup>, Yaser Masoumi-Ardakani (Ph.D)<sup>2</sup>, Soheil Aminizadeh (Ph.D)<sup>3</sup>

1- Cardiovascular Research Center, Institute of Basic and Clinical Sciences, Kerman, Iran

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

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

Beydolah Shahouzehi: bshahouzehi@gmail.com

**Introduction:** The calcitonin gene-related peptide (CGRP) role in the pathophysiology of migraine through nitric oxide synthase (NOS) is established and CGRP antagonists are considered as a treatment of migraine. Exercise training also modulate NO levels. In the present study, we have investigated the effects of exercise training and CGRP antagonist on the expression of genes in rat aorta.

**Methods and Materials:** Forty-two rats were divided in the 6 groups (n=7) as follow; 1: untreated control; 2: Endurance training (ET); 3: High intensity interval training (HIIT); 4: (CGRP<sub>i</sub>) that received CGRP antagonist by i.p. injections; 5: performed ET and received antagonist; 6: performed HIIT and received antagonist. The eNOS protein and Bax, Bcl-2, eNOS, and PGC-1 $\alpha$  gene expression was determined by western blotting and Real-Time PCR, respectively.

**Results:** Performing exercise training (ET and HIIT) significantly up-regulated eNOS protein and PGC-1 $\alpha$ , Bcl-2, and eNOS gene expression (P=0.004). The expression of Bax was not significantly different between studied groups. CGRP inhibition did not change any of either genes or eNOS protein levels. The increasing effect of exercise training on the expression of Bcl-2 was reduced by CGRP<sub>i</sub> in the groups with the combination of CGRP<sub>i</sub> and exercise training (P=0.02).

**Conclusion:** These data confirmed the beneficial effects of exercise training on aorta tissue and showed that CGRP inhibition has no detrimental effects. This confirmed that this type of inhibitor are relatively safe.

**Keywords:** CGRP, eNOS, Bax, Exercise training



## بررسی تغییر سطح سرمی آنزیم کولین استراز و بیان مغزی پروتئین کاتپسین D در افسردگی القاء شده با لیپو پلی ساکارید در موش آزمایشگاهی نر

رهینه نعمانی لقمجانی (M.Sc)<sup>۱</sup>، مهتاب زارع (PhD)<sup>۲</sup>، زهره فضل‌اللهی (PhD)<sup>۳</sup>، مهرداد روغنی (PhD)<sup>۴\*</sup>

۱- دپارتمان بیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی، تهران، ایران

۲- دپارتمان بیولوژی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۳- دپارتمان بیولوژی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۴- مرکز نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

مهرداد روغنی: mahtabzare44@gmail.com

### چکیده

هدف: افسردگی یک اختلال شایع به‌ویژه در کشورهای توسعه یافته است. تغییرات عملکردی کولین استراز و کاتپسین D در بروز برخی بیماری‌های مغزی نقش دارند. تا کنون ارتباط دقیق این فاکتورها با افسردگی مشخص نشده است. هدف پژوهش حاضر، بررسی تغییر سطح سرمی آنزیم کولین استراز و بیان مغزی پروتئین کاتپسین D در افسردگی القاء شده با لیپو پلی ساکارید (LPS) در موش آزمایشگاهی نر بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های آزمایشگاهی نر (n=۴۸) به ۲ گروه، هر یک در دو زیر گروه کنترل و LPS تقسیم شدند. برای القاء افسردگی، ۲۴ ساعت قبل از شروع آزمایش‌ها، لیپو پلی ساکارید به میزان ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق شد. برای بررسی رفتاری از تست‌های میدان باز، شنای اجباری، و تعلیق دم استفاده شد. در پایان کار فعالیت کولین استراز سرم و میزان بیان کاتپسین D مغز به روش وسترن بلات سنجش شد.

یافته‌ها: تزریق لیپو پلی ساکارید موجب کاهش معنی‌دار مسافت طی شده در تست میدان باز ( $P<0/01$ ) و افزایش زمان بی‌حرکتی در آزمون‌های شنای اجباری و تعلیق دم ( $P<0/01$ ) گردید. به علاوه، فعالیت کولین استراز سرم در دو زیر گروه لیپو پلی ساکارید کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد ( $P<0/05$ ). از طرف دیگر، میزان بیان پروتئین کاتپسین D در مغز موش‌های دریافت‌کننده لیپو پلی ساکارید کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد ( $P<0/05$ ).

نتیجه‌گیری: داده‌های ما نشان داد که LPS می‌تواند مدل معتبر افسردگی را القاء کند و تغییرات کولین استراز و کاتپسین D تا حدی در ایجاد عوارض آن دخیل هستند.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، لیپو پلی ساکارید، کولین استراز، کاتپسین D، تست میدان باز



# The Study of Cholinesterase Enzyme Serum Level Changes and Brain Expression Level of Cathepsin D in LPS-Induced Depression in Male Mice

Rahineh Nomani Lafmejani<sup>1</sup>, Mahtab Zare<sup>2</sup>, Zohreh Fazollahi<sup>3</sup>, Mehrdad Roghani<sup>4\*</sup>

1- Department of Biology, Faculty of Advanced Sciences and Technology, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Department of Biology, Faculty of Science, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran

3- Department of Biology, School of Science, Razi University, Kermanshah, Iran

4- Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

Mehrdad Roghani: mahtabzare44@gmail.com

**Introduction:** Depression is a common disorder, especially in developed countries. Functional changes of cholinesterase and cathepsin D are involved in pathogenesis of some brain disorders. Until now, exact association of these factors with depression has not been determined. This study was conducted to evaluate the changes of serum cholinesterase and brain cathepsin D in lipopolysaccharide (LPS)-induced model of depression in male rats.

**Methods and Materials:** Male rats (n=48) were divided into 2 groups, each in two subgroups of control and LPS. For induction of depression, LPS (0.5 mg/kg; i.p.) was injected 24 h before the experiments. Open field, forced swimming, and tail suspensions tests was used for behavioral assessment. Finally, serum cholinesterase and brain cathepsin D expression was determined using Western blot method.

**Results:** LIP injection significantly decreased travelled distance in open field test ( $P<0.05$ ) and increased immobility duration in forced swimming and tail suspension tests ( $P<0.01$ ). In addition, serum cholinesterase showed a significant decrease in LPS subgroups versus control ( $P<0.05$ ) and cathepsin D expression significantly decreased in LPS-treated rats as compared to control ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Our data showed that LPS could induce a valid model of depression and changes of cholinesterase and cathepsin D are in part involved in development of its complication.

**Keywords:** Depression, Lipopolysaccharide, Cholinesterase, Cathepsin D, Open Field Test





## اثرات قرار گرفتن در معرض نیکوتین بر تعدیل فیروز کبدی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به سیروز صفراوی

خلیل حاجی اصغرزاده (Ph.D)<sup>۱\*</sup>، پرویز شهابی (Ph.D)<sup>۱</sup>، الهام کریمی ثالث (Ph.D)<sup>۲</sup>، محمدرضا علیپور (Ph.D)<sup>۱،۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

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

خلیل حاجی اصغرزاده: hajiiasgharzadeh@tbzmed.ac.ir

### چکیده

هدف: بسیاری از مطالعات بر نقش سیگار کشیدن و قرار گرفتن در معرض نیکوتین در افزایش بیماری‌های کبدی تأکید دارند. با این حال، مکانیسم دقیقی که نیکوتین از طریق آن بر روند فیروز کبدی تأثیر می‌گذارد، مشخص نشده است. مطالعه حاضر به بررسی اثرات قرار گرفتن در معرض نیکوتین بر تعدیل فیروز کبدی در مدل حیوانی سیروز صفراوی پرداخته است. مواد و روش‌ها: از مدل بستن مجرای صفراوی (BDL) برای القای فیروز کلستاتیک در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی و بستار استفاده شد. موش‌ها با دوزهای کم و زیاد نیکوتین (۱ یا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۳ هفته تحت تیمار قرار گرفتند. سپس نسبت وزن طحال به وزن بدن، تکثیر مجاری صفراوی و ایجاد فیروز کبدی بررسی شد. هم‌چنین بیان mRNA گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین و ژن‌های مرتبط با فیروز با روش Real-time PCR اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: نتایج نشان داد که نیکوتین باعث ایجاد فیروز کبدی ناشی از بستن مجرای صفراوی می‌شود. نسبت وزن طحال به وزن بدن با قرار گرفتن در معرض نیکوتین به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین و ماسون تری کروم نشان داد که فیروز کبدی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی BDL افزایش یافته است که در گروه‌های تحت درمان با نیکوتین به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است. هم‌چنین، بیان گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین و بیان اکتین آلفای ماهیچه صاف در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی کلستاتیک مشاهده شد و پس از قرار گرفتن در معرض نیکوتین افزایش یافت. فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین باعث تکثیر مجاری صفراوی و فیروز کبدی می‌شود. نتیجه‌گیری: مطالعه مکانیسم درون سلولی نیکوتین و تغییر در بیان گیرنده‌های نیکوتینی به دنبال مواجهه با نیکوتین می‌تواند هم در تشخیص بیماری‌های مرتبط با نیکوتین و هم در یافتن راهکارهای درمانی جدید مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: فیروز کبدی کلستاتیک، بستن مجرای صفراوی، نیکوتین، گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین



## Effects of nicotine exposure on modulation of hepatic fibrosis in rats with biliary cirrhosis

Khalil Hajiasgharzadeh (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Parviz Shahabi (Ph.D)<sup>2</sup>, Elham Karimi-Sales (Ph.D)<sup>2</sup>, Mohammad Reza Alipour (Ph.D)<sup>1,2</sup>

1- Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

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

Khalil Hajiasgharzadeh: hajiasgharzadeh@tbzmed.ac.ir

**Introduction:** Many studies emphasize the role of cigarette smoking and nicotine exposure in increasing liver diseases. However, the detailed mechanisms through which nicotine affects the process of liver fibrosis have not been identified. The present study investigated the effects of nicotine exposure on the modulation of liver fibrosis in an animal model of biliary cirrhosis.

**Methods and Materials:** The bile duct ligation model was used to induce cholestatic fibrosis in Wistar rats. The rats were treated with low and high doses of nicotine (1 or 10 mg/kg) for 3 weeks. Then, the spleen-to-body ratio, ductular proliferation, and fibrosis development were evaluated. Also, the mRNA expression of nicotinic acetylcholine receptors and fibrosis genes was measured by real-time PCR.

**Results:** The results showed that nicotine promotes the development of bile duct ligation-induced liver fibrosis. The ratio of spleen/body weight was significantly increased by nicotine exposure. Hematoxylin and eosin and Masson's trichrome staining showed that liver fibrosis has increased in the BDL rats, which was significantly augmented in the nicotine-treated groups. Also, nicotinic acetylcholine receptors and alpha-smooth muscle actin expression were observed in the cholestatic rats and increased after nicotine exposure. The activation of nicotinic acetylcholine receptors triggers biliary proliferation and liver fibrosis.

**Conclusion:** Studying the intracellular mechanism of nicotine and alteration in the expression of nicotinic receptors following nicotine exposure can be useful both in diagnosing nicotine-related diseases and finding new treatment strategies.

**Keywords:** Liver fibrosis, Cholestasis, Bile duct ligation, Nicotine, Nicotinic acetylcholine receptors



## نیکوتین بیان میکرو RNA ۱۲۴ را در سلول‌های سرطانی روده بزرگ القاء می‌کند

خلیل حاجی اصغرزاده (Ph.D)<sup>۱\*</sup>، نرگس دستمالچی (Ph.D)<sup>۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه نسی اکرم، تبریز، ایران

خلیل حاجی اصغرزاده: hajiasgharzadeh@tbzmed.ac.ir

### چکیده

هدف: نیکوتین به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین (nAChRs)، به این گیرنده‌ها متصل می‌شود و بسیاری از مسیرهای سیگنال‌دهی پایین‌دست را القاء می‌کند. مطالعات متعدد نشان داده است که نیکوتین منجر به تغییر در بیان میکروRNAها (miRNAs) می‌شود. در میان این miRNAها، miRNA-124 یک تنظیم‌کننده ضروری بیان ژن‌ها است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات ناشی از تجویز نیکوتین بر بیان miRNA-124 در رده سلولی سرطان کولون انجام شده است. مواد و روش‌ها: ابتدا رده سلولی سرطان کولون SW-480 در پلیت‌های ۶ چاهکی کشت شد تا اثرات تیمارهای با غلظت‌های پایین و بالای نیکوتین (۱ و ۱۰ میکرومولار) بر بیان سطوح miRNA-124 و mRNA مربوط به ساب‌یونیت آلفا-۷ گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین ( $\alpha 7nAChR$ ) با روش Real-time PCR بررسی شود. در مرحله بعد، روش الکتروپوریشن برای انتقال siRNA خاص که بیان  $\alpha 7nAChR$  را هدف قرار می‌دهد پس از شناسایی دوز بهینه (۶۰ نانومولار) و دوره زمانی (۴۸ ساعت) توالی siRNA ترانسفکت شد. به‌دنبال آن، تغییرات در بیان miRNA-124 و  $\alpha 7nAChR$  پس از ترانسفکشن  $\alpha 7nAChR$ -siRNA در ترکیب با تیمار نیکوتین اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که نیکوتین بیان هر دو  $\alpha 7nAChR$  و miRNA-124 را به‌صورت وابسته به غلظت افزایش می‌دهد. ترانسفکشن با  $\alpha 7nAChR$ -siRNA از اثرات مشاهده شده نیکوتین جلوگیری می‌کند که نشان می‌دهد این اثرات نیکوتین به  $\alpha 7nAChR$  وابسته هستند.

نتیجه‌گیری: نیکوتین بیان miRNA-124 را در رده سلولی SW-480 تغییر می‌دهد و اثرات خود را تا حدودی از طریق محور  $\alpha 7nAChR$ /miRNA-124 اعمال می‌کند. بررسی تغییرات اپی‌ژنتیکی متعاقب مواجهه با نیکوتین و مطالعه دقیق مکانیسم‌های عملکردی نیکوتین منجر به یافتن راهبردهای درمانی جدید و پیش‌گیری از بیماری‌های مرتبط با سیگار کشیدن می‌شود.

واژه‌های کلیدی: microRNA-124، نیکوتین، گیرنده آلفا-۷ نیکوتینی استیل‌کولین، RNA کوچک مداخله‌گر، سرطان روده بزرگ



# Nicotine induces microRNA-124 expression in colon cancer cells

Khalil Hajiasgharzadeh (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Narges Dastmalchi (Ph.D)<sup>2</sup>

1- Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Department of Biology, University College of Nabi Akram, Tabriz, Iran

Khalil Hajiasgharzadeh: hajiasgharzadeh@tbzmed.ac.ir

**Introduction:** Nicotine, as an agonist of nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), binds to these receptors and induces many downstream signaling pathways. Numerous studies have shown that nicotine leads to changes in the expression of microRNAs (miRNAs). Among these miRNAs, miRNA-124 is an essential regulator of gene expression. The present study aimed to investigate the nicotine-induced effects on miRNA-124 expression in colon cancer cell lines.

**Methods and Materials:** First, the SW-480 colon carcinoma cell line was inoculated in 6-well plates to determine the effects of treatments with low and high concentrations of nicotine (1 and 10  $\mu$ M) on the expression of miRNA-124 and mRNA levels of the  $\alpha$ 7-subtype of nAChR ( $\alpha$ 7nAChR) by quantitative real-time PCR. Next, the electroporation method was used to transfer specific siRNA targeting  $\alpha$ 7nAChR expression after identification of the optimum dose (60 nM) and time period (48 h) of  $\alpha$ 7nAChR-siRNA. Following that, the changes in the expression of miRNA-124 and  $\alpha$ 7nAChR were measured after transfection of the  $\alpha$ 7nAChR-siRNA in combination with nicotine treatment.

**Results:** The findings showed that nicotine increases the expression of both  $\alpha$ 7nAChR and miRNA-124 in a concentration-dependent manner. Transfection with  $\alpha$ 7nAChR-siRNA prevents the observed effects of nicotine which indicates that these effects of nicotine are  $\alpha$ 7nAChR dependent.

**Conclusion:** Nicotine alters miRNA-124 expression in the SW-480 cell line and exerts its effects through the  $\alpha$ 7nAChR/miRNA-124 axis. Investigating epigenetic changes following nicotine exposure and studying the detailed functional mechanisms of nicotine will lead to finding new therapeutic strategies and prevention of smoking-related diseases.

**Keywords:** microRNA-124, Nicotine, Alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor, Small interfering RNA, Colorectal cancer



## پیش‌درمانی با ترکیب آلفالیپوئیک اسید و mitoQ سبب بهبود عملکرد قلبی از طریق تضعیف مسیر التهابی در مدل سکته قلبی در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی پیر می‌شود

سمیرا نعمتی (دانشجوی Ph.D)<sup>۱،۲</sup>، عابدین وکیلی (Ph.D)<sup>۱</sup>، رضا بدل زاده (Ph.D)<sup>۱</sup>، بهناز مختاری (Ph.D)<sup>۳</sup>، زهره زواری اسکویی (دانشجوی Ph.D)<sup>۴</sup>، سلیمان بافدم (دانشجوی Ph.D)<sup>۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران  
۲- مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
۴- مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

سمیرا نعمتی: nemati.medphysiology@gmail.com

### چکیده

هدف: سکته قلبی، در اثر قطع جریان خون به بخشی از عضله قلب ایجاد می‌شود و یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان، به‌ویژه در میان افراد سالمند است. در این تحقیق اثر بالقوه ترکیب اسید آلفالیپوئیک و mitoQ، دو آنتی‌اکسیدان اندوژن و میتوکندریای قوی در بهبود عملکرد میوکارد و مکانیسم زمینه‌ای در یک مدل تجربی سکته قلبی در موش‌های پیر بررسی شد. مواد و روش‌ها: سکته قلبی در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی پیر (۲۴ ماهه) با بستن موقتی شریان کرونر نزولی قدامی چپ برای ۳۰ دقیقه و برقراری مجدد جریان خون برای ۲۴ ساعت ایجاد شد. mitoQ (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به مدت دو هفته قبل از ایسکمی به شکل تزریق داخل‌صفاقی و آلفالیپوئیک اسید (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) چهارده روز قبل از ایسکمی به صورت گاوآژ تجویز شد. سپس عملکرد بطن چپ و سطح فاکتورهای التهابی بافت قلب (IL-6، IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$ ) ۲۴ ساعت بعد از ایسکمی - برقراری مجدد جریان خون با روش الایزا اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: نتایج این تحقیق نشان داد تجویز آلفالیپوئیک اسید و یا mitoQ به تنهایی اثر مفیدی در پیش‌گیری از آسیب قلبی نداشت، اما درمان ترکیبی این دو، عملکرد قلبی را از طریق کاهش بیان فاکتورهای التهابی TNF- $\alpha$ ، IL-6 و IL-1 $\beta$  به‌طور معنی‌داری بهبود بخشید ( $P < 0.001$ ).

نتیجه‌گیری: پیش‌درمانی با ترکیب آلفالیپوئیک اسید و mitoQ با مهار مسیرهای التهابی، قلب را از آسیب ایسکمی در موش‌های مسن محافظت کرد. این ترکیب ممکن است در پیش‌گیری و کاهش آسیب قلبی در افراد مسن که در معرض خطر حمله قلبی هستند مفید باشد، با این حال، مطالعات تجربی و بالینی بیش‌تری برای تأیید این موضوع مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: سکته قلبی، عوامل التهابی، آلفالیپوئیک اسید، mitoQ، موش‌های پیر



# Pretreatment with a combination of alpha-lipoic acid and mitoQ improves heart function through suppressing the inflammatory pathway in a myocardial infarction model in aged rats

Samira Nemati (Ph.D Student)<sup>1,2\*</sup>, Abedin Vakili (Ph.D)<sup>1</sup>, Reza Badlzadeh (Ph.D)<sup>2</sup>, Behnaz Mokhtari (Ph.D)<sup>3</sup>, Zohreh Zavvari Oskuye (Ph.D Student)<sup>4</sup>, Soleyman Bafadam (Ph.D Student)<sup>2</sup>

1- Physiology Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Molecular Medicine Research Center, Biomedicine Institute, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences

4- Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Samira Nemati: nemati.medphysiology@gmail.com

**Introduction:** Heart attacks, caused by the interruption of blood flow to a part of the heart muscle, are a leading cause of death worldwide, particularly among the elderly. This research explored the potential effect of the combination of alpha lipoic acid and mitoQ, two endogen and mitochondrial powerful antioxidants, to improve myocardial function and the underlying mechanism in an experimental model of myocardial infarction in aged rats.

**Methods and Materials:** To create a myocardial infarction model in aged rats (24 months), the left anterior descending artery was transiently occluded for 30 minutes and then re-perfused for 24 hours. MitoQ (10 mg/kg) was injected intraperitoneally (IP) once a day for two weeks prior to ischemia and alpha-lipoic acid (100 mg/kg) was administered as gavage for 14 days before ischemia. Subsequently, left ventricular function and inflammatory factors (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) were evaluated 24 hours after ischemia-reperfusion using by ELISA method.

**Results:** The results of this research show that the administration of alpha-lipoic acid or mito Q alone did not have a beneficial effect in preventing heart damage, but the combined treatment significantly improved cardiac function by reducing the expression of inflammatory factors TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$ . (P<0.001).

**Conclusion:** Pretreatment with the combination of alpha-lipoic acid and mito Q protected the heart from ischemia damage in aged rats by inhibiting inflammatory pathways. This compound may be beneficial in preventing and reducing heart damage in elderly individuals who are at risk of heart attack, however, further experimental and clinical studies are needed to confirm this.

**Keywords:** Myocardial infarction, Inflammatory factors, Alpha lipoic acid, mito Q, Aged rats



## احتمال مشارکت نیتریک اکسید در اثر شبه ضد افسردگی سیلیمارین در موش‌های سوری نر

ناهید فخرائی (M.Sc)<sup>۱\*</sup>، مینا خوشنودی (M.Sc)<sup>۱،۲</sup>، احمد رضا دهبور (Prof.)<sup>۱،۳</sup>  
۱- مرکز تحقیقات ضایعات مغزی و نخاعی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
۲- مرکز تحقیقات طب تجربی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
۳- گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

ناهید فخرائی: n.fakhraei@gmail.com

### چکیده

هدف: سیلیمارین (SM) از گیاه خارمریم *Silybum marianum* [Asteraceae (Compositae)] L. که به دلیل خواص آنتی‌اکسیداتیو و ضد التهابی آن شناخته شده است، استخراج می‌شود. در مطالعه حاضر، اثر ضد افسردگی بالقوه تجویز حاد SM و دخالت احتمالی نیتریک اکسید (NO) در موش‌های نر تعیین شد. مواد و روش‌ها: SM به صورت خوراکی (۵، ۱۰، ۲۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۶۰ دقیقه قبل از آزمایش استفاده شد. پس از ارزیابی فعالیت حرکتی، زمان بی‌حرکتی در آزمون‌های شنای اجباری (FST) و تعلیق دم (TST) اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی مشارکت احتمالی NO، یک مهارکننده غیراختصاصی NO سنتاز، L-NAME (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، و یک مهارکننده اختصاصی iNOS، آمینوگوانیدین (AG) (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، هر دو به صورت داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه قبل از استفاده از SM (با دوز ۲۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به طور جداگانه تزریق شدند. یافته‌ها: SM در دوزهای ۱۰، ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، زمان بی‌حرکتی را، به ترتیب با  $P < 0.05$ ،  $P < 0.05$ ،  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  و به صورت وابسته به دوز در FST کاهش داد. SM در دوزهای مؤثر ۱۰، ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، هم‌چنین اندازه‌گیری بی‌حرکتی را، به ترتیب با  $P < 0.01$ ،  $P < 0.05$ ،  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  و به صورت وابسته به دوز در TST نیز کاهش داد. علاوه بر این، ۵۰ درصد پاسخ حداکثر SM (ED50) در دوز حدود ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در هر دو تست مؤثرترین بود. این اثر به تغییرات در فعالیت حرکتی مربوط نیست. هم‌چنین، L-NAME تأثیر SM (با دوزهای ۲۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را در FST و (با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) TST معکوس کرد. با این حال، AG بر این پاسخ تأثیری نداشت. نتیجه‌گیری: اثر شبه ضد افسردگی SM حداقل تا حدی از طریق NO واسطه‌گری می‌شود و ممکن است تون NO را تنظیم کند.

واژه‌های کلیدی: سیلیمارین، افسردگی، تست شنای اجباری، تست میدان باز، تست تعلیق دم



## Possible involvement of nitric oxide in antidepressant-like effect of silymarin in male mice

Nahid Fakhraei<sup>1\*</sup> (M.Sc), Mina Khoshnoodi<sup>1,2</sup> (M.Sc), Ahmad Reza Dehpour<sup>1,2,3</sup> (Prof.)

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

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

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

Nahid Fakhraei: ..n.fakhraei@gmail.com

**Introduction:** Silymarin (SM) is extracted from milk thistle *Silybum marianum* L. [Asteraceae (Compositae)] known for its anti-oxidative and anti-inflammatory properties. In the current study, the potential antidepressant-like effect of acute SM administration and the possible involvement of nitric oxide (NO) were determined in male mice.

**Methods and Materials:** SM was administered orally (5, 10, 20, 50, 100, and 200 mg/kg; p.o.) 60 min before the tests. After the assessment of locomotor activity, the immobility time was measured in the forced swimming (FST) and tail suspension (TST) tests. To assess the possible involvement of NO, a non-specific NO synthase inhibitor, L-NAME (10 mg/kg, i.p.), and a specific iNOS inhibitor, aminoguanidine (AG) (50 mg/kg, i.p.), were administered separately 30 min before SM (20 and 100 mg/kg).

**Results:** SM at its effective dosages of 10, 20, 50, and 100 mg/kg decreased the immobility time in a dose-dependent manner ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ , and  $p < 0.001$ , respectively) in the FST. SM (10, 20, 50, and 100 mg/kg) also lowered the immobility measure dose-dependently in the TST ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , and  $p < 0.001$ , respectively). In addition, 50% of the maximum response (ED50) of SM was around 10 mg/kg. The dosage of 100 mg/kg proved the most effective in both tests. Further, this effect was not related to changes in locomotor activity. Moreover, L-NAME reversed the impact of SM (20 and 100 mg/kg) in the FST and SM (100 mg/kg) in the TST. However, AG did not influence this response.

**Conclusions:** The antidepressant-like effect of SM is mediated at least in part through NO and it may up-regulate the NO tone.

**Keywords:** Silymarin, depression, Forced Swimming Test, Open Field Test, Tail Suspension Test





## اثر شیر شتر بر آسیب بافتی کلیه در مدل نارسایی حاد کلیوی ناشی از آدنین در موش بزرگ آزمایشگاهی

فاطمه سلامی<sup>۱\*</sup>، مهناز الهیاری<sup>۲</sup>، ابوالفضل خواجهی راد<sup>۳</sup>، سارا حسینیان<sup>۴</sup>، زهرا صمدی نوشهر<sup>۵</sup>، سمیرا شهرکی<sup>۶</sup>

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

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

۵- استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۶- استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

فاطمه سلامی: salamif982@mums.ac.ir....

### چکیده

هدف: نارسایی حاد کلیوی در اثر آسیب و افت سریع عملکرد کلیوی مشخص می‌شود. ایجاد مدل‌های حیوانی آسیب کلیوی با استفاده از مکمل آدنین در رژیم غذایی، تغییرات بافت‌شناسی نارسایی کلیوی در انسان را تقلید می‌کند. با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی شیر شتر و همچنین تأثیر مفید آن در درمان مدل‌های نارسایی کلیوی، هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر شیر شتر بر آسیب حاد کلیوی ناشی از هیپراورسمی القاء شده با آدنین بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۳۲ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر به گروه‌های زیر تقسیم شدند: ۱- شاهد، ۲- آدنین (۲۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز)، ۳- آدنین+شیر شتر (۳۳ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز) - ۴- آدنین+آلوپورینول (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز). دوره‌ی مطالعه ۹ روز بود. آدنین، شیر شتر و آلوپورینول به صورت گاواژ تجویز شدند. در انتهای مطالعه کلیه‌ها جمع‌آوری و وزن شدند. کلیه راست جهت بررسی آسیب‌شناسی بافتی در فرمالین ۱۰٪ نگهداری شدند.

یافته‌ها: تجویز آدنین آسیب بافتی معنی‌دار نسبت به گروه شاهد نشان داد ( $P<0/001$ ). در مقایسه با گروه آدنین، درصد آسیب بافت کلیه در گروه درمان با شیر شتر و همچنین آلوپورینول به طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P<0/001$ ) و درصد آسیب بافت کلیه در گروه آدنین به همراه آلوپورینول نسبت به گروه آدنین نیز کاهش معنی‌داری داشت ( $P<0/001$ ).

نتیجه‌گیری: درمان با شیر شتر موجب بهبود قابل توجه آسیب کلیوی ناشی از آدنین شد که احتمالاً به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی و نیز اثر شیر شتر بر کاهش غلظت اسید اوریک سرم و کاهش رسوب آن در کلیه می‌باشد. در این مطالعه، اثرات مفید شیر شتر در مقایسه با آلوپورینول کم‌تر بود. بنابراین شیر شتر به عنوان یک منبع تغذیه ای مفید، می‌تواند در مقابل نارسایی حاد ناشی از هیپراورسمی مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: آدنین، شیر شتر، نارسایی حاد کلیوی



## The effect of camel milk on kidney tissue damage in adenine-induced acute renal failure model in rats

Fatemeh Salami<sup>1\*</sup>, Mahnaz Allahayari<sup>2</sup>, Abolfazl Khajavi Rad<sup>3</sup>, Sara Hosseinian<sup>4</sup>, Zahra Samadi Nowshahr<sup>5</sup>, Samira Shahraki<sup>6</sup>

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

2- M.Sc 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, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran

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

Fatemeh Salami: .salamif982@mums.ac.ir

**Introduction:** Acute renal failure (ARF) is characterized by injury and rapid decline in kidney function. Creating animal models of kidney damage using dietary adenine supplementation mimics histological changes in renal failure in humans. Considering the antioxidant effects of camel milk (CM) as well as beneficial effect of it in the treatment of various models of renal failure, the aim of this study was to investigate the effect of CM on hyperuricemic acute renal injury induced by adenine.

**Methods and Materials:** In this study, 32 male rats were divided into the following groups: 1- control, 2- adenine (280 mg/kg/day), 3-adenine+CM (33 ml/kg/day), 4-adenine+allopurinol (50 mg/kg/day). The duration of study was 9 days. Adenine, CM and allopurinol were administered by gavage. At the end of the study, the kidneys were collected and weighed. The right kidney was kept at 10% formalin for histological examination.

**Results:** Administration of adenine showed significant severe tissue damage compared to the control group ( $P<0.001$ ). Compared to the adenine group, the percentage of kidney tissue damage in the treatment group with camel milk and allopurinol decreased significantly ( $P<0.001$ ). Also, the percentage of kidney tissue damage in the adenine group along with allopurinol was also significantly reduced compared to the adenine group ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** Treatment with CM caused a significant improvement in kidney damage induced by adenine which probably due to its antioxidant effects, as well as the effect of camel milk on reducing serum uric acid concentration and reducing its deposition in the kidney. In this study, the beneficial effects of camel milk were less compared to allopurinol. Therefore, camel milk as a healthy nutritional source can be useful against acute renal injury induced by hyperuricemia.

**Keywords:** Adenine, Camel milk, acute renal failure



## دایوسجنین عملکرد قلب را از طریق آنژیوژنز و خواص ضد فیبروتیک در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر در معرض خون‌رسانی مجدد ایسکمی میوکارد بهبود می‌بخشد

زهرا فقیهی\*، کامران رخشان<sup>۱</sup>، علی محمدخانی زاده<sup>۱</sup>، مهدی صابری پیروز<sup>۲</sup>، یاسر عزیزی<sup>۱</sup>

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

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

زهرا فقیهی: zahrafaghihi77@yahoo.com

### چکیده

هدف: انفارکتوس میوکارد (MI) یکی از علل اصلی ناتوانی و مرگ‌ومیر در سراسر جهان است. آنژیوژنز فرآیندی محوری است که از طریق بازگرداندن خون‌رسانی به میوکارد ایسکمیک و بهبود عملکرد میوکارد، به ترمیم قلب کمک می‌کند. این مطالعه به منظور بررسی اثرات محافظتی قلبی داروی دایوسجنین در برابر MI با تمرکز بر آنژیوژنز، فیبروز میوکارد و استرس اکسیداتیو انجام شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به چهار گروه (1) Sham، (2) MI، (3) MI+Vehicle و (4) MI+Diosgenin تقسیم شدند. موش‌ها تحت ۳۰ دقیقه بستن شریان کرونر نزولی قدامی چپ (LAD) برای القای MI قرار گرفتند و سپس خون‌رسانی مجدد به مدت ۱۴ روز برقرار شد. دایوسجنین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۷ روز قبل از القای MI به صورت خوراکی تجویز شد و به مدت ۱۴ روز بعد از رپرفیوژن ادامه داشت. ELISA برای اندازه‌گیری آنزیم‌های میوکارد و نشان‌گرهای استرس اکسیداتیو استفاده شد. عملکرد میوکارد و فیبروز به ترتیب با اکوکاردیوگرافی و رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون در روز ۱۴ تعیین شد. برای ارزیابی آنژیوژنز از کیت رنگ‌آمیزی عروق خونی استفاده شد.

یافته‌ها: القای MI باعث افزایش نشان‌گرهای آسیب میوکارد (تروپونین I، CK-MB و LDH)، نشان‌گرهای استرس اکسیداتیو (MDA)، فیبروز میوکارد و کاهش عملکرد میوکارد (%EF و %FS) شد و درمان دایوسجنین این پارامترها را معکوس کرد. تراکم مویرگی به طور قابل توجهی در MI و MI+Vehicle افزایش یافته است. تراکم مویرگی بیشتری در گروه دایوسجنین در مقایسه با MI و MI+Vehicle مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: دایوسجنین از طریق مهار استرس اکسیداتیو، کاهش آسیب‌های میوکارد و تشکیل رگ‌های خونی جدید در مدل موش MI، موجب فعالیت ضد فیبروتیکی می‌شود. یافته‌های ما نشان داد که دایوسجنین ممکن است کاندید خوبی برای مطالعات بالینی آینده برای بیماران MI باشد.

واژه‌های کلیدی: دایوسجنین، خون‌رسانی مجدد بعد از ایسکمی، عملکرد قلبی



# Diosgenin ameliorates cardiac function through angiogenic and anti-fibrotic properties in male rat subjected to myocardial ischemia reperfusion

Zahra Faghihi<sup>\*1</sup> (M.Sc), Kamran Rakhshan<sup>1</sup> (Ph.D), Ali Mohamadkhanizadeh<sup>2</sup> (Ph.D), Mahdi Saberi Pirouz<sup>3</sup> (Ph.D), Yaser Azizi<sup>2</sup> (Ph.D)

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

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

3- Electrophysiology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Zahra Faghihi: zahrafaghihi77@yahoo.com

**Introduction:** Myocardial infarction (MI) is one of leading cause of disability and mortality around the world. Angiogenesis is a pivotal processes that contributes in cardiac repair via restoration of blood supply to the ischemic myocardium and improvement of myocardial function. This study was conducted to evaluate cardioprotective effects of diosgenin against MI with focus on angiogenesis, myocardial fibrosis, and oxidative stress.

**Methods and Materials:** Male Wistar rats were randomly divided into four groups: (1) sham, (2) MI, (3) MI+Vehicle and (4) MI+Diosgenin. Rats were subjected to 30min left anterior descending coronary artery (LAD) ligation to induce MI and then re-established reperfusion for 14 days. Diosgenin (50 mg/kg) administered orally 7 days before induction of MI and followed for 14 days of reperfusion. ELISA was used to measure myocardial enzymes and oxidative stress markers. Myocardial function and fibrosis were determined by echocardiography and Masson's trichrome staining, respectively at day 14. Blood vessel staining kit was used to assess angiogenesis.

**Results:** Induction of MI increased myocardial injury markers (Troponin I, CK-MB and LDH), oxidative stress markers (MDA), myocardial fibrosis and decreased myocardial function (EF% and FS%) and diosgenin treatment reversed these parameters. Capillary density significantly increased in MI and Vehicle. More capillary density observed in diosgenin group compared with MI and MI+Vehicle.

**Conclusion:** Diosgenin possess anti-fibrotic activity through inhibition of oxidative stress, reduction of myocardial damages and formation of new blood vessels in a rat model of MI. Our findings showed that diosgenin may be a good candidate for future clinical studies for MI patients.

**Keywords:** Diosgenin, ischemia reperfusion, cardiac function



## اثر پیش‌درمانی با کورکومین بر روند اکتساب صرع در موش‌های ترومایی

هانیه جاهی (کارشناسی ارشد)<sup>۱،۲،۳،۴</sup>، منصوره اسلامی (دکتر)<sup>۱\*</sup>، محمد سیاح (دکتر)<sup>۲</sup>، فریا کریم زاده (دکتر)<sup>۴</sup>

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

۲- گروه علوم پایه، دانشکده علوم پزشکی وابسته، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

منصوره اسلامی: eslami342@yahoo.com

### چکیده

هدف: آسیب حاصل از ضربه مغزی، یکی از مهم‌ترین علت‌های صرع ثانویه است. صرع‌زایی یک پدیده پویا است که بین آسیب اولیه مغز و ظهور صرع رخ می‌دهد. در سال‌های اخیر پیشرفت‌های زیادی در زمینه جلوگیری از صرع، پس از آسیب مغزی به‌دست آمده است. کورکومین، گیاهی از خانواده زنجبیل است که اثرات محافظتی آن بر روی بیماری‌های مختلف عصبی به اثبات رسیده است. در مطالعه اخیر، ما اثر پیش‌درمانی با کورکومین را بر صرع، پس از ضربه مغزی مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، کورکومین به مدت ۱۴ روز متوالی با دوزهای متفاوت (۲۰، ۵۰، ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل‌صفاقی تا یک ساعت قبل از اعمال تروما به موش‌ها تزریق شد. ضربه مغزی به قشر گیجگاهی - طرفی قشر مغز با روش Controlled Cortical Impact (CCI) اعمال شد. ۲۴ ساعت پس از آسیب مغزی، اولین تزریق پنتیلین تترازول با دوز ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل‌صفاقی و سپس هر ۴۸ ساعت یک‌بار تا تشنجی شدن موش‌ها تکرار شد. در این تحقیق، اثر محافظتی پیش‌درمانی با کورکومین بر صرع، با ارزیابی IL-1 $\beta$  و GFAP در قشر و هیپوکامپ با استفاده از تکنیک‌های وسترن بلات بررسی گردید.

یافته‌ها: آسیب مغزی باعث تسریع روند اکتساب صرع شد. پیش‌درمانی با کورکومین (۵۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مانع تسریع اکتساب صرع شد. کورکومین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر روند اکتساب صرع اثری نداشت اما موجب کاهش روند اکتساب صرع متعاقب تروما شد. بررسی‌ها نشان داد کورکومین با کاهش بیان GFAP و IL-1 $\beta$  در قشر مغز و هیپوکامپ باعث بهبود اکتساب صرع متعاقب تروما شده است.

نتیجه‌گیری: پیش‌درمانی با کورکومین از طریق کاهش بیان IL-1 $\beta$  و GFAP کورتکس و هیپوکامپ، سبب کاهش روند اکتساب صرع حاصل از تروما (اپی‌لپتوژن) می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آسیب تروماتیک مغزی، کورکومین، اکتساب صرع حاصل از تروما، اینترلوکین یک بتا، پروتئین اسیدی رشته‌ای گلیال



# The effect of curcumin pretreatment on epileptogenesis in traumatic rats

Hanieh Jahi (M.Sc)<sup>1,2,3,4</sup>, Mansoureh Eslami (Ph.D)<sup>2\*</sup>, Mohammad Sayyah (Ph.D)<sup>3</sup>, Fariba Karimzadeh (Ph.D)<sup>4</sup>

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

2- Department of Basic Sciences, School of Allied Medical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

4- Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mansoureh Eslami: eslami342@yahoo.com

**Introduction:** Traumatic brain injury is one of the most important causes of secondary epilepsy. Epileptogenesis is a dynamic process occurring between the initial brain injury and the appearance of epilepsy. Research on the prevention of post-traumatic epilepsy (PTE) has seen remarkable advances in recent years. Curcuma longa is a plant of the ginger family that has been proven to exhibit activity against various neurologic diseases. In the present study we examined the effect of curcumin pretreatment on epileptogenesis after Controlled Cortical Impact (CCI).

**Methods and Materials:** In this study, Curcumin was injected daily for 14 consecutive days, until one hour before induction of trauma. Traumatic brain injury was exerted to parieto-temporal cortex of anesthetized rats by controlled cortical impact. Kindling started 24 hours after CCI by i.p. injection of 35 mg/kg of pentylenetetrazole every other day until manifestation of 3 consecutive generalized seizures. We investigated possible mechanisms of protective effect of curcumin pretreatment on epileptogenesis by evaluating of IL-1 $\beta$  and GFAP in the cortex and hippocampus using Western blotting techniques.

**Results:** CCI injury accelerated the rate of kindled seizures acquisition. Curcumin (50 and 150 mg/kg) prevented the acceleration of kindling. Curcumin (20mg/kg) did not prevent the acceleration of kindling however prevented facilitation of kindling induced by trauma. Curcumin pretreatment (20mg/kg) diminished over-expression of IL-1 $\beta$  and GFAP in the hippocampus and cortex of traumatic rats.

**Conclusion:** Our data indicate that curcumin pretreatment has protective effect on epileptogenesis by decreasing the expression of IL-1 $\beta$  and GFAP in the hippocampus and cortex of traumatic rats.

**Keywords:** Traumatic brain injury, Curcumin, Post-traumatic epilepsy, Interleukin-1beta, Glial fibrillary acidic protein



## بررسی پلی فارمسی و تداخلات دارویی در نسخ پس از ترخیص بیماران بستری در بخش داخلی

بهناز تقی زاده<sup>۱</sup>، زهرا کیانی<sup>۱</sup>، کبری ناصری<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

کبری ناصری: naseri.kobra@gmail.com

### چکیده

هدف: پلی فارمسی و تداخل دارویی یکی از مهم‌ترین موضوعات مورد بحث در زمینه تجویز داروست. این مطالعه با هدف بررسی پلی فارمسی و تداخلات دارویی در نسخ، پس از ترخیص بیماران بستری در بخش داخلی بیمارستان ولی عصر شهرستان بیرجند به انجام رسید.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی توصیفی است که روی ۳۰۰ نسخه پس از ترخیص بیماران بستری در بخش داخلی بیمارستان ولی عصر شهرستان بیرجند در اردیبهشت ۱۳۹۸ به انجام رسید. ابزار جمع‌آوری داده‌ها شامل فرم اطلاعات بیماران و نسخ دارویی پس از ترخیص بود. بررسی تداخلات دارویی و شدت تداخلات با نرم افزار Lexi و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های کای اسکوئر و فیشر در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها: میانگین سنی شرکت‌کنندگان در این مطالعه برابر با  $55/35 \pm 21/20$  سال بود و تعداد ۱۳۷ نفر (۴۵/۷ درصد) را مردان و تعداد ۱۶۳ نفر (۵۴/۳ درصد) را زنان تشکیل داده بودند. میانگین تعداد اقلام دارویی تجویز شده برابر با  $4/53 \pm 1/99$  دارو بود و تعداد ۱۸۸ نسخه (۶۲/۷ درصد) واجد تداخل دارویی بودند که میانگین تعداد تداخل دارویی در نسخ به ازای هر نسخه برابر با  $1/69 \pm 2/45$  مورد بود و تعداد ۱۴۸ نسخه (۴۹/۳) به صورت پلی فارمسی تجویز شده بودند. مقایسه توزیع فراوانی پلی فارمسی و تداخل دارویی در نسخ بر حسب سن بیماران از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/01$ ) پلی فارمسی،  $p = 0/04$  تداخل دارویی). مقایسه توزیع فراوانی پلی فارمسی و تداخل دارویی در نسخ بر حسب جنسیت بیماران از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $p = 0/74$ ) پلی فارمسی،  $p = 0/60$  تداخل دارویی). مقایسه توزیع فراوانی تداخلات دارویی در نسخ بر حسب پلی فارمسی از لحاظ آماری معنی‌دار است ( $p < 0/01$ ).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان‌دهنده شیوع پلی فارمسی و تداخل دارویی در حدود نیمی از نسخ بررسی شده می‌باشد. همچنین احتمالاً سن یک عامل تأثیرگذار در شیوع پلی فارمسی و تداخل دارویی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: پلی فارمسی، تداخل دارویی، بخش داخلی



# Polypharmacy and Drug-Drug Interactions after Discharge from Internal Medicine Ward

Behnaz Taghizadeh<sup>1</sup>, Zahra Kiani<sup>1</sup>, Kobra Naseri<sup>1\*</sup>

1- Medical Toxicology & Drug Abuse Research Center, Pharmacy school, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Kobra Naseri: naseri.kobra@gmail.com

**Introduction:** Polypharmacy and drug interactions are one of the most important issues in drug administration. The aim of this study was to investigate the Polypharmacy and drug interactions in the post-discharge prescription of patients admitted to Internal Medicine Ward of Vali-e-Asr Hospital in Birjand.

**Methods and Materials:** The present study was a cross-sectional descriptive epidemiological study on 300 post-discharge hospitalized patients in Vali-e-Asr Hospital in Birjand at year 2019. Data collection tools included patient information form for extraction of their age and gender as well as medication prescription after discharge. Drug items in each prescription were individually analyzed for drug interactions and severity of drug-drug interactions by Lexi and SPSS software and analyzed by chi-square and Fisher tests at a significance level of less than 0.05.

**Results:** The mean age of participants was  $55.35 \pm 21.20$  years and 137 (45.7%) were male and 163 (54.3%) were female. The mean number of prescribed medications was  $4.53 \pm 1.99$  and 188 prescriptions (62.7%) had drug interactions. The mean number of drug interactions per each prescription was  $1.69 \pm 2.45$  and 148 prescriptions (49.3%) prescribed polypharmaceutically. Comparison of frequency distribution of polypharmacy and drug interference in prescriptions was statistically significant ( $p < 0.01$  polypharmacy,  $p = 0.04$  drug interactions). Comparison of frequency of polypharmacy and drug interference in prescriptions by sex was not statistically significant ( $p = 0.74$  polypharmacy,  $p = 0.60$  drug interference). Comparing the frequency distribution of drug interactions in prescriptions in terms of polypharmacy was statistically significant ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** The results of this study indicate the prevalence of polypharmacy and drug interactions in about half of the prescriptions. Age is also likely to be an influential factor in the prevalence of polypharmacy and drug interactions.

**Keywords:** Polypharmacy, Drug Interaction, Internal Medicine





## اثرات محافظتی کریزین بر پانکراتیت و نارسایی متابولیک ناشی از کلرپیریفوس در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

کبری ناصری<sup>۱\*</sup>، مهدیه صفرزاده<sup>۱</sup>، طاهره فرخنده<sup>۱</sup>

۱ - مرکز تحقیقات مسمومیت و سوء مصرف مواد، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

کبری ناصری: naseri.kobra@gmail.com

### چکیده

هدف: این مطالعه به منظور ارزیابی اثرات محافظتی کریزین بر اختلالات متابولیک و پانکراتیت القاء شده توسط مواجهه مزمن با کلرپیریفوس (یکی از سموم ارگانوفسفره محیطی) انجام شد. مواد و روش‌ها: چهل سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر ویستار در ۵ گروه ۸ تایی به صورت تصادفی تقسیم‌بندی شدند و به مدت ۴۵ روز تحت گاوژ کلرپیریفوس با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش و تزریق داخل صفاقی کریزین (با دوزهای ۵۰ و ۲۵، ۱۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش) قرار گرفتند. سپس سطوح سرمی گلوکز، کلسترول تام و لیپوپروتئین-کلسترول با چگالی کم و هم‌چنین وزن بدن در گروه در معرض کلرپیریفوس و کریزین ارزیابی شد. یافته‌ها: در این مطالعه سطوح سرمی گلوکز، کلسترول تام و لیپوپروتئین-کلسترول با چگالی کم و هم‌چنین وزن بدن در گروه در معرض کلرپیریفوس افزایش یافت و مشخص شد که کلرپیریفوس باعث کاهش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و هم‌چنین افزایش سطح مالون دی‌آلدئید (MDA) و اکسید نیتریک (NO) در بافت پانکراس حیوانات در معرض تماس می‌شود. بررسی هیستوپاتولوژیک نیز اثرات سمی کلرپیریفوس بر بافت پانکراس را تأیید کرد که عمدتاً با نفوذ سلول‌های التهابی و نکروز مشهود بود. کریزین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش غلظت گلوکز خون، تری‌گلیسیرید و LDL-C در حیوانات در معرض کلرپیریفوس شد ( $p < 0.05$ ). تیمار با کریزین سطوح MDA پانکراس را در تمام گروه‌های در معرض کلرپیریفوس کاهش داد. نتیجه‌گیری: تفاوت معنی‌داری در سطوح NO، MDA و فعالیت SOD بین حیوانات تیمار شده توسط کریزین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و حیوانات در معرض کلرپیریفوس بدون تیمار کریزین و گروه شاهد مشاهده نشد. در نتیجه کریزین می‌تواند با تعدیل استرس اکسیداتیو در بافت پانکراس به عنوان اندام هدف آفت‌کش‌های ارگانوفسفره از شروع و پیشرفت اختلال متابولیک ناشی از کلرپیریفوس جلوگیری کند.

واژه‌های کلیدی: کلرپیریفوس، کریزین، سندرم متابولیک، پانکراتیت



## Protective effect of chrysin against chlorpyrifos-induced metabolic impairment and pancreatitis in male rats

Kobra Naseri<sup>\*1</sup>, Mahdieh Safarzadeh<sup>1</sup>, Tahereh Farkhondeh<sup>1</sup>

*1- Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Department of Toxicology and Pharmacology, School of Pharmacy, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran*

Kobra Naseri: naseri.kobra@gmail.com

**Introduction:** This study was performed to evaluate the protective effects of chrysin (CH) on metabolic impairment and pancreatic injury caused by sub-chronic chlorpyrifos (CPF) intoxication in male rats.

**Methods and Materials:** Forty male Wistar rats were randomly allocated into five groups (n=8). Intraperitoneal injections of chrysin (12.5, 25 and 50 mg/kg for 45 days) and CPF (10 mg/kg for 45 days) gavage were performed. Then the serum levels of glucose, total cholesterol and low-density lipoprotein-cholesterol as well as body weight were evaluated in the group exposed to chlorpyrifos and chrysin.

**Results:** Present findings indicated that the serum levels of glucose, total cholesterol, and low-density lipoprotein-cholesterol, as well as body weight, were increased in the CPF-exposed group. It was also found that CPF decreased superoxide dismutase activity as well as increased malondialdehyde and nitric oxide levels in the pancreatic tissue of exposed animals. Histopathological examination also confirmed the toxic effects of CPF on pancreatic tissue as mostly evidenced by infiltration of inflammatory cells and necrosis. CH (50 mg/kg) decreased blood glucose concentration ( $p < 0.05$ ), TG ( $p < 0.05$ ), and LDL-C in CPF-exposed animals. CH decreased the pancreas levels of MDA in all treated CPF-exposed groups versus the non-treated CPF-exposed group ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively).

**Conclusion:** A significant difference was not seen in the NO, MDA levels and SOD activity between CH-treated (50 mg/kg) animals exposed to CPF and controls. In conclusion, CH could prevent initiate and progress of CPF-induced metabolic impairment by modulating oxidative stress in pancreatic tissue as a target organ of organophosphorus pesticides.

**Keywords:** Chlorpyrifos, Chrysin, Metabolic Syndrome



## اثر تزریق درون مغزی نانوزیکول‌های استخراج شده از سلول‌های آستروسیت در بهبود حافظه اجتنابی غیرفعال در موش بزرگ آزمایشگاهی

اعظم کریمی<sup>۱</sup>، لطف‌اله خواجه‌پور<sup>۱\*</sup>، الهام حویزی<sup>۱</sup>، علی شهریاری<sup>۲</sup>

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

۲- گروه بیوشیمی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهیدچمران اهواز، اهواز، ایران

لطف‌اله خواجه‌پور: a\_karimi\_6813@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین و مخرب‌ترین بیماری‌هایی است که سیستم عصبی را درگیر می‌کند. امروزه استفاده از نانوزیکول‌های اگزوزوم در درمان بسیاری از بیماری‌های عصبی از جمله آلزایمر مورد توجه قرار گرفته است. در این پژوهش، اثر تزریق اگزوزوم‌های استخراج شده از سلول‌های آستروسیت در بهبود حافظه اجتنابی غیرفعال مورد بررسی قرار گرفت. مواد و روش‌ها: در این پژوهش از موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم در سه گروه: کنترل (بدون جراحی)، شاهد آلزایمر (جراحی به همراه تخریب) و گروه درمان (جراحی به همراه تخریب+تزریق اگزوزوم) استفاده شد. مدل بیماری آلزایمر از طریق تخریب الکتریکی دو طرفه در هسته قاعده‌ای مینرت ایجاد شد. اگزوزوم‌ها از محیط شرطی سلول‌های آستروسیت مغز نوزادان موش ۱ تا ۳ روزه، با استفاده از دستورالعمل کیت آناسل استخراج شد. غلظت اگزوزوم‌های استخراج شده با استفاده از روش بردفورد اندازه‌گیری شد. برای تأیید نشان‌گرهای سطح اگزوزوم (CD9، CD63، CD81) از روش وسترن‌بلات استفاده شد. اگزوزوم‌های استخراج شده (۱۰۰ میکرولیتر) یک هفته پس از تخریب به صورت دوطرفه در هسته مینرت تزریق شدند. حافظه اجتنابی غیرفعال ۲۸ روز پس از تزریق توسط دستگاه استپ-ثرو ارزیابی شد. یافته‌ها: ضایعه الکتریکی هسته مینرت به طور معنی‌داری باعث کاهش مدت زمان تأخیر ورود به محفظه تاریک دستگاه استپ-ثرو نسبت به گروه کنترل شد ( $p < 0.05$ ). تزریق درون مغزی نانوزیکول‌های اگزوزوم باعث افزایش قابل توجه زمان تأخیر ورود به محفظه تاریک دستگاه نسبت به گروه شاهد آلزایمر شد ( $p < 0.05$ ). نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد اگزوزوم‌های استخراج شده از سلول‌های آستروسیت به طور قابل توجهی می‌توانند در بهبود حافظه اجتنابی غیرفعال در بیماری آلزایمر نقش داشته باشند.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، حافظه، اگزوزوم، آستروسیت



# The effect of intracerebral injection of astrocyte cell-derived nanovesicles in the improvement of passive avoidance memory in rats

Azam Karimi<sup>1</sup>, Lotfollah Khajehpour<sup>1\*</sup>, Elham Hoveizi<sup>1</sup>, Ali Shahriari<sup>2</sup>

1- Departmentt of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Departmentt of Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Lotfollah Khajehpour: a\_karimi\_6813@yahoo.com

**Introduction:** Alzheimer's disease is one of the most common and destructive diseases that destroys the nervous system. Today, the use of exosome nanovesicles has received much attention in the treatment of many neurological diseases, including Alzheimer's. Therefore, this research studied the effect of the injection of astrocyte cell-derived exosomes in passive avoidance memory improvement.

**Methods and Materials:** In this research, male rats weighing 200-250 gr were divided into three groups: control (without surgery), Alzheimer's control (surgery with lesion), and treatment group (surgery with lesion + exosome injection). The model of Alzheimer's disease was created through a bilateral electrical lesion in the basal nucleus of Meynert. Exosomes were extracted from the Condition Media of astrocyte cells in the brain of newborns (1-3 days old) rats, using Anacel kit instruction. The concentration of extracted exosomes was measured by the Bradford method. Western Blot method was used to confirm exosome surface markers (CD81, CD63, and CD9). One week after the bilateral lesion of the Meynert, exosomes (100 $\mu$ L) was injected via stereotaxic surgery using a Hamilton syringe at Meynert coordinates. Passive avoidance memory was assessed 28 days after injection by step-through apparatus.

**Results:** Bilateral electrical lesion of the Meynert nucleus significantly reduced the latency in entering the dark chamber of the Step-Through compared to the control group ( $p < 0.05$ ). The intracerebral injection of exosome nanovesicles caused a significant increase in the latency in entering the dark chamber of the Step-Through compared to the Alzheimer's control group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** It seems that astrocyte cell-derived exosomes can play a significant role in the improvement of passive avoidance memory in Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer, Memory, Exosome, Astrocyte



## بررسی عملکرد میتوکندریایی قلب در پاسخ عضله قلبی به آسیب ایسکمی - رپرفیوژن در مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

بیبا زندی<sup>۱</sup>، کامران رخشان<sup>۱\*</sup>، علیرضا ایمانی<sup>۱</sup>، بهجت سیفی<sup>۱</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، تهران، ایران

کامران رخشان: bitazandi221376@gmail.com

### چکیده

هدف: امروزه سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) را به عنوان یکی از عوامل خطرزا برای ابتلای بیماری‌های قلبی در نظر می‌گیرند. اگرچه سطوح زیاد آندروژن‌ها در PCOS باعث اختلال در عملکرد و ساختار میتوکندری می‌شود اما تأثیر PCOS بر میتوکندری سلول‌های قلبی مبهم است. در این مطالعه نقش احتمالی میتوکندری را در پاسخ عضله قلبی ایزوله به آسیب ایسکمی - رپرفیوژن، در مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: ۲۲ سر موش نژاد ویستار در چهار گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل (CTR)، گروه تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، گروه ایسکمی - رپرفیوژن قلبی (IR) و گروه تخمدان پلی کیستیک + ایسکمی - رپرفیوژن قلبی (PCOS+IR) تقسیم شدند. به منظور القای مدل PCOS، لتروزول (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) به مدت ۴ هفته به صورت خوراکی به حیوانات داده شد. سپس قلب حیوانات از بدن خارج شده و از طریق کانول گذاری در شریان آنورت به دستگاه لانگندورف منتقل گردید. ایسکمی به مدت ۳۰ دقیقه و از طریق بستن شریان قدامی نزولی بطن چپ (LAD) القاء شد. باز کردن این شریان امکان برقراری مجدد جریان خون را برای ۶۰ دقیقه فراهم کرد. در پایان سائز ناحیه انفارکتوس (رنگ‌آمیزی TTC)، تغییرات بافتی قلب (رنگ‌آمیزی H&E) و میزان فاکتور شکاف میتوکندری (DRP-1) مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: اندازه ناحیه انفارکتوس و میزان پروتئین DRP-1 در گروه ایسکمی - رپرفیوژن (IR) در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ( $P < 0.05$ ). این متغیرها در گروه PCOS+IR هم نسبت به گروه IR افزایش معنی‌دار نشان داد ( $P < 0.05$ ). بررسی بافت‌شناسی، تغییرات مخرب بافتی را در گروه‌های ایسکمی رپرفیوژن (IR، PCOS+IR) نسبت به گروه کنترل نشان داد که میزان این تغییرات در گروه PCOS+IR نسبت به گروه IR شدیدتر بود ( $P < 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: القای سندروم تخمدان پلی کیستیک احتمالاً از طریق آسیب به میتوکندری سلول‌های قلبی باعث استعداد بیشتر این سلول‌ها برای آسیب‌پذیری در برابر ایسکمی - رپرفیوژن می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سندروم تخمدان پلی کیستیک، آسیب ایسکمی رپرفیوژن، فاکتور شکاف میتوکندری



# Evaluation of cardiac mitochondrial function in response of isolated cardiac muscle to ischemia-reperfusion injury in rats subjected to polycystic ovary syndrome

Bitazandi (M.Sc)<sup>1</sup>, Kamran Rakhshan (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Alireza Imani (Ph.D)<sup>1</sup>, Behjat Seifi (Ph.D)<sup>1</sup>

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

Kamran Rakhshan: bitazandi221376@gmail.com

**Introduction:** Today, polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered as one of the risk factors for heart disease. Although high levels of androgens in PCOS cause dysfunction of mitochondria, the effect of PCOS on the cardiac cell's mitochondria is unclear. In this study, we investigated the possible role of cardiac mitochondria in the response of isolated heart muscle to ischemia-reperfusion injury in the polycystic ovary syndrome model.

**Methods and Materials:** In this study 32 Wistar rats were divided into four groups of 8: control group (CTR), polycystic ovary group (PCOS), cardiac ischemia-reperfusion (IR) group, and polycystic ovary+cardiac ischemia-reperfusion (PCOS+IR) group. In order to induce the PCOS model, letrozole (1mg/kg/day) was administered orally to the animals for 4 weeks. Then the heart of the animals were removed from the body and transferred to the Langendorff apparatus through cannulation in the aorta. Ischemia was induced for 30 minutes by ligation of the left ventricular anterior descending artery (LAD). Opening this artery provides to restore blood flow (reperfusion) for 60 minutes. At the end of the study, the size of the infarction (TTC staining), histopathological changes (H&E staining), and the amount of mitochondrial fission factor (DRP-1) were evaluated at cardiac tissue.

**Results:** The size of the infarction and the amount of DRP-1 protein in the ischemia-reperfusion (IR) group has a significant increase compared to CTR group ( $P<0.05$ ). These variables also significantly increase in the PCOS+IR group compared to the IR group ( $P<0.05$ ). Histopathological examination showed destructive tissue changes in the ischemia-reperfusion groups (PCOS+IR, IR) compared to the control group, and the degree of these changes in the PCOS+IR group is more severe than the IR group ( $P<0.05$ ).

**Conclusions:** It seems that the induction of polycystic ovary syndrome (PCOS), probably through mitochondrial damage in cardiac cells leads to a greater susceptibility of the heart to ischemia-reperfusion injury.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, ischemia-reperfusion injury, mitochondrial fission factor



## تزریق S-3,4-DCPG آگونیست گیرنده متابوتروپیکی نوع ۸ گلوتامات، درون هسته اکومبنس، اکتساب ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین را مهار می کند، اما بر بیان آن تأثیری ندارد

نازنین کهنندی<sup>۱</sup>، زهرا ابراهیمی<sup>۱</sup>، سید اسعد کریمی<sup>۱</sup>، سیامک شهیدی<sup>۲</sup>، ایرج صالحی<sup>۲</sup>، عبدالرحمن صریحی<sup>۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲- دانشکده علوم و فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

نازنین کهنندی: n.kahvandi@gmail.com

### چکیده

هدف: هسته اکومبنس نقش اصلی را در مدار پاداش و پاسخ های دارویی ایفا می کند. گزارش شده است که گیرنده های متابوتروپیکی گلوتامات (mGlu) نقشی کلیدی در مسیرهای پاداش بازی می کنند. مطالعات قبلی توزیع گسترده انواع مختلف گیرنده های mGlu، از جمله گیرنده های mGlu8، در مناطقی مانند هسته اکومبنس که با پاداش مواد اوبیوئیدی مرتبط هستند را نشان داده اند. مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش گیرنده های mGlu8 در هسته اکومبنس در مراحل اکتساب و بیان ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین (CPP) انجام شد.

مواد و روش ها: در موش های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ و بیستار، دو کانول به صورت دوطرفه در هسته اکومبنس کاشته و سپس در مدل ترجیح مکانی، شرطی شدن ناشی از مورفین ارزیابی شد. S-3,4-DCPG، آگونیست انتخابی گیرنده mGlu8، در دوزهای ۰/۰۳، ۰/۳، و ۳ میکروگرم در ۰/۵ میکرولیتر سالین درون هسته اکومبنس به صورت دوطرفه، ۵ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۵ میلی گرم بر کیلوگرم) در طول سه روز مرحله اکتساب تزریق شد. جهت بررسی اثرات S-3,4-DCPG بر بیان، بالاترین دوز S-3,4-DCPG (۳ میکروگرم در ۰/۵ میکرولیتر سالین)، ۵ دقیقه پیش از تست، به صورت دوطرفه در هسته اکومبنس تزریق گردید. یافته ها: تجویز S-3,4-DCPG (۰/۳ و ۳ میکروگرم)، داخل هسته اکومبنس، اکتساب ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین را به صورت وابسته به دوز کاهش داد، اما بر بیان آن تأثیری نداشت.

نتیجه گیری: قرارگیری مکرر در معرض مواد اوبیوئیدی عملکرد گیرنده های mGlu را افزایش می دهد، و تحریک پیش سیناپسی آن ها منجر به کاهش انتشار گلوتامات می شود. یافته ها نشان می دهند که فعال سازی گیرنده های mGlu8 در هسته اکومبنس به صورت وابسته به دوز، اکتساب ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین و خواص پاداش دهنده مورفین را، که ممکن است به فعالیت گلوتامات در هسته اکومبنس و مسیرهای پاداش مرتبط باشد، کاهش می دهد.

واژه های کلیدی: گیرنده متابوتروپیک گلوتامات نوع ۸، هسته اکومبنس، ترجیح مکان شرطی، مورفین، موش بزرگ آزمایشگاهی



## Intra-accumbal administration of the mGlu8 receptor agonist, (S)-3,4-DCPG, inhibit the acquisition but has no effect on the expression of morphine-induced CPP

Nazanin Kahvandi (M.Sc)<sup>1</sup>, Zahra Ebrahimi (M.Sc)<sup>1</sup>, Seyed Asaad Karimi (Ph.D)<sup>1</sup>, Siamak Shahidi (Ph.D)<sup>2</sup>, Iraj Salehi (Ph.D)<sup>2</sup>, Abdolrahman Sarihi (Ph.D)<sup>2</sup>

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

Nazanin Kahvandi: n.kahvandi@gmail.com

**Introduction:** The nucleus accumbens (NAc) plays a critical role in drug reward. It has been reported that metabotropic glutamate receptors (mGlu receptors) play a key role in the rewarding pathway(s). Previous studies have shown the vast allocation of the different types of mGlu receptors, including mGlu8 receptors, in regions that are associated with opioid rewards, such as the NAc. The present study aimed to evaluate the role of mGlu8 receptors within the NAc in the acquisition and expression phases of morphine-induced conditioned place preference (CPP).

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats were bilaterally implanted by two cannulas in the NAc and were evaluated in a CPP paradigm. To investigate the effects of mGlu8 agonist on the acquisition of morphine-induced CPP, bilaterally intra-accumbal injection of S-3,4-DCPG (0.03, 0.3, and 3 µg/0.5 µL) was done 5 min before each morphine injection (5 mg/kg) during the 3 days of conditioning phase. To examine the effects of the S-3,4-DCPG on the expression of morphine-induced CPP, the highest dose (3 µg/ 0.5 µL) of S-3,4-DCPG was bilaterally administered into the NAc 5 min before the CPP test.

**Results:** The results revealed that intra-accumbal administration of S-3,4-DCPG (0.3 and 3 µg) markedly decreased the acquisition in a dose-dependent manner but had no effect on the expression of morphine-induced CPP.

**Conclusion:** Repeated exposure to opioids enhances the function of mGlu receptors and presynaptic. Stimulation of these receptors results in reduced glutamate release. The findings suggest that activation of mGlu8 receptors in the NAc dose-dependently blocks the establishment of morphine-induced CPP and reduces the rewarding properties of morphine which may be related to the glutamate activity into the NAc and in reward pathway(s).

**Keywords:** Metabotropic glutamate receptor type 8, Nucleus accumbens, Conditioned place preference, Morphine, Rat





## بررسی اثرات گونه‌های پروبیوتیک لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم بر یادگیری و حافظه فضایی، تقویت طولانی‌مدت سیناپسی (LTP) و غلظت برخی پارامترهای بیوشیمیایی در مدل موش آلزایمری القاء شده با آمیلوئید بتا (۱-۴۲)

دکتر زهرا رضائی اصل<sup>۱</sup>، دکتر محمود سلامی<sup>۱</sup>، دکتر غلامرضا سپهری<sup>۲\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

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

غلامرضا سپهری: zahrarezaeiasl@yahoo.com

### چکیده

هدف: این مطالعه اثرات مکمل‌های پروبیوتیک را بر یادگیری و حافظه فضایی، تقویت طولانی‌مدت (LTP)، نسبت‌های تسهیل جفت شده بیش سیناپسی (PPF)، غلظت اکسید نیتریک (NO) و پروفایل‌های لیپیدی در مدل آلزایمری شده با بتا آمیلوئید (۱-۴۲) - (۱) ارزیابی کرد (بیماری آلزایمر AD (۱-۴۲)).

مواد و روش‌ها: ۳۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی به‌طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند. گروه (کنترل) از طریق تزریق داخل بطن مغزی (ICV)، مابغ مغزی نخاعی مصنوعی (CSF) را دریافت کردند. گروه آلزایمر: تزریق  $A\beta(1-42)$  به میزان ۲۰ میکروگرم در ۲۰ میکرولیتر را از طریق تزریق داخل‌بطنی دریافت کردند و گروه پروبیوتیک+آلزایمر: روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم پروبیوتیک با  $10^9 \times 15$  cfu را از طریق گاوژ به مدت ۴ هفته قبل و ۲ هفته بعد از تزریق  $A\beta(1-42)$  دریافت کردند. آزمون موربیس برای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی استفاده شد و نسبت LTP و PPF به ترتیب برای سنجش تقویت سیناپسی بلندمدت و تسهیل جفت‌شده سیناپسی سنجیده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مکمل‌های پروبیوتیک به‌طور قابل توجهی باعث بهبود یادگیری و نه حافظه، و افزایش نسبت PPF در مقایسه با گروه آلزایمر می‌شود. هر دو تزریق  $A\beta(1-42)$  و مکمل‌های پروبیوتیک به‌تنهایی تأثیر معنی‌داری بر سطح NO پلاسما نداشتند. مکمل پروبیوتیکی در گروه پروبیوتیک (۶ هفته) + آلزایمر باعث کاهش سطح سرمی کلسترول تام، تری‌گلیسیرید و LDL شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مکمل‌های پروبیوتیکی ممکن است بر ظرفیت یادگیری و LTP در موش‌های مبتلا به AD تأثیر مثبت بگذارد، که به احتمال زیاد از طریق آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی از طریق مکانیسم‌های بیش‌سیناپسی یا از طریق یک اثر محافظتی بر پروفایل‌های لیپیدی سرم می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: پروبیوتیک، بیماری آلزایمر، تقویت طولانی‌مدت سیناپسی (LTP)



# The Effects of Probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium Strains on Memory and Learning Behavior, Long-Term Potentiation (LTP), and Some Biochemical Parameters in $\beta$ -Amyloid-Induced Rat's Model of Alzheimer's Disease

Dr. Zahra Rezaeiasl<sup>1</sup>, Dr. Mahmoud Salami<sup>1</sup>, Dr. Gholamreza Sepehri<sup>2\*</sup>

1- Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

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

Gholamreza Sepehri: zahrarezaeiasl@yahoo.com

**Introduction:** This study assessed the effects of probiotic supplementation on spatial learning and memory, long-term potentiation (LTP), paired-pulse facilitation (PPF) ratios, nitric oxide (NO) concentrations, and lipid profiles in a rat model of amyloid beta ( $A\beta$ )(1-42)-induced Alzheimer's disease (AD).

**Methods and Materials:** Thirty rats were randomly divided into 3 groups. The Sham (control) group received intracerebroventricular (ICV) injection of artificial cerebrospinal fluid, the Alzheimer group received ICV injection of  $A\beta$ (1-42) (20  $\mu$ g/20  $\mu$ L), and the probiotic+Alzheimer group received 500 mg probiotics daily ( $15 \times 10^9$  colony-forming unit (cfu)) by gavage for 4 weeks before and 2 weeks after injection of  $A\beta$ (1-42). The Morris water maze test was performed for evaluation of spatial learning and memory. LTP and PPF ratios were measured to evaluate long term synaptic plasticity and pre-synaptic mechanisms, respectively.

**Results:** The results showed that probiotic supplementation significantly improved learning, but not memory impairment, and increased PPF ratios compared to those in the Alzheimer group. Both  $A\beta$ (1-42) injection and probiotic supplementation alone did not significantly effect on plasma level of NO. Probiotic supplementation in the probiotic (6 weeks)+Alzheimer group decreased serum levels of total cholesterol, triglyceride, and very low-density lipoprotein-cholesterol significantly compared to the Alzheimer group.

**Conclusions:** The results of this study suggest that probiotic supplementation may positively impact learning capacity and LTP in rats with AD, most likely via the release of neurotransmitters via presynaptic mechanisms or via a protective effect on serum lipid profiles.

**Keywords:** Probiotics, Alzheimer's disease, long-term potentiation (LTP)



## اثر جوان سازی محدودیت جریان خون همراه با تمرینات ورزشی با شدت کم بر سیستم قلبی عروقی سالمندان

سیاوش جوکار<sup>۱،۲،۳</sup>(Ph.D)، ویدا نادری بلداجی<sup>۴</sup>(Ph.D)، علیرضا راجی امیرحسینی<sup>۱،۳</sup>(Ph.D)، محمد عباس بجشک<sup>۲،۳</sup>(M.Sc)، ناصر مهدوی<sup>۲</sup>(M.Sc)

- ۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده علوم فیزیولوژی پایه و بالینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات قلب و عروق، پژوهشکده علوم فیزیولوژی پایه و بالینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- ۳- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- ۴- مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

سیاوش جوکار: sjokar@gmail.com

### چکیده

هدف: علیرغم تأثیر مثبت ترکیب تمرین استقامتی کم شدت با محدودیت جریان خون بر سارکوپنی، اثر این مدل تمرینی بر سیستم قلبی عروقی هم چنان نامشخص است. این مطالعه به تأثیر این مداخله بر ساختار و عملکرد سیستم قلبی عروقی در موش های مسن می پردازد.

مواد و روش ها: موش های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به گروه های کنترل - شم (CTL)، محدودیت جریان خون اندام های عقبی (BFR)، شم - تمرین با ۱۰ هفته تمرین روی تردمیل (Ex) و BFR همراه با ورزش (BFR+Ex) تقسیم شدند. پارامترهای عملکردی قلب های طبیعی و آسیب دیده اندازه گیری شد، و بیان برخی از پروتئین های دخیل در سیستم ردوکس، آپوپتوز و بازساختاری قلب مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: BFR+Ex مقاومت قلب را در برابر آسیب میوکارد افزایش، LVEDP را به طور معنی داری کاهش، انقباض قلب را بهبود ( $P<0/01$ )، شاخص تاو، BAX و نسبت BAX به BCL2 و هم چنین نسبت MDA به TAC را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد ( $P<0/05$ )، BFR+Ex به طور معنی داری سطح کلوتو ( $P<0/05$ ) و PGC1- $\alpha$  ( $P<0/05$ ) قلب را افزایش، باعث افزایش معنی داری در گیرنده آپلین (APJ)، بیان AT1R در قلب و آنورت و در نهایت باعث کاهش نسبت گیرنده ATR1 به ATR2 آنورت گردید. افزایش توده بطن چپ و میوسیت ها، شاخص هیپرتروفی بطن و تراکم-طول مویرگ ها در گروه BFR+Ex مشاهده شد. سطح پروتئین های VEGF، Flt-1 و kdr و mRNA های آن ها در گروه BFR+Ex افزایش یافت. الاستین کلاژن و ضخامت انتیما - مدیا آنورت نزولی در گروه BFR+Ex ارزیابی شد.

نتیجه گیری: تمرینات استقامتی خفیف تا متوسط با BFR می تواند عملکرد قلب و مقاومت در برابر آسیب را تا حدی از طریق بهبود رگ زایی، بهبود آپوپتوز، بازگرداندن تعادل ردوکس، افزایش بیان کلوتو و PGC1- $\alpha$  و جوان سازی ساختار آنورت در موش های پیر بهبود بخشد.

واژه های کلیدی: تمرین استقامتی کم شدت، محدودیت جریان خون، عملکرد قلب، ساختار آنورت، پیری



# Rejuvenation effect of blood flow restriction along with low-intensity exercise training on the aged cardiovascular system

Siyavash Joukar (Ph.D)<sup>1,2,3</sup>, Vida Naderi-Boldaji (Ph.D)<sup>4</sup>, Alireza Raji-Amirhasani (Ph.D)<sup>1,3</sup>, Mohammad- Abbas Bejeshk (M.Sc)<sup>2,3</sup>, Naser Mahdavi (M.Sc)<sup>3</sup>

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

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

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

4- Anesthesiology and Critical Care Research Center, Shiraz, University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Siyavash Joukar: sjokar@gmail.com

**Introduction:** Despite the positive effect of the combination of low-intensity endurance training with blood flow restriction on sarcopenia, the safety of this training model on the cardiovascular system remains uncertain. This study evaluate the effects of this intervention on the structure and function of the cardiovascular system in aged rats

**Methods and Materials:** Male old Wistar rats were divided into control-sham (CTL), hind limbs blood flow restriction (BFR), sham-operated plus 10 weeks treadmill exercise training (Ex), and BFR plus exercise (BFR + Ex) groups. Cardiac functioning parameters were measured in normal and injured heart, and expression of some proteins involved in redox system, apoptosis and heart remodeling were assessed.

**Results:** BFR + Ex increased the resistance of heart to myocardial injury and significantly decreased LVEDP level, improved heart cardiac contractility ( $P < 0.01$ ), and reduced Tau index and both BAX and BCL2 ratio ( $P < 0.05$ ), as well MDA to TAC ratio ( $P < 0.05$ , compared to the CTL group). Also, BFR+Ex significantly increased the level of klotho ( $P < 0.05$ ), PGC1- $\alpha$  ( $P < 0.001$ ) proteins, apelin receptor (APJ), and expression of AT1R in heart and aorta. Ex also decreased the ATR1/ATR2 in aorta. A significant increase in volumes of left ventricle and myocytes, ventricular hypertrophy index and capillaries length-density were observed in BFR+Ex group. The level of VEGF, Flt-1, kdr proteins and their mRNAs increased in the BFR+Ex group. The elastin-collagen and the intima-media thickness of descending aorta were recovered in BFR+Ex group.

**Conclusion:** Mild to moderate endurance training plus BFR can improve heart performance and resistance to injury in aging rats, in part through promoting angiogenesis, ameliorating apoptosis, restoring redox balance, enhancing klotho and PGC1- $\alpha$  expression, and rejuvenating the structure of the aorta.

**Keywords:** Low-intensity endurance training, Blood flow restriction, Cardiac performance, Aortic structure, Aging



## مطالعه اثر ورزش شدید و داروی فلوکستین بر رفتارهای شبه اضطرابی و بیان مارکرهای مرتبط با آپوپتوز، در ناحیه پروفرونرال رت‌های ماده مبتلا به یک مدل "سندرم پس از سانحه" تجربی

نادیا عابدی<sup>۱\*</sup>، سکینه شفیعا<sup>۲</sup>، گوهر قهرمانی<sup>۳</sup>، مسلم محمدی<sup>۴</sup>، محدثه مولایی<sup>۵</sup>، پردیس سیدپور<sup>۶</sup>

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی، گروه علوم دامی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، کرج، ایران

۲- دکتری، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات ایمونونوتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- دکتری، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی و سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵- کارشناسی ارشد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶- کارشناسی ارشد روانشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

نادیا عابدی: nadia.abedi89@gmail.com

### چکیده

هدف: بیماری استرس پس از تروما یک بیماری روان‌پریشی است که پس از تجربه حوادث تروماتیک رخ می‌دهد. مهار کننده‌های انتخابی برداشت سروتونین، اولین خط درمانی محسوب می‌شوند. جستجوها برای یافتن روش‌های درمانی مؤثر برای این بیماری همچنان ادامه دارد. درمان‌های دارویی و روان‌درمانی به‌طور هم‌زمان به نتایج نسبتاً مناسبی رسیده‌اند، با این حال، کارایی این روش‌ها حتی در همراهی با یکدیگر نیز همچنان پایین است. بنابراین مطالعات بیشتری جهت شناسایی درمان‌هایی با اثرات جانبی کمتر و دوام بیشتر موردنیاز می‌باشد. اثر ورزش در بهبود سلامتی جسمی و روحی مشخص شده است، اما شدت ورزشی مناسب همچنان مورد سؤال می‌باشد. هدف این مطالعه مقایسه اثر ورزش شدید و داروی فلوکستین بر آسیب‌های رفتاری و مولکولی ناشی از یک مدل استاندارد PTSD می‌باشد.

مواد و روش‌ها: از Single prolonged stress به‌عنوان یک مدل برای القاء PTSD استفاده گردید. مداخله ورزشی (۱۵ متر بر دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه در روز) و تجویز دارو (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) به مدت ۴ هفته انجام گرفت. پس از انجام تست اضطراب، حیوانات تحت بیهوشی عمیق کشته و قشر پروفرونرال جهت اندازه‌گیری فاکتورهای آپوپتوزی به روش RT-PCR فریز گردید.

یافته‌ها: رت‌های SPS افزایش سطح اضطراب و افزایش آپوپتوز در قشر پروفرونرال را نشان دادند. مداخله ورزشی و دارویی سبب کاهش آسیب‌های ناشی از SPS شد. تاثیر داروی فلوکستین بارزتر از تاثیر ورزش با شدت بالا بود، و در گروه‌هایی که تحت تأثیر هر دو مداخله قرار گرفته بودند، دارو نقش مهم‌تری را ایفا کرده است. نتیجه‌گیری: احتمالاً ورزش با شدت بالا، به دلیل ایجاد اثرات جانبی مانند خستگی و روندهای اکسیداتیو احتمالی فعال شده، قادر به ایجاد تأثیر معنی‌دار بارزی بر فاکتورهای فوق نباشد.

واژه‌های کلیدی: سندرم استرس پس از سانحه، استرس طولانی‌مدت تک‌واحدی، ورزش شدید، اضطراب، آپوپتوز



# To study the effects of intense exercise and fluoxetine on anxiety-like behaviors and the mRNA-expression of apoptotic markers in the prefrontal cortex in female rats with experimental PTSD

Nadia Abedi<sup>1\*</sup>, Sakineh Shafia<sup>2</sup>, Gohar Ghahramani<sup>3</sup>, Moslem Mohammadi<sup>4</sup>, Mohadeseh Molaei<sup>5</sup>, Pardis Seyedpour<sup>6</sup>

1- Ph.D Student in Physiology, Department of Animal Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Karaj, Iran

2- PhD, Department of Physiology, Immunogenetic Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

4- Ph.D, Department of Physiology, Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

5- M.Sc, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

6- M.Sc in Psychology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Nadia Abedi: [nadia.abedi89@gmail.com](mailto:nadia.abedi89@gmail.com)

**Introduction:** Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a condition that develops after experiencing traumatic events. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are first-line treatment for PTSD. The search for effective treatment methods in this disease continues. Drug and psychotherapy treatments have achieved relatively good results at the same time, however, the efficiency of these methods is still low, even in combination with each other. Therefore, more studies are needed to identify treatments with less side effects and longer duration. The effect of exercise in improving physical and mental health has been emphasized in various studies, but the appropriate intensity of exercise is still in question. The aim of this study is to compare the effect of intense exercise and fluoxetine on behavioral and molecular damage caused by a standard model of PTSD.

**Methods and Materials:** Single prolonged stress was used as a model to induce PTSD, (restrained for 2h, forced to swim for 20 min, and loss of consciousness with ether) and were then kept undisturbed for 14 days. Exercise (15 m/min for 60 min/day) and drug (10 mg/kg/day) intervention was done for 4 weeks. After performing the anxiety test, the animals were killed under deep anesthesia, prefrontal cortex was extract and frozen to measure apoptotic factors by RT-PCR method.

**Results:** SPS rats showed an increase in anxiety levels and increased apoptosis in the prefrontal cortex. Exercise and Fluoxetine intervention reduced the injuries caused by SPS. The effect of fluoxetine was more pronounced than the effect of high-intensity exercise, and it is possible that the drug played a more important role in the groups that were affected by both.

**Conclusion:** It is possible that intense exercise will not be able to produce significant effects, due to side effects such as fatigue and possibly activated oxidative processes.

**Keywords:** Post-traumatic stress syndrome, single prolonged stress, intense exercise, anxiety, apoptosis



## بررسی اثر "زرین گیاه" روی انقباضات قلب جدا شده از موش بزرگ آزمایشگاهی

بهاره ارضی<sup>۱\*</sup>، حسن صدراپی<sup>۱</sup>، افسانه یگدانه<sup>۳</sup>

۱- گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

بهاره ارضی: bahar.arzi@gmail.com

### چکیده

هدف: زرین گیاه از تیره نعنائیان در طب سنتی ایران برای درمان روماتیسم و نفس تنگی استفاده می شود. در مطالعات فارماکولوژیک قبلی اثر ضد اسپاسم عصاره زرین گیاه روی عضلات صاف از جمله ایلئوم، رحم، مثانه و نای نشان داده شده است. اما تاکنون گزارش فارماکولوژیکی در مورد اثر ضد اسپاسم آن روی انقباضات میوکارڈ بطنی ارائه نشده است. لذا در این تحقیق اثرات عصاره هیدروالکلی و اسانس زرین گیاه بر انقباضات قلب که توسط آدرنالین ایجاد شده بود بررسی گردید. مواد و روش‌ها: عصاره هیدروالکلی به روش پرکولاسیون و اسانس به روش تقطیر با آب تهیه شد. بافت قلب از رات جدا و در محلول کربس خنک اکسیژن دار قرار داده شد. بافت در دستگاه Organ Bath که با محلول کربس پر شده، تحت فشار ۱,۵ g قرار گرفته و به طور مداوم با کاربوژن گازدهی می شود جای گرفت. اثر عصاره و اسانس با افزودن مستقیم به حمام بافت با دو برابر افزایش در غلظت تعیین شد. معادل حجمی حامل عصاره و اسانس برای بافت‌های کنترل استفاده شد. نیفدپین به عنوان داروی استاندارد استفاده شد. انقباضات قلب توسط دستگاه فیزیوگراف ثبت گردید. دامنه انقباضات اندازه گیری و به صورت درصد انقباضات ثبت شده قبل از افزودن دارو، بیان شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  SEM ارائه و نتایج با ANOVA و Student's t-test محاسبه شد.

یافته‌ها: کل قلب جدا شده در حمام بافت، ضربان منظمی داشت که با افزودن آدرنالین تقویت شد. افزودن تجمعی اسانس انقباضات را به صورت وابسته به غلظت مهار کرد در حالی که عصاره هیدروالکلی فاقد اثر مهاری بر انقباضات خود به خودی قلب بود. همان طور که انتظار می رفت نیفدپین باعث کاهش انقباضات میوکارڈ شد. نتیجه گیری: بر خلاف عصاره هیدروالکلی زرین گیاه، اسانس آن اثر اینوتروپیک منفی روی قلب جدا شده از موش نشان داد.

واژه‌های کلیدی: زرین گیاه، قلب، عصاره هیدروالکلی، اسانس، آدرنالین



## Evaluation of *Dracocephalum kotschy* on isolated heart contractions

Baharh Arzi (Pharm.D Student)<sup>1\*</sup>, Hassan Sadraei (Ph.D)<sup>1</sup>, Afsaneh Yegdaneh (Pharm.D, 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 Pharmacognosy, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Baharh Arzi: bahar.arzi@gmail.com

**Introduction:** *Dracocephalum kotschy* Boiss (Labiatae), traditionally has been used for the treatment of rheumatism and respiratory disorders. Previous pharmacological studies have demonstrated antispasmodic effect of *D. kotschy* on smooth muscle including, ileum, uterus, bladder and trachea. However, so far, the pharmacological effect of *D. kotschy* extract on cardiovascular system has not been investigated. Therefore this research evaluated pharmacological action of *D. kotschy* extract and essential oil on rat isolated heart contraction.

**Methods and Materials:** Hydroalcoholic extract and essential oil were prepared by maceration and hydrodistillation techniques respectively. Wistar rat was killed and heart was dissected out and immersed in ice cold oxygenated modified Krebs solution. The whole heart was setup in an organ bath filled with the Krebs solution under 1.5g tension and continuously gassed with carbogen. Myocardium contractions were recorded on Harvard Universal Oscillographs. Effect of the extract or the essential oil were determined by adding directly into the organ bath using two folds increment in concentration. The control tissues were treated with equivolume of the extract vehicle. Nifedipine was used as standard drugs. Myocardium contraction were measured as amplitude of the contraction and results expressed as percentage of recorded contractions prior to addition of drug. The data expressed as mean±SEM (n=6). Results were compared using ANOVA or Student's t-test.

**Results:** Whole isolated heart suspended in the organ bath exhibited regular beating which was potentiated with addition of adrenaline (50µM). Cumulative addition of the essential oil (20-400µg/ml) reduced amplitude of recorded contractions in a concentration-dependent manner while the hydroalcoholic extract had no inhibitory effect on the spontaneous contraction of rat isolated heart. As expected, nifedipine reduced myocardium contractions.

**Conclusion:** Unlike the hydroalcoholic extract of *D. kotschy*, the essential oil exhibited negative inotropic effect on the isolated rat heart.

**Keywords:** *Dracocephalum kotschy*; heart; Hydroalcoholic extract; essential oil; adrenaline





## تعدیل التهاب توسط گیاه پلانتاگو ماژور در نفروپاتی ناشی از دوکسوروبیسین در موش بزرگ آزمایشگاهی

نازنین انتظاری هروی<sup>۱\*</sup>، ابوالفضل خواجهی راد<sup>۲</sup>، سارا حسینیان<sup>۳</sup>، رضا محبتی<sup>۴</sup>، زهره ناجی ابراهیمی یزدی<sup>۵</sup>، مرجان رسولیان کسرینه<sup>۶</sup>

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

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

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

۶- کارشناس ارشد انفورماتیک، گروه انفورماتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

نازنین انتظاری هروی: entezarihn3@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: نفروپاتی تخریب شدید کلیه است. گلوپروولواسکلروز و کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی دو نشانه مهم این بیماری هستند. افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو به عنوان مرجع تشخیصی مهمی در نفروپاتی در نظر گرفته می شود و بررسی نقش پلانتاگوماژور به عنوان تعدیل کننده التهاب و استرس اکسیداتیو در برابر دوکسوروبیسین به عنوان یک ضد سرطان شناخته شده مهم که باعث ایجاد سمیت کلیوی می شود، از اهداف اصلی مطالعه حاضر است.

مواد و روش ها: موش ها به ۸ گروه کنترل، DXR، Ext (عصاره) ۶۰۰، Ext1200، دگزامتازون+DXR، ویتامین E+DXR، Ext600+DXR و Ext1200+DXR تقسیم شدند. مدت زمان مطالعه ۳۵ روز بود و DXR در روز هفتم آزمایش به صورت داخل وریدی تزریق شد. میزان تولید فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) و سطح بیان پروتئین جاذب مونوسیت (MCP-1) به عنوان نشانگرهای ایمنو هیستوشیمی مهم در کلیه چپ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: دوکسوروبیسین باعث افزایش معنی داری در بیان کلیوی MCP-1 و TNF- $\alpha$  نسبت به گروه کنترل شد. با این حال، در گروه درمان موش ها با DOX به همراه Plantago major بیان MCP-1 و TNF- $\alpha$  نسبت به گروه DXR به طور قابل توجهی کاهش یافت.

نتیجه گیری: این نشان می دهد که عصاره هیدروآتانولی پلانتاگوماژور از بافت کلیه در برابر التهاب ناشی از دوکسوروبیسین محافظت می کند.

واژه های کلیدی: دگزامتازون، پلانتاگوماژور، دوکسوروبیسین، التهاب، پلانتاگوماژور و ویتامین E، MCP-1، TNF- $\alpha$



## Modulation of Inflammation by *Plantago major* in a Rat Model of Doxorubicin-Induced Nephropathy

Nazanin Entezari Heravi<sup>1\*</sup>, Abolfazl Khajavi Rad<sup>2</sup>, Sara Hosseini<sup>3</sup>, Reza Mohebbati<sup>4</sup>, Zohreh Naji Ebrahimi Yazdi<sup>5</sup>, Marjan Rasouljan Kasrineh<sup>6</sup>

1- M.Sc 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, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Assistant Professor of physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

5- M.Sc of physiology, Department of physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

6- M.Sc of Informatics, Department of Medical Informatics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Nazanin Entezari Heravi: entezarihn3@mums.ac.ir

**Introduction:** Nephropathy is the severe destruction of the kidney that glomerulosclerosis and declining glomerular filtration rate are two critical hallmarks of this disease. Increasing inflammation and oxidative stress are considered as significant diagnostic references in nephropathy. Investigating the role of *Plantago major* as modulator of inflammation and oxidative stress against doxorubicin as an important known anti-cancer that induces renal toxicity is an essential aim of present study.

**Methods and Materials:** Rats were divided into 8 groups: control, DXR, Ext (extract) 600, Ext1200, dexamethasone+DXR, vitamin E+DXR, Ext600+DXR, and Ext1200+DXR. Duration of the study was 35 days and DXR was intravenously injected on the 7th day of the experiment. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) production and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) expression levels as important immunohistochemically markers were assessed in the left kidney.

**Results:** DXR caused a significant increase in renal expression of MCP-1 and TNF- $\alpha$  as compared to control group. However, in group of DOX-treated rats with *Plantago major*, expression of MCP-1 and TNF- $\alpha$  significantly decreased as compared to DXR group.

**Conclusion:** The current study shows that hydroethanolic extract of *P.major* protected renal tissue against DXR induced renal inflammation.

**Keywords:** *Plantago major*, Doxorubicin, Vitamin E, Dexamethasone, Inflammation, (TNF- $\alpha$ ), (MCP-1)



## اثر لیتیم و ورزش بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار: نقش پروتئین BDNF

محدثه چهکندی (دکتر)،<sup>۱\*</sup> الهام شوقی (کارشناسی ارشد)<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلولی مولکولی در بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

محدثه چهکندی: m.chahkandi1365@gmail.com

### چکیده

هدف: مشخص شده است که لیتیم دارای خواص محافظت‌کننده عصبی است و می‌تواند حافظه و یادگیری را در مدل‌های پیش‌بالینی پیری، آسیب مغزی تروماتیک، اعتیاد به مواد مخدر، سمیت عصبی گلوتامات و بیماری آلزایمر بهبود بخشد. تمرین بدنی منظم (EX) به‌عنوان قدرتمندترین رویکرد غیردارویی برای ارتقای سلامت مطلوب مغز در نظر گرفته می‌شود. با توجه به یافته‌های تحقیقات قبلی، این فرضیه وجود دارد که ورزش با شدت متوسط و درمان‌های لیتیم می‌تواند با فعال کردن فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) در هیپوکامپ، باعث بهبود یادگیری و حافظه فضایی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ویستار شود. این مطالعه به بررسی نقش BDNF در تأثیر لیتیم و ورزش بر یادگیری و حافظه فضایی پرداخت.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق ۲۸ موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار به ۴ گروه تقسیم شدند: در گروه کنترل (Crt)، حیوانات دارو دریافت نکردند، در گروه‌های Li10 (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز، درون‌صفاقی)، گروه تمرین با شدت متوسط (MIT) و گروه (Li10+MIT)؛ یک ساعت پس از آخرین تزریق، آزمایش ماز آبی موریس (MWM) انجام شد. علاوه بر این، تراکم BDNF (عامل نوروتروفیک مشتق از مغز) با روش ELISA ارزیابی شد.

یافته‌ها و نتیجه‌گیری: نتایج ما اثرات مفید ورزش بر یادگیری و حافظه فضایی را نشان داد. با این حال، تجویز لیتیم به تنهایی نمی‌تواند بر این تأثیر بگذارد. علاوه بر این، موش‌هایی که در معرض ورزش و تجویز ترکیبی لیتیم قرار گرفتند، بهبودی در یادگیری و حافظه فضایی نشان دادند. در نهایت، ما نقش مثبت پروتئین BDNF را در فعالیت ورزشی و اثرات لیتیم مشاهده کردیم.

واژه‌های کلیدی: لیتیم، ورزش، موریس واتر میز (MWM)، فاکتور نوروتروفیک مغز



# The effect of lithium and exercise on the spatial learning and memory in the Wistar rats: the role of BDNF protein

Mohadeseh Chahkandi (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Elham Shoghi (M.Sc)<sup>1</sup>

*1- Cellular and Molecular Research Center, Research Institute of Cellular and Molecular Sciences in Infectious Diseases, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran*

Mohadeseh Chahkandi: m.chahkandi1365@gmail.com

**Introduction:** Lithium has been found to have neuroprotective properties and can improve memory and learning in preclinical models of aging, traumatic brain injury, drug addiction, glutamate neurotoxicity and Alzheimer's disease. Regular physical exercise (EX) is considered to be the most powerful non-pharmacological approach for promoting optimal brain health. Given the findings of previous research, it is hypothesized that moderate-intensity exercise and lithium treatments could promote improvements in spatial learning and memory in Wistar rats by activating brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus. This study evaluated the role of BDNF in the effects of lithium and exercise on spatial learning and memory.

**Methods and Materials:** In this research, 28 male Wistar rats were divided into 4 groups; I: Control (Crt), animals did not receive drug; II: Li10 (10 mg/kg/day,ip); III: Moderate-intensity training (MIT); IV: Li10 and MIT (Li10+MIT); One hour after the last injection, the Morris water maze (MWM) test was conducted. Moreover, the density of BDNF (brain-derived neurotrophic factor) was assessed by the ELIZA method.

**Results and Conclusion:** Our result showed the beneficial effects of exercise on spatial learning and memory; however, lithium administration alone cannot affect this. Additionally, exercise-exposed and lithium administration combined rats showed improvement in spatial learning and memory. Finally, we observed a positive role of BDNF protein in the exercise and lithium effects.

**Keywords:** Lithium, exercise, MWM, BDNF



## متفورمین ممکن است پردردی ناشی از تجویز مکرر مرفین را کاهش دهد: یک مطالعه رفتاری و مولکولی

فاطمه طباطبایی (M.Sc)<sup>۱\*</sup>، رسول قاسمی (Ph.D)<sup>۱،۲</sup>، شیما آبتین (Ph.D)<sup>۱</sup>، هما مناہجی (Ph.D)<sup>۲</sup>

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

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

فاطمه طباطبایی: fatemeh202071@yahoo.com

### چکیده

هدف: مشاهده شده است که متفورمین از پردردی ناشی از آسیب نخاعی جلوگیری می‌کند. تجویز مکرر دوزهای بالا و پایین مرفین باعث پردردی می‌شود. فعالیت سلول‌های گلیال و بیان ephrin-B2 ممکن است در پردردی ناشی از مرفین، نقش داشته باشند. هدف از این پژوهش بررسی اثر متفورمین بر پردردی ناشی از مرفین، بیان ephrin-B2 و Iba1 می‌باشد. مواد و روش‌ها: آزمایشات روی ۴۸ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار انجام گرفت. در یک سری آزمایش، مرفین (۱۰ و ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) روزانه و به مدت ۸ روز تجویز شد. در سری دیگری از آزمایشات، متفورمین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) روزانه همراه با مرفین و به مدت ۸ روز تجویز شد. زمان پس‌کشیدن یا (PWL) در روزهای ۱ و ۸ قبل از تجویز مرفین و روز ۱۰ (دو روز) پس از آخرین تزریق مرفین (روز ۸) مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان بیان Iba1 و EphB2 نخاعی با روش وسترن بلات در روز دهم پس از کشتن حیوانات، در هر دو سری آزمایشات بررسی شد. یافته‌ها: نتایج نشان داد که تجویز مکرر مرفین به مدت ۸ روز به موازات افزایش پردردی، بیان EphB2 و Iba1 نخاعی را به صورت وابسته به زمان و دوز مرفین افزایش می‌دهد. مصرف هم‌زمان متفورمین با مرفین نیز سبب کاهش پردردی، بیان EphB2 و Iba1 نخاعی به صورت وابسته به زمان و دوز مرفین گردید. نتیجه‌گیری: پژوهش حاضر پیشنهاد می‌کند که مولکول‌های EphB2 و Iba1 نخاعی می‌توانند برای پردردی ناشی از مرفین از مولکول‌های کاندیدا باشند. همچنین، مکانیسم‌های دخیل در هیپرآلژیای حاصل از تجویز مکرر مرفین در دوزهای بالا و پایین مرفین احتمالاً با یکدیگر متفاوت باشد. لذا متفورمین به عنوان داروی ضد دیابت نوع ۲ در محدود کردن برخی عوارض جانبی تجویز مکرر مرفین توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: هیپرآلژیای، مرفین، متفورمین، EphB2، Iba1



# Metformin may alleviate thermal hyperalgesia induced by repeated morphine administration: a behavioral and molecular study

Fatemeh Tabatabaee\*<sup>1</sup> (M.Sc), Rasoul Ghasemi<sup>1,2</sup> (Ph.D), Shima Abtin<sup>1</sup> (Ph.D), Homa manaheji<sup>2</sup> (Ph.D)

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

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

Fatemeh Tabatabaee. fatemeh202071@yahoo.com

**Introduction:** It has been observed that metformin inhibits hyperalgesia after spinal cord injury. Repeated administration of high and low doses of morphine produced hyperalgesia. The glial cells activity and ephrin-B2 expression might play a role in morphine-induced hyperalgesia. The aim of this study was to consider the effect of metformin on morphine-induced hyperalgesia, ephrin-B2 and Iba1.

**Methods and Materials:** Experiments were performed on 48 adult male Wistar rats. In a series of experiments, morphine (10 and 0.1mg/kg, i.p) was administrated daily for 8 days. In another series of experiments, metformin (100mg/kg, i.p) daily was co-administrated along with morphine for 8 days. The paw withdrawal latency (PWL) was assessed on days 1st and 8th before morphine administration and on day 10th (two days) after the last morphine injection (day 8). The western blotting method studied the spinal cord expression of ephrin-B2 and Iba1 after the animals were killed on day 10th in both series of experiments.

**Results:** The results showed that repeated morphine administration for eight consecutive days significantly increased thermal hyperalgesia in parallel with the expression of spinal ephrin-B2 and Iba1 timely manner and morphine dose-dependent. Co-administration of metformin with morphine also decreased thermal hyperalgesia and spinal ephrin-B2 expression timely manner and morphine dose-dependent.

**Conclusion:** This study suggests that spinal ephrin-B2 and Iba1 may be candidate molecules for generating morphine-induced hyperalgesia. Also, the involved mechanisms of morphine-induced hyperalgesia in repeated low and high doses of morphine might differ. Therefore, metformin, as an anti-diabetic type 2 drug, recommends a role for it in restricting some side effects of repeated morphine administration.

**Keywords:** Hyperalgesia, morphine, metformin, EphB2, Iba1



## ارزیابی اثرات محافظت نوروئی پیتاواستاتین در آسیب‌های ناشی از خون‌رسانی مجدد در مدل ایسکمی موضعی و گذرای مغز در موش بزرگ آزمایشگاهی

فاطمه منصوری<sup>۱\*</sup> (M.D)، محمد تقی محمدی<sup>۲</sup> (Ph.D)، شیما شهیداد<sup>۳</sup> (Ph.D)، جواد حسینی نژاد<sup>۴</sup> (M.D)

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی و فیزیکی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

۳- مرکز علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

۴- گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

فاطمه منصوری: dr.fateme\_mansouri@yahoo.com

### چکیده

هدف: پیتاواستاتین، علاوه بر ماهیت کاهندگی کلسترول خون، دارای اثرات ضدالتهاپی، رگ‌زایی، ضداکسیدانی، ضدآپوپتوزی و ضدپلاکتی است که در درمان سکته مغزی ایسکمی می‌تواند اثرات محافظت نوروئی داشته باشد. از این‌رو مطالعه حاضر تاثیر محافظتی پیتاواستاتین در آسیب‌های مغزی ناشی از خون‌رسانی مجدد، و ادم در مدل حیوانی ایسکمی موضعی و گذرای مغزی را بررسی نمود.

مواد و روش‌ها: ۲۱ سر موش بزرگ آزمایشگاهی در سه گروه زیر قرار گرفتند: گروه‌های شاهد، کنترل ایسکمی و ایسکمی درمان شده. ایسکمی-خون‌رسانی مجدد از طریق انسداد شریان میانی مغز (MCAO) به مدت ۹۰ دقیقه، و به دنبال آن ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد انجام گردید. حیوانات پیتاواستاتین را به میزان ۴ mg/kg به‌طور داخل‌صفاقی بلافاصله بعد از پایان MCAO دریافت کردند. شاخص اختلالات عصبی (NDS)، حجم ضایعه مغز و تورم مغزی، به‌عنوان شاخص ادم، ۲۴ ساعت پس از پایان MCAO بررسی شدند. به‌علاوه، شاخص‌های استرس اکسیداتیو پس از پایان خون‌رسانی مجدد مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌ها: القای MCAO سبب ایجاد اختلالات عصبی (۳/۲۸±۰/۲۸) و ضایعه مغزی (۲۱±۲۹۹ mm<sup>3</sup>) در گروه کنترل ایسکمی به‌همراه تورم مغزی (۱۱/۸۳±۲/۶۱ درصد) گردید. دریافت پیتاواستاتین در موش‌های ایسکمی درمان شده، اختلالات عصبی (۱/۵۷±۰/۲۰)، ضایعه (۲۸±۱۱۷ mm<sup>3</sup>) و تورم مغزی (۴/۷۵±۰/۸۰ درصد) را به‌طور معنی‌داری کاهش داد. پیتاواستاتین به‌طور قابل ملاحظه‌ای میزان مرگ و میر حیوانات گروه ایسکمی درمان شده را کاهش داد. هم‌چنین پیتاواستاتین از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، آسیب‌های اکسیداتیو مغز را کاهش داده و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی مغز ایسکمی شده را تقویت کرد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد؛ پیتاواستاتین به‌عنوان یک عامل محافظت‌کننده نوروئی قوی، به‌طور مؤثری آسیب‌های مغزی ناشی از خون‌رسانی مجدد و ادم مغز را، مستقل از اثرات کاهندگی کلسترول خون در مدل تجربی سکته ایسکمی کاهش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: خون‌رسانی مجدد، پیتاواستاتین، سکته ایسکمی، ضایعه مغزی، تورم مغزی



# Evaluating the neuroprotective effects of pitavastatin in reperfusion injuries in focal and transient model of cerebral ischemia in rat

Fatemeh Mansouri (M.D)<sup>1\*</sup>, Mohammad Taghi Mohammadi (Ph.D)<sup>2</sup>, Shima Shahyad (Ph.D)<sup>3</sup>, Javad Hosseini Nejad (M.D)<sup>4</sup>

1- Student Research Committee, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Department of Neurology, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Fatemeh Mansouri: dr.fateme\_mansouri@yahoo.com

**Introduction:** Pitavastatin, in addition to blood cholesterol-lowering property, has the anti-inflammatory, angiogenic, antioxidant, anti-apoptotic, and antiplatelet effects, which can have neuroprotective effects in treatment of ischemic stroke. Therefore, the present study investigated the protective effects of pitavastatin against the reperfusion injuries and edema in the animal model of local and transient brain ischemia.

**Methods and Materials:** Twenty-one rats were assigned into three groups; sham, control ischemic and treated ischemic groups. Brain ischemia/reperfusion was induced by 90 min middle cerebral artery occlusion (MCAO), followed by 24hours reperfusion. Rats received 4mg/kg pitavastatin intraperitoneally, immediately after termination of MCAO. Neurological deficit score (NDS), infarct volume and brain swelling, as an index of edema, were assessed 24 hours after termination of MCAO. Moreover, oxidative stress markers were determined after termination of reperfusion.

**Results:** MCAO induced neurological dysfunction ( $3.28 \pm 0.28$ ) and brain infarction in control ischemic group ( $299 \pm 21$  mm<sup>3</sup>) in accompany with brain swelling ( $11.83 \pm 2.61$  %). Administration of pitavastatin in the treated ischemic rats significantly reduced neurological dysfunction ( $1.57 \pm 0.20$ ), brain infarction ( $117 \pm 28$  mm<sup>3</sup>) and brain swelling ( $4.75 \pm 0.80$  %). Also, pitavastatin considerably decreased the mortality of rats in treated ischemic group. Pitavastatin also decreased oxidative damages of ischemic brain and potentiated the brain antioxidant system of ischemic brain through increasing the antioxidant enzymes activity.

**Conclusion:** The findings of present study indicated that pitavastatin, as a potent neuroprotective agent, effectively reduce the reperfusion-induced brain injuries and brain edema, independently of cholesterol lowering effects in the experimental model of ischemic stroke.

**Keywords:** Reperfusion, Pitavastatin, Ischemic stroke, Brain infarction, Brain swelling





## تأثیر اس سیتالوپرام بر حافظه در موش‌های نر تحت‌تأثیر استرس مزمن قابل پیش‌بینی و غیر قابل پیش‌بینی

وجیهه ساعدی مرغملکی (Ph.D)\*<sup>۱</sup>، مریم راداحمدی (Ph.D)<sup>۱</sup>، حجت‌اله علایی (Ph.D)<sup>۱</sup>، حسین خان احمد (Ph.D)<sup>۲</sup>

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

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

وجیهه ساعدی مرغملکی: vajihe.saedi@yahoo.com

### چکیده

هدف: هدف: انواع مختلف استرس مزمن بر عملکردهای مغزی مختلف از جمله حافظه تأثیر می‌گذارند. علاوه بر این، مطالعات قبلی اثرات محافظتی "اس سیتالوپرام" بر یادگیری و حافظه را گزارش کرده‌اند. مطالعه حاضر به بررسی اثر اس سیتالوپرام بر حافظه موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر، تحت استرس‌های مزمن قابل پیش‌بینی و غیر قابل پیش‌بینی می‌پردازد. مواد و روش‌ها: ۴۲ موش بزرگ آزمایشگاهی نر به‌طور تصادفی در هفت گروه کنترل، شام، استرس قابل پیش‌بینی، استرس غیر قابل پیش‌بینی، اس سیتالوپرام، استرس قابل پیش‌بینی - اس سیتالوپرام، استرس غیر قابل پیش‌بینی - اس سیتالوپرام قرار گرفتند. انواع مختلف استرس (۲ ساعت در روز به مدت ۲۱ روز) برای القای استرس غیر قابل پیش‌بینی - اس سیتالوپرام قرار استرس مهاری (۲ ساعت در روز به مدت ۲۱ روز) برای القای استرس پیش‌بینی شده استفاده شد. در حالی که از میلی‌گرم/کیلوگرم/روز) به مدت ۲۱ روز به صورت داخل صفاقی تزریق شد. آزمون اجتنابی غیرفعال برای ارزیابی تأخیر در اتاق تاریک، به‌عنوان حافظه در روز ۲۱ استفاده شد. یافته‌ها: زمان تأخیر در اتاق تاریک کاهش معنی‌داری را در گروه‌های استرس قابل پیش‌بینی و غیر قابل پیش‌بینی نشان داد. هم‌چنین تأخیر در گروه استرس قابل پیش‌بینی - اس سیتالوپرام نسبت به گروه استرس قابل پیش‌بینی افزایش معنی‌داری داشت. در حالی که تأخیر در گروه استرس غیر قابل پیش‌بینی نسبت به گروه اس سیتالوپرام کاهش یافت. نتیجه‌گیری: اس سیتالوپرام با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، حافظه را در شرایط استرس قابل پیش‌بینی بهبود می‌بخشد. در حالی که نمی‌تواند حافظه را در شرایط استرس غیر قابل پیش‌بینی افزایش دهد. به نظر می‌رسد استرس غیر قابل پیش‌بینی تأثیر مخرب‌تری بر حافظه نسبت به استرس قابل پیش‌بینی داشته باشد. بنابراین، اس سیتالوپرام با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم اثر محافظتی بر استرس غیر قابل پیش‌بینی نداشت. احتمالاً برای درمان نقص حافظه ناشی از استرس مزمن غیر قابل پیش‌بینی نیاز به دوزهای بالاتر اس سیتالوپرام است.

واژه‌های کلیدی: اس سیتالوپرام، حافظه، استرس قابل پیش‌بینی، استرس غیر قابل پیش‌بینی



## Effects of Escitalopram on memory in male rats under predictable and unpredictable chronic Stresses

Vajihe Saedi Marghmaleki (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Maryam Radahmadi (Ph.D)<sup>1</sup>, Hojjatallah Alaei (Ph.D)<sup>1</sup>, Hossein Khanahmad (Ph.D)<sup>2</sup>

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

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

Vajihe Saedi Marghmaleki: vajihe.saedi@yahoo.com

**Introduction:** Various kinds of chronic stress affect brain functions such as memory. In addition, previous studies reported protective effects for Escitalopram on learning and memory. The present study investigated the effect of Escitalopram on memory in male rats under predictable and unpredictable chronic Stresses.

**Methods and Materials:** 42 male rats were randomly allocated into seven groups: control, Sham, predictable stress, unpredictable of stress, Escitalopram, predictable stress-Escitalopram, unpredictable stress-Escitalopram. Different kinds of stresses (2h/day for 21 days) used for inducing of unpredicted stress. Whereas, restraint stress (2h/day for 21 days) was used for inducing of predicted stress. Escitalopram (10 mg/kg/day) was injected intraperitoneally for 21 days. The passive avoidance test was used to assess latency into dark room as memory on day 21.

**Results:** Latency into dark room showed significant decreases in the predictable and unpredictable stress groups. Also, Latency significantly increased in the predictable stress-Escitalopram group compared to the predictable stress group. Whereas latency decreased in unpredictable stress group compared to Escitalopram group.

**Conclusion:** Escitalopram at dose of 10 mg/kg improved memory under predictable stress conditions. Whereas, it could not increase memory in unpredictable stress conditions. It seems that unpredictable stress had more destructive effect on memory with respect to predictable stress. Therefore, Escitalopram at dose of 10 mg/kg had not protective effect on unpredictable stress. It probably need to higher doses of Escitalopram for treatment of memory deficit induced by unpredictable chronic stress.

**Keywords:** Escitalopram, Memory, Predictable stress, Unpredictable stress



## آسیب طناب نخاعی و پاتولوژی پروتئین تائو در سیستم اعصاب مرکزی

الناز نخجیری<sup>۱\*</sup> (دکتری تخصصی)، پرویز شهابی<sup>۲</sup> (دکتری تخصصی)

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

الناز نخجیری: elnaz.nakhjiri@yahoo.com

### چکیده

هدف: آسیب طناب نخاعی (SCI) می تواند منجر به نقص عملکردی و شناختی شود. ثابت شده است که نورودژنراسیون به دنبال SCI تدریجاً به سایر نواحی نخاع گسترش می یابد. تائو یک پروتئین متصل به میکروتوبول است که عمدتاً در نورون ها بیان شده و پاتولوژی های آن منجر به مرگ سلول های عصبی می شود. ایمونوتراپی تائو با آنتی بادی اختصاصی می تواند پاتولوژی تائو را مهار کرده و عوارض ناشی از آن را کاهش دهد. بنابراین در این مطالعه، اثرات ایمونوتراپی به دنبال SCI شدید بر پاتولوژی تائو، عملکرد حرکتی، حافظه فضایی و رفتارهای اضطرابی در موش سوری بررسی شد.

مواد و روش ها: ۵۴ سر موش نر بالغ به شش گروه ۹ تایی تقسیم شدند: شم (لامینکتومی بدون آسیب نخاعی)، sSCI (48h)، sSCI (1M)، sSCI (2W)، (آسیب نخاعی شدید ناحیه T8 که ۴۸ ساعت، دو هفته و یک ماه پس از SCI نمونه گیری شد)، sSCI (2M)+IgG (آسیب نخاعی شدید T8 و دریافت IgG به مدت دو ماه)، و sSCI (2M)+cis mAb (آسیب نخاعی شدید T8 و دریافت cis mAb به مدت دو ماه). به دنبال تیمار، میزان cis P-tau، پاتولوژی های ساختاری میکروتوبول ها و میتوکندری در بافت مغز و نخاع، و تغییرات رفتاری بررسی شد.

یافته ها: آنالیزهای ایمونوفلورسانس و ایمونوبلاتینگ افزایش معنی دار در پاتولوژی تائو در نخاع و مغز را تأیید کردند. در نمونه های مغز مطالعه شده با میکروسکوپ الکترونی، تخریب ساختار میتوکندری ها و میکروتوبول ها مشاهده گردید. SCI منجر به اختلالات حرکتی، اختلال حافظه و رفتارهای ریسک پذیری غیرطبیعی شد. حذف cis P-tau پاتوژنیک با تجویز سیستمیک آنتی بادی های مونوکلونال مناسب، پیامدهای پاتولوژیک و عملکردی مربوط به SCI را بازیابی کرد.

نتیجه گیری: یافته های ما نشان داد که SCI منجر به پاتولوژی تائو و گسترش آن به مناطق مغزی شد، که منعکس کننده اختلال عملکرد مغز است. به علاوه، ایمونوتراپی تائو با cis mAb موجب سرکوب پیامدهای پاتولوژیک ناشی از SCI در مدل های موش شد، که پیامدهای بالینی مهمی در بیماران SCI خواهد داشت.

واژه های کلیدی: آسیب طناب نخاعی، Cis P-tau، آسیب ترومایی مغز، آنتی بادی مونوکلونال، اختلال شناختی



# Spinal Cord Injury and Tau Pathology in the Central Nervous System

Elnaz Nakhjiri<sup>1\*</sup> (Ph.D), Parviz Shahabi<sup>2</sup> (Ph.D)

1- Neurosciences Research Center (NSRC), Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Elnaz Nakhjiri: elnaz.nakhjiri@yahoo.com

**Introduction:** Spinal cord injury (SCI) can lead to neurological impairment with significant functional and cognitive deficits. It is well established that SCI results in neurodegeneration that gradually spreads to other cord areas. Tau is a microtubule-associated protein abundant in neurons and whose abnormalities result in neuronal cell death. Tau immunotherapy with specific antibodies can inhibit tau pathology and reduces its complications. Therefore, in this study, the effects of immunotherapy following severe SCI on tau pathology, locomotor function, spatial memory, and anxiety behaviors in mouse models were investigated.

**Methods and Materials:** A total of 54 adult male mice were assigned to six groups (n=9): Sham (laminectomy without injury), sSCI (48h), sSCI (2W), sSCI (1M) (severe compression injury at the T8 segment of the spinal cord and sacrificed 48 h, two weeks, and one month after the SCI), sSCI (2M)+IgG (severe compression injury at T8 and received IgG for two months), and sSCI (2M)+cis mAb (severe compression injury at T8 and received cis P-tau monoclonal antibody for two months). Following treatment, the amount of cis P-tau, structural pathologies of axonal microtubules and mitochondria in the brain and spinal cord tissues, and behavioral changes were assessed.

**Results:** Immunostaining and immunoblotting confirmed a progressive increase in tau pathology in the spinal cord and brain areas. Moreover, we used electron microscopy to examine brain samples and observed disrupted mitochondria and microtubule structures following SCI. SCI resulted in motor dysfunction, memory impairment, and abnormal risk-taking behavior. Notably, eliminating pathogenic cis P-tau via systemic administration of appropriate monoclonal antibodies restored SCI's pathological and functional consequences.

**Conclusion:** Our findings suggest that SCI causes severe tauopathy that spreads to brain areas, indicating brain dysfunction. Additionally, tau immunotherapy with an anti-cis P-tau antibody could suppress pathogenic outcomes in SCI mouse models, with significant clinical implications for SCI patients.

**Keywords:** Spinal cord injury, Cis P-tau, Traumatic brain injury, Monoclonal antibody, Cognitive decline



## باکتری‌های مفید و سیستم عصبی مرکزی: محور میکروبیوتا-دستگاه گوارش-مغز

دکتر محمود سلامی<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

محمود سلامی: salami-m@kaums.ac.ir

### چکیده

هدف: دستگاه گوارش انسان میزبان تریلیون‌ها میکروارگانیسم است که «میکروبیوتای روده» نام دارد. این جمعیت میکروبی در طیف گسترده‌ای از عملکردهای فیزیولوژیکی بدن نقش دارد و بنابراین، جای تعجب نیست که هرگونه آسیب به آن، با اختلالات در سیستم‌های مختلف بدن همراه باشد. به خصوص، فلور روده‌ای با سیستم عصبی ارتباطی دوطرفه دارد و "محور میکروبیوتا - روده - مغز" را ایجاد می‌کند. مسیرهای عصبی، متابولیک، ایمنی و هورمونی در تعامل بین مغز و میکروبیوتای روده نقش دارند. میکروبیوتای روده یک سیستم بسیار پویا است به طوری که عوامل برون‌زا و درون‌زا می‌توانند بر تراکم و ترکیب آن تأثیر منفی یا مثبت بگذارند.

مواد و روش‌ها: تمام مقالات مرتبط منتشر شده در Pubmed تا انتهای سال ۲۰۲۰ در این مطالعه مروری مورد بررسی قرار گرفته است.

یافته‌ها: شواهد نشان می‌دهد که بین تغییرات میکروبیوتای روده و شروع و پیشرفت بیماری‌های مغزی ارتباط وجود دارد. تحقیقات پیش‌بالینی و بالینی نشان می‌دهد که آسیب به میکروبیوتای روده در پاتوژن‌های بیماری‌های مغزی از جمله اختلالات عصبی تکوینی، نورودژنراتیو و عصبی-روانی موثر است و اختلال عملکردهای شناختی در تمام انواع این بیماری‌های مغزی یک مشکل بالینی رایج است. حتی رابطه نزدیک بین بیماری‌های مغزی مختلف و تغییرات میکروبیوتای روده این فرض جالب را پیش می‌کشد که میکروبیوتای روده می‌تواند به عنوان نشانگر زیستی برای کمک به تشخیص اختلالات مغزی استفاده شود. پروبیوتیک‌ها که به عنوان میکروارگانیسم‌های زنده و مفید برای میزبان تعریف می‌شوند، می‌توانند آسیب‌های وارد شده به ترکیب میکروبیوتای روده را بازسازی کنند، به طوری که امروز باکتری درمانی به عنوان یک رویکرد جدید برای درمان بسیاری از اختلالات عصبی در نظر گرفته می‌شود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعات نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده و باکتری‌های پروبیوتیک تأثیر شگرفی بر عملکرد مغز در شرایط عادی و نیز در وضعیت بیماری دارند.

واژه‌های کلیدی: میکروبیوتای روده، پروبیوتیک، مغز، شناخت، بیماری‌های مغزی



# Interplay of beneficial bacteria and central nervous system: microbiota-gut-brain axis

Mahmoud Salami (PhD)<sup>1\*</sup>

1- Physiology Research Center, Institute for Basic Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Mahmoud Salami: salami-m@kaums.ac.ir

**Introduction:** The human gastrointestinal tract hosts trillions of microorganisms that is called “gut microbiota.” The gut microbiota is involved in a wide variety of physiological features and functions of the body and, thus, it is not surprising that any damage to the gut microbiota is associated with disorders in different body systems. Especially, the intestinal flora has a bidirectional communication with the nervous system, establishing what is called as “microbiota-gut-brain axis”; implying that a healthy gut microbiota is required for normal brain function. Neural, metabolic, immune and endocrine pathways are involved in crosstalk between the brain and the gut microbiota. The gut microbiota is a highly dynamic system so exogenous and endogenous factors can negatively or positively influence its density and composition.

**Search Method:** All related papers published in PubMed till 2020 were included in this review.

**Results:** Evidence indicates links between the gut microbiota alterations, and initiation and progress of brain diseases. Clinical and mostly, preclinical investigations confirm disrupted gut microbiota is implicated in the pathogenesis of the brain diseases including neurodevelopmental, neurodegenerative and neuropsychiatric disorders, where cognitive dysfunction is a common clinical problem. Even close relationship between several brain diseases and the gut microbiota alterations, offer the intriguing assumption that the gut microbiota can be used as biomarker to assist in the diagnosis of the brain disorders. Probiotics, defined as living microorganisms with health benefits for the host, can support or restore the composition of the gut microbiota so that bacteriotherapy is considered as a new approach for treatment of numerous neurological disorders.

**Conclusion:** Findings of the studies indicate that, both beneficial gut microbiota or probiotic bacteria effectively influences the brain function in the healthy and disease statuses.

**Keywords:** Gut microbiota, Probiotic, Brain, Cognition, Neurological disorders



## مقایسه اثرات دکسمتومیدین و پروپوفول بر سطح سرمی S100B و SIRT1 در بیماران تروماتیک مغزی، یک کار آزمایشی بالینی تصادفی شده در بیماران

فاطمه فیضی<sup>۱\*</sup> (M.D)، بهادر باقری<sup>۱</sup> (Ph.D)، محمد فروزش فرد<sup>۱</sup> (Ph.D)، سارا سالاریان<sup>۱</sup> (Ph.D)، فاطمه پاک نظر<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، سمنان، ایران

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

فاطمه فیضی: fatemefeizi9775@gmail.com

### چکیده

هدف: آسیب تروماتیک مغزی (TBI) می تواند یک موقعیت مشکل ساز باشد و معمولاً نیاز به مراقبت های ویژه دارد. در سال های اخیر، اثرات داروهای مختلف بر روی بیومارکرهای مغزی، برای ارزیابی TBI مورد مطالعه قرار گرفته است. هدف از این کارآزمایی، مقایسه اثرات دکسمتومیدین و پروپوفول بر سطوح S100B، سیرتوئین-۱ و آنتی اکسیدان ها در بیماران مبتلا به TBI بود.

مواد و روش ها: این کارآزمایی تصادفی، دوسوکور، کنترل شده فعال و تک مرکزی بر روی ۵۲ بیمار TBI مراجعه کننده به بخش مراقبت های ویژه بیمارستان کوثر سمنان انجام شد. بیماران به صورت تصادفی ۱:۱ به گروه پروپوفول (دوز ۰/۰۰۵ میلی گرم/کیلوگرم/دقیقه در مدت ۵ دقیقه، و دوز نگهدارنده ۰/۰۵-۰/۰۰۵ میلی گرم/کیلوگرم/دقیقه) و گروه دکسمتومیدین (دوز ۱ میکروگرم/کیلوگرم در مدت ۱۰ دقیقه و دوز نگهدارنده ۰/۷-۰/۲ میکروگرم/کیلوگرم/ساعت) تقسیم شدند. سطوح سرمی S100B، SIRT1 (sirtuin-1)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و مالون دی آلدئید (MDA) قبل از آرام بخشی و ۲۴ ساعت بعد، با استفاده از ELISA و کیت های تجاری، اندازه گیری و مقایسه شد. این مطالعه در مرکز کارآزمایی های بالینی ایران ثبت شد (IRCT20200824048500N1).

یافته ها: در مجموع ۳۲ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. هر دو روش درمانی طبق پروتکل بیمارستانی به سطوح آرام بخشی و بی دردی هدف رسیدند. در هر دو گروه، کاهش قابل توجهی در سطوح S100B وجود داشت ( $P < 0.01$ ). با این حال، تفاوت بین گروه ها معنی دار نبود ( $1/1 \pm 6/1$  نانوگرم در میلی لیتر در مقابل  $0/9 \pm 4/1$  نانوگرم در میلی لیتر،  $P < 0.05$ ). علاوه بر این، پروپوفول با افزایش بیشتر سطوح SIRT1 در مقایسه با مقادیر پایه ( $0/74 \pm 1/2$  نانوگرم در میلی لیتر در مقابل  $2/2 \pm 1/34$  نانوگرم در میلی لیتر،  $P > 0.05$ ) همراه بود. تفاوت معنی داری در سطوح MDA و SOD بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد.

نتیجه گیری: هر دو پروپوفول و دکسمتومیدین با کاهش سطح S100B و افزایش سطح SIRT1، اثرات محافظتی بر مغز بیماران TBI دارند. هر دو دارو را می توان در بخش مراقبت های ویژه به عنوان آرام بخش های قابل قبول استفاده کرد.

واژه های کلیدی: آسیب تروماتیک مغز، پروپوفول، دکسمتومیدین، مالون دی آلدئید، سوپراکسید دیسموتاز، S100B، SIRT1



# Comparing the effects of dexmedetomidine and propofol on the serum level of S100B and SIRT1 in traumatic brain injury patients: A randomized clinical trial in patients

Fatemeh Feizi<sup>\*1</sup> (MD), Bahador Bagheri<sup>1</sup> (Ph.D), Mohammad Fourouzesh Fard<sup>1</sup> (Ph.D), Sara Salarian<sup>2</sup> (Ph.D), Fatemeh Pak Nazar<sup>1</sup> (Ph.D)

1- Semnan University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Semnan, Iran

2- Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Tehran, Iran

Fatemeh Feizi: fatemefeizi9775@gmail.com

**Introduction:** Traumatic Brain Injury (TBI) can be a problematic situation and usually needs an intensive care. In recent years, effects of different drugs have been studied on brain biomarkers to assess the TBI. The purpose of this trial was to compare the effects of dexmedetomidine and propofol on levels of S100B, sirtuin-1, and antioxidants in patients with TBI.

**Methods and Materials:** This randomized, double-blinded, active-controlled, and single-center trial was performed on 52 TBI patients referred to ICU of Semnan Kowsar Hospital. Patients were randomized 1:1 to propofol group (loading 0.005 mg/kg/min during 5 minutes and maintenance dose 0.005-0.05 mg/kg/min) and dexmedetomidine group (loading 1 mcg/kg during 10 minutes and maintenance dose 0.2-0.7 mcg/kg/hr). Serum levels of S100B, sirtuin-1 (SIRT1), super oxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) were measured and compared prior to sedation and 24 hours later using ELISA and commercial kits. The study was registered on Iranian clinical trials center; IRCT20200824048500N1.

**Results:** A total of 32 patients were studied. Both treatment reached the target sedation and analgesia levels according to the hospital protocol. In both groups, there were significant reductions in S100B levels ( $P < 0.01$ ). However the between group differences were not significant ( $0.9 \pm 4.1$  pg/mL vs  $1.1 \pm 6.1$  pg/mL,  $P > 0.05$ ). In addition, propofol was associated with further increase in SIRT1 levels compared with baseline values ( $0.74 \pm 1.2$  ng/mL vs  $1.34 \pm 2.2$  ng/mL,  $P < 0.05$ ). No significant differences were observed in MDA and SOD levels between 2 study groups.

**Conclusion:** Both propofol and dexmedetomidine have protective effects on brain in TBI patients by reducing S100B levels and increasing the level of SIRT1. Both drugs can be used in ICU as acceptable sedative agents.

**Keywords:** Traumatic brain injury, Propofol, Dexmedetomidine, S100B, SIRT1, SOD, MDA





## اثرات استرس‌های آغاز حیات بر تاب‌آوری در مواجهه با استرس‌های دوران بزرگسالی و روند پیری

نیره عسکری<sup>۱،۲\*</sup>، منیژه دوگانی<sup>۱</sup>، ایران پورابولی<sup>۱</sup>، حانیه خاکسار<sup>۱</sup>، ریحانه رضایی استخروئیه<sup>۱</sup>، شبنم محتشم<sup>۱</sup>، اسما حاتمی<sup>۳</sup>، رویا حسینی<sup>۱</sup>، علیرضا پیش بین<sup>۱</sup>، فاطمه اشرف گنجویی<sup>۴</sup>، کیانا بهرام نژاد<sup>۱</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- گروه شیمی دارویی، دانشکده شیمی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده پزشکی، بخش علوم زیست‌پزشکی، دانشگاه یادبود نیوفاندلند، سنت جان، اس، NL، کانادا

نیره عسکری: askari.nr@gmail.com

### چکیده

هدف: هدف اصلی این مطالعه بررسی اثر استرس‌های آغاز حیات بر رفتار حیوان بالغ در مواجهه با وقایع استرس‌زا است. همچنین مکانیسم‌های بالقوه زیربنایی ایجاد پاسخ‌ها مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: برای اعمال استرس آغاز حیات از استرس درون‌رحمی و استرس محرومیت از مادر استفاده شده است. پس از بلوغ حیوانات تحت استرس‌های متفاوت شامل نابرابری غذایی، محرومیت غذایی، بی‌ثباتی اجتماعی و استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی قرار گرفتند. سنجش رفتارهای شبه‌اضطرابی و افسردگی با تست‌های شنای اجباری، ماز به‌علاوه مرتفع، تست میدان باز و سنجش حافظه و یادگیری با تست‌های موریس واترماز، شاتل باکس و ارزیابی درد با تست‌های Hot plate و Tail flick انجام شد. سنجش سطوح سرمی هورمون‌ها با استفاده از روش الایزا و کیت‌های مخصوص رت، بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی خون با استفاده از کیت‌های آنزیمی و دستگاه اتوآنالیزور بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از Real time PCR انجام شد. مطالعه پیری در سیستم کلوی و قلبی‌عروقی، با استفاده از روش بافت‌شناسی به‌همراه سنجش فاکتورهای استرس اکسیداتیو، طول تلومر، بیان ژن‌های Klotho، P16 و IGF1 صورت گرفته است.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان داد که عوامل استرس‌زای مختلف می‌تواند سبب بروز رفتارهای شبه‌اضطرابی، اختلال در شکل‌گیری حافظه فضایی و نیز کاهش آستانه درد شوند. میزان سرمی هورمون‌های کورتیزول و اکسی‌توسین تغییرات معنی‌داری را نشان داده است. بیان ژن‌های مرتبط (BDNF/TRKB، GR/MR، TLR2/4، NF-κB، D1/D2، OX/OXR) تغییر یافته است. مواجهه با استرس‌های بزرگسالی در جانورانی که در دوره آغاز حیات در معرض استرس بوده‌اند، منجر به پاسخ‌های شدیدتر و اختلالات بیشتر ناشی از استرس شده است. بررسی بیان ژن‌ها وجود تغییرات ناشی از استرس را نشان می‌دهد که این تغییرات در بسیاری موارد در حیوانات با پیشینه استرس مادری شدیدتر بوده و گاهی نیز تفاوت‌های کیفی تغییرات را نشان می‌دهد. از سوی دیگر استرس‌های آغاز حیات روند پیری در دو سیستم قلبی‌عروقی و کلوی را سرعت بخشیده است.

نتیجه‌گیری: حیواناتی که در اوایل زندگی در معرض استرس قرار گرفتند، پاسخ‌های استرس شدیدتری را نشان دادند و در بزرگسالی استعداد بیشتری نسبت به بروز اختلالات مرتبط با استرس داشتند. تجزیه و تحلیل بیان ژن‌ها، تغییرات ناشی از استرس را نشان داد که اغلب در حیواناتی با سابقه استرس مادری بارزتر بود و منجر به الگوهای متمایز تغییر می‌شد. علاوه بر این، استرس در اوایل زندگی باعث تسریع روند پیری در سیستم قلبی‌عروقی و کلوی گردید. درک مکانیسم‌های زیربنایی تاب‌آوری و مدیریت استرس می‌تواند شناسایی اهداف درمانی مؤثرتر برای اختلالات مرتبط با استرس را تسهیل کند.

واژه‌های کلیدی: استرس‌های آغاز حیات، تاب‌آوری، پیری



# The Influence of Early-Life Stress on Resilience in Adulthood and Aging

Nayere Askari (Ph.D)<sup>\*1,2</sup>, Manijeh Dogani (M.Sc)<sup>1</sup>, Iran Pouraboli (Ph.D)<sup>1</sup>, Hanieh Khaksar (M.Sc)<sup>1</sup>, Reyhaneh Rezaei (M.Sc)<sup>1</sup>, Shabnam Mohtasham (B.Sc)<sup>1</sup>, Asma Hatami (M.Sc)<sup>3</sup>, Roya Hosseini (Ph.D)<sup>1</sup>, Alireza Pishbin (B.Sc)<sup>1</sup>, Fatemeh Ashrafganjoie (M.Sc)<sup>4</sup>, Kiana Bahramnejad (M.Sc)<sup>1</sup>

1- Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

2- Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

3- Medicinal Chemistry Department, Faculty of Chemistry, University of Isfahan, Isfahan, Iran

4- Master Student, Faculty of Medicine, Division of Biomedical Sciences Memorial University of Newfoundland, St. John's, NL, Canada

Nayere Askari: askari.nr@gmail.com

**Introduction:** This study aims to investigate the impact of stress experienced during early life on the behavior of adult animals when facing stressful events. Additionally, the study explores potential mechanisms underlying the development of stress responses.

**Methods and Materials:** Intrauterine stress and maternal deprivation stress were induced to apply early-life stress. After reaching puberty, animals were subjected to various stressors, including food inequality, food deprivation, social instability, and unpredictable chronic stress. Behavioral assessments included tests for anxiety and depression-like behaviors, spatial memory, learning capabilities, and pain responses. Hormone levels were measured using the ELISA method, and blood biochemical factors were examined using enzyme kits and an autoanalyzer. Gene expression was analyzed via real-time PCR. Histological methods were used to study aging in the cardiovascular and renal systems, alongside the measurement of oxidative stress factors, telomere length, and the expression of Klotho, P16, and IGF1 genes.

**Results:** The study demonstrated that exposure to different stressors caused anxiety-like behaviors, impaired spatial memory formation, and reduced pain threshold. Significant changes were observed in the serum levels of cortisol and oxytocin hormones, as well as alterations in gene expression (BDNF/TRKB, GR/MR, TLR2/4, NF-κB, D1/D2, OX/OXR). According to the results of this study, exposure to chronic stress, and as a result of the activation of the neurobiological response cascade, causes an increase in biological age. Also, exposure to stress in animals that have experienced early life stress has accelerated the aging process in vital organs, heart and kidney.

**Conclusion:** Animals exposed to stress during early life exhibited more intense stress responses and an increased susceptibility to stress-related disorders during adulthood. The analysis of gene expression revealed stress-induced changes, which were often more pronounced in animals with a history of maternal stress, leading to distinctive patterns of change. Furthermore, early-life stress was found to accelerate the aging process in the cardiovascular and renal systems. Understanding the mechanisms underlying resilience and stress management could facilitate the identification of more effective therapeutic targets for stress-related disorders.

**Keywords:** Early life stress, resilience, aging



## بررسی اثر استرس مزمن بر روند بروز بیماری‌های قلبی و عروقی: تغییرات اپی ژنتیک و محور HPA

مطهره حاتمی<sup>۱</sup>، سعید صادقیان<sup>۱</sup>، نیره عسکری<sup>۱،۲</sup>، طوبی غضنفری<sup>۳</sup>

۱- بیمارستان مرکز قلب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

۳- مرکز تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

نیره عسکری: askari.nr@gmail.com

### چکیده

هدف: افراد در دوره‌های مختلفی از زندگی در معرض انواع استرس‌ها قرار می‌گیرند که این استرس‌ها می‌توانند اثرات طولانی یا کوتاه مدتی را در فرد ایجاد کنند. مطالعات نشان می‌دهد که ۴۰ درصد از مرگ‌ومیرها و ۷۰ درصد از بیماری‌ها در آمریکا مرتبط با استرس است. شاید بیش‌ترین پیامد استرس، بیماری‌های قلبی و عروقی باشد. بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) یکی از تهدیدهای اصلی سلامت بشر و علت اصلی مرگ و کاهش کیفیت زندگی در جهان محسوب می‌شوند. فاکتورهای محیطی بسیاری در بروز بیماری‌های قلبی عروقی نقش دارند که استرس از جمله این عوامل مهم اثرگذار است. هرچند شواهد بسیار نشان داده است که عوامل روانی نقش مهمی را در بیماری‌های قلبی عروقی دارند اما هنوز مکانیسم‌های پایه واسطه اثر استرس‌های روانی بر بروز و پیشرفت بیماری‌های قلبی و عروقی به‌طور کامل مشخص نشده است. با توجه به نقش سیستم ایمنی در بروز آترواسکلروز و بیماری‌های عروق کرونر و نیز اثر استرس مزمن بر عملکرد سیستم ایمنی، این مسیر به‌عنوان یکی از راه‌های ارتباط بین استرس مزمن و بروز بیماری‌های عروق کرونر پیشنهاد شده است. از سوی دیگر پیشنهاد شده است که تغییرات اپی ژنتیکی ممکن است مسیرهای بیولوژیک واسطه اثرات عوامل روانی بر بیماری‌های قلبی عروقی را تعیین کنند. مطالعه تغییرات اپی ژنتیکی و به‌ویژه پروفایل میکروRNAها ممکن است به یافتن بیومارکرهای جدیدی منجر شود که می‌توانند برای ارزیابی خطر و پیشرفت بیماری مفید باشند. از سوی دیگر، با توجه به برگشت‌پذیر بودن تغییرات اپی ژنتیکی، بیومارکرهای اپی ژنتیکی ممکن است برای اطلاع‌رسانی از راهبردهای پیش‌گیرانه و درمان استفاده شود. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین استرس مزمن، عملکرد محور HPA و برخی میکروRNAهای مرتبط در مبتلایان به اختلال زودرس عروق کرونر است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر روی مجموع ۱۲۰ بیمار بالغ که تحت آنژیوگرافی انتخابی عروق کرونر در بیمارستان مرکز قلب تهران قرار گرفته بودند و به دو گروه PCAD (n=60) و non CAD (n=60) تقسیم شدند، انجام شد. شدت بیماری عروق کرونر توسط دو متخصص قلب و عروق ارزیابی شد و نمره جنسینی نیز برای هر بیمار محاسبه شد. بررسی عدم تعادل TH1/TH2 و TH17/TH reg از طریق سنجش سیتوکین‌های در گردش خون محیطی از طریق خون‌گیری و به روش ELISA صورت گرفت. بررسی سنجش سطح کورتیزول آزاد نیز از طریق نمونه خون و از طریق متد ELISA انجام شد. برای سنجش سطح بیان ژن‌ها و سطح میکروRNAها در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی تازه جدا شده (PBMC) از تکنیک Real time PCR استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل نشان داد که تغییرات محور HPA رابطه معنی‌داری را با بروز PCAD نشان می‌دهد. هم‌چنین عملکرد محور HPA با سطوح سیتوکین‌های در گردش در بیماران ارتباط معنی‌دار نشان می‌دهد. از بین مجموعه میکروRNAهای مورد مطالعه، میرهای ۱۵۵ و ۲۵ با تغییرات محور HPA و سطوح سیتوکین‌های در گردش ارتباط آماری معنی‌داری را نشان داده‌اند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه درک ما را از تعامل پیچیده بین استرس مزمن، عملکرد محور HPA و پویایی میکروRNAها در زمینه بیماری عروق کرونر زودرس افزایش می‌دهد. با گشودن این ارتباطات پیچیده، به مداخلات پیش‌گیرانه و درمانی مؤثرتر برای افراد در معرض خطر نزدیک می‌شویم.

واژه‌های کلیدی: استرس مزمن، محور HPA، میکروRNA، سیتوکین‌ها، بیماری قلبی عروقی



# Investigating the Impact of Chronic Stress on Cardiovascular Disease Development: Insights from Epigenetic Changes and the HPA Axis

Motahareh Hatami (M.D)<sup>1</sup>, Saeed Sadeghian (M.D)<sup>1</sup>, Nayere Askari (Ph.D)<sup>\*1,2</sup>, Tooba Ghazanfari (Ph.D)<sup>3</sup>

1- Tehran Heart Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

3- Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

Nayere Askari: askari.nr@gmail.com

**Introduction:** Stress, an inevitable aspect of life, can yield both short-term and long-lasting effects. Startling statistics reveal that 40% of deaths and 70% of diseases in the United States are linked to stress. Among these, cardiovascular diseases (CVDs) take center stage. A leading global health threat, CVDs significantly contribute to mortality and diminished quality of life. Stress stands as a key player among various environmental factors implicated in CVD occurrence. Although the role of psychological factors in CVDs is evident, the precise underlying mechanisms are yet to be fully unraveled. Given the immune system's involvement in atherosclerosis and coronary artery diseases, the impact of chronic stress on immune function has gained attention as a potential bridge between stress and coronary artery diseases. Epigenetic changes are postulated to orchestrate the pathways linking psychological factors to CVDs. Investigating epigenetic alterations, particularly microRNA profiles, offers prospects for identifying new biomarkers to gauge disease risk and progression. The dynamic reversibility of epigenetic changes positions them as potential tools for informing preventive and therapeutic strategies. This study explores the intricate connections among chronic stress, HPA axis function, and specific microRNAs in patients afflicted with premature coronary artery disease (PCAD).

**Methods and Materials:** The study encompassed 120 adult patients who underwent selective coronary angiography at Tehran Heart Center Hospital, divided into PCAD (n=60) and non-CAD (n=60) groups. The severity of coronary artery disease was assessed by two cardiologists, accompanied by Gensini scoring. Peripheral cytokine levels and TH1/TH2 and TH17/TH reg imbalances were evaluated via ELISA and blood sampling. Cortisol levels were determined using the same methods. Real-time PCR was employed to gauge gene expression and microRNA levels in freshly isolated peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).

**Results:** Findings underscore a significant correlation between HPA axis alterations and PCAD incidence. Notably, HPA axis function exhibited a pronounced relationship with circulating cytokine levels in patients. Within the realm of studied microRNAs, 155, 25, and 325 microRNAs demonstrated significant statistical associations with both HPA axis changes and circulating cytokine levels.

**Conclusion:** This study enhances our comprehension of the intricate interplay between chronic stress, HPA axis function, and microRNA dynamics in the context of premature coronary artery disease. By unraveling these intricate connections, we move closer to more effective preventive and therapeutic interventions for individuals at risk.

**Keywords:** Chronic stress, HPA axis, microRNAs ,cytokines, cardiovascular diseases



## استرس‌های آغاز حیات و حساسیت به سوءمصرف مواد در بزرگسالی: اثر مسیرهای سیگنال‌دهی اکسی‌توسین

علی موسوی (دکتری)<sup>۱</sup>، نیره عسکری (دکتری)<sup>۱\*</sup>، منیژه دوگانی (کارشناسی ارشد)<sup>۱</sup>، محمدرضا واعظ مهدوی (دکتری)<sup>۲</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

نیره عسکری: askari.nr@gmail.com

### چکیده

هدف: استرس به‌طور قابل‌توجهی به خطر اعتیاد کمک می‌کند، به‌ویژه در میان افرادی که در اوایل زندگی با استرس مواجه شده‌اند. در حالی که مکانیسم‌های دقیق مبهم باقی می‌مانند، مسیرهای سیگنالینگ متعددی در شکل‌دهی آسیب‌پذیری به اعتیاد نقش دارند. نکته قابل‌توجه، اکسی‌توسین یک بازیگر کلیدی در سیستم‌های سیگنال‌دهی مرتبط با اعتیاد، به‌طور پیچیده با شبکه‌های پاداش و پاسخ‌های استرس در تعامل است و یک تعامل پیچیده ایجاد می‌کند که بر حساسیت به سوءمصرف مواد تأکید می‌کند. پیوندهای پیچیده اکسی‌توسین با سیستم‌های سیگنال‌دهی مرکزی و محیطی مرتبط با شروع و تداوم اعتیاد غیرقابل انکار است. تأثیر متقابل آن با داروهای مختلف، سیستم‌های پاداش را تعدیل می‌کند، در حالی که بر سیستم‌های استرس مغز برای تنظیم اضطراب و واکنش‌پذیری استرس تأثیر می‌گذارد. در نتیجه، نقش اکسی‌توسین به‌عنوان یک توضیح بالقوه برای افزایش آسیب‌پذیری اعتیاد در افراد در معرض استرس عمل می‌کند.

مواد و روش‌ها: این مطالعه شامل جمع‌آوری نمونه‌های مغز و خون از موش‌های تحت استرس اولیه و گروه کنترل بود. روش qPCR تجزیه و تحلیل مدولاسیون‌های ژن مرتبط با مسیرهای اعتیاد و پاداش (گیرنده‌های BDNF، trkB، D1 و D2، گیرنده‌های مو و کاپا، اکسی‌توسین و گیرنده‌های آن) را تسهیل کرد. برای تشخیص سطوح کورتیکوسترون و اکسی‌توسین از روش الایزا استفاده شد.

یافته‌ها: تغییرات مشخصی در بیان ژن‌های انتخاب‌شده در موش‌هایی که در معرض استرس اولیه زندگی بودند ظاهر شد. علاوه بر این، موش‌های تحت استرس سطوح کورتیکوسترون بالا و سطوح پایین اکسی‌توسین را نسبت به گروه کنترل نشان دادند. نتیجه‌گیری: تغییرات تطبیقی در بیان ژن در مناطق پاداش مغز و مسیرهای اکسی‌توسین‌ژیک در موش‌های تحت استرس، ارتباط مهمی بین استرس و آسیب‌پذیری به مواد اعتیادآور را در دوران نوجوانی ایجاد می‌کند. این یافته‌ها درک ما را از پویایی پیچیده بین استرس اولیه زندگی و حساسیت به اعتیاد افزایش داده و به‌طور بالقوه مداخلات آینده را با هدف کاهش خطر اعتیاد هدایت می‌کند.

واژه‌های کلیدی: استرس اولیه زندگی، سوءمصرف مواد، استرس بزرگسالی، اکسی‌توسین



# Early Life Stress and Susceptibility to Substance Abuse in Adulthood: Unveiling Oxytocin Signaling Pathways

Ali Mousavi (Ph.D)<sup>1</sup>, Nayere Askari (Ph.D)<sup>\*1,2</sup>, Manijeh Dogani (M.Sc)<sup>1</sup>, Mohammad Reza Vaez-Mahdavi (Ph.D)<sup>2</sup>  
1- Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran  
2- Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

Nayere Askari: askari.nr@gmail.com

**Introduction:** Stress significantly contributes to addiction risk, particularly among individuals who encountered early life stress. While the precise mechanisms remain elusive, multiple signaling pathways have been implicated in shaping vulnerability to addiction. Of note, oxytocin, a key player in addiction-related signaling systems, intricately interacts with reward networks and stress responses, creating a complex interplay that underscores susceptibility to substance abuse. Oxytocin's intricate ties to central and peripheral signaling systems relevant to addiction's onset and perpetuation are undeniable. Its interplay with diverse drugs modulates reward systems, while also influencing brain stress systems to regulate anxiety and stress reactivity. Consequently, oxytocin's role serves as a potential explanation for heightened addiction vulnerability in stress-exposed individuals.

**Methods and Materials:** This study involved collecting brain and blood samples from rats subjected to early life stress and control subjects. The qPCR method facilitated the analysis of gene modulations tied to addiction and reward pathways (BDNF, trkB, D1 & D2 receptors, Mu & Kappa receptors, oxytocin & oxytocin receptor). To detect corticosterone and oxytocin levels, the ELISA method was employed.

**Results:** Distinct alterations in the expression of selected genes emerged in rats exposed to early life stress. Moreover, stressed rats exhibited elevated corticosterone levels and diminished oxytocin levels relative to control counterparts.

**Conclusion:** The adaptive shifts in gene expression within brain reward regions and oxytocinergic pathways in stressed rats provide a crucial connection between stress and vulnerability to addictive substances during adolescence. These findings enrich our understanding of the intricate dynamics between early life stress and addiction susceptibility, potentially guiding future interventions aimed at mitigating addiction risk.

**Keywords:** early life stress, substance abuse, adulthood stress, oxytocin



## تأثیر نابرابری‌های اجتماعی بر سلامت: از بین بردن پیوندهای سیستم ایمنی

محمدرضا واعظ مهدوی<sup>۱،۲</sup>، لیلا نصیری<sup>۲</sup>

۱- گروه عدالت در سلامت، مرکز تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

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

محمدرضا واعظ مهدوی: vaezmahdavi@shahed.ac.ir

### چکیده

هدف: بی‌عدالتی اجتماعی دارای ابعاد مختلفی از جمله نابرابری در سلامت است. این تحقیق بر تأثیر پایدار تجارب دوران کودکی بر رفاة ذهنی و جسمی بزرگسالان، به‌ویژه بر افرادی که وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین‌تری دارند، تأکید می‌کند. افرادی که وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین‌تری دارند، میزان مرگ‌ومیر بیشتر و امید به زندگی کوتاه‌تری دارند. طیف وسیعی از بی‌ثباتی اجتماعی، فقر، محرومیت و نابرابری در کشورها در نتیجه فردگرایی و الگوهای منفعت‌طلبانه در روابط اجتماعی ایجاد شده است. پیامدهای سلامتی: این اثرات اجتماعی گسترده با تداخل در فرآیندهای بیولوژیکی متعدد، اثرات مضر بر اندام‌ها و سیستم‌های اساسی داشته است. تحقیقات متعدد ما همبستگی قوی بین استرس‌های اجتماعی-فیزیولوژیکی و افزایش شیوع بیماری و آسیب سلامتی در گروه‌های مختلف را نشان داده است.

استرس و ایمنی: تحقیقات ما یک تعامل پیچیده بین استرس اجتماعی-فیزیولوژیکی و پاسخ ایمنی را روشن می‌کند. مطالعات حیوانی افزایش استرس را با فعالیت سلول‌های ایمنی و تولید سیتوکین و رفتارهای مؤثر مرتبط می‌کند. تأثیر استرس مزمن: استرس مزمن باعث تحریک محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال می‌شود و بر عوامل ایمنی ذاتی مانند مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سیتوکین‌های پیش‌التهابی تأثیر می‌گذارد. هورمون‌های استرس مانند گلوکوکورتیکوئیدها و کاتکول‌آمین‌ها نقش اساسی دارند.

برهم‌زدن تعادل: استرس مزمن جمعیت سلول‌های ایمنی و تعادل سیتوکین‌ها را تغییر شکل می‌دهد، ایمنی اکتسابی را مختل می‌کند و تعامل استرس و ایمنی را تقویت می‌کند.

نتیجه‌گیری: پژوهش ما بر تأثیر عمیق نابرابری‌های اجتماعی بر سلامت فردی و اجتماعی تأکید می‌کند، که پاسخ‌های ایمنی به‌طور پیچیده در آن نقش دارد. این امر مستلزم مداخلات جامعی است که هم سلامت فیزیکی و هم ساختارهای اجتماعی را مورد توجه قرار می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: استرس اجتماعی، نابرابری، فقر، سیتوکین‌های التهابی، سلامت



# The Impact of Social Inequities on Health: Unraveling Immune System Links

Mohammad-Reza Vaez-Mahdavi<sup>1,2\*</sup>, Leila Nasiri<sup>1</sup>

1- Department of Health Equity, Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, Medical Faculty, Shahed University, Tehran, Iran

Mohammad-Reza Vaez-Mahdavi: vaezmahdavi@shahed.ac.ir

**Introduction:** Social injustice has many different dimensions, including health inequality. The research underscores the enduring influence of childhood experiences on adult mental and physical well-being, particularly affecting those with lower socioeconomic status. Those with lower socioeconomic status have a greater mortality rate and a shorter life expectancy. A wide range of social instability, poverty, deprivation, and inequality have developed in countries as a result of individualism and utilitarian patterns in social relationships.

**Health Implications:** These widespread social effects have had detrimental effects on the fundamental organs and systems by interfering with numerous biological processes. Our multiple researches have demonstrated a strong correlation between social-physiological stresses and the increased prevalence of disease and health damage in different groups.

**Stress and Immunity:** Our investigations illuminate a complex interplay between social-physiological stress and immune response. Animal studies correlate elevated stress with immune cell activity and cytokine production, influencing behaviors.

**Chronic Stress's Impact:** Chronic stress triggers the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, affecting innate immune agents like monocytes, macrophages, and pro-inflammatory cytokines. Stress hormones like glucocorticoids and catecholamines play pivotal roles.

**Disrupting Equilibrium:** Chronic stress reshapes immune cell populations and cytokine balance, disrupting acquired immunity and amplifying the stress-immunity interplay.

**Conclusion:** Our research underscores the profound influence of social inequities on individual and societal health, with immune responses intricately involved. This calls for comprehensive interventions addressing both physical health and societal structures.

**Keywords:** Social stress, Inequality, Poverty, Inflammatory Cytokines, Health





## تأثیر متغیرهای اجتماعی دموگرافیک بر شدت کووید-۱۹ با استفاده از شاخص نمره سلامت زیستی (BHS)

طوبی غضنفری<sup>۱</sup>، لایلا نصیری<sup>۲</sup>، محمدرضا واعظ مهدوی<sup>۳\*</sup>، حسین حسن پور<sup>۴</sup>، سوسن کبودانیان اردستانی<sup>۵</sup>

۱- مرکز تنظیم پاسخ های ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲- گروه عدالت در سلامت، مرکز تنظیم پاسخ های ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۴- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۵- موسسه بیوشیمی بیوفیزیک، گروه بیوشیمی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

محمدرضا واعظ مهدوی: vaezmahdavi@shahed.ac.ir

### چکیده

هدف: بار آلوستاتیک، تأثیر تجمعی استرس طولانی مدت و رویدادهای زندگی بر سیستم های فیزیولوژیکی متعدد، می تواند منجر به اضافه بار آلوستاتیک شود؛ زمانی که چالش ها از ظرفیت مقابله ای فرد فراتر رود. این مطالعه، با هدف استفاده از یک رویکرد بار آلوستاتیک چند سیستمی بر اساس شاخص نمره سلامت بیولوژیکی برای ارزیابی شدت کووید-۱۹ و بررسی تأثیر متغیرهای اجتماعی دموگرافیک بر شدت بیماری انجام شد.

مواد و روش ها: ما یک ارزیابی جامع از بیست و سه بیومارکر پلازما از چهار سیستم فیزیولوژیکی مجزا (غدد درون ریز، التهابی، قلبی عروقی و متابولیک) را برای محاسبه بار آلوستاتیک به کار گرفتیم. مطالعه ما شامل دو گروه بود: داوطلبان سالم به عنوان گروه شاهد و افراد مبتلا به کووید-۱۹.

یافته ها: تجزیه و تحلیل داده های ما تأثیر آشکار سیستم التهابی (ایمنی) را بر بار آلوستاتیک بیماران نشان داد. بار آلوستاتیک به طور قابل توجهی در بیماران COVID-19 در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. این شاخص به تدریج با شدت بیماری (خفیف -متوسط و شدید-بحرانی) و وضعیت بستری (سرپایی، بستری بدون مراقبت ویژه، بستری با مراقبت ویژه و بستری فوت شده) افزایش یافت. عوامل اجتماعی دموگرافیک مانند سن بالا، بیکاری و تحصیلات پایین با بار آلوستاتیک بالاتر مرتبط بودند که نشان دهنده تشدید بیماری است. برعکس، شاخص توده بدنی، وضعیت سیگار کشیدن، وضعیت تأهل و جنسیت تأثیر معنی داری بر این شاخص نداشتند.

نتیجه گیری: استفاده از یک محاسبه بار آلوستاتیک چند سیستمی، راه امیدوارکننده ای برای پیش بینی دقیق شدت کووید-۱۹ و بررسی رابطه پیچیده آن با متغیرهای اجتماعی دموگرافیک ارائه می دهد. این یافته ها بر پیامدهای بالینی بالقوه در نظر گرفتن بار آلوستاتیک در ارزیابی خطر و استراتژی های درمانی برای بیماران COVID-19 تأکید می کنند.

واژه های کلیدی: بار آلوستاتیک، بیومارکر، کووید-۱۹، شدت، اجتماعی دموگرافیک



# The Effect of Sociodemographic Variables on COVID-19 Severity Using the Biological Health Score Index (BHS)

Tooba Ghazanfari<sup>1</sup>, Leila Nasiri<sup>2</sup>, Mohammad-Reza Vaez-Mahdavi<sup>1,3\*</sup>, Hossein Hassanpour<sup>4</sup>, Sussan Kaboudanian Ardestani<sup>1,5</sup>

1- Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

2- Department of Health Equity, Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

3- Department of Physiology, Medical Faculty, Shahed University, Tehran, Iran

4- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

5- Institute of Biochemistry and Biophysics, Department of Biochemistry, University of Tehran, Tehran, Iran

Mohammad-Reza Vaez-Mahdavi: vaezmahdavi@shahed.ac.ir

**Introduction:** Allostatic load, the cumulative impact of prolonged stress and life events on multiple physiological systems, can lead to allostatic overload when the challenges exceed an individual's coping capacity. In this study, we aimed to utilize a multi-system allostatic load approach based on the Biological Health Score Index (BHS) to assess the severity of COVID-19 and investigate the influence of sociodemographic variables on disease severity.

**Methods and Materials:** We employed a comprehensive evaluation of twenty-three plasma biomarkers from four distinct physiological systems (endocrine, inflammatory, cardiovascular, and metabolic) to calculate the allostatic load. Our study included two groups: healthy volunteers as controls and individuals diagnosed with COVID-19.

**Results:** Our data analysis revealed the pronounced impact of the inflammatory (immune) system on patients' allostatic load. Significantly elevated allostatic load was observed in COVID-19 patients compared to the control group. This indicator progressively increased with the severity of the disease (mild-moderate and severe-critical) and situation of hospitalization (outpatient, not ICU care inpatient, ICU care inpatient, and expired inpatient). Sociodemographic factors such as advanced age, unemployment, and low education were associated with higher allostatic load, indicating disease exacerbation. Conversely, BMI, smoking status, marital status, and gender did not significantly affect this indicator.

**Conclusion:** Utilizing a multi-system allostatic load calculation offers a promising avenue for accurately predicting COVID-19 severity and exploring its intricate relationship with sociodemographic variables. These findings underscore the potential clinical implications of considering allostatic load in risk assessment and treatment strategies for COVID-19 patients.

**Keyword:** Allostatic load, biomarker, COVID-19, severity, sociodemographic



## اثرات ضد دردی انسولین در دیابت کوتاهمدت ناشی از استرپتوزوتوسین

جواد ساجدیان فرد (دانشیار)<sup>۱\*</sup>، علی محمد بساطی نیا (دانشجوی دکتری)<sup>۱</sup>، سعید نظیفی (استاد)<sup>۲</sup>

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

۲- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

جواد ساجدیان فرد: sajedian@shirazu.ac.ir

### چکیده

هدف: شیوع جهانی پلی‌نوروپاتی دیابتی افزایش یافته است. شواهد تحقیقاتی نشان می‌دهد که مقاومت به انسولین نقش مهمی در توسعه و پیش‌آگهی آن ایفا می‌کند. با این حال، به نظر می‌رسد که در فهم تأثیر متقابل بین مقاومت به انسولین و درد، به‌ویژه در زمینه نوروپاتی دردناک دیابتی اطلاعات کمی وجود دارد. این مطالعه با هدف بررسی مسیر درد در سیستم عصبی مرکزی در غیاب انسولین محیطی انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۶۰ موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ در شش گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. دیابت با استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) القاء گردید. انسولین (۵ میکرو واحد/حیوان، ۵ میکرولیتر) به بطن چپ گروه‌های ۲، ۳ و ۶ تزریق گردید. درد با تزریق زیرجلدی ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد در پنجه عقب سمت راست القاء شد. ۴ هفته پس از القای دیابت، نمونه‌ها جمع‌آوری شدند. دوپامین، سروتونین، رادیکال‌های آزاد اکسیژن و گلوتاتیون میتوکندریایی با استفاده از الایزا مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در موش‌های دیابتی، سطح دوپامین، سروتونین و گلوتاتیون میتوکندریایی در هسته‌های تالاموس، رافه مگنوس و خاکستری دور قناتی کاهش یافته، و سطح رادیکال‌های آزاد اکسیژن افزایش می‌یابد. این یافته، نتایج به‌دست آمده از آزمون فرمالین را در مورد اثر ضد درد انسولین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی غیردیابتی تأیید می‌کند.

نتیجه‌گیری: تزریق انسولین داخل بطن چپ مغز، احساس درد را کاهش می‌دهد، اما این اثر به دلیل آسیب سلولی در هسته‌های تالاموس، رافه مگنوس و خاکستری دور قناتی ناشی از دیابت، در مغز موش‌های دیابتی مشاهده نمی‌شود. هم‌چنین انسولین اثرات پاتولوژیک ناشی از دیابت را بهبود می‌بخشد.

واژه‌های کلیدی: سیستم عصبی مرکزی، درد، دیابت، مونوآمین



## The analgesic effects of insulin in STZ-induced short-term diabetes

Javad Sajedianfard (Associated Professor)<sup>1\*</sup>, Ali Mohammad Basatinya (Ph.D Student)<sup>1</sup>, Saied Nazifi (Professor)<sup>2</sup>

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

2- Department of Clinical Science, School of Veterinary Science, Shiraz University, Shiraz, Iran

Javad Sajedianfard: sajedian@shirazu.ac.ir

**Introduction:** There has been an increase in the global prevalence of diabetic polyneuropathy and research evidence suggests that insulin resistance plays an important role in its development and prognosis. However, there seems to be a dearth of information in understanding the likely interplay between insulin resistance and pain perception, especially in the setting of painful diabetic neuropathy. This study aimed to investigate the pain pathway in the central nervous system in the absence of peripheral insulin.

**Methods and Materials:** Sixty adult male rats were studied in six groups. Diabetes was induced by Streptozotocin (STZ) (60 mg/kg, IP). Insulin (5 mU/animal, 5  $\mu$ L) was injected into the left ventricle of groups 2, 3, and 6. The pain was induced by a subcutaneous injection of 50  $\mu$ L of 2.5% formalin in the right hind paw and nociceptive pain scores were calculated every 5 minutes. Samples were collected at 4 weeks after STZ injection. Dopamine, Serotonin, reactive oxygen species (ROS), and mitochondrial glutathione (mGSH) were measured using the ELISA.

**Results:** In diabetic rats, the levels of dopamine, serotonin, and mGSH decrease in the nuclei of the thalamus, raphe magnus, and periaqueductal gray (PAG), and the level of ROS increases. These data confirm the results of the formalin test regarding the analgesic effect of insulin in non-diabetic rats.

**Conclusion:** The ICV injection of insulin reduces the pain sensation, but this effect is not observed due to cell damage in the thalamus, raphe magnus, and PAG caused by diabetes in diabetic rats, and also insulin improves the pathological effects caused by diabetes occurring in the brain.

**Keywords:** CNS, Pain, Diabetes, Monoamine



## تأثیر سطوح در آمد بر نمره سلامت بیولوژیکی جانبازان در معرض گاز خردل

لیلا نصیری<sup>۱</sup>، محمدرضا واعظ مهدوی<sup>۱،۲</sup>، حسین حسن پور<sup>۳</sup>، سوسن کبودانیان اردستانی<sup>۴،۵</sup>، طوبی غضنفری<sup>۴</sup>

۱- گروه عدالت سلامت، مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

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

۳- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۴- مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۵- موسسه بیوشیمی و بیوفیزیک، گروه بیوشیمی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

محمدرضا واعظ مهدوی: leilanasiri1988@gmail.com

### چکیده

هدف: گاز خردل به عنوان یک سلاح شیمیایی که در جنگ مورد استفاده قرار گرفته است، دارای عوارض جانبی طولانی مدت می باشد. این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر سطوح درآمد بر نمره سلامت بیولوژیکی (افزایش بار آلوستاتیک، شامل چهار سیستم فیزیولوژیکی، یعنی سیستم غدد درون ریز، التهابی، قلبی عروقی و متابولیک و دو اندام کبد و کلیه) در جانبازان در معرض گاز خردل انجام شد.

مواد و روش ها: نمونه های پلاسما از ۴۴۶ فرد در معرض گاز SM در سال ۱۳۶۶ در شهر سردشت تهیه شد. برای برآورد نمره سلامت بیولوژیکی، ۱۸ نشان گر زیستی خون در جانبازان با چهار سطح درآمد شامل سطوح بالا، متوسط، پایین و بسیار پایین اندازه گیری شد. این بیومارکرها به شرح زیر بود: دهیدرو اپی آندروسترون سولفات، پرولاکتین، هورمون لوتئینیزه کننده، تستوسترون، هموگلوبین، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم، کلسترول تام، تری گلیسیرید، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، نبض، پروتئین واکنشی C، فاکتور رشد تبدیل کننده بتا، آلانین ترانس آمیناز، آسپارات ترانس آمیناز، گاما گلوتامیل ترانسفراز و کراتینین. برای هر فرد، چارک بحرانی هر بیومارکر به عنوان "در معرض خطر" در نظر گرفته شد و امتیاز فرعی ۱ به آن داده شد، در غیر این صورت، صفر امتیاز داده شد. مجموع نمره هر فرد با جمع کردن نمرات خاص همه نشان گرهای زیستی محاسبه شد.

یافته ها: مشخص شد که نمره سلامت بیولوژیکی افراد پر درآمد (۷/۰±۲/۴۵)، کم تر از افراد با درآمد بسیار پایین (۹/۲±۲/۰۹) بود ( $P < 0/05$ )، (سطح سلامت بالاتر). نمره افراد با سطوح متوسط و کم درآمد، با سطح درآمد بالا تفاوتی نداشت.

نتیجه گیری: نمره سلامت بیولوژیکی ممکن است شاخص مناسبی برای تخمین وضعیت سلامت باشد. سطح بسیار پایین درآمد می تواند سلامت بیولوژیکی جانبازان در معرض گاز خردل را بدتر کند و ممکن است منجر به پیری بیولوژیکی زودرس شود.

واژه های کلیدی: نمره سلامت بیولوژیکی، گاز خردل، جانبازان، پیری



# The effect of income levels on biological health score in sulfur mustard-exposed veterans

Leila Nasiri<sup>1</sup>, Mohammad-Reza Vaez-Mahdavi<sup>1,2\*</sup>, Hossein Hassanpour<sup>3</sup>, Sussan Kaboudanian Ardestani<sup>4,5</sup>, Tooba Ghazanfari<sup>4</sup>

1- Department of Health Equity, Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

2 -Department of Physiology, Medical Faculty, Shahed University, Tehran, Iran

3- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

4- Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

5- Institute of Biochemistry and Biophysics, Department of Biochemistry, University of Tehran, Tehran, Iran

Mohammad-Reza Vaez-Mahdavi: leilanasiri1988@gmail.com

**Introduction:** Sulfur mustard (SM) as a chemical weapon has been used in wars and had longterm side effects. This study aimed to evaluate the effect of income levels on biological health score (BHS, an extension of allostatic load, including four physiological systems, i.e., endocrine, inflammatory, cardiovascular, and metabolic systems and two organs, liver, and kidney) SM-exposed veterans.

**Methods and Materials:** The plasma samples were prepared from 446 individuals exposed to SM gas in 1987 in Sardasht City. To estimate BHS, 18 blood-derived biomarkers of the mentioned systems and organs were measured in the veterans with four levels of income including high, intermediate, low, and very low levels. These biomarkers were as follows; dehydroepiandrosterone sulfate, prolactin, luteinizing hormone, testosterone, hemoglobin, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, triglycerides, systolic and diastolic blood pressure, pulses, C reactive protein, transforming growth factor beta, alanine transaminase, aspartate transaminase, gamma-glutamyltransferase, and creatinine. For each person, the extreme quartile of each biomarker was considered as 'at risk' and given the sub score of 1, otherwise, it was scored 0. The total BHS of each person was calculated by summing biomarker-specific scores across all biomarkers.

**Results:** It was revealed that BHS of participants with the high-income level ( $7.0 \pm 2.45$ ) was lower (better health status) than BHS of participants with the very low-income level ( $9.2 \pm 2.09$ ,  $P < 0.05$ ), while the BHS of participants with the levels of intermediate and low income did not differ with high income level.

**Conclusion:** The BHS may be a suitable indicator for the estimation of health status. The very low level of income could exacerbate the biological health of SM-exposed veterans which may lead to premature biological ageing.

**Keywords:** BHS, Sulfur Mustard, Veterans, Ageing



## تأثیر طول تلومر بر فشار خون سیستولی و دیاستولی در بزرگسالان

لیلا نصیری<sup>۱</sup>، محمدرضا واعظ مهدوی<sup>۱،۲</sup>، حسین حسن پور<sup>۳</sup>، سوسن کبودانیان اردستانی<sup>۴</sup>، طوبی غضنفری<sup>۴</sup>

۱- گروه عدالت سلامت، مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

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

۳- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۴- مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۵- موسسه بیوشیمی و بیوفیزیک، گروه بیوشیمی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

محمدرضا واعظ مهدوی: leilanasiri1988@gmail.com

### چکیده

هدف: تلومر یک کمپلکس پروتئینی-DNA است که از تکرارهای اسید دزوکسی ریبونوکلیئیک تشکیل شده و در انتهای کروموزومهای خطی قرار دارد. از ژن‌ها در برابر آسیب محافظت می‌کند و بنابراین برای ثبات کروموزومی و یکپارچگی سلولی مهم است. تلومرها نقش مهمی در توسعه و پیش‌آگهی بیماری‌های قلبی-عروقی دارند. این مطالعه با هدف ارزیابی فشار خون سیستولیک (SBP) و دیاستولیک (DBP) در بزرگسالان با طول تلومرهای مختلف انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ۱۱۹ داوطلب سالم (۲۸ تا ۷۴ سال) از شهرستان ربط (از شهرستان‌های استان آذربایجان غربی، ایران) انجام شد. از تمامی شرکت‌کنندگان نمونه خون تهیه شد. طول تلومر لکوسیت هر فرد به‌طور نسبی با روش-Real time PCR اندازه‌گیری شد. شرکت‌کنندگان بر اساس طول تلومر به سه گروه تقسیم شدند، یعنی کوتاه (کمتر یا مساوی ۰/۸)، متوسط (بین ۰/۸ و ۱/۸)، و بلند (مساوی یا بیشتر از ۱/۸). SBP و DBP برای هر شرکت‌کننده اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل آماری پس از تنظیم طول تلومر با سن، انجام شد.

یافته‌ها: SBP اندازه‌گیری شده در شرکت‌کنندگان با تلومر کوتاه ( $124/4 \pm 21/2$ ) بیشتر از افراد با طول تلومر متوسط ( $113/5 \pm 14/8$ ) یا بلند ( $112/8 \pm 16/9$ ) بود ( $P < 0/05$ ). DBP اندازه‌گیری شده نیز در شرکت‌کنندگان با تلومر کوتاه ( $84/0 \pm 11/8$ ) بیش‌تر از افراد با طول تلومر متوسط ( $75/3 \pm 9/6$ ) یا بلند ( $75/4 \pm 10/7$ ) بود ( $P < 0/05$ ).

نتیجه‌گیری: بین طول تلومر و فشار سیستولیک/دیاستولیک رابطه معکوس وجود دارد که ممکن است شواهدی برای افزایش بیماری‌های قلبی عروقی همراه با سائیدگی تلومر باشد.

واژه‌های کلیدی: طول تلومر، فشار خون، کوتاه شدن تلومر، سیستم قلبی-عروقی



# The effect of telomere length on systolic and diastolic blood pressures in adults

Leila Nasiri<sup>1</sup>, Mohammad-Reza Vaez-Mahdavi<sup>1,2\*</sup>, Hossein Hassanpour<sup>3</sup>, Sussan Kaboudanian Ardestani<sup>4,5</sup>, Tooba Ghazanfari<sup>4</sup>

1- Department of Health Equity, Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, Medical Faculty, Shahed University, Tehran, Iran

3- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

4- Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

5- Institute of Biochemistry and Biophysics, Department of Biochemistry, University of Tehran, Tehran, Iran

Mohammad-Reza Vaez-Mahdavi: leilanasiri1988@gmail.com

**Introduction:** Telomeres are DNA-protein complexes composed of deoxyribonucleic acid repeats and are located at the termini of linear chromosomes. It protects the genes from damage and is thus important for chromosomal stability and cellular integrity. Telomeres have been suggested to play an important role in the development and prognosis of cardiovascular diseases. This study aimed to evaluate systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures in adults with different telomere lengths.

**Methods and Materials:** The study was performed on 119 healthy volunteers (28-74 years) from Rabat city (a city in West Azerbaijan province, Iran). A blood sample was prepared from all participants. The leukocyte telomere length of each individual was relatively measured by real-time PCR. Participants were divided into three groups based on the telomere length, i.e. short ( $TL \leq 0.8$ ), intermediate ( $0.8 < TL < 1.8$ ), and long ( $TL \geq 1.8$ ). The SBP and DBP were measured for each participant. The statistical analysis was done after adjusting telomere length with age.

**Results:** The measured SBP was higher in participants with short telomere ( $124.4 \pm 21.2$ ) than in ones with intermediate ( $113.5 \pm 14.8$ ) or long telomere length ( $112.8 \pm 16.9$ ) ( $P < 0.001$ ). The measured DBP was also higher in participants with short telomere ( $84.0 \pm 11.8$ ) than in ones with intermediate ( $75.3 \pm 9.6$ ) or long telomere length ( $75.4 \pm 10.7$ ) ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** There are reverse relationships between telomere length and systolic/diastolic pressures that may be evidence for an increase in cardiovascular diseases concomitant with telomere attrition.

**Keywords:** Telomere length, Blood pressure, Telomere shortening, Cardiovascular system





## تأثیر سیتی کولین بر فعالیت ضد افسردگی سیتالوپرام در موش‌های کوچک سفید نر آزمایشگاهی

مهتاب روحی عزیزی<sup>۱\*</sup>، محمدرضا زرین دست (Ph.D)<sup>۲</sup>، آناهیتا ترکمان بوتراپی (Ph.D)<sup>۳</sup>، شاهین آخوندزاده (Ph.D)<sup>۴</sup>، علی اکبر نجاتی صفا (Ph.D)<sup>۵</sup>

۱- مرکز تحقیقات توانبخشی، گروه علوم پایه توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- گروه علوم اعصاب و مطالعات اعتیاد، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، مرکز تحقیقات علوم شناختی و رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- گروه روانپزشکی دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات روانپزشکی و روانشناسی بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- مرکز ملی مطالعات اعتیاد، گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، موسسه آموزش عالی علوم شناختی، تهران، ایران

۵- گروه روانپزشکی دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات پزشکی روان‌تنی بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مهتاب روحی عزیزی: roohiazizi14@yahoo.com

### چکیده

هدف: افسردگی به‌عنوان یک اختلال روانی گسترده، یکی از بزرگ‌ترین معضلات قرن اخیر می‌باشد که همراه با افزایش عوامل استرس‌زا در زندگی، افراد بیشتری را مبتلا می‌کند. تجویز داروهای کمکی یکی از مهم‌ترین استراتژی‌های بالینی در طی روند درمان این بیماران است که از طریق کاهش دوز داروهای ضد افسردگی اصلی و تقویت اثر آن‌ها نقش خود را ایفا می‌کند. اگرچه سیتالوپرام به‌عنوان یک داروی ایمن و منتخب مهارکننده بازجذب سروتونین، عوارض جانبی کم‌تری نسبت به سایر داروهای ضد افسردگی دارد، با این حال به منظور تقویت اثر آن و کاهش دوز مصرف و در نتیجه عوارض جانبی احتمالی آن در درازمدت، نیاز به تجویز یک داروی کمکی مؤثر وجود دارد. بر این اساس تأثیر سیتی کولین همراه با داروی مزبور در درمان افسردگی اساسی مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: موش‌های سفید کوچک آزمایشگاهی نر طی ۲۱ روز تحت استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی قرار گرفتند و در این مدت به آن‌ها دوزهای مختلف سیتالوپرام یا/و سیتی کولین تزریق می‌شد. میزان تأثیر داروهای مزبور بر شدت علائم شبه افسردگی با سه تست افسردگی یعنی تست ترجیح ساکارز، فعالیت در زمین باز و تست شنای اجباری اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: تزریق توأمان دوزهای بی‌اثر هر دو دارو منجر به بروز اثرات معنی‌دار ضد افسردگی (افزایش مصرف سوکروز، افزایش فعالیت حرکتی و افزایش رفتار شنا کردن متعاقب کاهش مدت‌زمان بی‌حرکتی) در تمامی آزمون‌های رفتاری مورد نظر شد. نتیجه‌گیری: سیتی کولین می‌تواند به‌عنوان یک داروی کمکی موجب تقویت اثر سیتالوپرام گردد.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، استرس مزمن، سیتالوپرام، سیتی کولین، آزمون‌های افسردگی جوندگان



## Title: Influence of Citicoline on antidepressant activity of Citalopram in male mice

Mahtab Roohi-Azizi (Ph.D)<sup>1</sup>, Mohammad-Reza Zarrindast (Ph.D)<sup>2</sup>, Shahin Akhondzadeh (Ph.D)<sup>3</sup>, Anahita Torkaman Boutorabi (Ph.D)<sup>4</sup>, Ali-Akbar Nejatisafa (Ph.D)<sup>5</sup>

1- Rehabilitation Research Center, Department of Rehabilitation Basic Sciences, School of Rehabilitation Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Iranian National Center for Addiction Studies, Department of Pharmacology School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Institute for Cognitive Science Studies (ICSS), Tehran, Iran

3- Psychiatric Research Center, Roozbeh Psychiatric Hospital; Department of Psychiatry, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Department of Neurosciences and Addiction Studies, School of Advanced Technologies in Medicine, Cognitive and Behavioral Sciences Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mahtab Roohi-Azizi: roohiazizi14@yahoo.com

**Introduction:** Depression is one of the big challenges of 21st century as a wide spread mental disorder, which can leads from exposure to chronic stressful environment events. Prescribing complementary drugs can be one of the most important clinical strategies during the treatment process of patients suffering from depression in order to reduce the main dose of antidepressants and to increase its effects. Although citalopram, as a safe and selective serotonin reuptake inhibitor, has fewer side effects than other antidepressants, in order to strengthen its effect, reduce the dosage and therefore its possible side effects in the long term, it is necessary to prescribe an effective auxiliary drug. In this study, we assessed the probability effect of citicoline on antidepressant effect of citalopram.

**Methods and Materials:** Chronic unpredictable mild stress (CUMS), a behavioral model of paradigm, was used as a well-validated rodent's model of depression for 21 days. Mice were under treatment by citalopram or/and citicoline. The antidepressant effects of drugs were measured by three depression tests i.e. sucrose preference test, open field test and forced swimming test.

**Results:** The co-administration of ineffective doses of both drugs resulted in significant antidepressant effects (increased sucrose consumption, increased locomotor activity and increased swimming behavior following a decrease in immobility duration) in all conducted behavioral tests.

**Conclusion:** Our findings suggest that citicoline can be used as a supplementary drug to citalopram in treatment plan of depression in animals.

**Keywords:** Depression, chronic stress, citalopram, citicoline, rodent depression tests



## اثر ایسکمی ریپرفیوژن مغزی بر محور mir-23b/TAB3/NF-κB/p53 در هیپوکامپ موش بزرگ آزمایشگاهی: اثر حفاظتی اسید کلروژنیک

رویا نادری<sup>۱،۲</sup>، پریسا ستاری<sup>۳</sup>، شیواروشن میلانی<sup>۱</sup>، فیروز قادری پاکدل<sup>۱،۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، موسسه پزشکی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

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

۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

رویا نادری: r\_naderi\_s@yahoo.com

### چکیده

هدف: پدیده آپوپتوز (مرگ سلولی) جنبه پاتولوژیک اصلی آسیب عصبی پس از آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد مغزی است. با این حال، میانجی‌های مولکولی دخیل هنوز مورد بحث هستند. هدف از این مطالعه بررسی اثر ایسکمی-پرفیوژن مجدد مغزی بر مسیر mir-23a/TAB3/NF-κB/p53 در هیپوکامپ موش بزرگ آزمایشگاهی به تنهایی و در ترکیب با ماده اسید کلروژنیک است. مواد و روش‌ها: انسداد شریان کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه برای ایجاد مدل آسیب مغزی ایسکمیک انجام شد. ماده اسید کلروژنیک (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی، ۱۰ دقیقه قبل از ایسکمی و ۱۰ دقیقه قبل از خون‌رسانی مجدد تجویز شد.

یافته‌ها: بررسی نوروپاتولوژی هیپوکامپ با روش رنگ‌آمیزی تانل نشان داد که تعداد نوروپاتولوژی‌های آپوپتوتیک در ۲۴ ساعت پس از خون‌رسانی مجدد افزایش یافته است. در این بین ما چند ژن و پروتئین را که در این مسیر نقش داشتند مورد بررسی قرار دادیم. آسیب ایسکمی منجر به افزایش بیان پروتئین P53، نسبت پروتئین c-caspase3/p-caspase3، پروتئین سیتوکروم c، پروتئین TAB3، NF-κB و کاهش بیان ژن miR-23b شد. درمان با ماده اسید کلروژنیک آپوپتوز را کاهش داد. هم‌چنین بیان ژن miR-23b، بیان پروتئین TAB3 و NF-κB را در نوروپاتولوژی هیپوکامپ در موش‌های ایسکمیک معکوس کرد.

نتیجه‌گیری: داده‌های ما نشان داد که محور mir-23b/TAB3/NF-κB/p53 می‌تواند نقش تنظیم‌کننده‌ای در مرگ سلولی هیپوکامپ داشته باشد. این محور، هدف جدیدی برای مداخلات درمانی در طول سکتة مغزی ایسکمیک فراهم می‌کند. هم‌چنین این مطالعه نشان داد که ماده اسید کلروژنیک می‌تواند این تغییرات مولکولی را معکوس و به‌عنوان یک ماده مؤثر، از آپوپتوز سلول‌های هیپوکامپ به‌دنبال آسیب حاد ایسکمیک جلوگیری کند.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی ریپرفیوژن، هیپوکامپ، اسید کلروژنیک، آپوپتوز



# mir-23b/TAB3/NF-κB/p53 axis is involved in hippocampus injury induced by cerebral ischemia-reperfusion in rats: the protective effect of chlorogenic acid

Roya Naderi<sup>1,2\*</sup>, Parisa Sattari<sup>3</sup>, Shiva Roshan-Milani<sup>1</sup>, Firouz Ghaderi-Pakdel<sup>1,2</sup>

1- Neurophysiology Research Center, Cellular and Molecular Medicine Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

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

3- Student Research Committee, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Roya Naderi: r\_naderi\_s@yahoo.com

**Introduction:** Apoptosis is the main pathological aspect of neuronal injury after cerebral ischemia-reperfusion (I/R) injury. However the detailed molecular mediators are still under debate. The aim of this study is to explore the effect of cerebral ischemia-reperfusion on mir-23a/TAB3/NF-κB/p53 axis in rat hippocampus alone and in combination with chlorogenic acid.

**Methods and Materials:** Common carotid artery occlusion (CCAO) was performed by nylon monofilament for 20 min to establish a model of ischemic brain injury. Chlorogenic acid (30 mg/kg) was administered intraperitoneally (ip), 10 min prior to ischemia and 10 min before reperfusion.

**Results:** Examination of hippocampus neurons by TUNEL staining showed that the number of apoptotic neurons was elevated at 24 h after reperfusion. At the molecular levels, I/R injury resulted in an increased protein expression of P53 with a concomitant up-regulation of c-caspase3/p-caspase3 ratio and cytochrome c level. Further miR-23b gene expression was significantly down-regulated after 24 h of reperfusion. Also, we observed increased TAB3 and NF-κB protein expressions after 24 h following CCAO. Treatment with chlorogenic acid significantly reduced the apoptotic damage and also reversed miR-23b gene expression, TAB3 and NF-κB protein expressions in hippocampus neurons in I/R rats.

**Conclusion:** Our data suggest that mir-23b/TAB3/NF-κB/p53 axis could play a regulatory role in hippocampus cell death, which provide a new target for novel therapeutic interventions during transit ischemic stroke. Also, this study showed that the chlorogenic acid substance can reverse these molecular changes and, as an effective substance prevent hippocampal cell apoptosis following acute ischemic injury.

**Keywords:** Ischemia-reperfusion, hippocampus, chlorogenic acid, apoptosis



## تأثیر استفاده از ماتریکس خارج سلولی بافت چربی بر اثرات ترمیمی سلول‌های بنیادی مغز استخوان در مدل آزمایشگاهی آسیب نخاعی موش بزرگ آزمایشگاهی

محسن رضائی<sup>۱\*</sup> (M.Sc)، محمد تقی محمدی<sup>۱،۲</sup> (Ph.D)، حسن قشونی<sup>۱</sup> (Ph.D)، فریده بهرامی<sup>۱</sup> (Ph.D)، زهرا بهاری<sup>۱</sup> (Ph.D)، شیما شهیاد<sup>۲</sup> (Ph.D)، نرگس معرفتی<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱- گروه فیزیولوژی و فیزیکی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

محسن رضائی: mohsenreza895@yahoo.com

### چکیده

هدف: آسیب طناب نخاعی (SCI) یک بیماری ناتوان کننده است. سلول‌های بنیادی مغز استخوان (BMSCs) پتانسیل بالایی برای بازسازی ضایعه عصبی دارند اما این سلول‌ها مدت بقای کوتاهی دارند. استفاده از داربست‌های صناعی برای افزایش بقای سلول‌ها و تقویت اثرات آن‌ها، به دلیل کمبود مواد فعال بیولوژیکی، عوارض ایمنی‌زایی و "زیست سازگاری" نتایج خوبی در بر نداشته است. ماتریکس خارج سلولی بافت طبیعی کاندیدای مناسبی برای غلبه بر این مشکلات است. هدف از این تحقیق استفاده از ماتریکس خارج سلولی بافت چربی (AdECM) جهت تقویت اثرات ترمیمی BMSCs در ضایعه نخاعی موش بزرگ آزمایشگاهی است.

مواد و روش‌ها: ماتریکس خارج سلولی بوسيله روش فیزیکی-شیمیایی از بافت چربی شکمی موش بزرگ آزمایشگاهی استخراج شد. سپس با استفاده از پپسین تبدیل به هیدروژل شد. هم‌چنین سلول‌های بنیادی مغز استخوان از استخوان ران موش استخراج و کشت داده شد، و از پاساژ سوم آن‌ها استفاده گردید. یک هفته پس از ایجاد ضایعه نخاعی مدل کوفتگی در موش، ۱۰ میکرولیتر هیدروژل AdECM و یک میلیون BMSCs در ناحیه ضایعه نخاعی تزریق شد. سپس حیوانات به مدت ۸ هفته بوسيله آزمون‌های رفتاری ارزیابی شدند. در پایان هفته هشتم بررسی الکتروفیزیولوژیک انجام شد و نمونه‌های بافت نخاعی استخراج، رنگ آمیزی و بررسی‌های بافت‌شناسی روی آن‌ها انجام شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد AdECM سبب تقویت اثرات ترمیمی BMSCs می‌شود. این اثرات شامل کاهش بیشتر علائم بافت‌شناختی آسیب نخاعی، افزایش بیان پروتئین GAP43 و تقویت بهبود حسی و حرکتی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بود. نتیجه‌گیری: این یافته‌ها نشان می‌دهد که AdECM یک داربست طبیعی مفید در تقویت درمان آسیب نخاعی است.

واژه‌های کلیدی: آسیب نخاعی، سلول بنیادی مغز استخوان، ماتریکس خارج سلولی بافت چربی، ترمیم



# The effect of using the extracellular matrix of adipose tissue on the regenerative effects of bone marrow stem cells for the laboratory model of spinal cord injury in rats

Rezaei M. (M.Sc)<sup>1\*</sup>, Mohammadi M.T. (Ph.D)<sup>1,2</sup>, Goshoni H. (Ph.D)<sup>1</sup>, Bahrami F. (Ph.D)<sup>1</sup>, Bahari Z. (Ph.D)<sup>1</sup>, Shahiadi Sh. (Ph.D)<sup>2</sup>, Marefati N. (Ph.D)<sup>1</sup>

1- Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mohsen Rezaei. mohsenreza895@yahoo.com

**Introduction:** Spinal cord injury (SCI) is a debilitating disease. Bone marrow stem cells (BMSCs) have a high potential to regenerate the nerve lesion but have low survival. The use of artificial scaffolds to increase the survival of cells and strengthen their effects had not good results due to the lack of biologically active substances and the effects of immunogenicity and biocompatibility. The extracellular matrix of natural tissue is a good candidate to overcome these problems. The purpose of this research was using the natural adipose tissue extracellular matrix (AdECM) to enhance the regenerative effects of BMSCs in rat spinal cord injury.

**Methods and Materials:** Extracellular matrix were extracted from rat abdominal fat tissue by physical-chemical method. Then it was converted into a hydrogel using pepsin. Bone marrow stem cells from rat femur extracted and cultured, third passage used for the experiment. One week after the creation of contusion model spinal cord lesion in rats, 10 µl of AdECM hydrogel and one million BMSCs were injected in the spinal cord lesion area. Then the animals were evaluated by behavioral tests for 8 weeks. At the end of the eighth week, an electrophysiological examination was performed and spinal cord tissue samples were extracted, stained and histologically performed on them.

**Results:** The findings showed that AdECM strengthens the regenerative effects of BMSCs. These effects include further reduction of histological signs of spinal cord injury, increase in GAP43 protein expression and enhancement of sensory and motor recovery in rats.

**Conclusion:** These findings suggest that AdECM is a useful natural scaffold for efficient treatment of spinal cord injury.

**Keywords:** Spinal cord injury, Bone marrow stem cell, Extracellular matrix of adipose tissue, Repair



## اثر سیاه‌دانه بر استرس اکسیداتیو بافت کلیه در مدل رابدومیولیز ناشی از گلیسرول در موش بزرگ آزمایشگاهی

یاسمین مروارید<sup>۱\*</sup>، الهام نادری<sup>۲</sup>، سارا حسینیان<sup>۳</sup>، ابوالفضل خواجوی‌راد<sup>۴</sup>، سمیرا شهرکی<sup>۵</sup>، محمدحسین ریگی<sup>۱</sup>

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

۲- کاندید دکتری علوم اعصاب، گروه علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

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

۴- استاد تمام فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

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

یاسمین مروارید: morvaridy4001@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: رابدومیولیز، آزادسازی محتویات سلول‌های ماهیچه‌ای اسکلتی در پلاسما، می‌تواند با فیلتر کردن میوگلوبین از طریق گلومرول‌ها باعث نارسایی حاد کلیوی شود. تزریق گلیسرول یکی از مدل‌های تجربی برای القای رابدومیولیز در حیوانات آزمایشگاهی است. استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی آسیب کلیه ناشی از رابدومیولیز بسیار مهم است. در این مطالعه سیاه‌دانه و ماده مؤثره تیموکینون، که برای اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی خود شناخته شده است، برای اثرات محافظتی احتمالی آن بر آسیب کلیوی در مدل موش رابدومیولیز ناشی از گلیسرول مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: چهل سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به پنج گروه شاهد، رابدومیولیز و عصاره سیاه‌دانه (دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) + رابدومیولیز تقسیم شدند. مدت زمان مطالعه هفت روز بود و در روز سوم، تزریق عضلانی گلیسرول ۵۰ درصد (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به دو پای حیوانات انجام شد. در آخرین روز، پس از تزریق داروی بیهوشی، کلیه‌ی تمامی حیوانات جمع‌آوری و سپس حیوانات به روش اخلاقی کشته شدند. آسیب بافتی و تعادل اکسیدان/آنتی‌اکسیدان در بافت کلیه بررسی شد. یافته‌ها: در گروه رابدومیولیز، افزایش معنی‌داری در غلظت MDA (مالون دی‌آلدئید) و آسیب بافت کلیوی مشاهده شد، در حالی که تغییر معنی‌داری در غلظت تیول کل و فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و SOD (سوپراکسید دیسموتاز) مشاهده نشد. در تمام گروه‌های تیمار با عصاره سیاه‌دانه، کاهش معنی‌داری در غلظت MDA و آسیب بافتی نسبت به گروه رابدومیولیز مشاهده شد. با این حال، هیچ یک از این گروه‌ها هیچ تغییر قابل توجهی در فعالیت SOD نشان ندادند. غلظت تیول کل در گروه‌های تیمار تیموکینون و عصاره سیاه‌دانه (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در مقایسه با گروه رابدومیولیز، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. همچنین فعالیت کاتالاز در گروه تیمار با عصاره سیاه‌دانه (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) افزایش معنی‌داری نشان داد. نتیجه‌گیری: پژوهش حاضر حاکی از تأثیر عصاره سیاه‌دانه بر بهبود آسیب بافتی و همچنین کاهش آسیب اکسیداتیو در حیوانات مبتلا به رابدومیولیز می‌باشد. گمان می‌رود قسمتی از این اثرات به‌دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی عصاره سیاه‌دانه باشد.

واژه‌های کلیدی: رابدومیولیز، سیاه‌دانه، نارسایی حاد کلیوی



# The Effect of *Nigella sativa* on Renal Oxidative Stress in a Rat Model of Glycerol-Induced Rhabdomyolysis

Yasamin Morvarid<sup>1\*</sup>, Elham Naderi<sup>2</sup>, Sara Hosseinian<sup>3</sup>, Abolfazl Khajavi Rad<sup>4</sup>, Samira Shahraki<sup>5</sup>, Mohammad Hossein Rigi<sup>1</sup>

1- M.Sc student of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Ph.D candidate of Neuroscience, Department of Neuroscience, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

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

4- 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

Yasamin Morvarid: morvaridy4001@mums.ac.ir

**Introduction:** Rhabdomyolysis, the release of skeletal muscle cell contents into the plasma, can cause acute renal failure by filtering myoglobin through the glomeruli. Glycerol injection is one of the experimental models to induce rhabdomyolysis in laboratory animals. Oxidative stress is crucial in pathophysiology of rhabdomyolysis-induced kidney damage. In this study, *Nigella sativa* and its active ingredient thymoquinone, which is known for its anti-inflammatory and antioxidant effects, have been investigated for its possible protective effects on kidney damage in the rat model of rhabdomyolysis caused by glycerol.

**Methods and Materials:** Forty male Wistar rats were randomly divided into five groups: control, rhabdomyolysis, *Nigella sativa* extract (200 & 400 mg/kg) + rhabdomyolysis. Glycerol was injected into both legs on day three, and after seven days, the kidneys were collected to assess the oxidant/antioxidant balance then animals were humanly euthanized.

**Results:** In the rhabdomyolysis group, a significant increase was observed in the concentration of MDA (malondialdehyde) and renal tissue damage, while no significant changes were observed in total thiol concentration, and the activities of catalase and SOD (superoxide dismutase) enzymes. In all treatment groups with *Nigella sativa* extract, there was a significant reduction in MDA concentration and tissue damage compared to the rhabdomyolysis group. However, none of these groups showed any significant change of SOD activity. Compare to the rhabdomyolysis group, the total thiol concentration increased significantly in the thymoquinone and *Nigella sativa* extract (400 mg/kg) treatment groups. Also, catalase activity showed a significant increase in the *Nigella sativa* extract (400 mg/kg) treatment group.

**Conclusion:** This study provides evidence of the renoprotective effects of *Nigella sativa* extract in rhabdomyolysis-induced renal injury, which can be attributed, at least partially, to their antioxidant properties.

**Keywords:** *Nigella sativa*, renal oxidative stress, rhabdomyolysis





## بررسی اثر محافظتی اورولیموس بر سمیت ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین در سلول‌های عصبی SH-SY5Y

حمیدرضا صادق نیا<sup>۱،۲،۳</sup>، صبا معینی<sup>۳</sup>، محدثه سادات علوی<sup>۲</sup>، رقیه رشیدی<sup>۲</sup>

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

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

۳- مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

حمیدرضا صادق نیا: sadeghniahr@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی تحلیل‌برنده‌ی سیستم عصبی است که با از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک در ارتباط است. اورولیموس یک داروی مهارکننده‌ی سیستم ایمنی (ایمونوساپرسیو) است که در مطالعات نشان داده شده است می‌تواند اثرات نوروپروتکتیو داشته باشد. این مطالعه اثرات محافظت‌کنندگی این دارو را بر مدل برون‌تنی بیماری پارکینسون القاء شده توسط ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) در سلول‌های دوپامینرژیک SH-SY5Y مورد بررسی قرار داده است.

مواد و روش‌ها: سلول‌های SH-SY5Y به صورت هم‌زمان با داروی اورولیموس (۱۰۰-۱ نانومولار) و 6-OHDA (۳۰۰ نانومولار) به مدت ۲۴ ساعت تیمار شدند. سپس میزان بقای سلول‌ها با تست MTT، میزان تولید رادیکال‌های آزاد با تست ROS و میزان آپوپتوز سلول‌ها با تست PI بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که در گروه 6-OHDA میزان بقای سلولی به حدود ۵۵٪ کاهش یافت ( $P < 0/001$ ) در مقایسه با گروه کنترل). در مقابل اورولیموس با غلظت 25 نانومولار توانست میزان زنده‌مانی سلولی را تا حدود ۸۰٪ افزایش دهد ( $P < 0/01$ ) در مقایسه با گروه 6-OHDA). تیمار هم‌زمان سلول‌های آسیب‌دیده با 6-OHDA همراه با اورولیموس با غلظت‌های ۱۰ و ۲۵ نانومولار، میزان ROS را به ترتیب حدود ۴۰٪ و ۵۰٪ کاهش داد ( $P < 0/001$ ) برای هر دو غلظت). تیمار هم‌زمان با ۱۰ و ۲۵ نانومول اورولیموس توانست به ترتیب میزان آپوپتوز سلولی را تا حدود ۳۰٪ ( $P < 0/01$ ) و ۲۰٪ ( $P < 0/001$ ) کاهش دهد. نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که داروی اورولیموس، به عنوان مهارکننده اختصاصی m-TOR، می‌تواند از طریق کاهش رادیکال‌های آزاد، آپوپتوز ناشی از نوروٹوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین را در سلول‌های دوپامینرژیک SH-SY5Y کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: اورولیموس، ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA)، m-TOR، رادیکال‌های آزاد اکسیژن، سلول‌های SH-SY5Y



## Protective effect of everolimus against 6-hydroxy dopamine-induced toxicity in SH-SY5Y cells

Hamid Reza Sadeghnia<sup>1,2,3</sup>, Saba Moini<sup>3</sup>, Mohaddeseh Sadat Alavi<sup>2</sup>, Roghayeh Rashidi<sup>2</sup>

1- Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

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

3- Division of Neurocognitive Sciences, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Hamid Reza Sadeghnia: sadeghniahr@mums.ac.ir

**Introduction:** Parkinson's disease is a degenerative neurological disorder of the nervous system that is associated with the loss of dopaminergic neurons. Everolimus, a selective inhibitor of mechanistic target of rapamycin (m-TOR) has been shown in studies to have neuroprotective effects. In this study, we aimed to investigate the protective effects of everolimus on the in vitro model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine (6-OHDA) in SH-SY5Y dopaminergic cells.

**Methods and Materials:** SH-SY5Y cells were treated simultaneously with everolimus at concentrations of 1 to 100 nM and 6-OHDA (with 300  $\mu$ M) for 24 h. Then, the cell survival, reactive oxygen species (ROS) and apoptosis were assessed using MTT, dichlorofluorescein diacetate (DCFDA) and propidium iodide (PI) assays.

**Results:** Data showed that simultaneous treatment of 6-OHDA-injured cells with everolimus significantly increased the cell survival. Everolimus also at concentrations of 10 and 25 nM significantly reduced ROS generation and apoptosis.

**Conclusion:** Everolimus decreased the toxicity of 6-OHDA in SH-SY5Y dopaminergic cells by reducing free radicals and inhibiting apoptosis.

**Keywords:** Everolimus, 6-Hydroxy dopamine, mechanistic target of rapamycin (m-TOR), Apoptosis, Oxygen free radicals, SH-SY5Y cells



## نقش رزمارینیک اسید در حفاظت از مشکلات قلبی-تنفسی در مدل هیپرتانسیون ریوی ناشی از مونوکروتالین در موش بزرگ آزمایشگاهی

نرگس عاطفی پور<sup>۱\*</sup>، مهین دیانت<sup>۱،۲</sup>، محمد بدوی<sup>۱،۲</sup>، مریم رادان<sup>۱،۲</sup>، سیدعلی مرد<sup>۱،۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

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

نرگس عاطفی پور: nargesatefipour@yahoo.com

### چکیده

هدف: سنکوپ و تنگی نفس از علائم نارسایی بطن راست ناشی از فشار خون شریانی ریوی (PAH) است که در اثر انسداد و افزایش مقاومت در شریان‌های ریوی ایجاد می‌شود. مشخص شده است که کلسیفیکاسیون عروقی و التهاب، نقش کلیدی در پاتوژنز PAH دارند. رزمارینیک اسید یک پلی‌فنول طبیعی است که اغلب در گونه‌های Boraginaceae و برخی از سرخس‌ها و درختان شاخدار یافت می‌شود. هدف ما مشخص کردن فرآیند التهابی، عملکرد همودینامیک و بیان ژن‌های مربوط به کلسیفیکاسیون عروقی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی PAH القاء شده با مونوکروتالین (MCT) بود.

مواد و روش‌ها: برای بررسی عوامل قلبی و ریوی، ۹۶ موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد Sprague-Dawley به ۲ زیرگروه ۶ تایی (n=۸) تقسیم شدند: کنترل، RA30، MCT (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، و RA (۱۰، ۱۵ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) MCT+ در روز اول، MCT به صورت داخل صفاقی برای القای PAH تزریق شد. موش‌ها نرمال سالین یا RA (۱۰، ۱۵ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گاواژ، ۲۱ روز) گرفتند. PAH با افزایش فشار سیستولیک بطن راست تأیید شد. در روز ۲۱، دستگاه لانگندورف برای اندازه‌گیری عملکردهای همودینامیک (LVSP، dp/dt ± LVDP) قلب استفاده شد. التهاب با اندازه‌گیری تعداد کل و افتراقی گلبول‌های سفید در مایع لاواژ برونکوآلوئولار (BALF) و سطوح IL-6 و TNF-α در بافت قلب ارزیابی شد. کلسیفیکاسیون عروقی در قلب با بررسی بیان ژن OPG و Runx-2 ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد MCT به طور معنی‌داری بیان ژن OPG و پارامترهای همودینامیک را کاهش داد، در حالی که عوامل التهابی، فشار سیستولیک بطن راست و بیان ژن Runx-2 را افزایش داد. این عوامل توسط RA بهبود یافتند. نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج، به دلیل توانایی RA در کاهش التهاب و تغییر بیان ژن در کلسیفیکاسیون عروقی، این ماده ممکن است به عنوان یک عامل محافظت قلبی-تنفسی در برابر عوارض PAH عمل کند.

واژه‌های کلیدی: رزمارینیک اسید، مونوکروتالین، پرفشاری ریوی، التهاب، کلسیفیکاسیون عروقی



# The Function of Rosmarinic Acid in the Protection of Cardiorespiratory Problems in Rats Model of Pulmonary Hypertension Induced by Monocrotaline

Narges Atefipour<sup>1\*</sup> (Ph.D Student), Mahin Dianat<sup>1,2</sup> (Ph.D), Mohammad Badavi<sup>1,2</sup> (Ph.D), Maryam Radan<sup>1,2</sup> (Ph.D), Seyyed Ali Mard<sup>1,2</sup> (Ph.D)

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

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

Narges Atefipour: nargesatefipour@yahoo.com

**Introduction:** Syncope and shortness of breath are common signs of right ventricular failure caused by pulmonary arterial hypertension (PAH), which is caused by blockage and increased resistance in the pulmonary arteries. It is well established that vascular calcification and inflammation play key roles in the pathogenesis of PAH. A natural polyphenol called rosmarinic acid is frequently found in the Boraginaceae species, as well as some ferns and hornworts. We aimed to characterize the inflammatory process, hemodynamic function, and gene expression related to vascular calcification in monocrotaline (MCT)-induced PAH rats.

**Methods and Materials:** To investigate cardiac and pulmonary factors, 96 male Sprague-Dawley rats were divided into 2 subgroups of 6 (n=8): Control, RA30, MCT (60 mg/kg), and RA (10, 15, and 30 mg/kg) +MCT. On the first day, MCT was intraperitoneally injected to induce PAH. Rats were given saline or RA (10, 15, and 30 mg/kg, by gavage, over 21 days). PAH was confirmed by an increase in right ventricular systolic pressure (RVSP). On day 21, a Langendorff device was used to measure the hemodynamic functions (LVSP,  $\pm dp/dt$ , and LVDP) of the isolated heart. Inflammation was assessed by measuring total and differential white blood cell counts in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in heart tissue. The degree of vascular calcification in the heart was also assessed by examining OPG and Runx-2 gene expression.

**Results:** Our results showed that MCT significantly reduced OPG gene expression and hemodynamic parameters, while significantly increasing inflammatory factors, RVSP, and Runx-2 gene expression. These factors were improved by RA.

**Conclusion:** According to the results, RA may act as a cardiorespiratory protective agent against complications caused by PAH due to its ability to reduce inflammation and alter the expression of genes involved in vascular calcification.

**Keywords:** Rosmarinic acid, Monocrotaline, Pulmonary arterial hypertension, Inflammation, Vascular calcification



## بررسی اثرات تزریق داخل بطنی انسولین بر حس درد در دیابت نوع ۲ کوتاه مدت

ریحانه حقیقت (دانشجو دکتری)<sup>۱\*</sup>، جواد ساجدیان فرد (دانشیار)<sup>۱</sup>، سعید حسین زاده (استاد)<sup>۲</sup>، علی محمد بساطی نیا (دانشجوی دکتری)<sup>۱</sup>

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

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

ریحانه حقیقت: reyhanehaghight555@gmail.com

### چکیده

هدف: دیابت بر سلول‌های گلیال سیستم عصبی، به ویژه آستروسیت‌ها تأثیر می‌گذارد. یک شاخص کلیدی در این مورد تغییر در سطح پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال می‌باشد. انولاز اختصاصی نوروون یک عامل تعیین کننده تخریب عصبی است. محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته به عنوان زمینه‌ساز عوارض دیابت شناسایی شده‌اند. اساس مطالعه انجام شده بررسی بیان ژن‌های پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال، انولاز اختصاصی نوروون و گیرنده محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته در دیابت نوع ۲ کوتاه مدت در هسته‌های تالاموس، رافه مگنوس و خاکستری دور قناتی مغز موش بزرگ آزمایشگاهی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تعداد ۴۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد اسپراگ داوولی مورد استفاده قرار گرفت. برای القای دیابت نوع ۲ از نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین به صورت تزریق داخل صفاقی استفاده شد. بعد از ۴ هفته تزریق داخل بطنی انسولین و نرمال سالین در مغز حیوان، آزمون فرمالین انجام شد. حیوانات با دی‌اکسید کربن کشته شدند و از هسته‌های مغزی نمونه‌گیری انجام شد. بیان ژن‌های مورد مطالعه با استفاده از RT-qPCR بررسی شد.

یافته‌ها: القای درد در هسته تالاموس میزان بیان هر سه ژن را افزایش داد. در هسته خاکستری دور قناتی بیان ژن‌های پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال و انولاز اختصاصی نوروون افزایش یافته بود. در هسته رافه مگنوس بیان ژن پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال با القای درد افزایش یافته و بیان دو ژن انولاز اختصاصی نوروون و گیرنده محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته کاهش می‌یافت. در رت‌های دیابتی بیان ژن انولاز اختصاصی نوروون و گیرنده محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته در سه هسته کاهش می‌یابد.

نتیجه‌گیری: بیان ژن پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال در اثر القای درد و تزریق انسولین در گروه‌های مختلف و در سه هسته دچار تغییرات زیادی می‌شود. در اثر دیابت تنها هسته رافه الگوی متفاوتی با دو هسته دیگر در بیان ژن پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: درد، انسولین، دیابت نوع دو کوتاه مدت



## Investigating the effects of intraventricular injection of insulin on pain sensation in short-term type 2 diabetes

Reyhane Haghghat (PhD Student)<sup>1\*</sup>, Javad Sajedianfard (Associate Professor)<sup>1</sup>, Saied Hosseinzadeh (Professor)<sup>2</sup>, Ali Mohammad Basatinya (Ph.D Student)<sup>1</sup>

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

2- Department of Hygiene and Food Quality Control, School of Veterinary Science, Shiraz University, Shiraz, Iran

Reyhane Haghghat: reyhanehaghghat555@gmail.com

**Introduction:** Diabetes affects the glial cells of the nervous system, especially astrocytes. A key indicator in this case is the change in the GFAP level. NSE is a determinant of neurodegeneration. AGEs have been identified as pathological mechanisms underlying the complications of diabetes. The basis of this study is to investigate the expression of GFAP, NSE, and RAGE genes in short-term type2 diabetes in the Thalamus, Raphe Magnus, and PAG nuclei of the rat brain.

**Methods and Materials:** In this study, 48 male Sprague Dawley rats were used. To induce type 2 diabetes, nicotinamide and streptozotocin were administered intraperitoneally. After 4 weeks, intraventricular injection of insulin and normal saline and formalin test were performed. Animals were killed with Co2 and samples were taken from the brain nuclei. Expression of the studied genes was investigated by RT-qPCR test.

**Results:** Pain induction in the Thalamus nucleus increases the expression of all three. In the PAG nucleus, the expression of GFAP and NSE genes increases. In the Raphe Magnus nucleus, the expression of GFAP gene increases with pain induction, and the expression of two genes, NSE and RAGE, decreases. In diabetic rats, NSE and RAGE gene expression are decreased in three nuclei compared to the healthy control group.

**Conclusion:** GFAP gene expression undergoes many changes due to pain induction and insulin injection in different groups and three nuclei. As a result of diabetes, only the nucleus of the Raphe Magnus shows a pattern different from the other two nuclei in the expression of the GFAP gene.

**Keywords:** Pain, Insulin, Short-Term Type 2 Diabetes



## اثرات محافظتی محدودیت کالری و ۱۷-بتا استرادیول بر هیپرتروفی قلب در موش‌های چاق فاقد تخمدان: نقش سیرتوئین ۱

زهره حاجی‌علیزاده<sup>۱\*</sup>، محمد خاکساری<sup>۲</sup>

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

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

زهره حاجی‌علیزاده: zahra.hajalizadeh@gmail.com

### چکیده

هدف: چاقی منجر به ایجاد بیماری قلبی عروقی می‌شود که علت اصلی مرگ و میر در زنان یائسه است. مداخلات غذایی مانند محدودیت کالری مؤثرترین روش برای کاهش توده چربی در افراد چاق و بهبود بسیاری از عوارض متابولیکی مرتبط با چاقی از جمله بیماری‌های قلبی عروقی است. بنابراین، اثرات محدودیت کالری و ۱۷-بتا استرادیول بر هیپرتروفی قلب در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی چاق فاقد تخمدان مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده بالغ نژاد ویستار به دو گروه شم و فاقد تخمدان (اوارکتومی شده) طبقه‌بندی شدند و رژیم غذایی استاندارد، رژیم غذایی پرچرب ۶۰٪ دریافت کردند یا تحت محدودیت کالری ۳۰٪ بمدت ۱۶ هفته قرار گرفتند. سپس به حیوانات فاقد تخمدان ۱۷-بتا استرادیول با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی هر چهار روز یک بار به مدت ۴ هفته تجویز شد. بیان پروتئین سیرتوئین ۱ با روش الایزا تعیین شد. برای مشاهده تغییرات پاتولوژیک قطر کاردیومیوسیت‌ها رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین انجام شد.

یافته‌ها: مصرف رژیم غذایی پرچرب منجر به کاهش بیان پروتئین سیرتوئین ۱ ( $P < 0.001$ )، افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن ( $P < 0.01$ )، و قطر قلب ( $P < 0.05$ ) در موش فاقد تخمدان شد. در مقابل، استروژن و محدودیت کالری بیان پروتئین سیرتوئین ۱ را افزایش دادند (به ترتیب  $P < 0.01$  و  $P < 0.05$ )، و نسبت وزن قلب به وزن بدن (به ترتیب  $P < 0.05$  و  $P < 0.01$ ) و قطر کاردیومیوسیت‌ها (به ترتیب  $P < 0.01$  و  $P < 0.05$ ) را در این حیوانات کاهش دادند.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که محدودیت کالری و استروژن قادر به کاهش هیپرتروفی قلبی ناشی از چاقی در شرایط پس از یائسگی با واسطه‌گری سیرتوئین ۱ هستند.

واژه‌های کلیدی: چاقی، سیرتوئین ۱، محدودیت کالری، ۱۷-بتا استرادیول، هیپرتروفی قلب



# Protective effects of calorie restriction and 17-beta estradiol on cardiac hypertrophy in ovariectomized obese rats: role of SIRT1

Zahra Hajjalizadeh<sup>1\*</sup> (PhD), Mohammad Khaksari<sup>2</sup> (PhD)

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

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

Zahra Hajjalizadeh: zahra.hajjalizadeh@gmail.com

**Introduction:** Obesity leads to the development of cardiovascular disease (CVD) which is the main cause of death in postmenopausal women. Dietary interventions such as calorie restriction (CR) is the most efficient to reduce fat mass in obese individuals and improve plenty of the metabolic complications associated with obesity, including CVD. Therefore, the effects of calorie restriction and 17-beta estradiol on cardiac hypertrophy in ovariectomized obese rats was studied.

**Methods and Materials:** Adult female Wistar rats were categorized into two different groups, Sham and OVX (ovariectomized) groups, and received a standard diet (SD), high-fat diet (60%HFD), or underwent 30% CR for a period of 16 weeks. Then, OVX animals were administered 17- $\beta$  estradiol (E2) at a dosage of 1 mg/kg intraperitoneally (ip) every four days for 4 weeks. SIRT1 protein expression was determined by the ELISA method. Hematoxylin and eosin staining was conducted to observe the pathological changes of cardiomyocytes diameter.

**Results:** HFD consumption resulted in a reduction in SIRT1 protein expression ( $P<0.001$ ), an increment in heart weight/body weight ratio ( $P<0.01$ ), and cardiomyocyte diameter ( $P<0.05$ ) in OVX rats. In contrast, E2 and CR increased SIRT1 protein expressions ( $P<0.01$  and  $P<0.05$ ; respectively), reduced heart weight/body weight ratios ( $P<0.05$  and  $P<0.01$ ; respectively) and cardiomyocytes diameter ( $P<0.01$  and  $P<0.05$ ; respectively) in these animals.

**Conclusion:** The current study demonstrated that CR and E2 are able to reduce obesity-induced cardiac hypertrophy in postmenopausal conditions by acting through the mediation of SIRT1.

**Keywords:** Obesity, SIRT1, Calorie restriction, 17- $\beta$  estradiol, Cardiac hypertroph





## بررسی تاثیر تحریک الکتریکی پا با شدت ۰/۶ میلی آمپر بر مهار صرع تثبیت شده در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی کیندل شده با پنتیلن تترازول

ناهید خدایاری (M.Sc)<sup>۱</sup>، نسترن رشد رشیدی (Ph.D)<sup>۱\*</sup>، محمدرضا پالیزوان (Ph.D)<sup>۱</sup>

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

نسترن رشد رشیدی: n72.rashidi@gmail.com

### چکیده

هدف: نتایج قبلی نشان داده است که تحریک الکتریکی پا با فرکانس ۳ هرتز و شدت تحریک ۰/۶ میلی آمپر می‌تواند روند کیندلینگ را در موش‌ها مهار کند. با این حال، این نوع تحریک الکتریکی روی موش‌های کیندل شده تاثیری ندارد. هدف از این تحقیق بررسی نوع جدیدی از تحریک الکتریکی با فرکانس ۱۰۰ هرتز و شدت ۰/۶ میلی آمپر بر مهار صرع تثبیت شده در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی کیندل شده با پنتیلن تترازول (PTZ) می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مدل کیندلینگ استاندارد PTZ با تزریق PTZ (۳۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) ۱۳ بار در فواصل زمانی هر ۴۸ ساعت القا شد. برای ارزیابی رفتارهای تشنجی در حیوانات، رفتار آنها تا ۲۰ دقیقه پس از تزریق دارو ارزیابی می‌شود. برای این منظور، موش‌های نر نژاد ویستار به ۳ گروه از حیوانات شامل کنترل، گروهی که ۲۰ دقیقه تحریک الکتریکی پا با شدت ۰/۶ میلی آمپر و فرکانس ۳ هرتز دریافت کردند و گروهی که ۲۰ دقیقه تحریک الکتریکی پا با شدت ۰/۶ میلی آمپر و فرکانس ۱۰۰ هرتز دریافت کردند، قرار گرفتند. پس از تزریق PTZ، حیوانات به مدت ۲ ماه در شرایط استاندارد نگهداری شدند تا فرآیند تثبیت صرع تکمیل شود. سپس حیوانات تحت تأثیر تحریک الکتریکی پا قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تحریک الکتریکی پا با شدت ۰/۶ میلی آمپر و فرکانس ۱۰۰ هرتز، شروع مرحله ۲ تشنج را به طور معنی‌داری به تاخیر انداخت ( $P < 0.05$ ) و زمان لازم برای رسیدن به مرحله ۵ تشنج را افزایش داد ( $P < 0.05$ ). در حالی که تاثیری بر مرحله حمله و مدت زمانی که موش‌ها در مرحله ۵ تشنج می‌گذرانند نداشت.

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که تحریک الکتریکی پا با شدت ۰/۶ و فرکانس ۱۰۰ هرتز در مقایسه با تحریک الکتریکی با شدت ۰/۶ و فرکانس ۳ هرتز و ۲۰ دقیقه می‌تواند در موش‌های کیندل شده با پنتیلن تترازول باعث مهار شود.

واژه‌های کلیدی: صرع، تحریک الکتریکی، PTZ



## Investigating the effect of feet electrical stimulation with an intensity of 0.6 milliamperes on the inhibition of stabilized epilepsy in pentylenetetrazol kindled rats

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

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

Nastaran Roshd Rashidi: n72.rashidi@gmail.com

**Introduction:** Previous results have shown that feet electrical stimulation with a frequency of 3 Hz and a stimulation intensity of 0.6 mA can inhibit the process of kindling in rats. However, this type of electrical stimulation has no effect on kindled rats. The purpose of this research is to investigate a new type of electrical stimulation with a frequency of 100 Hz and an intensity of 0.6 mA on the inhibition of stabilized epilepsy in pentylenetetrazol (PTZ) kindled rats.

**Methods and Materials:** Standard PTZ kindling model was induced by injection PTZ (37.5 mg/kg) 13 times at intervals of every 48 hours. To evaluate seizure behaviors in animals, their behavior is evaluated up to 20 minutes after the drug injection. To this end, male Wistar rats were assigned to 3 groups of animals including control, the group that received 20 minutes of feet electrical stimulation at an intensity of 0.6 and a frequency of 3 Hz and the group that received 20 minutes of feet electrical stimulation at an intensity of 0.6 and a frequency of 100 Hz. After PTZ injection, animals were maintained under standard conditions for 2 months to complete the process of stabilizing epilepsy. Then the animals were affected by feet electrical stimulation.

**Results:** The results found that the feet electrical stimulation of rats with an intensity of 0.6 milliamps and a frequency of 100 Hz significantly delayed the onset of the 2nd stage of seizures ( $p < 0.05$ ) and increased the time required to reach the 5th stage of seizures ( $p < 0.05$ ). While it had no effect on the stage of attack and the duration of time that rat spend in stage 5 of seizures.

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

**Keywords:** Epilepsy, Electrical stimulation, PTZ



## بررسی فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ و کمترین در سرم بیماران مبتلا به نارسایی قلبی در استان سمنان

غزاله عصار (Pharm.D)<sup>۱</sup>، بهادر باقری (Ph.D)<sup>۲</sup>

۱- گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

غزاله عصار: ghazaleh47@yahoo.com

### چکیده

هدف: نارسایی قلبی یک بیماری تهدید کننده حیات است و می تواند به دلایل مختلفی از جمله ایسکمی، فشارخون بالا و بیماری های التهابی قلبی ایجاد گردد. فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ یک هورمون پپتیدی است که هموستاز لیپید و گلوکز را تنظیم می کند. در سال های اخیر، FGF21 به عنوان یک بیمارگر برای نارسایی قلبی نشان داده شده است. هم چنین، chemerin یک آدیپوسایتوکاین جدید است که باعث القای آپوپتوز در سلول های قلبی می گردد و ارتباط آن با بیماری های قلبی-عروقی مشخص شده است. هدف از این مطالعه بررسی سطح سرمی chemerin و فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی در مقایسه با افراد سالم است.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۲۰ فرد با بیماری نارسایی قلبی به عنوان گروه مورد و ۲۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل در استان سمنان مورد بررسی قرار گرفتند. سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ و chemerin با استفاده از تست الیزا مورد سنجش قرار گرفت. مطالعه حاضر با کد اخلاق ۱۳۹۹،۱۷۷.REC.SEMUMS.IR مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سمنان قرار گرفت.

یافته ها: سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ در بیماران نارسایی قلبی  $217/25 \pm 39/35$  IU/ml و در افراد سالم  $1543/63 \pm 480/80$  IU/ml بوده است. هم چنین، سطح سرمی chemerin در بیماران نارسایی قلبی  $1410/23 \pm 639/95$  IU/ml گزارش شد که ارتباط معنی داری وجود داشت، ولی ارتباط معنی داری بین میانگین سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ در دو گروه در بیماری های مزمن کلیوی، دیابت ملیتوس، هایپرلیپیدمی و فشار خون مشاهده نشد. آنالیزهای زیر گروهی نشان داد مصرف مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین، متفورمین، اسپرینولاکتون و آتورواستاتین منجر به کاهش سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ و chemerin نشد.

نتیجه گیری: در مطالعه حاضر، ارتباط معنی داری بین سطح سرمی chemerin و نارسایی قلبی مشاهده نشد. اما ارتباط معنی داری بین سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ و نارسایی قلبی وجود دارد. سطح فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ در نارسایی قلبی افزایش یافته و این مسئله ممکن است استراتژی های درمانی بالقوه ای را برای بیماری های قلبی ارائه دهد. علاوه بر این، داروهای مرسوم مصرفی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی سبب کاهش سطح سرمی این دو بیومارکر نمی شود.

واژه های کلیدی: نارسایی قلبی، فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱ (FGF21)، chemerin، الیزا



## Fibroblast growth factor 21 and chemerin level of serum in heart failure patients in Semnan province

Bahador Bagheri (Ph.D)<sup>1</sup>, Ghazaleh Assar (Pharm.D)<sup>2</sup>

1- Cancer Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Ghazaleh Assar: ghazaleh47@yahoo.com

**Introduction:** Heart failure (HF) is a life-threatening disease, and it can be caused by a variety of causes, including ischemic, hypertension, and inflammatory heart disease. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a peptide hormone that regulates the homeostasis of lipids and glucose. In recent years, FGF21 has been indicated as a biomarker for heart failure. Also, chemerin is a new adipocytokine that induces apoptosis in cardiomyocytes and has been associated with cardiovascular disease. The aim of this study was to investigate the serum levels of FGF21 and chemerin in heart failure patients in comparison to healthy subjects.

**Methods and Materials:** In this case-control study, twenty patients with heart failure as the case groups and twenty healthy subjects as the control groups in Semnan province were investigated. The serum levels of FGF21 and chemerin in both groups were measured using the ELISA method. The study with ethics code IR.SEMUMS.REC.1399.177 was approved by the ethics committee of Semnan University of Medical Sciences.

**Results:** The serum FGF21 levels were  $217.25 \pm 39.35$  IU/ml in HF patients and  $194.8 \pm 35.63$  IU/ml in healthy subjects. Also, the serum chemerin levels were  $1543/63 \pm 480/80$  IU/ml in HF patients and  $1410/23 \pm 639/95$  IU/ml in healthy subjects. There was a significant but not statistically significant difference observed between the mean serum levels of fibroblast growth factor 21 in the two groups in chronic kidney disease, diabetes mellitus, hyperlipidemia, blood pressure. Subgroup analysis showed that using angiotensin-converting enzyme inhibitors, metformin, spironolactone, and atorvastatin did not decrease the fibroblast growth factor 21 serum level.

**Conclusion:** In this study, there has not been a significant correlation between serum chemerin levels and HF, but there is a significant relationship between serum FGF21 levels and heart failure. Serum FGF21 is elevated in HF, and it may offer potential therapeutic strategies for cardiac disease. Furthermore, common drugs used by heart failure patients did not result in a decrease in the two biomarker levels.

**Keywords:** Heart failure, Fibroblast growth factor 21, Chemerin, ELISA



## فارماکوکینتیک و مکانیسم اثر دسته‌های جدید داروئی کاهش دهنده گلوکز خون: مهارکننده‌های انتقال هم‌زمان سدیم-گلوکز ۲ (SGLT2is) و آگونیست‌های گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1)

کبری بهرامپور جویباری<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات خونریزی‌های غیرطبیعی رحم دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

کبری بهرامپور جویباری: bahrapour82@gmail.com

### چکیده

هدف: مهارکننده‌های انتقال هم‌زمان سدیم-گلوکز ۲ (SGLT2is) هم‌چون کاناکلیفلوزین، داپاگلیفلوزین، امپاگلیفلوزین و ارتوگلیفلوزین برای درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (DM) به منظور کاهش سطح قند خون بالا همراه با رعایت رژیم غذایی و ورزش توسط FDA پذیرفته شده‌اند. این داروها با جلوگیری از بازجذب کلیوی گلوکز در لوله پیچیده نزدیک که منجر به افزایش دفع ادراری می‌شود، سطح گلوکز پلاسما را بهبود می‌بخشد. SGLT2i به سهولت از دستگاه گوارش جذب می‌شوند و فارماکوکینتیک آن‌ها آن‌چنان تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. پس از جذب، آن‌ها به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند و در این میان کاناکلیفلوزین دارای بالاترین اتصال به پروتئین پلاسما (PPB) در حدود ۹۹٪ می‌باشد. اختلالات کلیوی یا کبدی تغییرات قابل توجهی بر میزان اتصال پروتئینی این داروها ایجاد نمی‌کند. SGLT2is به‌طور اولیه در کبد توسط آنزیم کبدی با نام یوریدین دی‌فسفات گلوکورونوزیل ترانسفراز متابولیزه می‌شوند. آن‌ها پس از فیلتراسیون از گلوبول‌های کلیوی به غشای لومینال بخش‌های اولیه نفرون متصل می‌شوند. نیمه‌عمر حذف طولانی‌مدت این داروها سبب تجویز یک‌بار در روز آن‌ها شده است. آگونیست‌های گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1Ras) نیز دسته جدیدی از داروهای کاهش دهنده قند خون هستند که شامل اگزوناتید، لیکسیسناتید، لیراگلتاید، آلبی‌گلتاید، دولاگلتاید و سماگلتاید می‌باشند. داروهای این دسته به دلیل فراهمی زیستی خوراکی ضعیف به‌صورت زیرجلدی تجویز می‌شوند. با این حال، FDA فرمولاسیون خوراکی داروی سماگلتاید را در سپتامبر ۲۰۱۹ تأیید کرد. این دسته از داروها تخلیه معده را به تأخیر می‌اندازند و آزادسازی گلوکاگون را از سلول‌های آلفای پانکراس مهار می‌کنند که منجر به کاهش گلوکز پلاسما می‌شود. علاوه بر این GLP-1Ras سبب کاهش آپوپتوز سلول‌های بتا پانکراس و به دنبال آن افزایش تعداد آن‌ها می‌شوند. اولین دارو از این دسته، داروی اگزوناتید می‌باشد و توسط FDA در آوریل ۲۰۰۵ برای درمان کمکی دیابت نوع ۲ تأیید شد. داروهای این گروه به دو دسته داروئی عوامل کوتاه اثر و طولانی اثر طبقه‌بندی می‌شوند. ترکیبات با طول اثر کوتاه همانند اگزوناتید (دو بار در روز) و لیکسیسناتید باعث تحریک کوتاه‌مدت گیرنده GLP-1 می‌شوند. در حالی که داروهای با طول اثر بیشتر از جمله لیراگلتاید، اگزوناتید یک‌بار در هفته، دولاگلتاید، سماگلتاید گیرنده‌های GLP-1 را به‌طور مداوم تحریک می‌کنند. این عملکرد ممکن است با اثرات قوی تر GLP-1Ras با طول اثر بیش تر بر قند خون پس از غذا و تخلیه معده در مقایسه با عوامل با اثر کوتاه تر مرتبط باشد.

واژه‌های کلیدی: مهارکننده‌های انتقال هم‌زمان سدیم-گلوکز، دیابت نوع ۲



# Pharmacokinetics and mechanism of action of new classes of glucose-lowering agents: SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists

Kobra Bahrapur Juibari<sup>1\*</sup>

*1- Abnormal Uterine Bleeding Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran*

Kobra Bahrapur Juibari: bahrapour82@gmail.com

**Introduction:** Sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) such as canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, and ertugliflozin are FDA-approved for the management of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) to lower enhanced blood sugar levels adjunct to diet and exercise. These medications improve plasma glucose levels by preventing renal reabsorption of glucose in the proximal convoluted tubule, which leads to increased urinary glucose excretion. SGLT2is are well absorbed from the gastrointestinal tract and their pharmacokinetics are not significantly affected by food. After the absorption, they bind to plasma proteins and canagliflozin has the highest protein plasma binding (PPB), approximately 99%. Their PPB is not significantly changed in patients with renal or hepatic dysfunction. The primary route of metabolism of SGLT2is is mediated by uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. SGLT2 inhibitors are filtered from plasma by glomeruli and bind to the luminal membrane of the early segments of the nephron. A long elimination half-life allows them to be administered once a day. Besides, glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1Ras) are also a new class of anti-hyperglycemic drugs and include exenatide, lixisenatide, liraglutide, albiglutide, dulaglutide, and semaglutide. Several formulations of GLP-1Ras are administered subcutaneously due to poor absorption. However, in September 2019, the FDA approved an oral formulation of semaglutide. This class of medications delays gastric emptying and suppresses glucagon release from pancreatic alpha cells, leading to glucose-dependent declines in plasma glucose. Moreover, GLP-1Ras are able to reduce the apoptosis of pancreatic beta-cells and improve their proliferation. The first GLP-1Ras was exenatide, which was approved by the FDA in April 2005 for the management of type 2 diabetes mellitus. They are classified into short and long-acting agents. Short-acting GLP-1Ras such as exenatide (twice daily) and lixisenatide cause short-term GLP-1 receptor stimulation, while long-acting medications including liraglutide, exenatide once weekly, dulaglutide, semaglutide stimulate the GLP-1 receptors constantly in their recommended dosage. This function may be related to more prominent effects of longer-acting GLP-1Ras on postprandial hyperglycemia and gastric emptying compared to the shorter-acting agents.

**Keywords:** Sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus



## فعال شدن گیرنده استروژن جفت شده با پروتئین G، استرس شبکه آندوپلاسمی را در موش های دیابتی نوع ۲ یائسه با تنظیم مثبت SERCA2a مهار می کند

محمدامین غفاری<sup>۱</sup>، زینب فرهادی<sup>۱</sup>، جلیل عزیزاده قلعه نویی<sup>۱</sup>، حسین عزیزیان<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات اعصاب و غدد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

حسین عزیزیان: mohamadaminghafari04@gmail.com

### چکیده

هدف: دیابت نوع ۲ منجر به اختلال در فرآیند تا شدن پروتئین می شود که باعث انباشتگی پروتئین های تا شده یا باز شده در شبکه آندوپلاسمی (ER) می شود، وضعیتی که به آن استرس ER (ERS) گفته می شود. مطالعات نشان داده اند که اگر یائسگی با T2D همراه باشد، اختلالات متابولیک و قلبی را با تأثیر بر هموستاز ER افزایش می دهد که بر نقش  $\beta 1\gamma$ -استرادیول (E2) تأکید می کند. گیرنده جفت شده با پروتئین G30 (GPR30)، که واسطه اثرات سریع E2 است، اثرات قلبی مفیدی در دیابت نوع ۲ (T2D) و یائسگی دارد. شواهد فزاینده نقش GPR30 را در تنظیم متابولیسم قلبی برجسته می کند، اما مکانیسم اثر آن به خوبی شناخته نشده است. در مطالعه حاضر، ما از مدل های موش های دیابتی تخمدان برداری شده (OVA) برای ارزیابی اثر G-1 (آگونیست GPR30) روی ERS استفاده کردیم.

مواد و روش ها: حیوانات به سه گروه OVA، OVA+T2D و OVA+T2D+G-1 تقسیم شدند. پس از القای یائسگی و T2D، موش های یائسه دیابتی سه روز در هفته به مدت شش هفته تحت درمان با G1 قرار گرفتند.

یافته ها: به طور کلی، نتایج ما نشان داد که T2D منجر به تغییرات هیستوپاتولوژیک قلب، افزایش سطح پروتئین GRP78 به عنوان نشان گر ERS و کاهش سطح پروتئین SERCA2a در موش های OVA قلبی می شود و تحریک GPR30 با این تغییرات مقابله کرد. در مقابل این تغییرات توسط G-1 معکوس شد، به طوری که G-1 تغییرات هیستوپاتولوژیک قلبی را بهبود بخشید، سطح پروتئین GRP78 را کاهش داد، و سطح پروتئین SERCA2a را در موش های OVA قلبی افزایش داد.

نتیجه گیری: در رابطه با تغییرات، نتیجه می گیریم که G-1 به عنوان آگونیست GPR30 یک داروی کاندید اولیه برای ترجمه بالقوه به کاربردهای بالینی است. پیشنهاد می شود در مطالعات آتی اولاً نقش سایر گیرنده های استروژن در عملکرد محافظتی قلبی عروقی این استروئید جنسی در حیوانات دیابتی یائسه بررسی شود و ثانیاً مسیر سیگنال دهی داخل سلولی گیرنده غشایی در دیابت نیز بررسی شود.

واژه های کلیدی: دیابت نوع ۲، GPR30، یائسگی، استرس شبکه آندوپلاسمی



# Activation of G protein-coupled estrogen receptor inhibits endoplasmic reticulum stress in postmenopausal type 2 diabetic rats by upregulating SERCA2a

Mohammad Amin Ghafari (M.Sc)<sup>1</sup>, Zeinab Farhadi (Ph.D)<sup>1</sup>, Jalil Alizadehghalenoeei (M.Sc)<sup>1</sup>, Hossein Azizian (Ph.D)<sup>1\*</sup>

*1- Neuroendocrine Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran*

Hossein Azizian: mohamadaminghafari04@gmail.com

**Introduction:** Type 2 diabetes leads to the disruption of the protein folding process which causes accumulation of misfolded or unfolded proteins in the Endoplasmic reticulum (ER), a condition referred to as ER stress (ERS). Studies have shown that if menopause is accompanied by T2D, it enhances metabolic and cardiac disorders by influencing ER homeostasis, which emphasize the role of 17 $\beta$ -estradiol (E2). The G protein-coupled receptor 30 (GPR30), which mediates the rapid effects of E2, has beneficial cardiac effects in both type 2 diabetes (T2D) and menopause. Increasing evidence highlights the role of GPR30 in the adjustment of cardiac metabolism, but its mechanism of action is not well understood. In the current study, we used ovariectomized (OVA) diabetic rats' models to evaluate the action of G-1 (GPR30 agonist) on ERS.

**Methods and Materials:** Animals were divided into three groups: OVA, OVA+T2D, and OVA+T2D+G-1. After induction of menopause and T2D, Diabetic postmenopausal rats were treated with G1 three days per week for six weeks.

**Results:** In general, our results showed that T2D leads to cardiac histopathological changes, increased GRP78 protein level as an ERS marker, and decreased SERCA2 $\alpha$  protein level in cardiac OVA rats and stimulation of GPR30 counteracted these changes. In contrast these changes were reversed by G-1, so that G-1 improved cardiac histopathological changes, decreased GRP78 protein level, and increased SERCA2 $\alpha$  protein level in cardiac OVA rats.

**Conclusion:** In relation to changes, we conclude that G-1 as a GPR30 agonist is a prototype candidate drug for potential translation into clinical applications. It is suggested that in future studies, firstly the role of other estrogen receptors in the cardiovascular protective action of this sex steroid in postmenopausal diabetic animals should be investigated, and secondly, the intracellular signaling pathway of the membrane receptor in diabetes should also be investigated.

**Keywords:** Type 2 diabetes, GPR30, Menopause, Endoplasmic reticulum stress





## اثر درمانی ترکیب گلی بن کلامید و سرتالین بر سطح سرمی لیپیدها و گلوکز در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دیابتی نوع ۲

ریحانه قاسمی طرئی<sup>۲</sup> (دکتری)، مرضیه فکور<sup>۱</sup> (کارشناسی ارشد)، محسن خلیلی<sup>۱\*</sup> (دکتری)

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

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

محسن خلیلی: najafabady@yahoo.com

### چکیده

هدف: اثرات کاهش‌دهنده سرتالین بر قند خون در بسیاری از مطالعات مشاهده شده است. امروزه گلی بن کلامید به طور گسترده در درمان دیابت استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر درمانی ترکیب سرتالین و گلی بن کلامید بر گلوکز و لیپیدهای سرم در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دیابتی نوع ۲ بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۳۲ موش بزرگ آزمایشگاهی نر به چهار گروه دیابتی، دیابتی تحت درمان با گلی بن کلامید، سرتالین، ترکیب گلی بن کلامید و سرتالین تقسیم شدند. دوز داروی گلی بن کلامید ۰/۲۵۸ میلی گرم بر کیلوگرم و سرتالین ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم و دوز درمانی ترکیبی ۵۰ درصد دوزهای قبلی بود. دیابت با یک دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین القاء شد. درمان تا روز ۱۶ پس از القای دیابت ادامه یافت. سطح گلوکز سرم در روزهای ۴، ۹ و ۱۶ اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: مطالعه حاضر نشان داد که ترکیب گلی بن کلامید و سرتالین با ۵۰ درصد دوز درمانی باعث کاهش معنی دار گلوکز سرم در روزهای ۹ و ۱۶ شد. سرتالین به تنهایی باعث کاهش معنی دار گلوکز سرم در مقایسه با گروه شاهد در روز ۱۶ شد ( $P < 0.05$ ). افزایش قابل توجهی در نسبت HDL و HDL به LDL در دو گروه مشاهده شد ( $P < 0.05$ )، اما این تغییرات در گروه گلی بن کلامید به تنهایی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: درمان ترکیبی گلی بن کلامید و سرتالین باعث بهبود کنترل گلوکز سرم و افزایش HDL شده و می‌تواند منجر به تغییرات قابل توجهی در غلظت گلوکز و لیپید سرم در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دیابتی شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، سرتالین، گلی بن کلامید، گلوکز، لیپید



# The therapeutic effect of the combination of glibenclamide and sertraline on serum lipids and glucose levels in type 2 diabetic rats

Reihane Ghasemi Tarei<sup>2</sup> (Ph.D), Marzieh Fakour<sup>1</sup> (M.Sc), Mohsen Khalili<sup>1\*</sup> (Ph.D)

1- Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

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

Mohsen Khalili: najafabady@yahoo.com

**Introduction:** Sertraline-lowering effects on blood sugar have been observed in many studies. Nowadays, glibenclamide is widely used in the treatment of diabetes. The aim of this study was to evaluate the therapeutic effect of the combination of sertraline and glibenclamide on serum glucose and lipids in type 2 diabetic rats.

**Methods and Materials:** In this study, 32 male rats were divided into four groups: diabetic, diabetic treated with glibenclamide, sertraline, combination of glibenclamide and sertraline. The drug dose of glibenclamide was 0.258 mg/kg and sertraline 30 mg/kg and the combined therapeutic dose was 50% of the previous doses. Diabetes was induced by a single dose of 60 mg/kg streptozotocin. Treatment was continued until day 16 after diabetes induction. Serum glucose levels were measured on days 4, 9 and 16.

**Results:** The present study showed that combination of glibenclamide and sertraline with 50% of treatment dose significantly decreased serum glucose on days 9 and 16. Sertraline alone significantly decreased serum glucose compared to the control group on day 16 ( $P<0.05$ ). A significant increase in HDL and HDL to LDL ratio was observed in the two groups ( $P<0.05$ ), but these changes were not observed in the glibenclamide group alone.

**Conclusion:** Combined treatment with glibenclamide and sertraline improved control of serum glucose and increased HDL and could lead to significant changes in serum glucose and lipid concentrations in diabetic rats.

**Keywords:** Type 2 diabetes, Sertraline, Glibenclamide, Glucose, Lipid



## طبقه‌بندی جدید گرد و غبار و علائم تشخیصی وقوع برای انطباق بیشتر با مطالعات در مدل‌های حیوانی

حیدر ملکی<sup>۱</sup>، علیرضا سرکاکا<sup>۲</sup>، غلامرضا گودرزی<sup>۱\*</sup>

۱- گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران

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

ghgoodarzi@ajums.ac.ir : غلامرضا گودرزی

### چکیده

هدف: تمام پارامترهای ارزیابی‌کننده کلاس‌های مختلف طوفان‌های گرد و غبار در این طبقه‌بندی بر اساس میانگین ۳ ساعته و شامل PM<sub>10</sub>، جهت و سرعت باد، فشار هوا، رطوبت نسبی، دید افقی، دمای هوا و نقطه شبنم هستند. این طبقه‌بندی هوای آزاد جامعیت بیشتری نسبت به سایر طبقه‌بندی‌ها دارد، چرا که کلاس هوای پاک برای اولین بار در این طبقه‌بندی ذکر گردیده است. همچنین بازه زمانی تدوین این طبقه‌بندی از سایر طبقه‌بندی‌ها بیشتر و برابر ۹ سال (۱۰۸ ماه) است. طبق این طبقه‌بندی رخداد گرد و غبار زمانی رخ می‌دهد که غلظت ۳ ساعته PM<sub>10</sub> از ۲۷۳  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  بیشتر شده باشد. از ویژگی‌های بارز هر کلاس این طبقه‌بندی هوای آزاد براساس غلظت ۳ ساعته PM<sub>10</sub> این است که روزهای پاک یعنی آسمان کاملاً آبی‌رنگ از نمای شرقی تا نمای غربی؛ روزهای عادی یعنی آسمان با رنگ خاکستری روشن؛ طوفان گرد و غبار سبک باعث تأخیر ۲ ساعته در زمان شروع به کار اداره‌ها (۹:۳۰ صبح به جای ۷:۳۰ صبح) بوده است. طوفان گرد و غبار اغلب باعث کاهش محسوس دمای هوا و تعطیلی اداره‌ها و مراکز آموزشی بوده است. طوفان گرد و غبار قوی نیز علاوه بر تعطیلی اداره‌ها و مراکز آموزشی باعث تأخیر یا کنسل شدن پروازهای هوایی بوده است. نوسانات PM<sub>10</sub>، از جمله غلظت و شیب با زمان، در طول روزهای بدون گرد و غبار در مقایسه با تغییرات PM<sub>10</sub> در طول دومین روز قبل از وقوع رویداد گرد و غبار، اندک است. درحالی‌که غلظت PM<sub>10</sub> در روز قبل از وقوع رویداد گرد و غبار از ۱۹۰ میکروگرم بر متر مکعب در ساعت ۱۸:۰۰ به ۴۵۷ میکروگرم بر متر مکعب در ساعت ۲۱:۰۰ افزایش یافت. دانستن این مسئله در انتخاب غلظت‌های اولیه مواجهه و افزایش تدریجی آن در مطالعات سم‌شناسی، فیزیولوژی و فارماکولوژی حائز اهمیت است.

واژه‌های کلیدی: طبقه‌بندی طوفان‌های گرد و غبار، روزهای عادی، غلظت PM<sub>10</sub>، هوای محیط



# A new classification of dust and diagnostic signs of occurrence for greater adaptation to studies in animal models

Heydar Maleki<sup>1</sup>, Alireza Sarkaki<sup>2</sup>, Gholamreza Goudarzi<sup>\*1</sup>

1- Department of Environmental Health Engineering, Faculty of Health, Ahvaz University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

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

Gholamreza Goudarzi: ghgoudarzi@ajums.ac.ir

**Introduction:** All parameters evaluating different classes of dust storms in this classification are based on a 3-hour average and include PM10, wind direction and speed, air pressure, relative humidity, horizontal visibility, air temperature, and dew point. This ambient air classification is more comprehensive than other classifications, due to mentioning clean air class for the first time. Also, the time period for compiling this classification is more than other classifications and equal to 9 years (108 months). According to this classification, a dust event occurs when the 3-hour concentration of PM10 exceeds 273  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . One of the distinctive features of each class of ambient air classification based on the 3-hour concentration of PM10 is that clear days mean completely blue skies from the east to the west; Normal days mean the sky is light gray; A light dust storm has caused a 2-hour delay in the start time of offices (9:30 AM instead of 07:30 AM); Dust storms have led to a noticeable drop in air temperature and closure of offices and educational centers; In addition to the closure of offices and educational centers, the strong dust storm has also resulted in the delay or cancellation of air flights. Fluctuations of PM10, including concentration profile, during dust-free days are not compared to the PM-10 changes during the second day before starting a dust event. While the PM10 concentration increased from 190  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  at 18:00 to 457  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  at 21:00 the day before the dust event. Knowing this issue is important in choosing the initial exposure concentration and its gradual increase in toxicology, physiology, and pharmacology studies.

**Keywords:** Dust storms classification, normal days, PM10 concentration, ambient air



## تأثیر محیط کشت سلول‌های بنیادی ماتریکس بند ناف انسان در مدل تجربی بیماری مولتیپل اسکلروزیس ایجادشده با کوپریزون در موش‌های C57BL/6

یوسف ترمه<sup>۱</sup> (M.D)، محسن مرزبان<sup>۲\*</sup> (Ph.D)

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

محسن مرزبان: yousefa\_hero1@yahoo.com

### چکیده

هدف: سلول‌های بنیادی ماتریکس بند ناف انسانی (h-UCMSCs) اثرات محافظت‌کننده عصبی را برمی‌انگیزند. پتانسیل ضد التهابی و توانایی بازسازی آن‌ها در مدل‌های تجربی مختلف ثابت شده است. در میان راهبردهای مختلف درمانی ام‌اس، سلول‌های بنیادی یک رویکرد درمانی جدید و امیدوارکننده در ام‌اس هستند، اما در حال حاضر پیوند مستقیم سلول‌های بنیادی با مشکلات مهمی مواجه است، بنابراین استفاده از محیط‌های رویی کشت و آگزوزوم‌ها پیشنهاد می‌شود. هدف ما بررسی اثر محیط رویی h-UCMSCs یا کاندیشن مدیا در مدل موش‌های کوپریزون اسکلروزیس می‌باشد.

مواد و روش‌ها: موش‌های نر بالغ C57BL/6 (۴۰ عدد) با یک رژیم غذایی معمولی یا رژیم غذایی حاوی کوپریزون (۰/۲ درصد وزنی بر وزن) به مدت شش هفته تغذیه شدند. h-UCMSC کشت داده شد و مایع رویی جمع‌آوری شد. مایع رویی h-UCMSC به مدت دو هفته متوالی در پایان هفته چهارم تغذیه با کوپریزون به صورت داخل صفاقی تجویز شد. حیوانات (تعداد=۱۲) با ۱۰٪ پارافرمالدئید در پایان هفته ششم پرفیوژن شدند. مغزها به صورت کرومال در ضخامت ۶-۸ میکرومتر (۲/۳- تا ۱/۸ میلی‌متر از برگما) برش داده شدند. برش‌ها توسط لوکسول فست بلو-کرسیل و ایولت رنگ‌آمیزی شدند و تصاویر با میکروسکوپ گرفته شد. برای اندازه‌گیری بیان ژن پروتئین پایه میلین از یک ریل تایم PCR کمی استفاده شد. هم‌چنین از رنگ‌آمیزی تانل در جسم پینه‌ای برای شمارش سلول‌های آپوپتوز استفاده شد.

یافته‌ها: از نظر بافت‌شناسی، کوپریزون سبب القای دمیالیناسیون در جسم پینه‌ای شد. ناحیه دمیالینه‌شده در جسم پینه‌ای گروهی که تحت تجویز محیط رویی کشت سلول‌های بنیادی ماتریکس بندناف قرار گرفته بودند، کاهش یافت. نتیجه‌گیری: داده‌های ما نشان‌دهنده قدرت میلین‌سازی مجدد چندگانه‌ی محیط رویی کشت سلول‌های بنیادی ماتریکس بندناف در مدل تجربی بیماری ام‌اس ایجاد شده با کوپریزون در موش‌ها می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: محیط رویی کشت، سلول‌های بنیادی ماتریکس بند ناف، میلین‌سازی، کوپریزون



# Effect of Human Umbilical Cord Matrix Stem Cell Conditioned Media in Cuprizone Mice Model of Multiple Sclerosis

Yousef Terme<sup>1</sup> (M.D), Mohsen Marzban<sup>2\*</sup> (Ph.D)

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

2- Department of Anatomy, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran

Mohsen Marzban: yousefa\_hero1@yahoo.com

**Introduction:** Human Umbilical Cord Matrix Stem Cells (h-UCMSCs) elicit neuroprotective effects. Their anti-inflammation potential and regenerative ability have been proven in different experimental models. Among different treatment strategies for MS, stem cells are a new and promising therapeutic approach in MS but currently, the direct transplantation of stem cells faces important problems, so the use of conditioned medium and exosomes is suggested. We aimed to investigate the effect of h-UCMSCs supernatant or conditioned media in the cuprizone mice model of multiple sclerosis.

**Methods and Materials:** Adult male C57BL/6 mice (n=40) were fed a regular diet or a diet containing cuprizone (0.2% w/w) for six weeks. h-UCMSC was cultured and supernatant was collected. h-UCMSC supernatant was administered intraperitoneally for two consecutive weeks at the end of fourth week of cuprizone feeding. Animals (n=12) were perfused with 10% paraformaldehyde at the end of sixth week. The brains were sectioned coronally in 6-8- $\mu$ m thickness (-2.3 to 1.8 mm from bregma). Sections were stained by luxol fast blue-cresyl violet, and images were captured via a microscope. A quantitative real-time PCR was used to measure the myelin basic protein gene expression. Also, we used tunnel staining in corpus callosum to count apoptotic cells.

**Results:** Histologically, cuprizone induced demyelination in the corpus callosum. Demyelinated area and apoptosis were diminished in the corpus callosum of the h-UCMSCs supernatant-administered group.

**Conclusion:** Our data indicated a remyelination potency of multiple i.p. h-UCMSCs supernatant in the cuprizone model of multiple sclerosis in mice. And using condition medium could be considered in MS treatment.

**Keywords:** Conditioned media, Umbilical Cord Matrix stem cell, Myelination, Cuprizone



## مطالعه بین رشته‌ای لرزش معنوی و زیبایی شناختی (Aesthetic Chills)؛ واکنشی جسمانی به نشانه‌های الهی

محمد جواد دانیالی<sup>۱\*</sup>

۱- دکتری تخصصی، مدرس معارف اسلامی گرایش مبانی نظری اسلام، هیئت علمی گروه معارف اسلامی دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

محمد جواد دانیالی: mjdaniali@semnan.ac.ir

### چکیده

هدف: «لرزش پوست» یا «مورمور شدن گسترش یابنده در سطح بدن» یا «سیخ شدن مو بر بدن» واکنش‌هایی کمابیش شایع در مواجهه با پدیده‌های با عظمت، زیبا، شگفت‌انگیز و به شدت تأثیرگذار است. هر چند علت این پدیده‌ها ناشناخته است، اما جلوه خوبی از ارتباط و تأثیر سنگین و فراگیر معنا بر ماده و درون بر بیرون است. تنوع پدیده‌هایی که به وجود آورنده این واکنش‌ها هستند، و نیز ارتباط آن‌ها با حالات معنوی و درونی انسان، شناسایی علت فیزیولوژیک آن را دشوار می‌کند اما در این مقاله به وجه مشترک عوامل و شرایط به وجود آورنده این حالت روان‌تنی با روش بررسی و تحلیل پژوهش‌های میان رشته‌ای موجود پرداخته‌ایم و براساس این وجه مشترک، علت و انواع این واکنش را بررسی کرده‌ایم. به دلیل این که این پدیده، راهی برای کشف روزهایی از ارتباط عمیق میان ماده و معنا می‌گشاید، می‌تواند بسیار قابل توجه پژوهش‌های میان رشته‌ای قرار گیرد. ضمن این که در اسلام این حالت به عنوان یکی از نتایج ایمان و هدایت معرفی شده است. در پژوهش‌های آتی می‌توان بر آثار آرامش‌بخشی و سلامت‌بخشی این واکنش با مطالعات تطبیقی تجربی و دین‌شناختی در اسلام و حتی مسیحیت و هندویسم تمرکز کرد.

واژه‌های کلیدی: لرزش پوست، سیخ شدن مو بر بدن، رابطه واکنش‌های جسمانی با معنویت، ماده و معنا



## Title: Interdisciplinary study of spiritual and aesthetic chills (Aesthetic Chills); A physical reaction to divine signs

Mohamad Javad Daniali (Ph.D)<sup>\*1</sup>

1- Ph.D, Lecturer of Islamic Studies, Theoretical Foundations of Islam, Faculty of Islamic Studies, Semnan University, Semnan, Iran

Mohamad Javad Daniali: mjdaniali@semnan.ac.ir

**Introduction:** "Chills of the skin" or "humming spreading on the surface of the body" or "spiking of hair on the body" are more or less common reactions when faced with great, beautiful, amazing and extremely impressive phenomena. Although the cause of these phenomena is unknown, it is a good result of communication and the heavy and pervasive impact of meaning on matter and the inside on the outside. The variety of phenomena that cause these reactions, as well as their relationship with the spiritual and inner states of man, makes it difficult to identify its physiological cause, but in this article, we have discussed the common factors and conditions that cause this psychosomatic state with the method of reviewing and analyzing existing interdisciplinary researches, and based on this common cause, we have examined the causes and types of this reaction. Due to the fact that this phenomenon opens a way to discover openings of a deep connection between matter and meaning, it can be very significant for interdisciplinary research, while in Islam this state is introduced as one of the results of faith and guidance. In the future researches, we can focus on the calming and health-giving effects of this reaction with experimental and theological comparative studies in Islam and even Christianity and Hinduism.

**Keywords:** rembling of the skin, spiking hair on the body, relationship between physical reactions and spirituality, matter and meaning





## نقد نظریه این همانی نوعی ذهن و مغز؛ (با تأکید بر مهم‌ترین نقدها در فلسفه ذهن و فلسفه اسلامی)

روح الله صدراللهی\*

۱- دکتری تخصصی، مدرس معارف اسلامی گرایش مبانی نظری اسلام، هیئت علمی گروه معارف اسلامی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

روح الله صدراللهی: sadrollahi@semums.ac.ir

### چکیده

هدف: مسئله ذهن و بدن، از پیشاسقراطیان تا دوره فیلسوفان ذهن مسئله‌ای حائز اهمیت و چالش‌برانگیز بوده است. آیا حقیقت انسان را همین امور فیزیکی کمیت‌پذیر، مکان‌مند و زمان‌مند تشکیل می‌دهد یا حقیقتی فراتر از این ویژگی‌های فیزیکی دارد؟ انسان در درون خود ویژگی‌هایی هم‌چون حیات، اراده، شادی، ترس، آگاهی، مسئولیت، عشق و... دریافت می‌کند که فیلسوفان ذهن، از آن تعبیر به «ویژگی‌های ذهنی» می‌کنند که متفاوت با ویژگی‌های امور فیزیکی مغزی است. «این همانی نوعی» قائل است که نوع حالت ذهنی ما با نوع معینی از حالت فیزیکی این همان است. به عبارتی می‌توان گفت: تمام امور ذهنی، در این دیدگاه، به امور فیزیکی تحویل می‌شود. در این مقاله با روشی توصیفی ابتدا به توصیف نظریه و مهم‌ترین دلیل طرفداران آن پرداخته می‌شود. در ادامه با روشی تحلیلی به ارزیابی و نقد این دیدگاه از زاویه فلسفه ذهن معاصر و نیز بررسی تطبیقی و استنباط ادله‌ای که در نقد این دیدگاه در فلسفه اسلامی قابل طرح است، پرداخته می‌شود. در راستای این پژوهش، نقدهایی که ناظر به تفاوت‌های ساختاری ذهن و مغز است، تحلیل می‌شود. یعنی با استفاده از اصل عدم این همانی منطقی و با کمک دلایل فیلسوفان مسلمان در بیان تفاوت ساختاری ویژگی‌های ذهن و مغز، نظریه‌ی این همانی نوعی بررسی و نقد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: ذهن، مغز، این همانی نوعی، فلسفه ذهن، فلسفه اسلامی



# A critique of the type-type identity theory (with emphasis on the main criticisms in philosophy of mind and Islamic philosophy)

Rouhollah Sadrollahi (Ph.D)<sup>\*1</sup>

*1- Faculty member of Islamic Teachings Department, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran*

Rouhollah Sadrollahi: sadrollahi@semums.ac.ir

**Introduction:** The mind-body problem has been an important and challenging issue from pre-Socratic philosophers to the period of the philosophers of mind. Does the truth of human beings consist of these quantifiable, locatable, and temporal physical properties, or does it have a reality beyond these physical characteristics? Within ourselves, humans receive qualities such as: life, will, happiness, fear, consciousness, responsibility, love, etc. that philosophers of mind interpret as "mental qualities" which are different from the physical properties of the brain. The type-type identity theory argues that the type of mental state we have is of a specific type of physical state. In other words, all mental affairs, in this perspective, are reduced to physical affairs. In this article, using a descriptive method, the theory and reasons of its supporters are first discussed. Then, through an analytical method, we critique this perspective from the standpoint of contemporary philosophy of mind and Islamic philosophy. In this research, the criticisms that refer to the structural differences of mind and brain are discussed. That is, by using the principle of the logical non-identity and by employing the arguments of Muslim philosophers, in explaining the structural differences between the effects of the mind and the brain, the type identity theory is criticized.

**Keywords:** mind, brain, type identity theory, philosophy of mind, Islamic philosophy



## اختلال در سیگنال دهی اورکسینرژیک در پاسخ به استرس

محمود اله دادی سلمانی<sup>\*</sup>

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

محمود اله دادی سلمانی: elahdadi@du.ac.ir

### چکیده

هدف: استرس پدیده‌ای فراگیر است که افراد در طول زندگی خود تحت تأثیر قرار می‌گیرند. سیستم اورکسینرژیک که شامل نوروپپتیدهای اورکسین-A و اورکسین-B و گیرنده‌های آنها است، در فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلفی مانند بیداری، تغذیه و پاسخ به استرس نقش دارد. اختلال در سیگنال‌دهی اورکسینرژیک در برخی اختلالات نوروسایکولوژیک از جمله اضطراب، افسردگی و بی‌خوابی نقش دارد. در این بحث، تمرکز بر ناهنجاری در سیگنال‌دهی اورکسینرژیک ناشی از استرس و پیامدهای آن برای اختلالات مرتبط با استرس می‌باشد. لذا تأثیرات استرس حاد و مزمن بر سیستم اورکسینرژیک، از جمله تغییرات در فعالیت نورون‌های اورکسینرژیک و بیان گیرنده‌ها بررسی می‌شود. همچنین مکانیسم‌های مسئول ایجاد اختلال در سیگنال‌دهی اورکسینرژیک در پاسخ به استرس، از جمله تنظیم از طریق گلوکوکورتیکوئیدها و تغییرات در بیان مولکول‌های سیگنال‌دهی پایین‌دست بررسی می‌شوند. در نهایت، پیامدهای درمانی با هدف‌گذاری سیستم اورکسینرژیک برای اختلالات مرتبط با استرس مورد بحث قرار می‌گیرند. در کل، این بحث بر اهمیت سیستم اورکسینرژیک در پاسخ به استرس تأکید می‌کند و مکانیسم‌های مسئول اختلال در سیگنال‌دهی اورکسینرژیک در پاسخ به استرس را بررسی می‌کند.

واژه‌های کلیدی: استرس، اورکسین، اختلالات نوروسایکولوژیک



# Stress-Induced Dysregulation of Orexinergic Signaling

Mahmoud Elah Dadi Salmani\*<sup>1</sup>

*1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*

Mahmoud Elah Dadi Salmani: elahdadi@du.ac.ir

**Introduction:** Stress is a ubiquitous phenomenon that affects individuals across various life stages. The orexinergic system, which is comprised of the neuropeptides orexin-A and orexin-B and their receptors, is involved in various physiological processes, including arousal, feeding, and stress response. Dysregulation of orexinergic signaling has been implicated in several neuropsychiatric disorders, including anxiety, depression, and insomnia. In this review, we focus on the stress-induced dysregulation of orexinergic signaling and its implications for stress-related disorders. We discuss the effects of acute and chronic stress on the orexinergic system, including alterations in orexinergic neuron activity and receptor expression. We also explore the potential mechanisms underlying the dysregulation of orexinergic signaling in response to stress, including glucocorticoid-mediated modulation of orexinergic neurons and alterations in the expression of downstream signaling molecules. Finally, we discuss the potential therapeutic implications of targeting the orexinergic system for stress-related disorders. Overall, this review highlights the importance of the orexinergic system in stress response and provides insights into the potential mechanisms underlying stress-induced dysregulation of orexinergic signaling.

**Keywords:** Stress, Orexin, Neuropsychiatric Disorders



## درمان دیجیتال در پزشکی اعتیاد: رویکردی امیدوارکننده برای نتایج درمان پیشرفته

مجتبی رجب پور<sup>۱\*</sup>

۱ - مرکز تحقیقات فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

مجتبی رجب پور: mj\_rajabpour@yahoo.com

### چکیده

هدف: با ظهور روش‌های درمانی دیجیتال به‌عنوان رویکردی امیدوارکننده برای تقویت روش‌های درمانی سنتی، حوزه طب اعتیاد در سال‌های اخیر شاهد پیشرفت‌های قابل توجهی بوده است. درمان‌های دیجیتالی مزایای متعددی نسبت به روش‌های درمانی مرسوم در پزشکی اعتیاد دارند. اولاً، آن‌ها راه‌حل‌های در دسترس و راحت را ارائه می‌دهند که می‌تواند به راحتی در زندگی روزمره بیماران ادغام شود. ثانیاً، درمان دیجیتال با استفاده از تحلیل داده‌ها و الگوریتم‌های یادگیری ماشین، رویکردهای درمانی شخصی را امکان‌پذیر می‌کند. علاوه بر این، درمان‌های دیجیتال فرصت‌هایی را برای نظارت مستمر و بازخورد بلادرنگ ارائه می‌دهند و به ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی این امکان را می‌دهد تا پیشرفت بیماران را از راه دور ردیابی کنند و در صورت لزوم به سرعت مداخله کنند. چندین نوع درمان دیجیتالی در طب اعتیاد نویدبخش بوده است. درمان شناختی-رفتاری (CBT) که از طریق برنامه‌های کاربردی گوشی‌های هوشمند ارائه می‌شود، با هدف قرار دادن افکار و رفتارهای ناسازگار مرتبط با اعتیاد، اثربخشی خود را نشان داده است. مداخلات مبتنی بر واقعیت مجازی نیز به‌عنوان ابزاری جدید برای مواجهه درمانی و پیش‌گیری از عود با شبیه‌سازی سناریوهای دنیای واقعی که باعث ایجاد هوس یا موقعیت‌های پرخطر می‌شوند، پدیدار شده‌اند. علاوه بر این، انجمن‌های پشتیبانی آنلاین و شبکه‌های هم‌تا به هم‌تا که توسط پلتفرم‌های دیجیتال ایجاد شده‌اند، در ترویج حمایت اجتماعی و کاهش احساس انزوا در میان افرادی که با اعتیاد دست و پنجه نرم می‌کنند، ارزشمند بوده‌اند. علی‌رغم مزایای بالقوه، چالش‌های بسیاری باید مورد توجه قرار گیرد و چارچوب‌های نظارتی برای اطمینان از ایمنی، اثربخشی، حریم خصوصی و امنیت این مداخلات ایجاد شود. در نتیجه، درمان‌های دیجیتال با ارائه مداخلات در دسترس، شخصی و مبتنی بر شواهد، نویدبخش انقلابی در طب اعتیاد هستند. با استفاده از قدرت فناوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها، این مداخلات پتانسیل ارتقای نتایج درمان و بهبود رفاه کلی بیماران را دارند. با این حال، تحقیقات بیش‌تری برای تعیین اثربخشی بلندمدت آن‌ها و رسیدگی به چالش‌های مرتبط با اجرای آن‌ها مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: روش‌های درمانی دیجیتال، طب اعتیاد، درمان شناختی-رفتاری



# Digital Therapeutics in Addiction Medicine: A Promising Approach for Enhanced Treatment Outcomes

Mojtaba Rajabpour\*<sup>1</sup>

1- Physiology Research Center, Department of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Mojtaba Rajabpour: mj\_rajabpour@yahoo.com

**Introduction:** The field of addiction medicine has witnessed significant advancements in recent years, with the emergence of digital therapeutics as a promising approach to augment traditional treatment methods. Digital therapeutics offer several advantages over conventional treatment modalities in addiction medicine. Firstly, they provide accessible and convenient solutions that can be easily integrated into patients' daily lives. Secondly, digital therapeutics enable personalized treatment approaches by leveraging data analytics and machine learning algorithms. Additionally, digital therapeutics offer opportunities for continuous monitoring and real-time feedback, enabling healthcare providers to track patients' progress remotely and intervene promptly when necessary. Several types of digital therapeutics have shown promise in addiction medicine. Cognitive-behavioral therapy (CBT) delivered through smartphone applications has demonstrated effectiveness by targeting maladaptive thoughts and behaviors associated with addiction. Virtual reality-based interventions have also emerged as a novel tool for exposure therapy and relapse prevention by simulating real-world scenarios that trigger cravings or high-risk situations. Furthermore, online support communities and peer-to-peer networks fostered by digital platforms have proven valuable in promoting social support and reducing feelings of isolation among individuals struggling with addiction. Despite the potential benefits offered by digital therapeutics in addiction medicine, several challenges need to be addressed for successful implementation. Regulatory frameworks must be established to ensure the safety, efficacy, privacy, and security of these interventions. In conclusion, digital therapeutics hold great promise in revolutionizing addiction medicine by providing accessible, personalized, and evidence-based interventions. By leveraging the power of technology and data analytics, these interventions have the potential to enhance treatment outcomes and improve patients' overall well-being. However, further research is needed to establish their long-term effectiveness and address the challenges associated with their implementation.

**Keywords:** Digital therapeutics, Addiction medicine, Cognitive-behavioral therapy (CBT)



## بررسی اثرات نوروفیزیولوژی و کلینیکال تحریکات الکتریکی سطحی و عمقی مغز

فاطمه احسانی (دانشیار)<sup>۱\*</sup>، مونا رضانی (کارشناسی ارشد)<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات توانبخشی عصبی عضلانی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

فاطمه احسانی: fatemehehsani59@yahoo.com

### چکیده

هدف: روش‌های تحریک مغز به دلیل تأثیرات بالقوه بر شبکه مغزی مورد استفاده قرار می‌گیرند. مطالعات نشان می‌دهد که مکانیسم‌های زیربنایی tDCS وابسته به کانال‌های یونی هستند که به شکل اختصاصی بر نورون‌ها تأثیر می‌گذارند و مدولاسیون‌های مهارتی و تحریکی ایجاد می‌کنند. به دنبال چنین اثراتی القای اثرات LTD و LTP را به دنبال نوروپلاستیسته منجر می‌گردند. همچنین تحریکات الکتریکی مغز میزان فعالیت نورونی را در قطب آند افزایش و در قطب کاتد کاهش می‌دهد. افزایش فعالیت خود به خودی ممکن است به مدولاسیون حرکات غیر آموزشی کمک کند، در حالی که تسهیل ارتباط جدید ممکن است به دلیل تأثیر tDCS بر یادگیری در حرکات متوالی، تقویت حافظه الگوهای فعالیت جدید و تثبیت مهارت‌ها را منجر گردد. tDCS جریان ثابت یا متناوب کوچکی را بر نواحی مختلف مغز اعمال می‌کند (معمولاً ۱-۲ میلی‌آمپر برای مدت زمان مشخص). به دنبال اعمال این جریان، حداقل ۱ میلی‌ولت به غشای نورون‌های قشر مغز رسیده و همین میزان جریان منجر به افزایش یا کاهش تخلیه الکتریکی غشاء نورونی می‌شود. همچنین امروزه از تحریکات عمقی مغز (DBS) با فرکانس بالا در ساختارهای عمقی مغز (گلوبوس پالیدوس، هسته ساب‌تالاموس و تالاموس) برای درمان اختلالات عصبی و روانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این جریان سبب مختل کردن اطلاعات غیرطبیعی در مسیر cortico-basal ganglia و بهبود علائم اختلالات حرکتی، مثلاً در بیماری پارکینسون، دیستونی و لرزش می‌شود. با این حال، مکانیسم زیربنایی اثرات DBS به خوبی شناخته نشده است. پارامترهای تحریک بهینه برای درمان اختلالات حرکتی بسته به محل مورد نظر متفاوت می‌باشد. یکی دیگر از تحریکات مغزی از نوع تحریکات مغناطیسی مغز می‌باشد. شدت جریان القاء شده توسط TMS بسیار بیش‌تر از بقیه تحریکات است و برای فعال کردن آکسون‌ها و شروع مستقیم پتانسیل عمل در مدارهای مغز طراحی شده است. این نوع جریان یک فعالیت عصبی بسیار هماهنگ را ایجاد می‌کند و به دنبال آن یک دوره طولانی مهار داخل قشری با واسطه GABA به وجود می‌آید. بنابراین TMS فعالیت اضافی را برمی‌انگیزد، در حالی که tACS فعالیت در حال انجام را همگام کرده و tDCS نیز فعالیت کلی در حال انجام را تعدیل می‌کند.

واژه‌های کلیدی: تحریکات عمقی مغز، مهار داخل قشری، نوروپلاستیسته



# Clinical and neurophysiological effects of trans-cranial and deep brain electrical stimulation

Fatemeh Ehsani (Associate professor)<sup>1\*</sup>, Mona Ramezani (M.Sc)<sup>1</sup>

1- Neuromuscular Rehabilitation Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Fatemeh Ehsani: fatemehehsani59@yahoo.com

**Introduction:** Brain stimulation techniques are used in experimental and clinical fields for their potential effects on brain network dynamics and behavior. Studies suggest that the mechanisms underlying tDCS are ion-channel dependent, selectively affecting neurons, generating inhibitory, excitatory modulations and inducing LTD and LTP effects. Firing rates are increased by anodal polarization and decreased by cathodal polarization. The increased spontaneous and evoked firing rates may account for the modulation of non-learning tasks. While facilitation of new association may account for the effect of tDCS on learning in sequence tasks and strengthen memories of new firing patterns and consolidation of skills with using tDCS. tDCS applies small constant or alternating currents (usually 1–2 mA for several minutes). This is thought to polarize the membranes of cortical neurons by a small amount (<1 mV) and leads to increase or decrease the ongoing discharge rate. DBS applying high-frequency electrical stimulation to deep brain structures, has now provided an effective therapeutic option for the treatment of various neurological and psychiatric disorders. DBS targeting the internal segment of the globus pallidus, subthalamic nucleus, and thalamus is used to disrupt abnormal information through the cortico-basal ganglia loop and treat symptoms of movement disorders, such as Parkinson's disease, dystonia, and tremor (disruption hypothesis). However, the mechanism underlying the beneficial effects of DBS remains poorly understood. Optimal stimulation parameters for movement disorders may vary depending on the target site. The current intensity induced by TMS is much greater and is designed to activate axons and directly initiate action potentials in brain circuits. It produces a highly synchronized burst of neural activity followed by a long period of GABA-mediated intracortical inhibition. Thus, TMS evokes additional activity whereas tACS can synchronize ongoing activity and tDCS modulates overall ongoing activity.

**Keywords:** Deep Brain Stimulation, Intracortical inhibition, Neuroplasticity





## اهمیت تست‌های فارماکوژنتیک و میزان انجام آن‌ها هنگام تجویز داروها در ایران

شکوفه نیک فر<sup>۱\*</sup>

۱- استاد فارماکولوژی و مدیریت داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

شکوفه نیک فر: nikfar\_sh@tums.ac.ir

### چکیده

هدف: پزشکی فردی (precision medicine) که به معنای انتخاب مداخلات درمانی با در نظر گرفتن ویژگی‌های ژنتیکی، محیط و سبک زندگی بیماران، یکی از پارادایم‌های جدید علم پزشکی است. فارماکوژنتیک سنگ بنای پزشکی فردی است که به کمک آن با استفاده از ارزیابی ژنتیک بیماران می‌توان مؤثرترین و کم‌عارضه‌ترین دارودرمانی را اتخاذ نمود. رویکرد مهم دیگر در حوزه پزشکی فردی، درمان هدفمند (targeted therapy) است که عمدتاً در انکولوژی کاربرد دارد. در درمان هدفمند، پاسخ به داروهای مختلف از طریق بررسی وجود شاخص‌های بیولوژیکی (biomarkers) ارزیابی شده و بر اساس آن درمان مناسب انتخاب و تجویز می‌گردد. در دهه‌های اخیر، رویکرد پزشکی فردی، فراتر از دانش آزمایشگاهی، در فهرست خدمات و خط‌مشی‌های بهداشتی قرار گرفته است و استفاده از این رویکرد با توجه به پیشرفت‌های فناوری که منجر به تجزیه و تحلیل بهتر و دستیابی به داده‌های ژنتیکی قابل اعتمادتر می‌شود، افزایش یافته است. انجام آزمایشات فارماکوژنتیک در تجویز رژیم درمانی در افزایش اثربخشی درمان و همچنین پیش‌گیری از بروز عوارض جانبی دارو مفید خواهد بود. در حال حاضر توصیه‌هایی جهت لزوم انجام آزمایشات ژنتیک در مورد برخی از داروهای تأیید شده طبق دستورالعمل‌های فارماکوژنتیک وجود دارد. برخی از این داروها در فهرست دارویی ایران (فهرست رسمی داروهای ایران) وجود دارند. با این وجود، استفاده از تست‌های فارماکوژنتیک در ایران محدود بوده و عمدتاً تجویز درمان‌های هدفمند با ارزیابی بیومارکرها مورد توجه قرار گرفته است. با در نظر داشتن اتلاف منابع در سیستم‌های مراقبت سلامت ناشی از اثربخشی کمتر درمان و یا عوارض جانبی دارویی، به‌کارگیری آزمایشات فارماکوژنتیک می‌تواند منجر به مدیریت بهینه منابع شود. بنابراین، انجام مطالعات بیشتر در زمینه ارزیابی مقرون به‌صرفه بودن استفاده از آزمایش‌های فارماکوژنتیک در ایران، باعث تصمیم‌گیری بهتر در مورد کاربرد روتین رویکرد پزشکی فردی در عمل به‌ویژه در تعیین عوارض جانبی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: پزشکی فردی، درمان هدفمند، تست‌های فارماکوژنتیک



# The importance of pharmacogenetic tests and the extent of their use in Iran

Shekoufeh Nikfar (Pharm.D, MPH, Ph.D)<sup>1\*</sup>

1- Professor of Pharmacoeconomics and Pharmaceutical Administration, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Shekoufeh Nikfar: nikfar\_sh@tums.ac.ir

**Introduction:** Precision medicine, which means selecting therapeutic interventions considering the genetic characteristics, environment, and lifestyle of patients, is one of the new paradigms of medical science. Pharmacogenetics is a cornerstone of precision medicine by which the most effective and least toxic treatment could be adopted by assessing germline variation. The other important approach in the field of precision medicine is targeted therapies that mainly apply in oncology. In targeted therapies response to different treatments is evaluated by assessing the existence of the biomarkers, and based on that the appropriate treatment would be selected. In recent decades, the precision medicine approach has been focused and placed beyond laboratory knowledge, in the list of health services and policies, and utilizing this approach has increased due to the advances in technologies resulting in better analyzing and achieving more reliable genetic data. Applying pharmacogenetic tests in prescribing therapeutic regimen would be helpful in increasing the effectiveness of treatment as well as preventing the occurrence of medication adverse effects. Currently, there are recommendations for the necessity of conducting genetic tests about some of the approved medicines according to the pharmacogenetic guidelines. Some of these drugs are listed in Iran Drug List (official medicines list in Iran). However, using the pharmacogenetic tests is limited in Iran and administration of targeted therapies with assessing biomarkers is more noticed. Considering the waste of resources in healthcare systems caused by lower efficacy of treatment and/or medication side effects, applying pharmacogenetic tests can lead to optimal management of the resources. Therefore, conducting more studies on the issue of evaluating the cost-effectiveness of using pharmacogenetic tests in Iran causes better decision-making about the routine application of precision medicine approach in practice especially in determining the adverse effects.

**Keywords:** precision medicine, targeted therapy, pharmacogenetic tests



## کاربرد تحریک الکتریکی و مغناطیسی مغزی برای درمان اختلالات گفتار، زبان و بلع

دکتر سید ابوالفضل تهیدست<sup>۱\*</sup>

۱- دانشیار گفتاردرمانی، مرکز تحقیقات توانبخشی عصبی عضلانی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

سید ابوالفضل تهیدست: slp.tohidast@gmail.com

### چکیده

هدف: درمان‌های تحریک مغز شامل فعال کردن یا مهار مستقیم مغز با تحریکات مختلف می‌باشد. تحریک الکتریکی و تحریک مغناطیسی فراجمه‌ای مغز دو مورد از رایج‌ترین روش‌های تحریک مغزی می‌باشند که به‌وفور توسط پژوهش‌گران و درمان‌گران مورد استفاده قرار می‌گیرد. به‌دلیل غیرتهاجمی بودن، در دسترس بودن و ایمن بودن، امروزه تحریک‌های غیرتهاجمی مغز در کانون توجه قرار دارد و مطالعات مختلفی جهت بررسی و تعیین اثربخشی این روش‌های درمانی انجام شده یا در حال انجام است. استفاده از این روش‌ها برای درمان اختلالات گفتار، زبان و بلع نیز می‌تواند افق جدیدی را در حوزه آسیب‌شناسی گفتار و زبان ایجاد نماید. بنابراین مروری بر مطالعات انجام شده و نتایج آن می‌تواند اطلاعات مناسبی را برای محققین و درمان‌گران این حوزه مهیا نماید. هدف از این مطالعه نیز بررسی کاربرد تحریک الکتریکی و مغناطیسی مغزی برای درمان اختلالات گفتار، زبان و بلع می‌باشد.

نتیجه‌گیری: استفاده از تحریک الکتریکی و مغناطیسی مغزی برای درمان اختلالات گفتار، زبان و بلع حوزه‌ای بدیع و مورد توجه پژوهش‌گران می‌باشد. در حال حاضر در برخی از حوزه‌ها، مثل درمان اختلالات بلع شواهد معتبرتری برای اثر بخشی تحریک مغزی وجود دارد. در حالی‌که در حوزه‌های دیگر مثل درمان اختلالات روانی گفتار (لکنت) شواهد موجود در این زمینه ضعیف می‌باشد. بنابراین به‌نظر می‌رسد برای اظهار نظر مناسب در زمینه استفاده تحریک الکتریکی و مغناطیسی مغزی برای درمان اختلالات گفتار، زبان و بلع نیازمند انجام کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات با روش متدولوژی قوی‌تر هستیم.

واژه‌های کلیدی: تحریک الکتریکی مغز، تحریک مغناطیسی مغز، گفتار، زبان، بلع



# Application of Electrical and Magnetic Brain Stimulation for the Treatment of Speech, Language and Swallowing Disorders

Dr. Seyed Abolfazl Tohidast<sup>1\*</sup>

*1- Associate Professor of Speech Therapy, Neuromuscular Rehabilitation Research Center, Semnan, Iran*

Seyed Abolfazl Tohidast: slp.tohidast@gmail.com

**Introduction:** Brain stimulation treatments involve directly activating or inhibiting the brain with various stimulations. Electrical stimulation and transcranial magnetic stimulation of the brain are two of the most common methods of brain stimulation that are widely used by researchers and therapists. Due to its non-invasiveness, availability and safety, non-invasive brain stimulation is in the spotlight today, and various studies have been or are being conducted to investigate and determine the effectiveness of these treatment methods. Using these methods to treat speech, language and swallowing disorders can also create new horizons in the field of speech-language pathology. Therefore, a review of the studies and its results can provide appropriate information for researchers and therapists in this field. The purpose of this study is to investigate the use of electrical and magnetic brain stimulation for the treatment of speech, language and swallowing disorders.

**Conclusion:** The use of electrical and magnetic brain stimulation for the treatment of speech, language and swallowing disorders is a novel field that is of interest to researchers. Currently, in some areas, such as the treatment of swallowing disorders, there is more strong evidence for the effectiveness of brain stimulation. While in other areas such as the treatment of fluent speech disorders (stuttering), the available evidence in this field is weak. Therefore, it seems that we need to conduct clinical trials and studies with a stronger methodology in order to make a proper opinion on the use of electrical and magnetic brain stimulation for the treatment of speech, language and swallowing disorders.

**Keywords:** Electrical Brain Stimulation, Magnetic Brain Stimulation, Speech, Language, Swallowing



## اثرات نوروفیزیولوژیکی تحریک‌های فراجمجمه‌ای مغناطیسی بر نواحی مختلف مغزی همراه با کارکردهای بالینی

دکتر رسول باقری<sup>۱\*</sup>

۱- دکتری فیزیوتراپی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

رسول باقری: karbalayihossein1363@gmail.com

### چکیده

هدف: تحریک مغناطیسی مغز از روی جمجمه از سال ۱۹۸۰ به‌عنوان یک ابزار درمانی تشخیصی معرفی شد. تکنیک TMS ابتدا به‌منظور بررسی مسیرهای حرکتی مغزی مورد استفاده قرار گرفت. این روش یک شیوه بی‌خطر و غیرتهاجمی برای تحریک سلول‌های مغزی از طریق جمجمه است. پالس‌های کم‌فرکانس در حد ۱ هرتز یا کم‌تر اثرات مهارتی و پالس‌های تحریک با فرکانس‌های بیش‌تر از ۱ هرتز اثرات تحریکی برای مغز دارند. برخلاف روش درمانی ECT، TMS نیاز به بیهوشی ندارد و شوک ایجاد نمی‌نماید. به‌علاوه سازمان غذا و داروی آمریکا نیز این روش را تأیید کرده است. از جمله کاربردهای درمانی این روش می‌توان به اختلالات روان‌پزشکی هم‌چون افسردگی مزمن (MDD) و وسواس اجباری (OCD) و اختلال استرس پس از سانحه (PTSD)، اختلال پانیک، دوقطبی و اختلال اسکیزوفرنی نام برد. به‌علاوه این روش در تشخیص و درمان بیماری‌های نوروپاتی ناشی از دمی‌لیناسیون و بیماری‌های نورون حرکتی استفاده کرد. به‌علاوه در درمان بیماری‌های ناشی از ضربه و ترمای نخاع و مغز هم‌چون ضایعات نخاعی، خون‌ریزی‌های مغزی و نیز بیماری‌های نقص ایسکمیک در خون‌رسانی مغزی نیز می‌تواند کاربرد داشته باشد. به‌علاوه مکان‌یابی غیرتهاجمی برای مشخص کردن جانبی بودن گفتار حین عمل جراحی و نیز بررسی پتانسیل برانگیخته و تحریک اعصاب مغزی از جمله کاربردهای دیگر پژوهشی هستند. اخیراً از این روش در درمان دردهای مزمن خصوصاً دردهای دیابتیک و دیگر سندروم‌های درد میوفاشیال و دردهای مزمن عضلانی اسکلتی نیز به‌کار می‌رود که تحقیقاتی نیز در این زمینه صورت گرفته است. نکته حائز اهمیت در درمان با این روش نقطه دقیق محل تحریک و اثرات نوروفیزیولوژیکی متأثر از این تحریک می‌باشد که باید به‌عنوان کلینیسین از اثرات و عوارض احتمالی و کاربردهای بالینی آن آگاه باشیم. در این مقاله هدف معرفی نقاط مهم پرکاربرد در درمان با تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مغزی است. به‌طور عمده تحریک F3 برای درمان اختلال افسردگی، نقاط P3 و P4 برای درمان دردهای مزمن و نقطه TP3 برای توهم شنیداری و نقاط کورتکس حرکتی برای درمان نقائص حرکتی و فلج عضلانی ناشی از آسیب‌های CNS کاربرد دارد. لذا اثرات نوروفیزیولوژیکی این مناطق کاملاً با هم متفاوت می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: تحریک مغناطیسی مغز، نقائص حرکتی، اختلالات روان‌پزشکی



# Neurophysiological effects of transcranial magnetic stimulation on different brain areas with clinical functions

Dr. Rasul Bagheri\*<sup>1</sup>

1- PhD in Physiotherapy, Associate Professor of Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Rasul Bagheri: karbalayihosseini1363@gmail.com

**Introduction:** Brain Magnetic stimulation (TMS) through the skull was introduced as a diagnostic therapeutic tool since 1980. The TMS technique was first used to investigate brain motor pathways. This method is a safe and non-invasive way to stimulate brain cells through the skull. Low-frequency pulses of 1 Hz or less have inhibitory effects and stimulation pulses with frequencies greater than 1 Hz have excitatory effects for the brain. Unlike ECT, TMS does not require anesthesia and does not cause shock. In addition, the US Food and Drug Administration has also approved this method. The most therapeutic applications of this method are psychiatric disorders such as chronic depression (MDD), obsessive compulsive disorder (OCD), post-traumatic stress disorder (PTSD), panic disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. In addition, this method was used in the diagnosis and treatment of neuropathy caused by demyelination and motor neuron diseases. In addition, it can be used in the treatment of diseases caused by trauma to the spinal cord and brain, such as spinal cord injury, cerebral hemorrhages, and also diseases of ischemic deficiency in cerebral blood supply. In addition, non-invasive localization to determine the laterality of speech during surgery, as well as investigating the evoked potential and brain nerve stimulation are among other research applications. Recently, this method is used in the treatment of chronic pains, especially diabetic pains and other myofascial pain syndromes and chronic musculoskeletal pains, which has also been investigated in this field. The most important point in the treatment with this method is the exact point of stimulation and the neurophysiological effects affected by this stimulation. In this abstract, the aim is to introduce the most frequently used important points in the treatment with transcranial brain magnetic stimulation. In this abstract, the aim is to introduce the most frequently used important points in the treatment with transcranial brain magnetic stimulation. Mainly F3 stimulation is used to treat depression disorder, P4 and P3 points to treat chronic pain and TP3 point for auditory hallucinations and motor cortex points to treat movement defects and muscle paralysis caused by CNS injuries. Therefore, the neurophysiological effects of these areas are completely different.

**Keywords:** Brain Magnetic stimulation (TMS), Movement defects, Psychiatric disorders

