اثر سیمواستاتین بر اختلالات حافظه و مرگ سلولی ناحیه هیپوکامپ در مدل سندرم جنین الکلی در موش‌های صحرایی نر

مینا جعفری [۱](Ph.D Student)، ویدا حجتی [۱*](Ph.D)، مهدی خاکساری [۲*](Ph.D)، غلامحسن واعظی [۱](Ph.D)

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

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

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۷۲۵۹۸۸۳ v.hojati@damghaniau.ac.ir- khaksari417@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۸/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۲/۱۱

چکیده

هدف: قرارگیری در معرض اتانول به عنوان یک نوروتراتوژن در دوره تکوین اثرات مخربی بر سیستم عصبی مرکزی دارد و باعث اختلالات عصبی در بزرگسالی است این اختلالات با آپوپتوز در مناطقی از مغز مانند هیپوکامپ, با فعال شدن آبشار اکسیداتیو- التهابی و سطح بالای دژنراسیون عصبی مرتبط است. سیمواستاتین که به عنوان دارو برای درمان هیپرکلسترومی استفاده می‌شود, می‌تواند از سد خونی مغزی عبور کرده و آثار نوروپروتکتیو آن در چندین بیماری سیستم عصبی مورد تأیید قرار گرفته است. هدف این پژوهش، ارزیابی فعالیت‌های محافظتی سیمواستاتین بر روی اختلالات حافظه و نکروز سلول‌های عصبی در هیپوکامپ موش صحرایی با قرار گرفتن در معرض الکل پس از تولد بود.

مواد و روش‌ها: نوزادان نر موش ۵/۲۷ گرم در کیلوگرم اتانول محلول در شیر خشک را از طریق گاواژ در روزهای ۱۰-۲ بعد از تولد دریافت کردند. هم‌چنین ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سیمواستاتین را به شکل زیر جلدی در روزهای ۱۰-۲ بعد از تولد دریافت کردند. اختلالات حافظه شناختی ۳۶ روز پس از تولد از روش تشخیص شیء جدید ارزیابی شد و سپس میزان سلول‌های نکروز شده از طریق رنگ‌آمیزی نیسل بررسی شد.

یافته‌ها: داده‌های رفتاری نشان داد که در گروه‌های تیمار شده با سیمواستاتین حافظه تشخیص شیء جدید نسبت به گروه اتانول افزایش یافته ($P<۰/۰۱$). بعلاوه در گروه اتانول افزایش مرگ سلولی در ناحیه CA1 هیپوکامپ مشاهده گردید که تیمار با سیمواستاتین کاهش معنی‌داری در میزان سلول‌های نکروتیک نشان داد ($P<۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که سیمواستاتین اثر محافظتی بر نقایص عصبی مرتبط با الکل دارد،هرچند که تحقیقات بیش‌تر در آینده مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: سیمواستاتین، اتانول،حافظه، مرگ سلولی، هیپوکامپ

مقدمه

سوءمصرف الکل توسط مادر باردار در دوره تکامل سیستم عصبی با نشانه‌هایی در نوزادان همراه است که به مجموع آن‌ها سندرم جنین الکلی اطلاق می‌گردد. سه نشانه اصلی این سندرم شامل سرکوب رشد در دوران جنینی و پس از تولد، بدشکلی‌های جمجمه، سر و صورت و اختلال عملکردی سیستم عصبی مرکزی می‌باشند [۱]. بر اساس الگوی مصرف، دوز و مدت زمان مواجهه با اتانول نقایص ساختاری، عملکردی و شناختی با درجات مختلف پدیدار می‌گردد [۲].

برای مطالعه اثرات اتانول بر روی مغز در حال تکوین ایجاد مدل سندرم جنینی در جوندگان کوچک می‌تواند بسیار مفید باشد زیرا با کنترل فاکتورهای زمان، دوز و میزان مصرف، بررسی نقایص شناختی و عملکردی ناشی از مصرف اتانول با توجه به مرحله تکوینی بافت مغز امکان‌پذیر می‌گردد. در جوانگان، دوران جهش رشد ده روز پس از تولد است که معادل با سه‌ماهه سوم بارداری انسان می‌باشد. در این مطالعه از مدل تجویز اتانول به عنوان جایگزین شیر به موش‌های نوزاد در طی روز دوم تا دهم پس از تولد از طریق گاواژ به عنوان شبیه‌سازی مطالعه تأثیر قرار گرفتن در معرض الکل در اواخر بارداری در انسان استفاده نمودیم تا کنترل دقیق دوز اتانول تجویز شده به موش‌های نوزاد امکان‌پذیر باشد. بسیاری از نقاط مغز از جمله هیپوکامپ که درگیر در فرآیندهای یادگیری و حافظه است در دوره جهش رشد در مقایسه با کل

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-26]

دوران پیش از تولد بیش‌ترین رشد را دارند. بنابراین قرار گرفتن در معرض الکل در این دوره سبب نورودژنراسیون آپوپتوزی در این نواحی مغز می‌شود که منجر به نقایص شناختی و حافظه‌ای در دوران بزرگسالی می‌شود [۳،۴،۵].

مکانیسم‌هایی برای نوروتوکسیسیتی ایجاد شده توسط اتانول شناخته شده است که استرس اکسیداتیو یکی از مهم‌ترین آن‌هاست. اتانول به سرعت از سد خونی – مغزی عبور می‌کند و متابولیزه می‌شود. این فرآیند تولید ROS را افزایش داده که خود باعث کاهش سطوح دفاع آنتی‌اکسیدانی و آسیب اکسایشی به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA می‌شوند. این فشار اکسایشی منجر به تخریب نورونی در سندرم جنین الکلی می‌شود. هم‌چنین آزادسازی سیتوکروم C و شروع مرگ سلولی با مصرف اتانول تحریک می‌شوند [۶،۷].

تجویز الکل به نوزاد موش صحرایی در ده روز ابتدای تولد که از نظر مراحل رشد مغزی معادل با جنین سه‌ماهه انسان می‌باشد، سبب افزایش مرگ سلولی در هیپوکامپ می‌شود. که منجر به ایجاد نقص در پردازش اطلاعات و حافظه در بزرگسالی می‌شود [۸،۹،۱۰].

تجویز الکل پیش از تولد منجر به افزایش سطح فاکتور نکروزدهنده آلفا و نیز اینترلوکین ۶ در سلول‌های عصبی شده و مرگ سلول‌های عصبی توسط این فاکتورهای التهابی سبب اختلال در یادگیری و حافظه می‌گردد [۱۱،۱۲].

سیمواستاتین به عنوان دارو جهت هیپر کلسترومی استفاده می‌شود. سیمواستاتین به سرعت از سد خونی مغزی عبور کرده و آثار نوروپروتکتیو آن در چندین بیماری سیستم عصبی تأیید شده است و اثر محافظت‌کنندگی نورونی و ضدآپوپتوز خود را به‌واسطه تعدیل فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی اعمال می‌نماید [۱۳،۱۴].

با توجه به فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی سیمواستاتین و اهمیت التهاب عصبی در ایجاد FASD، این مطالعه بررسی اثر درمانی سیمواستاتین بر مرگ سلول‌های هیپوکامپ و بهبود اختلال حافظه شناختی برای اولین بار در مدل حیوانی FASD انجام شد.

مواد و روش‌ها

تعداد ۶۰ سر موش صحرایی شامل ۳۰ سر موش ماده و ۳۰ سر موش نر بالغ از نژاد ویستار وزن تقریبی ۲۰۰–۲۵۰ گرم از پژوهشکده رویان تهران خریداری شد و تحت شرایط استاندارد با دوره معکوس روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (۸ صبح تا ۸ شب) و دمای ۳±۲۱ درجه سانتی‌گراد و دسترسی به آب آشامیدنی و غذای کافی نگه‌داری شدند. حیوانات برای سازگاری با محیط حداقل ۱۰ روز قبل از مطالعه به حیوان‌خانه منتقل شدند. رت‌ها سه بار در هفته وزن شدند. با بررسی لازم اطمینان حاصل شد که هیچ‌کدام از حیوانات واجد بیماری یا دارای شواهدی دال بر بیماری نیستند. این تحقیق با کد اخلاق IR.SHMU.REC.1399.133 در دانشگاه علوم پزشکی شاهرود انجام شد. سپس موش‌های صحرایی به شکل جفت (نر و ماده) و به منظور جفت‌گیری در یک قفس قرار داده شدند. پس از تولد، ۶۰ نوزادان نر به شکل تصادفی به پنج گروه دوازده تایی تقسیم شدند. تیمار از روز دوم تولد تا روز دهم تولد انجام شد. رت‌ها به‌طور تصادفی در ۵ گروه دوازده تایی به‌صورت زیر تقسیم‌بندی شدند:

گروه اول یا کنترل: نوزادان این گروه فقط از شیرمادر تغذیه کردند.

گروه دوم (شیر مادر + شیر خشک با تزریق نرمال سالین): نوزادان این گروه محلول شیر خشک سیمیلاک را سه مرتبه با فاصله زمانی دو ساعته در روز به روش گاواژ دریافت کردند و یک دوز نرمال سالین استریل را روزانه به شکل تزریق زیرجلدی از روز دوم تولد تا روز دهم تولد دریافت کردند.

گروه سوم (سندرم الکلی): نوزادان این گروه از روز دوم تولد تا روز دهم تولد اتانول محلول در شیر خشک سیمیلاک، مجموعاً ۵/۲۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم، دو بار در روز به فاصله دو ساعت با روش گاواژ دریافت کردند [۱۵]. دو ساعت بعد نیز محلول شیر خشک فاقد اتانول به‌وسیله گاواژ (۲۷/۸ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) به نوزادان این گروه داده شد. هم‌چنین یک دوز نرمال سالین استریل را روزانه به شکل تزریق زیرجلدی از روز دوم تولد تا روز دهم تولد دریافت کردند.

گروه چهارم (گروه سندرم الکلی– سیمواستاتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم): نوزادان این گروه از روز دوم تولد تا روز دهم تولد اتانول با دوز ۵/۲۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم محلول در شیر خشک سیمیلاک، دو بار در روز به فاصله دو ساعت با روش گاواژ دریافت کردند. دو ساعت بعد نیز محلول شیر خشک فاقد اتانول به منظور به حداقل رساندن تفاوت رشد بین گروه کنترل و گروه تیمار شده با اتانول به روش گاواژ (۲۷/۸ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) به نوزادان این گروه داده شد. سیمواستاتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از روز دوم تولد تا روز دهم تولد به شکل تزریق زیرجلدی تزریق شد [۱۶].

گروه پنجم (سندرم الکلی– سیمواستاتین با دوز ۲۰ میلی‌گرم): نوزادان این گروه از روز دوم تولد تا روز دهم تولد اتانول محلول در شیر خشک سیمیلاک، مجموعاً ۵/۲۷

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-26]

میلی‌گرم بر کیلوگرم، که به دو دوز تقسیم شده، دو بار در روز به فاصله دو ساعت با روش گاواژ دریافت کردند. دو ساعت بعد نیز محلول شیر خشک فاقد اتانول به منظور به حداقل رساندن تفاوت رشد بین گروه کنترل و گروه تیمار شده با اتانول به روش گاواژ (۲۷/۸ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) به نوزادان این گروه داده شد. سیمواستاتین با دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن از روز دوم تولد تا روز دهم تولد به شکل تزریق زیرجلدی تزریق شد.

روش تشخیص شیء جدید: این آزمون با بهره‌گیری از تمایل ذاتی جوندگان به بررسی و اکتشاف و جست‌وجوی بیش‌تر شیء جدید نسبت به شیء قدیمی که قبلاً طی دوره‌ای با آن آشنا شده‌اند، انجام گرفت و جهت بررسی تغییرات حافظه شناختی، تحت تأثیر درمان‌های مختلف دارویی و آسیب‌های مغزی استفاده شد وسیله مورد نیاز این آزمون، اطاقک روباز بود که برای مشاهده بهتر رفتار موش یک دیوار آن شفاف در نظر گرفته شد. این اطاقک از جنس پلاکسی‌گلاس با ابعاد ۳۰×۳۰×۵۰ سانتی‌متر بود. یک دوربین در بالای اطاقک و ضبط‌کننده ویدیوئی برای نظارت و ثبت رفتار حیوان مورد استفاده قرار گرفت. اشیاء مورد استفاده از جنس پلاستیک و مقاوم نسبت به تخریب بودند. نکته مهم این بود که شیء توسط حیوان قابل حمل نباشد. این روش در طی سه مرحله‌ی خوگیری، آموزش و آزمون در محیطی آرام با مقدار نور ثابت انجام گردید. در مرحله خوگیری هر موش برای اولین بار در اطاقک خالی و بدون شیء در فضای عملیاتی قرار می‌گرفت و به او اجازه داده می‌شد بـه مدت پنج دقیقه آزادانه محوطه درون اطاقک را بررسی کند. در مرحله آموزش که ۲۴ ساعت بعد از مرحله اول صورت گرفت، دو شیء کاملاً یکسان (مکعب) در اطاقک به فاصله ۵ سانتی‌متر از دیوار قرار داده و به موش فرصت داده می‌شد تا به مدت ۵ دقیقه به بررسی اشیاء بپردازد. در روز آزمون یعنی ۲۴ ساعت بعد از آشنایی با دو شیء یکسان، یکی از اشیاء توسط شیء جدید (استوانه) جایگزین می‌گردید. اشیا در مکان‌های مشابه قرار گرفتند، سپس هر موش به مدت ۵ دقیقه در اطاقک قرار می‌گرفت و هر شیء را جست‌وجو می‌کرد. در واقع چنان‌چه حیوان از نظر پارامتر شناخت آسیب ندیده باشد، زمانی‌که پس از وقفه‌ای مجدداً درون جعبه آزمون با یک شیء جدید علاوه بر شیء قدیمی قرار بگیرد زمان بیش‌تری را برای جست‌وجو و اکتشاف شیء جدید و ناآشنا نسبت به شیء قدیمی و آشنا اختصاص خواهد داد. رفتار کاوشگرانه به عنوان هدایت بینی به جسم در فاصله ۲ سانتی‌متری یا لمس آن با بینی یا پیشانی تعریف شد. هر جلسه در ویدئو ضبط و متعاقباً مدت زمان اکتشاف برای شیء قدیم و جدید بـه صورت دستی با کرونومتر ثبت شد. در بین آزمایش برای جلوگیری از ایجاد نشانه‌های بویایی اشیاء با الکل تمیز شدند مبنای محاسبات بر اساس نسبت زمان جست‌وجوی شیء جدید به کل زمان جست‌وجوی هر دو شیء برحسب درصد در نظر گرفته شد [۱۸،۱۷].

بررسی مرگ سلولی: جهت ارزیابی میزان مرگ سلولی از تکنیک رنگ‌آمیزی نیسل استفاده شد. رنگ‌آمیزی نیسل معمولاً برای شناسایی ساختار پایه‌ای نورون‌های سالم از نورون‌های نکروز شده در بافت مغز و طناب نخاعی استفاده می‌شود. در این تحقیق از مقطع ناحیه CA1 هیپوکامپ نمونه تهیه شد. از نمونه‌های فیکس شده قالب پارافینه تهیه شد و پس از قالب‌گیری با پارافین، با استفاده از دستگاه میکروتوم مقاطع کرونال با ضخامت ۵ میکرون تهیه و سپس برش‌ها بر روی لام‌های آلبومینه قرار داده شدند. بعد از شفاف‌سازی و آب‌دهی، لام‌ها با استفاده از کریزل ویوله یک‌درصد رنگ شدند و در نهایت مقاطع به‌وسیله چسب انتلان و لامل پوشانده شدند. لام‌های رنگ‌آمیزی شده به روش نیسل توسط میکروسکوپ LYMPUS, AX70 با بزرگ‌نمایی ۴۰۰x بررسی و بعد از تهیه عکس توسط نرم‌افزار Image Tool2 شمارش سلولی انجام شد. برای شمارش سلولی، ناحیه CA1 هیپوکامپ نیمکره راست در برش‌های کرونال انتخاب شد و تعداد نورون‌ها در این منطقه مشخص شده، شمارش گردید. دو مقطع ۳/۳ و ۴/۲ نسبت به برگما با توجه به اطلس پاکسینوس انتخاب و شمارش برای هر مقطع در ۳ برش با حداقل فاصله ۷ میکرومتر انجام شد. برای شمارش نورون‌ها در هر گروه، امتداد خطی برابر با ۴۰۰ میکرومتر (مساحتی ۰/۱۶ میلی‌متر مربع) در نظر گرفته شد.

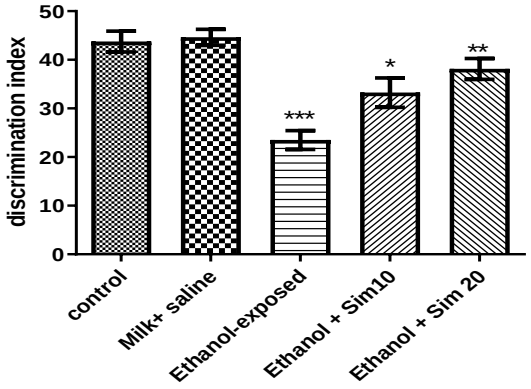
تجزیه و تحلیل داده‌ها: داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری پریسم ورژن ۹ و آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه و توکی تجزیه و تحلیل شدند. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان می‌شوند و سطح معنی‌داری $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

نتایج

شکل ۱- نمودار بررسی حافظه شناختی با روش تشخیص شیء جدید را نشان می‌دهد. آنالیز آماری حاکی از اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها بود [$P<۰/۰۱$، ۱۰/۷۸ =(۲۰،۴) F]. آنالیز بعدی نشان داد که در گروه دریافت‌کننده الکل نسبت به گروه کنترل میزان تشخیص شیء جدید کاهش معنی‌داری داشت ($P<۰/۰۰۱$). تجویز سیمواستاتین منجر به افزایش

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-26]

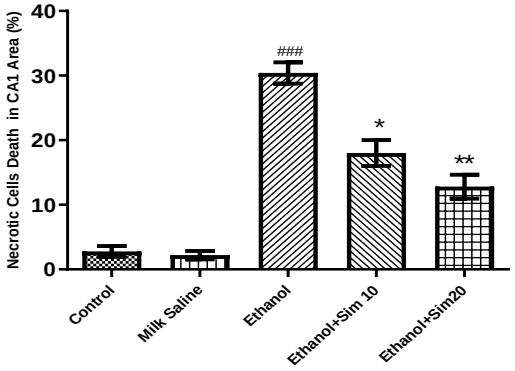
حافظه شناختی در دریافت‌کننده‌های الکل شد. در گروه دریافت‌کننده سیمواستاتین ۱۰ نسبت به گروه اتانل افزایش معنی‌داری در تشخیص شیء جدید دیده شد ($P<۰/۰۵$). هم‌چنین در گروه دریافت‌کننده سیمواستاتین ۲۰ نسبت به گروه اتانل افزایش چشمگیری در تشخیص شیء جدید مشاهده شد ($P<۰/۰۱$).



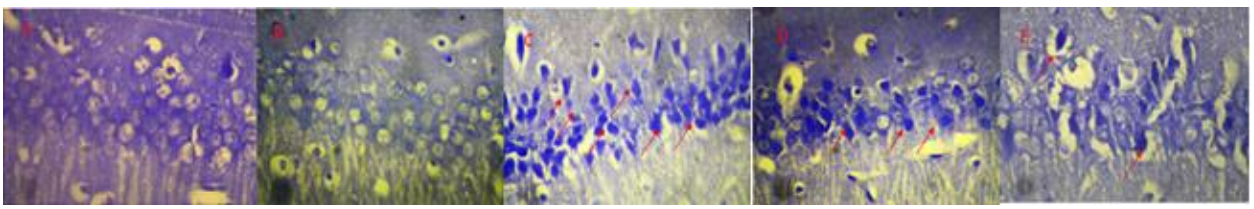
شکل ۱ . بررسی حافظه شناختی با روش تشخیص اشیاء جدید
***تفاوت معنی‌دار گروه دریافت کننده الکل در مقایسه با گروه کنترل ($p <۰/۰۰۱$)* . نشان‌دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار گروه سیمواستاتین ۱۰ با گروه دریافت‌کننده الکل ($p <۰/۰۵$)** . تفاوت معنی‌دار گروه سیمواستاتین ۲۰ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده الکل ($p <۰/۰۱$)

شکل ۲- نمودار اثرات تجویز سیمواستاتین بر درصد نورون‌های دچار نکروز را نشان می‌دهد. آنالیز آماری حاکی از اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها بود [$P<۰/۰۱$، ۴۴/۱۳ =F (۲۰،۴)] آنالیز بعدی نشان داد که در گروه دریافت‌کننده الکل نسبت به گروه کنترل درصد نورون‌های نکروتیک افزایش معنی‌داری داشت ($P<۰/۰۰۱$). تجویز سیمواستاتین درصد نکروز نورونی ناشی از الکل را در هیپوکامپ کاهش داد. درصد سلول‌های نکروتیک در گروه دریافت‌کننده سیمواستاتین ۱۰ به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه اتانول بود ($P<۰/۰۵$). درصد سلول‌های نکروتیک در گروه دریافت‌کننده سیمواستاتین ۲۰ به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه اتانول بود ($P<۰/۰۱$).

شکل ۳- فوتومیکروگراف از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی بر بیان سطح سلول‌های نکروتیک. جهت بررسی اثرات اتانول بر مرگ نورونی در ناحیه هیپوکامپ و ارزیابی اثرات سیمواستاتین در سطح بافت، از رنگ کرزیل ویوله برای رنگ‌آمیزی نیسل استفاده گردید. در این رنگ‌آمیزی سلول‌های عصبی نکروتیک در ناحیه CA1 هیپوکامپ شمارش شدند. در گروه کنترل، نورون‌های هرمی شکل با هسته‌های گرد و کاملاً مشخص به رنگ آبی، اجسام نیسل به رنگ آبی لاجوردی، هستک‌های برجسته و هم‌چنین سیتوپلاسم واضح و بدون رنگ مشاهده شد. در حالی که در هیپوکامپ موش‌های در معرض اتانول نورون‌های هرمی به‌صورت پراکنده و نامنظم که بسیاری از آن‌ها هسته و هستک مشخص نداشتند قرار گرفته و بین آن‌ها فاصله‌ی زیادی مشاهده گردید (شکل ۱). نتایج رنگ‌آمیزی نیسل افزایش معنی‌دار سلول‌های نکروتیک را در گروه اتانول نسبت به گروه کنترل نشان داد ($P<۰/۰۰۱$).



شکل ۲- نمودار اثرات تجویزسیمواستاتین بر ارزیابی بیان سطح سلول‌های نکروتیک. ### تفاوت به طور معنی‌داری گروه دریافت‌کننده الکل در مقایسه با گروه کنترل ($p <۰/۰۰۱$).* نشان‌دهنده‌ی تفاوت معنی‌داری گروه سیمواستاتین ۱۰ با گروه دریافت‌کننده الکل($p <۰/۰۵$)
** تفاوت معنی‌داری گروه سیمواستاتین ۲۰ در مقایسه با گروه دریافت-کننده الکل ($p <۰/۰۱$)



شکل۳- فوتومیکروگراف از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی بر ارزیابی بیان سطح سلول‌های نکروتیک در ناحیه CA1 هیپوکامپ راست پس از ایجاد نوروتوکسیسیته ناشی ازالکل با استفاده از رنگ‌آمیزی نیسل (بزرگنمایی x۴۰۰). A: گروه کنترل، B: گروه دریافت‌کننده شیر خشک، C: گروه دریافت کننده اتانول، D: گروه دریافت‌کننده سیمواستاتین ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، E: گروه دریافت‌کننده سیمواستاتین ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-26]

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که تجویز سیمواستاتین توانسته است به طور قابل‌توجهی اختلال در حافظه را در پی مسمومیت عصبی بر اثر الکل بهبود بخشد. هم‌چنین، این مطالعه، نشان داد که سیمواستاتین سلول‌های نکروتیک ناشی از دریافت الکل را کاهش داده است.

به طور کلی دوران بارداری به سه دوره سه ماهه تقسیم می‌شود. دوره سه ماهه سوم زمانی است که برخی ساختارهای مغزی بیش‌ترین رشد را در طول بارداری خواهند داشت. لذا دانشمندان علوم اعصاب این دوره از تکوین را به نام جهش رشد مغزی نام‌گذاری کرده‌اند. مصرف الکل در این دوره، موجب اختلال در سیناپتوژنز، پلاستیسیتی نورونی و مرگ گسترده سلول‌های عصبی شده که در نهایت عواقب جبران‌ناپذیری را در بزرگسالی به دنبال خواهد داشت [۱۹]. که به مجموعه آن‌ها سندرم جنین الکلی اطلاق می‌گردد [۲۰].

طیف اختلالات ناشی از اتانول در جنین بر اساس دوز، مدت زمان و الگوی مواجهه با الکل متفاوت است. جهت مطالعه اثرات دقیق اتانول روی مغز در حال تکوین مدل‌سازی این سندرم در حیوانات کوچک آزمایشگاهی و خصوصاً جوندگان مانند موش صحرایی جهت شبیه‌سازی این سندرم در انسان بسیار مفید می‌باشد، زیرا با کنترل فاکتورهایی نظیر زمان، دوز و میزان مواجهه، بررسی نقایص شناختی و عملکردی ناشی از مصرف اتانول با توجه به مرحله تکوینی بافت مغز امکان‌پذیر است. در جوندگان تکوین مغزی در روز ۱ تا ۱۰ بارداری معادل با سه ماهه ابتدایی در انسان، روز ۱۰ تا روز ۲۰ معادل با سه ماهه دوم و از روز تولد (که در جوندگان روز ۲۰ تا ۲۳ ام بارداری اتفاق می‌افتد) تا دهمین روز پس از تولد مطابق با سه ماهه سوم بارداری در انسان می‌باشد. بنابراین ایجاد مدل FASD به‌وسیله در معرض قرار دادن موش با اتانول در روز یک تا ده و یا ده تا بیست بارداری و یا ده روز ابتدایی پس از تولد و یا حتی تلفیقی از این دوران امکان‌پذیر است [۲۱]. اما نکته قابل توجه این است که برای دادن الکل در دوران بارداری محدودیت‌هایی وجود دارد. در جوندگان آنزیم‌های متابولیزه‌کننده جفتی نسبت به جفت انسانی بسیار قوی‌تر عمل کرده و متابولیزه کردن اتانول به‌واسطه این آنزیم‌ها سبب کاهش غلظت خونی اتانول در جنین جوندگان نسبت به غلظت آن در پلاسمای موش مادر می‌گردد. از طرف دیگر تجویز اتانول برای موش باردار سبب ایجاد تغییرات منفی چشمگیری در رفتارهای مادرانه از قبیل سرکوب و کاهش مدت زمان و میزان شیردهی و هم‌چنین کاهش کیفیت و کمیت تیمار نوزادان توسط موش‌های مادر اتانولی می‌شود که این موضوع به نوبه خود آثار منفی بر تکوین سیستم عصبی مرکزی نوزاد به دنبال خواهد داشت [۲۳،۲۲].

همان‌طور که قبلاً اشاره گردید سه ماهه سوم بارداری (معادل ده روز ابتدایی پس از تولد در جوندگان) دوران جهش رشد مغزی است و در این دوره بسیاری از مناطق مغز از جمله آمیگدال، پری‌فرونتال کورتکس و به ویژه هیپوکامپ که درگیر در فرآیندهای یادگیری و حافظه هستند در مقایسه با کل دوران تکوین بیش‌ترین رشد را دارند. لذا مطالعه اثرات اتانول بر روی رفتارهای مرتبط با هیپوکامپ به‌وسیله مدل‌سازی سندرم جنین الکلی در دوره سه ماهه سوم بسیار دقیق و معتبر است [۲۶،۲۵،۲۴]. به همین دلیل این مدل برای پژوهش حاضر ایجاد و اثرات حفاظتی سیمواستاتین در برابر سمیت القا شده توسط اتانول بر ساختار هیپوکامپ مورد بررسی قرار گرفت.

قرار گرفتن در معرض اتانول پس از تولد می‌تواند منجر به اختلال در رشد عصبی طبیعی مانند نوروژنز و انعطاف‌پذیری سیناپسی شود و در نتیجه باعث نقص در یادگیری، عملکرد اجرایی و حافظه در بیماران و جوندگان مبتلا به سندرم جنین الکلی شود [۲۸،۲۷،۲۶].

التهاب عصبی در مغز، به ویژه هیپوکامپ به دلیل قرار گرفتن در معرض اتانول پس از تولد رخ می‌دهد و به دلیل کاهش سطح آنتی‌اکسیدانی در مغز، در مراحل اولیه رشد خطرناک است [۲۹].

اینترلوکین β۱ به‌عنوان یکی از مهم‌ترین سیتوکین‌های التهابی مرگ سلولی را در شرایط حاد نورودژنراتیو میانجی‌گری می‌کند. فعالیت طولانی‌مدت میکروگلیاها در پاسخ به عوامل استرس‌زا، عفونت، سموم و هم‌چنین مصرف اتانول مسئول آزادسازی طولانی‌مدت اینترلوکین β۱ از آن‌ها می‌شود که این موضوع در نهایت موجب اختلال در بقای نورونی، رشد، انتقالات سیناپسی و پردازش حافظه وابسته به هیپوکامپ می‌شود. اینترلوکین β۱ به‌واسطه اتصال به رسپتور سطحی نوع یک اثرات خود را به انجام می‌رساند. لازم به ذکر است این گیرنده در مغز جوندگان در منطقه هیپوکامپ دارای بیش‌ترین تراکم است، لذا فعال شدن آن سبب ایجاد مرگ نورونی در هیپوکامپ می‌شود. به دنبال این یافته‌ها گزارش شده است که میزان بالای اینترلوکین β۱ به دنبال مصرف الکل، تخریب یادگیری، حافظه و مهار حافظه را به دنبال دارد [۳۰].

یکی دیگر از عوامل ایجاد مرگ سلول عصبی، فاکتور نکروزدهنده آلفا است. با اتصال این سیتوکین به گیرنده خود

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-26]

بر روی سطح نورون مرگ سلول‌های عصبی اتفاق می‌افتد [۳۱].

با مطالعه بر روی جوندگان مدل سندرم جنین الکلی مشخص شده که تجویز الکل پیش از تولد منجر به افزایش سطح فاکتور نکروزدهنده آلفا و نیز اینترلوکین ۶ در سلول‌های عصبی شده و مرگ سلول‌های عصبی توسط این فاکتورهای التهابی سبب اختلال در یادگیری و حافظه می‌گردد [۳۲].

در مطالعه برروی جوندگان مشخص شد که استرس حاد توانست باعث تقویت حافظه و یادگیری فضائی در حیوانات شود، به نظر می‌رسد که نقش هیپوکامپ پشتی در القاء حافظه ناشی از استرس حاد مهم باشد [۳۳].

در مطالعات گذشته مشخص شده که میکروجلبک اسپیرولینا پلاتنسیس احتمالاً از طریق افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم موجب بهبود اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین می‌گردد [۳۴].

سلول‌های اجدادی نورونی در طی زندگی در نواحی زیربطنی و جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ تقسیم می‌شوند و اثرات نوروتوکسیک اتانول آن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد و سبب مختل شدن روند تکثیر نورونی می‌شود [۳۵].

مطالعات نشان داده که الکل عمدتاً به عنوان عامل کاهش‌دهنده تکوین سیستم عصبی مرکزی با سرکوب کردن آزادسازی گلوتامات و افزایش فعالیت گابائرژیک عمل می‌کند که در نتیجه سبب کاهش برانگیختگی نورونی و کاهش رهایش نوروترووفین‌ها می‌شود که این روند در نهایت به مرگ سلولی منجر خواهد شد که مکانیسمی است که به‌واسطه آن اتانول سبب کاهش سلول‌های اجدادی هیپوکامپ یا کاهش بقا و زنده ماندن سلول‌های عصبی می‌شود [۳۷،۳۶].

تحقیق حاضر نشان داد که سیمواستاتین باعث کاهش مرگ سلول‌های عصبی ناشی از دریافت الکل در ناحیه هیپوکامپ می‌شود. این نتایج هم‌راستا با نتایج تحقیقات ایسکااو و همکاران می‌باشد که مشاهده کردند درمان با سیمواستاتین ۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم در آسیب حاد ریه، سطح آپوپتوز بافت و التهاب را به میزان قابل توجهی کاهش داد [۳۸].

هم‌چنین این نتایج هم‌راستا با نتایج گانگ و همکارانش می‌باشد که نشان دادند سیمواستاتین با جلوگیری از آپوپتوز و پیری اندوتلیال از طریق کاهش‌دهنده چربی‌ها و ضدالتهاب، نقش مهمی در جلوگیری از آپوپتوز ناشی از فاکتور نکروزدهنده آلفا درآترواسکلروز ایفا می‌کنند و هم‌چنین می‌تواند آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال ناشی از فشار خون را با کاهش سطح ROS کاهش دهد [۴۰،۳۹].

نتایج تحقیق ما در راستای نتایج مطالعات فان و همکارانش می‌باشد که مشخص کردند که سیمواستاتین با مهار استرس اکسیداتیو از میوکارد موش‌های صحرایی دیابتی از آپوپتوز جلوگیری کرد و از طریق بهبود تغییرات مورفولوژیکی غیرطبیعی میوکارد دیابتی، کاهش استرس اکسیداتیو و مهار آپوپتوز سلول‌های میوکارد، بر آسیب‌های میوکارد ناشی از دیابت اثرات محافظتی گذاشت [۴۱].

در راستای تحقیق حاضر مطالعات نشان داد که سیمواستاتین به طور قابل توجهی آسیب هیپوکامپ در بیماری آلزایمر را مهار کرد و در مقایسه با موش‌های درمان‌نشده به طور قابل توجهی مرگ سلول عصبی را در هیپوکامپ بهبود بخشید. سیمواستاتین با کاهش آپوپتوز سلول‌های هیپوکامپ و بهبود توانایی یادگیری از اختلال حافظه شناختی جلوگیری کرد. داده‌های بالینی این مطالعات نشان داد که سیمواستاتین در کاهش ضعف حافظه و آپوپتوز سلولی هیپوکامپ در موش‌ها و در بهبود نتیجه بالینی بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر مفید بود [۴۲]. هم‌چنین در مطالعات اخیر در مورد تغییرات با واسطه اتانول در مغز در حال رشد که توسط داربینیان و همکاران انجام شده مشخص شد که قرار گرفتن در معرض الکل در نهایت، آپوپتوز اندازه‌گیری شده در گروه اتانل در مقایسه با گروه شاهد به طور قابل‌توجهی افزایش یافت. که این نتایج در راستای نتایج تحقیق شده توسط ما می‌باشد [۴۳]. نتایج تحقیق حاضر هم‌راستا با نتایج مهرجردی و همکاران است که SO2 می‌تواند به طور قابل توجهی سلول‌های نکروز و آپوپتوز در ناحیه CA1 را به دلیل فعالیت آنتی‌اکسیدانی کاهش دهد و اثرات محافظتی عصبی قابل توجهی دارد [۴۴].

نتیجه دیگر پژوهش حاضر حاکی از وجود اثرات حفاظتی و درمانی سیمواستاتین بر نقص حافظه شناختی ناشی از اتانول که با آزمون شیء جدید ارزیابی شده بود می‌باشد. که این نتیجه هم‌راستا با تحقیقات تینگتینگ و همکاران می‌باشد که متوجه شدند سیمواستاتین نقایص شناختی را در بیماری آلزایمر بهبود می‌بخشد و تجویز مزمن ۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم سیمواستاتین به مدت ۳۰ روز در موش بالغ باعث افزایش عملکرد شناختی مکانی می‌شود [۴۵]. هم‌چنین این نتایج هم‌راستا با نتایج دیرک و همکاران است که سیمواستاتین مهارکننده ردوکتاز از سلول‌های اپیتلیال اولیه در برابر فاکتور نکروزدهنده آلفا و در نهایت از آپوپتوز محافظت می‌کند [۴۶].

نتایج تحقیق حاضر هم‌چنین در راستای نتایج تحقیق چانگ و همکاران می‌باشد که محافظت از میتوکندری با واسطه سیمواستاتین با تعدیل وضعیت آنتی‌اکسیدانی برای مهار

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-26]

آسیب میتوکندری و آپوپتوز کاردیومیوسیت، نقش درمانی در پیشگیری از نارسایی قلبی دارد [۴۷].

لذا می‌توان گفت که سیمواستاتین سبب توقف مرگ نورونی شده و به شکلی کارآمد نقص حافظه، اختلال شناختی ناشی از اتانول را بهبود می‌بخشد.

نتایج این تحقیق نشان داد که قرارگیری در معرض الکل در دوران تکوین سبب اختلالات شناختی و حافظه در بزرگسالی شد و سیمواستاتین با جلوگیری از اختلال عملکرد هیپوکامپ سبب بهبود اختلال در حافظه شناختی در نوزادان موش قرار گرفته در معرض اتانول شد و از مرگ نورون‌های هیپوکامپ به طور قابل توجهی جلوگیری کرد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات سرکار خانم پیراسته نوروزی کارشناس مسئول آزمایشگاه دانشگاه علوم پزشکی شاهرود و دیگر عزیزانی که ما را در این مطالعه یاری نمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایم.

مشارکت و نقش نویسندگان

مهدی خاکساری، ویدا حجتی و مینا جعفری: ایده و طراحی مطالعه، مهدی خاکساری و مینا جعفری: جمع‌آوری داده‌ها، مهدی خاکساری آنالیز و تفسیر نتایج، مینا جعفری: نگارش نسخه اول مقاله. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

منابع

[1] Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. J Am Med Assoc 2003; 290: 2996-2999. https://doi.org/10.1001/jama.290.22.2996 PMid:14665662

[2] Allan AM, Chynoweth J, Tyler LA, Caldwell K. A mouse model of prenatal ethanol exposure using a voluntary drinking paradigm. Alcohol Clin Exp Res 2003; 27: 2009-2016. https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000100940.95053.72 PMid:14691390

[3] Ramachandran V, Perez A, Chen J, Senthil D, Schenker S, Henderson GI. In utero ethanol exposure causes mitochondrial dysfunction, which can result in apoptotic cell death in fetal brain: a potential role for 4-hydroxynonenal. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25: 862-871. https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2001.tb02292.x PMid:11410723

[4] Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration inalcoholism. Alcohol Alcohol 2009; 44: 115-127. https://doi.org/10.1093/alcalc/agn079 PMid:18940959 PMCid:PMC2948812

[5] Tran TD, Kelly SJ. Critical periods for ethanol-induced cell loss in the hippocampal formation. Neurotoxicol Teratol 2003; 25: 519-528. https://doi.org/10.1016/S0892-0362(03)00074-6 PMid:12972065

[6] Haorah J, Ramirez SH, Floreani N, Gorantla S, Morsey B, Persidsky Y. Mechanismof alcohol-induced oxidative stress and neuronal injury. Free Radic Biol Med 2008; 45: 1542-1550. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.030 PMid:18845238 PMCid:PMC2605399

[7] Alfonso-Loeches S, Uerena-Peralta J, Morillo-Bargues M J, Guerri C. Role of mitochondria ROS generation in ethanol-induced NLRP3 inflammasome activation and cell death in astroglial cells. Front Cell Neurosci 2014; 8: 216. https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00216 PMid:25136295 PMCid:PMC4118026

[8] Gil-Mohapel J, Boehme F, Patten A, Cox A, Kainer L, Giles E, et al. Altered adult hippocampal neuronal maturation in a rat model of fetal alcohol syndrome. Brain Res 2011; 1384: 29-41 https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.116 PMid:21303667

[9] Brolese G, Lunardi P, Broetto N, Engelke DS, Lirio F, Batassini C, et al. Moderate prenatal alcohol exposure alters behavior and neuroglial parameters in adolescent rats. Behav Brain Res 2014; 269: 175-184. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.023 PMid:24786333

[10] Middleton FA, Carrierfenster K, Mooney SM, Youngentob SL. Gestational ethanol exposure alters the behavioral response to ethanol odor and the expression of neurotransmission genes in the olfactory bulb of adolescent rats. Brain Res 2009; 1252: 105-116. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.11.023 PMid:19063871 PMCid:PMC3435114

[11] Dong J, Sulik KK, Chen SY. Nrf2-mediated transcriptional induction of antioxidant response in mouse embryos exposed to ethanol in vivo: Implications for the prevention of fetal alcohol spectrum disorders. Antioxid Redox Signal 2008; 10: 2023-2033. https://doi.org/10.1089/ars.2007.2019 PMid:18759561 PMCid:PMC2933156

[12] Guerri C, Bazinet A, Riley EP. Foetal alcohol spectrum disorders and alterations in brain and behaviour. Alcohol Alcohol 2009; 44: 108-114. https://doi.org/10.1093/alcalc/agn105 PMid:19147799 PMCid:PMC2724862

[13] Xiaoqin Hu, Chengwei S, Ming F, Cheng YA. Simvastatin inhibits the apoptosis of hippocampal cells in a mouse model of Alzheimer's disease. Exp Ther Med 2018; 15:1795-1802. https://doi.org/10.3892/etm.2018.6057 PMCid:PMC5958769

[14] Chen T, Wang C, Sha S, Zhou J, Chen L, Chen L. Simvastatin enhances spatial memory and long-term potentiation in hippocampal CA1 via upregulation of α7 nicotinic acetylcholine receptor. Mol Neurobiol 2016; 53: 4060-4072. https://doi.org/10.1007/s12035-015-9344-6 PMid:26198568

[15] Mohseni F, Behzad Garmabi B, Khaksari M. Apelin-13 attenuates spatial memory impairment by anti-oxidative, anti-apoptosis, and anti-inflammatory mechanism against ethanol neurotoxicity in the neonatal rat hippocampus. Neuropeotides 2021; 87: 102-130. https://doi.org/10.1016/j.npep.2021.102130 PMid:33640615

[16] Fang SC, Xie H, Chen C, Hu M, Long Y, Sun HB, et al. Simvastatin ameliorates memory impairment and neurotoxicity in streptozotocin-induced diabetic mice. Neuroscience 2017; 355: 200-211. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.05.001 PMid:28499972

[17] Mohseni F, Khaksari M, Rafaiee R, Rahimi K, Norouzi P, Garmabi B. Apelin 13 improves anxiety and cognition via hippocampal increases BDNF expression and reduction cell death in neonatal alcohol exposed rats. Int J Pept Res Ther 2021; 27: 1-12. https://doi.org/10.1007/s10989-021-10173-4

[18] Bevins RA, Besheer J. Object recognition in rats and mice: a one-trial non-matching-to-sample learning task to study 'recognition memory. Nat Protoc 2006; 1: 1306-1311.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-26]

[33] Tehrani F, Bananech M, Sahraei H. Involvement of muscarinic system of the dorsal hippocampus on acute stress-induced spatial learning and memory enhancement in male mice. Koomesh 2021; 23: 821-833. (Persian).
[34] Vafaei A, Dadkhah M, Moradikor N, Nazar M, Sadat Naghibinasab F, Attar Moghaddam M, et al. Spirulina Plathensis microalgae prevents scopolamineinduced memory impairment in young female Wistar rats. Koomesh 2019; 21: 549-556. (Persian).
[35] Lipinski RJ, Hammond P, O'Leary-Moore SK, Ament JJ, Pecevich SJ, Jiang Y, et al. Ethanol-induced face-brain dysmorphology patterns are correlative and exposure-stage dependent. PLoS One 2012; 7: e43067. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043067 PMid:22937012 PMCid:PMC3425589
[36] Antonio AM, Gillespie RA, Druse-Manteuffel MJ. Effects of lipoic acid on antiapoptotic genes in control and ethanol-treated fetal rhombencephalic neurons. Brain Res 2011; 1383: 13-21. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.113 PMid:21303669 PMCid:PMC3068843
[37] Kaminen-Ahola N, Ahola A, Maga M, Mallitt KA, Fahey P, Cox TC, et al. Maternal ethanol consumption alters the epigenotype and the phenotype of offspring in a mouse model. PLoS Genet 2010; 6: e1000811. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000811 PMid:20084100 PMCid:PMC2797299
[38] Hu X, Song C, Fang M, Li C. Simvastatin inhibits the apoptosis of hippocampal cells in a mouse model of Alzheimer's disease. Exp Ther Med 2018; 15: 1795-1802. https://doi.org/10.3892/etm.2018.6057 PMCid:PMC5958769
[39] Gang Du, Yunlin S, Tao Z, Long MA, Ning B, Xiaoming C, et al. Simvastatin attenuates TNF α induced apoptosis in endothelial progenitor cells via the upregulation of SIRT1. Int J Mol Med 2014; 34: 177-182. https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1740 PMid:24718722
[40] Gang D, Xiaoquan H, Siyu J, Liyuan N, Shiyao C. Simvastatin mitigates apoptosis and transforming growth factor-beta upregulation in stretch-induced endothelial cells. Oxid Med Cell Longev 2019; 17: 6026051. https://doi.org/10.1155/2019/6026051 PMid:31934265 PMCid:PMC6942893
[41] Fan L, Xin W, Xi W, Xin L, Ya-Li Wu, Huan-Zhen C, Xiang-Li C. Simvastatin prevented myocardium of diabetes rats from apoptosis through inhibition of oxidative stress. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi 2018; 34: 422-426 469.
[42] Hu X, Song C, Fang M, Li C. Simvastatin inhibits the apoptosis of hippocampal cells in a mouse model of Alzheimer's disease. Exp Ther Med 2018; 15: 1795-1802. https://doi.org/10.3892/etm.2018.6057 PMCid:PMC5958769
[43] Darbinian N, Darbinyan A, Merabova N, Bajwa A, Tatevosian G, Martirosyan D, et al. Ethanol-mediated alterations in oligodendrocyte differentiation in the developing brain. Nuorobiol Dis 2021; 148: 105181. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105181 PMid:33189883 PMCid:PMC7856167
[44] Mehrjerdie F, Shoshtari A, Mohseni F, Khastar H, Norouzi P, Asadi Y, et al. Sulfur dioxide reduces hippocampal cells death and improves learning and memory deficits in rat model of transient global ischemia/reperfusion. Iran J Basic Med Sci 2018; 21: 998-1003. (Persian).
[45] Tingting C, ConghSui W, Sha S, Libin Z, Lei C, Ling C. Simvastatin enhances spatial memory and long-term potentiation in hippocampal CA1 via upregulation of α7 nicotinic acetylcholine receptor. Mol Neurobiol 2016; 53: 4060-4072. https://doi.org/10.1007/s12035-015-9344-6 PMid:26198568
[46] Dirk H, Seebach C, Kerstin W, Ingo M. High dosage of simvastatin reduces TNF-α-Induced apoptosis of endothelial progenitor cells but fails to prevent apoptosis induced by IL-1β in Vitro. Surg Res 2007; 142: 13-19. https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.04.011 PMid:17716606
https://doi.org/10.1038/nprot.2006.205 PMid:17406415
[19] Jacobson S, Hoyme H, Carter R, Dodge N, Molteno C, Meintjes E, et al. Evolution of the physical phenotype of fetal alcohol spectrum disorders from childhood through adolescence. Alcohol Clin Exp Res 2021; 45: 395-408. https://doi.org/10.1111/acer.14534 PMid:33320363
[20] Fryer SL, Tapert SF, Mattson SN, Paulus MP, Spadoni AD, Riley EP. Prenatal alcohol exposure affects frontal-striatal BOLD response during inhibitory control. Alcohol Clin Exp Res 2007; 31: 1415-1424. https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00443.x PMid:17559542
[21] Kelly SJ, Goodlett CR, Hannigan JH. Animal models of fetal alcohol spectrum disorders: impact of the social environment. Dev Disabil Res Rev 2009; 15: 200-208. https://doi.org/10.1002/ddrr.69 PMid:19731387 PMCid:PMC3598020
[22] Giglia R, Binns C. Alcohol and lactation: a systematic review. Nutr Dietet 2006; 63: 103-116. https://doi.org/10.1111/j.1747-0080.2006.00056.x
[23] Shankar K, Ronis MJ, Badger TM. Effects of pregnancy and nutritional status on alcohol metabolism. Alcohol Res Healt 2007; 30: 55.
[24] Bellinger FP, Bedi KS, Wilson P, Wilce PA. Ethanol exposure during the third trimester equivalent results in long-lasting decreased synaptic efficacy but not plasticity in the CA1 region of the rat hippocampus. Synapse 1999; 31: 51-58. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199901)31:1<51::AID-SYN7>3.0.CO;2-O
[25] Livy D, Miller EK, Maier SE, West JR. Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability: effects of binge-like alcohol exposure on the developing rat hippocampus. Neurotoxicol Teratol 2003; 25: 447-458. https://doi.org/10.1016/S0892-0362(03)00030-8 PMid:12798962
[26] Brocardo PS, Gil-Mohapel J, Wortman R, Noonan A, McGinnis E, Patten AR, et al. The effects of ethanol exposure during distinct periods of brain development on oxidative stress in the adult rat brain. Alcohol Clin Exp Res 2017; 41: 26-37. https://doi.org/10.1111/acer.13266 PMid:27862017
[27] Komada M, Hara N, Kawachi S, Kawachi K, Kagawa N, Nagao T, et al. Mechanisms underlying neuro-inflammation and neurodevelopmental toxicity in the mouse neocortex following prenatal exposure to ethanol. Sci Rep 2017; 7: 493. https://doi.org/10.1038/s41598-017-04289-1 PMid:28694481 PMCid:PMC5504035
[28] Church MW. Chronic in utero alcohol exposure affects auditory function in rats and in humans. Alcohol 1987; 4: 231-239. https://doi.org/10.1016/0741-8329(87)90017-6 PMid:3620090
[29] Aski ML, Rezvani ME, Khaksari M, Hafizi Z, Pirmoradi Z, Niknazar S, et al. Neuroprotective effect of berberine chloride on cognitive impairment and hippocampal damage in experimental model of vascular dementia. Iran J Basic Med Sci 2018; 21: 53-58.
[30] Webster WS, Walsh DA, Lipson AH, McEwen SE. Teratogenesis after acute alcohol exposure in inbred and out-bred mice. Neurobehav Toxicol 1980; 2: 227-234.
[31] Hutson JR, Stade B, Lehotay DC, Collier CP, Kapur BM. Folic acid transport to the human fetus is decreased in pregnancies with chronic alcohol exposure. PLoS One 2012; 7: e38057. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038057 PMid:22666445 PMCid:PMC3362577
[32] Dong J, Sulik KK, Chen SY. Nrf2-mediated transcriptional induction of antioxidant response in mouse embryos exposed to ethanol in vivo: Implications for the prevention of fetal alcohol spectrum disorders. Antioxid Redox Signal 2008; 10: 2023-2033. https://doi.org/10.1089/ars.2007.2019 PMid:18759561 PMCid:PMC2933156

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-26]

[47] Chong-Chao H, Chia-Yang L, Chih-Hsin H, Hsiu-Lin C, Yung-Hsiang C, Yu-Peng L, et al. Chondrial protection by simvastatin against angiotensin II-mediated heart failure. Br J Pharmacol 2019; 176: 3791-3804.
https://doi.org/10.1111/bph.14781
PMid:31265743 PMCid:PMC6780047

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-26]

Koomesh -Volume 24, Issue 6 (November and December 2022), 826-834

Effect of simvastatin on memory disorders and Hippocampal cell death in the model of the fetal alcoholic syndrome in male rats

Mina Jafari (Ph.D Student)[1], Vida Hojati (Ph.D)[*1], Mehdi Khaksari (Ph.D)[*2], Gholamhassan Vaezi (Ph.D)[1]
1 - Department of Biology, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran
2- Addiction Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran

* Corresponding author. +98 9127259883 v.hojati@damghaniau.ac.ir-khaksari417@yahoo.com Received: 15 Nov 2021; Accepted: 1 May 2022

Introduction*:* Exposure to ethanol as a neurotratogen in the developmental period has destructive effects on the central nervous system and causes neurological disorders in adulthood. These disorders are associated with apoptosis in areas of the brain such as the hippocampus, by activating the oxidative-inflammatory cascade and high levels of nerve degeneration. Simvastatin, used as a drug to treat hypercholesterolemia, can cross the blood-brain barrier and its neuroprotective effects have been confirmed in several diseases of the nervous system. This study aimed to evaluate the protective activities of simvastatin on memory disorders and nerve cell necrosis in the rat hippocampus by postnatal alcohol exposure.

Materials and Methods*:* Male rat infants received 5.27 g / kg milk powder soluble ethanol on days 2-10 after birth by gavage. They also received 10 and 20 mg/kg of simvastatin on days 2-10 after birth subcutaneously. Cognitive memory abnormalities were assessed 36 days after birth by the new object detection and then, the number of necrotic cells was assessed by nissl staining.

Results: Behavioral data showed that in the groups treated with simvastatin, the new object recognition memory increased compared to the ethanol group (P<0.01). In addition, in the ethanol group, an increase in cell death was observed in the CA1 region of the hippocampus, and treatment with simvastatin showed a significant decrease in the number of necrotic cells (P<0.01).

Conclusion: This study showed that simvastatin has a protective effect on alcohol-related neurological defects, although more research is needed in the future.

Keywords*:* Simvastatin, Ethanol, Memory; Cell Death, Hippocampus

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-26]