



اثر ترانس سینامیک اسید بر اختلالات شناختی ناشی از تشنجات پریناتال در موش‌های صحرایی

مریم دلاویز، محمد امین عدالت منش*

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیراز، شیراز، ایران

چکیده	مقاله پژوهشی اصیل
مقدمه تشنج پریناتال سبب آسیب جدی به سیستم عصبی جنین می‌گردد که اختلالات شناختی و رفتاری را در نوزادان به همراه دارد. مطالعه حاضر به ارزیابی اثر ترانس سینامیک اسید بر اختلالات شناختی و آسیب سلولی هیپوکامپ در مدل موش صحرایی تشنج پریناتال ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) می‌پردازد. مواد و روش‌ها ۳۰ سر موش صحرایی ماده بارداری به صورت تصادفی در ۵ گروه کنترل، PTZ+NS، PTZ+SIN25، PTZ+SIN50 و PTZ+SIN100 تقسیم شدند. حیوانات با تجویز مکرر PTZ (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم، درون صفاقی) از روز ۱۳ بارداری به مدت ۷ روز تیمار شدند. دو ساعت قبل از دریافت PTZ، موش‌های صحرایی بارداری با نرمال سالین (گروه PTZ+NS) یا سینامیک اسید (گروه‌های PTZ+NS با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) گاوآژ شدند. ارزیابی حافظه کاری، یادگیری اجتنابی و رفتارهای شبه اضطرابی در نوزادان نر یک-ماهه صورت گرفت. سپس، نمونه‌های مغز جهت مطالعه هیستوپاتولوژیک آسیب سلولی هیپوکامپ آنالیز شدند. یافته‌ها کاهش معنی‌دار در رفتار تناوبی (حافظه کاری)، تاخیر در ورود به محفظه تاریک (حافظه اجتنابی) و افزایش سطح اضطراب به همراه کاهش تراکم سلولی در نواحی مختلف هیپوکامپ در گروه PTZ+NS نسبت به گروه کنترل دیده شد ($P < 0.05$). در حالیکه در گروه‌های تیمار شده با سینامیک اسید، افزایش معنی‌دار حافظه کاری، اجتنابی و تراکم سلولی هیپوکامپ نسبت به گروه PTZ+NS دیده شد ($P < 0.05$). نتیجه‌گیری سینامیک اسید با کاهش آسیب سلولی هیپوکامپ سبب بهبود اختلالات شناختی در مدل تشنجات پریناتال ناشی از PTZ در موش‌های صحرایی می‌شود. کلیدواژه‌ها سینامیک اسید، تشنج، بارداری، هیپوکامپ، موش صحرایی	تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۴/۰۵ *نویسنده مسئول: محمد امین عدالت منش، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران تلفن: ۰۷۱-۳۶۴۱۰۰۴۱ پست الکترونیک: edalatmanesh@iaushiraz.ac.ir



مقدمه

هستند و از عقب ماندگی ذهنی خفیف تا متوسط رنج می‌برند (۱۰).

بسیاری از داروهای ضد صرع که چندین دهه مورد استفاده قرار گرفته‌اند دارای عوارض جانبی هستند و بر عملکردهای شناختی اثر منفی دارند (۱۱). بنابراین، یافتن دارویی که تشنج را متوقف و یا داروهای همراهی که از اختلالات شناختی ناشی از آن جلوگیری کند، نیاز ضروری است (۱۲). سینامیک اسید یک گروه از اسیدهای کربوکسیلیک معطر (C6-C3) هستند که به طور طبیعی در دیواره سلولی و اندام‌های تولید مثلی گیاهان گل‌دار وجود دارند. سینامیک اسید در مسیر بیوسنتز منجر به تولید فنیل پروپانویید، کومارین‌ها، لیگنان‌ها، ایزوفلانوئیدها، فلاونوئیدها، اسپرمیدین‌ها و تانن‌ها می‌شود (۱۳).

مطالعات دارویی عملکردهای ضد سرطان، ضد سل، ضد مالاریا، ضد قارچ، ضد میکروبی، ضد انسداد عروق و آنتی اکسیدانی این ترکیب را مشخص نموده است. ویلکینز^۱ و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند سینامیک اسید که برای داروسازان برای تغییر پتانسیل، نفوذپذیری، قابلیت انحلال یا سایر پارامترهای فارماکوفر استفاده می‌شود، می‌تواند در بهبود هپاتوکارسینوما موثر واقع شود (۱۴). ترانس سینامیک اسید تکثیر سلول‌های لوسمی، آدنوکارسینومای روده بزرگ، گلیوبلاستوما، ملانوم، سرطان پروستات، سرطان ریه، سارکوم استخوان و سلول‌های G2 هپاتیت و سلول‌های اپیتلیال کلیه را مهار می‌کند (۱۵). کاهش فاکتورهای التهابی در قشر پیشانی و هیپوکامپ، بهبود اختلالات رفتاری (نظیر رفتار اکتشافی، حرکت مرکزی، کاهش رفتارهای ضد اضطرابی، بلند شدن از دیواره، کاهش دفع و دوره‌های عدم

صرع پس از سکتة مغزی، شایع‌ترین بیماری مزمن عصبی با مجموعه‌ای از علائم ناهمگون است و مشخصه آن حملات تشنجی عود کننده، ناشی از تخلیه غیرطبیعی نورون‌های مغزی می‌باشد. این اختلال با کاهش و مرگ نورونی در نواحی مختلف مغزی به ویژه در هیپوکامپ همراه است (۱). نورون‌های ناحیه هیپوکامپ به تغییرات پاتولوژیک ناشی از تشنج آسیب‌پذیر هستند و این آسیب اغلب به شکل مرگ نورونی آشکار می‌شود (۲). اختلالات شناختی ناشی از تشنجات صرعی مربوط به چند عامل از جمله نوع تشنج، توپوگرافی کانون صرع، مکانیزم پاتوژنز بیماری و انواع داروهای صرع است (۳). تلاش برای کنترل تشنج و در نتیجه جلوگیری از اختلالات شناختی به طور قابل توجهی می‌تواند سبب بهبود زندگی افراد مبتلا به صرع گردد (۴).

هر چند، میزان باروری در زنان صرعی کمتر از جمعیت عادی است که علل زیادی مثل کاهش میل جنسی، مسائل اجتماعی، اختلالات ژنتیکی و عوارض داروهای ضد صرع در این مورد مطرح است (۵). با این حال، در زنان باردار مبتلا به صرع، مصرف داروهای ضد صرع تاثیر مخربی بر جنین در حال رشد دارد (۶). تجویز این داروها ممکن است باعث ناهنجاری‌های جنینی، نقص در لوله عصبی، نواقص مادرزادی قلب، شکاف‌های دهان و صورت، عقب افتادگی ذهنی، تاخیر در رشد، میکروسفالی و اختلالات شناختی شود (۷). ارتباط بین مصرف داروهای ضد صرع در دوران بارداری و تأثیر منفی آن بر تکامل عصبی- حرکتی پس از تولد در طولانی مدت دیده شده است (۸). اغلب فرزندان به دنیا آمده از مادران صرعی با سابقه تشنج یا مصرف داروهای ضد تشنج در دوران بارداری نسبت به افراد عادی عملکردهای شناختی ضعیف و اختلال در حافظه و یادگیری دارند (۹). این قبیل کودکان نیازمند آموزش‌های بیشتر

^۱ Wilkins



تحرك) در آزمون محفظه باز^۱ بعد از مواجهه با سینامیک آلدئید در موش‌های صحرایی مسن دیده شده است (۱۶). از آنجا که تشنج مکرر پریناتال با تولید رادیکال‌های آزاد، زمینه‌ساز اختلالات شناختی در نوزادان می‌گردد و مصرف داروهای ضد تشنج نیز آسیب‌های مغزی جبران ناپذیری را به دنبال دارد، لذا مطالعه حاضر در جستجوی یک آنتی اکسیدان بالقوه که بتواند تشنج را کنترل و از اختلالات مغزی پیشگیری نماید به بررسی اثر حفاظت کننده عصبی ترانس سینامیک اسید بر اختلالات شناختی- رفتاری ناشی از تشنجات مادری و ارتباط آن با هیستوپاتولوژی نواحی مختلف هیپوکامپ در موش‌های صحرایی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

حيوانات و گروه‌بندی

در این تحقیق تجربی از نوزادان نر حاصل از جفت‌گیری ۳۰ سر موش صحرایی ماده باکره نژاد ویستار با میانگین وزنی 180 ± 10 گرم و سن حدود ۸ هفته و ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی 220 ± 10 گرم استفاده شد. حیوانات از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شدند و به منظور سازگاری با شرایط جدید، به مدت ۸ روز پس از انتقال به آزمایشگاه در محیط جدید نگهداری شدند. کلیه مراحل کار، تحت شرایط استاندارد دما (25 ± 2) درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی (50 ± 10) درصد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (۶ صبح تا ۶ عصر) انجام گرفت. تعداد ۷۵ نوزاد موش صحرایی در ۳۰ روزگی و به صورت تصادفی در گروه‌های مورد مطالعه ($n=15$) در هر گروه) استفاده شدند. رعایت اصول اخلاقی طبق قوانین بین المللی و ضوابط کمیته اخلاقی حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه

آزاد اسلامی شیراز (کد اخلاق: ۲۱۱۳-۷۶۴۳-۹۷-IR-IAUSHIRAZ) صورت.

برای بالا بردن درصد موفقیت در جفت‌گیری، از موش‌های صحرایی ماده قبل از جفت‌گیری اسمیر واژنی تهیه شد و حیواناتی که در سیکل استروس قرار داشتند با حیوان نر در ساعت ۶ عصر هم قفس شدند. جهت تهیه اسمیر واژنی، ابتدا 0.3 میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به آرامی در واژن حیوان تزریق شد. سپس یک تا دو قطره از مایع فوق برداشته و اسمیر تهیه شد. نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری (Olympus, Japan) با بزرگ‌نمایی $400\times$ بررسی شدند. پس از هم قفس شدن و جهت اطمینان از جفت‌گیری، صبح روز بعد حیوانات جهت مشاهده پلاک واژنی و یا وجود سلول‌های اسپرماتوزوآ در اسمیر واژنی بررسی و آن روز به عنوان روز صفر بارداری تعیین گردید.

پس از توزین اولیه، موش‌های صحرایی باردار به طور تصادفی در ۵ گروه ۶ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل سالم، گروه PTZ+NS (تزریق صفاقی پنتیلن‌تترازول^۲ و دریافت دهانی نرمال سالین)، PTZ+SIN25 (دریافت پنتیلن‌تترازول و گاوآژ دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن سینامیک اسید)، PTZ+SIN50 (دریافت پنتیلن‌تترازول و گاوآژ دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید) و PTZ+SIN100 (دریافت پنتیلن‌تترازول و گاوآژ دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سینامیک اسید).

جهت القاء تشنج، پنتیلن‌تترازول (PTZ; Sigma, Germany) با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان از روز ۱۳ بارداری، روزانه و به مدت یک هفته به صورت درون صفاقی به مادران باردار تزریق شد (۱۷). ۳۰ دقیقه بعد از هر تزریق PTZ، رفتار تشنجی موش‌های

^۱Penthylenetetrazole

^۲Open field



ارزیابی حافظه اجتنابی غیر فعال

آزمون حافظه اجتنابی غیر فعال یا مبتنی بر ترس توسط دستگاه شاتل باکس انجام گرفت. دستگاه شاتل باکس، جعبه‌ای از جنس پلکسی گلاس شامل دو محفظه روشن و تاریک است که در میانه آن یک درب گیوتینی تعبیه شده است که دو محفظه را از هم جدا می‌کند. کف این دستگاه، از میله‌های استیل تشکیل است که به یک مدار الکتریکی متصل هستند و با روشن شدن کلید مدار، جریان الکتریکی با مدت، شدت و فرکانس مشخص از کف آن عبور می‌کند. اساس این آزمون بر پایه فرار غریزی موش‌های صحرایی از روشنایی و وجود عامل احترازی (شوک الکتریکی) در محیط تاریک است. این آزمون شامل سه مرحله اصلی است: الف) مرحله سازش: به منظور سازگاری حیوانات با محیط، حیوان به مدت یک دقیقه در محیط روشن قرار گرفت و پس از ۳۰ ثانیه در گیوتینی باز شد تا حیوان اختیار داشته باشد به محفظه تاریک برود. ب) مرحله اکتساب (آموزش): ۲۴ ساعت پس از مرحله سازش انجام گرفت. حیوان در محیط روشن قرار گرفت، پس از ۳۰ ثانیه در گیوتینی باز شده و پس از ورود حیوان به محیط تاریک در بسته و جریان الکتریکی به میزان ۲ میلی‌آمپر، به مدت ۲ ثانیه و فرکانس ۵۰ هرتز به کف وارد شد. ۲۰ ثانیه پس از شوک الکتریکی، حیوان از دستگاه برداشته شد و به قفس منتقل شد. ج) مرحله به خاطر آوری (آزمون): ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از مرحله اکتساب، آزمایش به خاطر آوری انجام گرفت. حیوان در محیط روشن قرار گرفت و پس از ۳۰ ثانیه در گیوتینی باز شده و مدت زمان تاخیر در ورود به محفظه تاریک و کل زمان سپری شده در محفظه تاریک ثبت گردید (۲۰). در این مرحله هیچ گونه شوکی داده نشد. زمان قطع این آزمون ۳۰۰ ثانیه است. طولانی تر بودن تأخیر اولیه ورود به محفظه تاریک در مرحله آزمون نشانه یادگیری بهتر است.

صحرایی با استفاده از مقیاس راسین به شرح زیر مورد بررسی قرار گرفت:

مرحله صفر: عدم پاسخ، مرحله ۱: بیش فعالی، لرزش، کشش، مرحله ۲: تکان سر، تشنج عضلانی سر و پرش میوکلونیک، مرحله ۳: تشنج عضلانی یک طرفه عضو جلو، مرحله ۴: گسترش تشنجات با تشنج عضلانی دو جانبه عضو جلو، مرحله ۵: تشنج کلونیک تونیک عمومی با از دست دادن رفلکس کشیدگی بدن (۱۸).

از بین تمامی زاده‌های حاصل از ۶ موش صحرایی باردار در هر گروه، تعداد ۱۵ سر نوزاد نر (دو تا سه نوزاد نر از هر مادر) به طور تصادفی انتخاب شدند و جهت مطالعات رفتاری مورد استفاده قرار گرفتند. مرگ و میر مادران حین تشنج یا پس از آن، سقط جنین، مرده‌زایی، کاهش وزن و اختلالات فیزیکی نوزادان سبب محدودیت در انجام مطالعه و معیار خروج حیوانات از مطالعه حاضر می‌باشد.

ارزیابی حافظه کاری

برای سنجش حافظه کاری از آزمون ماز Y در ۳۰ روزگی استفاده شد. این ماز از سه بازو با شرایط یکسان شبیه به حرف Y تشکیل شده است. هر بازو دارای ابعاد $40 \times 30 \times 15$ سانتیمتر می‌باشد. بازوها از طریق یک محوطه مرکزی به هم متصل می‌شوند. ابتدا حیوان به آرامی و بدون استرس در یکی از سه بازو قرار داده شد و حرکات آن به مدت ۵ دقیقه مشاهده گردید. تعداد دفعاتی که حیوان وارد هر کدام از بازوها می‌شد، ثبت شد. ورود هر حیوان به داخل یک بازو زمانی است که پاهای عقبی حیوان به طور کامل در داخل بازو قرار گیرد. برای تعیین میزان حافظه کاری، درصد رفتارهای تناوبی از حاصل جمع ورودهای موفق تقسیم بر ورودی‌های کل بازو منهای ۲ ضرب در صد محاسبه گردید. منظور از ورودهای موفق، ورودهای متناوب و پشت سر هم و سریالی در هر سه بازو می‌باشد (۱۹).



ارزیابی رفتارهای شبه اضطرابی

برای سنجش رفتار شبه اضطرابی در مطالعه حاضر از ماز صلیبی مرتفع استفاده شد. ماز شامل چهار بازو، دو بازوی باز بدون دیواره و دو بازوی احاطه شده توسط دیواره می‌باشد. هر بازو ابعادی به طول ۳۵ سانتی‌متر و عرض ۱۵ سانتی‌متر دارد که ۴۵ سانتی‌متر بالاتر از سطح زمین قرار گرفته است. حیوان در مرکز ماز قرار گرفت و رفتار آن به کمک دوربین و سیستم ردیاب به مدت ۳۰۰ ثانیه بررسی شد. در این آزمون، میانگین مدت زمان قرارگرفتن حیوان در بازوی بسته به عنوان شاخص اضطراب ثبت شد (۲۱). علاوه بر این، میانگین مدت زمان باقی ماندن در بازوی باز و تعداد سرک کشیدن به بازوی باز به عنوان یکی از رفتارهای ریسک پذیر مورد بررسی قرار گرفت و برای ارزیابی رفتار حرکتی تعداد کل ورود به بازوها در همه گروه‌ها نیز مورد ارزیابی قرار گرفت (نتایج آورده نشده است). جوندگان به طور معمول تمایل به قرار گرفتن در بازوی بسته را دارند و حیوانات دارای اضطراب مدت زمان بیشتری را در بازوی بسته می‌مانند. به منظور بررسی اثرات سینامیک اسید بر رفتارهای اضطرابی، شاخص‌های اضطراب در این آزمون در گروه‌های مختلف و در یک ماهگی با یکدیگر مقایسه شد.

ارزیابی هیستوپاتولوژی هیپوکامپ

پس از انجام مطالعات رفتاری و جهت انجام ارزیابی‌های هیستوپاتولوژیک در نواحی مختلف هیپوکامپ (نواحی CA1، CA2، CA3 و ژيروس دندانهای)، حیوانات با مخلوطی از دو داروی کتامین هیدروکلراید (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش و سپس پرفیوژن قلبی انجام شد. پس از اتمام پرفیوژن، مغز با دقت از جمجمه خارج شد. سپس، نمونه‌های مغز (تعداد ۱۰ سر موش صحرایی در هر گروه) جهت مطالعات بافت شناسی با کمک دستگاه پردازشگر بافتی، پردازش شده و پس از تهیه

بلوک‌های پارافینی، برش‌گیری از ناحیه هیپوکامپ طبق اطلس پاکسینوس و واتسون صورت گرفت. آنگاه، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین انجام شد و تصویربرداری‌های میکروسکوپی با میکروسکوپ نوری (Olympus-BH2, Japan) صورت گرفت.

جهت سنجش تراکم نورونی در مناطق مختلف هیپوکامپ با نمونه‌برداری تصادفی و از روش دایسکتور استفاده گردید (۲۱). به طور خلاصه، در این روش سلول‌ها در یک چهارچوب مرجع شمارش شدند. اگر سلولی در هر دو چهارچوب باشد، در شمارش محسوب نمی‌شود. اما اگر سلولی در چهار چوب مرجع باشد، ولی در چهارچوب بعدی (برش دوم) نباشد، شمارش می‌شود. پس از شمارش سلول‌ها، دانسیته نورونی، با فرمول $N_A = \sum Q / \sum P \times AH$ محاسبه گردید که در آن N_A = دانسیته نورونی، $\sum Q$ = مجموع سلول‌های شمارش شده در یک نمونه، $\sum P$ = تعداد دفعات نمونه برداری شده در یک نمونه، A = مساحت چهارچوب نمونه برداری و H = فاصله بین دو برش متوالی، یا ضخامت هر برش می‌باشد. بر این اساس، دانسیته نورونی بر مبنای تعداد نورون‌ها در میلی متر مکعب بافت (N/mm^3) تعیین می‌شود.

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS v.22 انجام شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی انجام شد. از نظر آماری مقادیری با $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

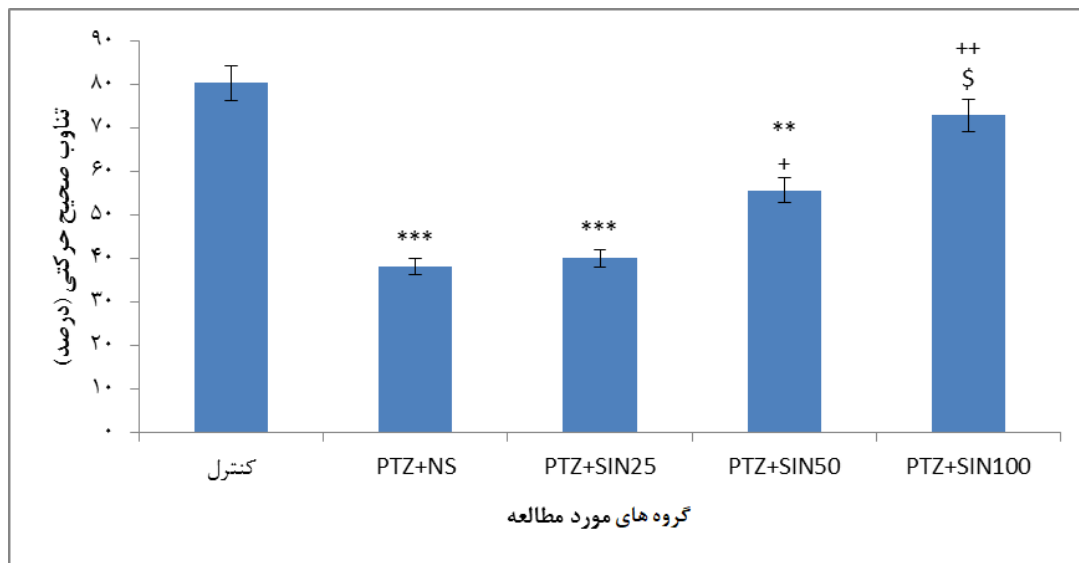
یافته‌ها

حافظه کاری



بررسی نتایج حاصل از آزمون ماز Y که به شکل درصد تناوب صحیح حرکتی در گروه‌های مختلف عنوان شده است و در نمودار ۱ آمده است، نشان می‌دهد که حافظه کاری در گروه PTZ+NS کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشته است ($P < 0.0001$). هر چند، تجویز ترانس سینامیک اسید در گروه دریافت کننده دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن توانسته است سبب بهبود حافظه کاری گردد. در واقع، بین گروه‌های PTZ+SIN50 و PTZ+SIN100 با گروه PTZ+NS اختلاف معنی‌داری وجود دارد (به ترتیب: $P < 0.05$ و $P < 0.001$). این در حالیست که هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه دریافت کننده گالیک اسید با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن با گروه UPI وجود ندارد که نشان می‌دهد این دوز اثری بر بهبود حافظه کاری ندارد. همچنین، بین گروه PTZ+SIN100 با گروه PTZ+SIN25 نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0.05$).

بررسی نتایج حاصل از آزمون ماز Y که به شکل درصد تناوب صحیح حرکتی در گروه‌های مختلف عنوان شده است و در نمودار ۱ آمده است، نشان می‌دهد که حافظه کاری در گروه PTZ+NS کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشته است ($P < 0.0001$). هر چند، تجویز ترانس سینامیک اسید در گروه دریافت کننده دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن توانسته است سبب بهبود حافظه کاری گردد. در واقع، بین گروه‌های PTZ+SIN50 و PTZ+SIN100 با گروه PTZ+NS اختلاف معنی‌داری وجود دارد (به ترتیب: $P < 0.05$ و $P < 0.001$). این در حالیست که هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه دریافت کننده گالیک اسید با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن با گروه UPI وجود ندارد که نشان می‌دهد این دوز اثری بر بهبود حافظه کاری ندارد. همچنین، بین گروه PTZ+SIN100 با گروه PTZ+SIN25 نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0.05$).



نمودار ۱- مقایسه میانگین $\pm$ انحراف استاندارد درصد تناوب صحیح حرکتی در گروه‌های مختلف: نتایج نشان داد که بین گروه کنترل با گروه PTZ+NS، PTZ+SIN25، PTZ+SIN50 و PTZ+SIN100 ($P < 0.0001$ و $P < 0.001$). بین گروه‌های PTZ+SIN50 و PTZ+SIN100 با گروه PTZ+Saline اختلاف معنی‌دار دیده شد ($P < 0.001$ و $P < 0.05$). همچنین، بین گروه‌های PTZ+SIN100 و گروه PTZ+SIN25 اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0.05$).

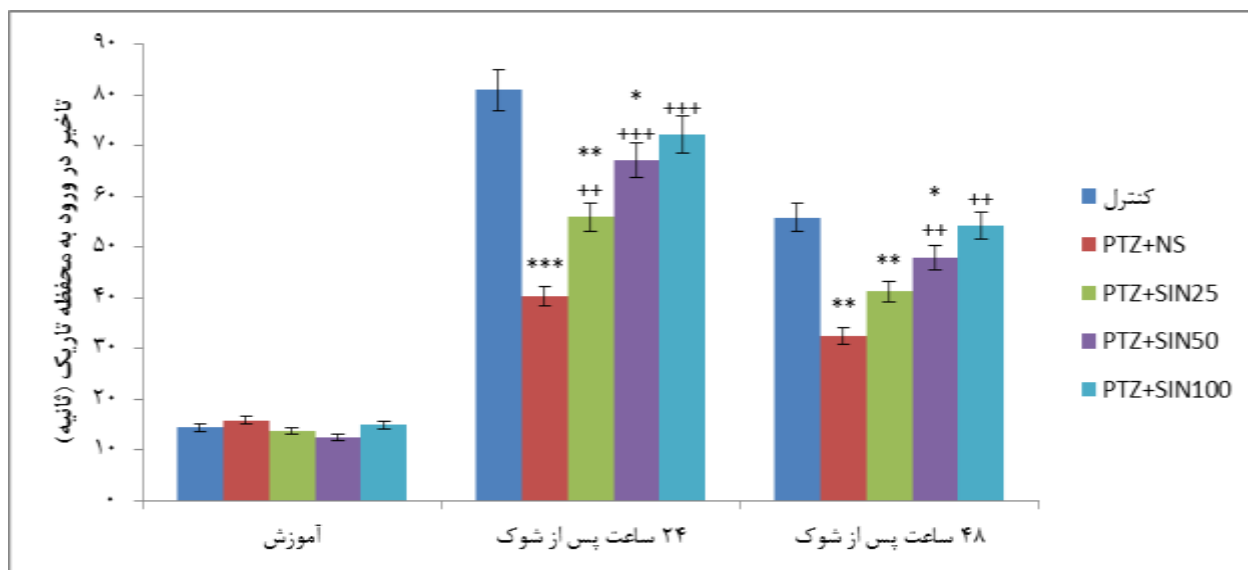
القاء شوک بین گروه کنترل با گروه‌های PTZ+NS، PTZ+SIN25 و PTZ+SIN50 اختلاف معنی‌داری وجود داشت (به ترتیب: $P < 0.0001$ ، $P < 0.001$ و $P < 0.05$). همچنین، بین گروه PTZ+NS با گروه PTZ+SIN25 ($P < 0.001$) و با گروه‌های PTZ+SIN50 و

حافظه اجتنابی غیر فعال
تاخیر در ورود به محفظه تاریک
در ارزیابی نتایج حاصل از تأخیر در ورود به اتاق تاریک، قبل از اعمال شوک (مرحله آموزش) تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه دیده نشد (نمودار ۲). ۲۴ ساعت پس از



همچنین، بین گروه PTZ+NS و گروه‌های دریافت کننده ترانس سینامیک اسید با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم اختلاف معنی دار وجود داشت (نمودار ۲، $P < ۰/۰۰۱$).

PTZ+SIN100 ($P < ۰/۰۰۰۱$) اختلاف معنی دار دیده شد. ۴۸ ساعت از القاء شوک، بین گروه کنترل با گروه‌های PTZ+NS، PTZ+SIN25 و PTZ+SIN50 اختلاف معنی دار دیده شد (به ترتیب: $P < ۰/۰۰۱$ ، $P < ۰/۰۰۱$ و $P < ۰/۰۰۱$).



نمودار ۲- مقایسه میانگین $\pm$ انحراف استاندارد تأخیر در ورود به محفظه تاریک: قبل از اعمال شوک اختلاف معنی داری بین گروه‌ها وجود ندارد. ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از القاء شوک بین گروه کنترل با گروه‌های PTZ+NS، PTZ+SIN25 و PTZ+SIN50 اختلاف معنی داری دیده شد ($P < ۰/۰۰۰۱$ ، $P < ۰/۰۰۱$ و $P < ۰/۰۰۵$). بین گروه PTZ+NS و هر سه گروه دریافت کننده سینامیک اسید در ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از القاء شوک اختلاف معنی دار وجود دارد ($P < ۰/۰۰۰۱$ و $P < ۰/۰۰۱$).

مدت زمان باقی ماندن در محفظه تاریک

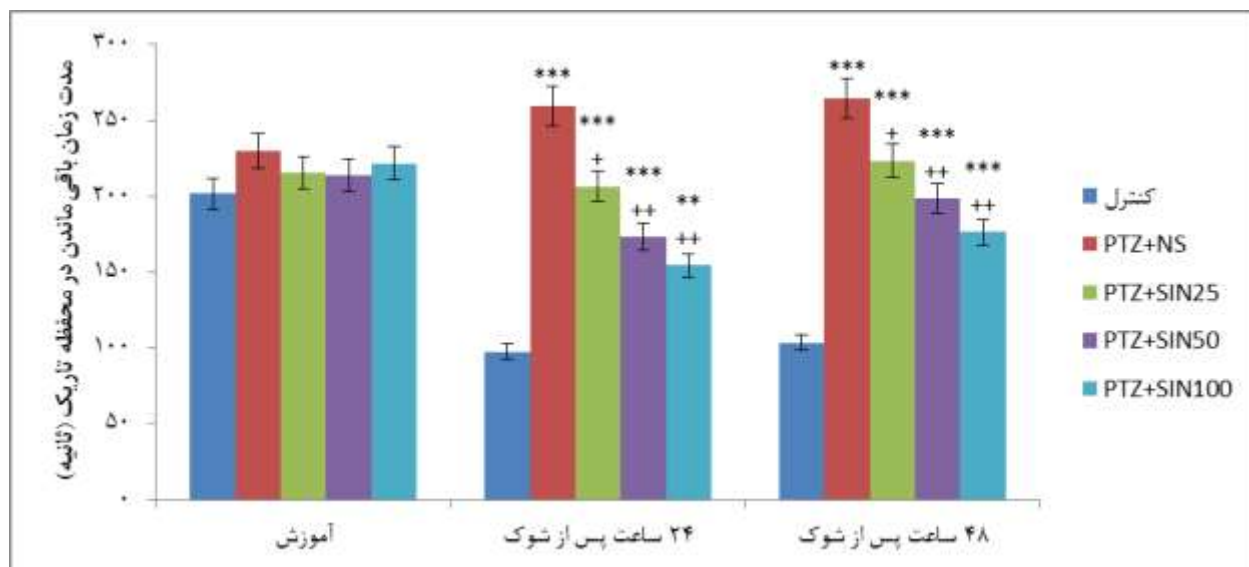
در میانگین مدت زمان باقی ماندن در محفظه تاریک بین گروه PTZ+NS با گروه کنترل و نیز بین سایر گروه‌ها با یکدیگر در مرحله آموزش اختلاف معنی دار دیده نشد. در حالیکه این زمان در گروه PTZ+NS، ۲۴ ساعت پس از القاء شوک با گروه کنترل اختلاف معنی دار دارد (نمودار ۳، $P < ۰/۰۰۰۱$) که این نشان دهنده آسیبی است که تشنج تکرار شونده ناشی از PTZ در دوران جنینی به حافظه اجتنابی حیوانات وارد کرده است. از طرفی بین گروه کنترل و گروه‌های دریافت کننده سینامیک اسید نیز اختلاف

معنی دار است به گونه‌ای که بین گروه کنترل با گروه‌های PTZ+SIN25 و PTZ+SIN50 ($P < ۰/۰۰۰۱$) و با گروه PTZ+SIN100 ($P < ۰/۰۰۱$) اختلاف معنی دار دیده شد. بین گروه PTZ+NS با گروه PTZ+SIN100 ($P < ۰/۰۰۰۱$)، گروه PTZ+SIN50 ($P < ۰/۰۰۱$) و با گروه PTZ+SIN25 ($P < ۰/۰۰۵$) اختلاف معنی دار است که این امر نشان دهنده اثرات حمایت کننده عصبی ترانس سینامیک اسید بر بهبود حافظه اجتنابی است. پس از ۴۸ ساعت از القاء شوک کماکان بین گروه کنترل با گروه PTZ+NS اختلاف معنی دار است ($P < ۰/۰۰۰۱$). همچنین،



($P < 0/001$) و با گروه PTZ+SIN25 ($P < 0/05$) اختلاف معنی‌دار است (نمودار ۳).

بین گروه کنترل و هر سه گروه تیمار شده با سینامیک اسید نیز اختلاف معنی‌داری دیده شد ($P < 0/0001$). بین گروه PTZ+NS با گروه‌های PTZ+SIN50 و PTZ+SIN100



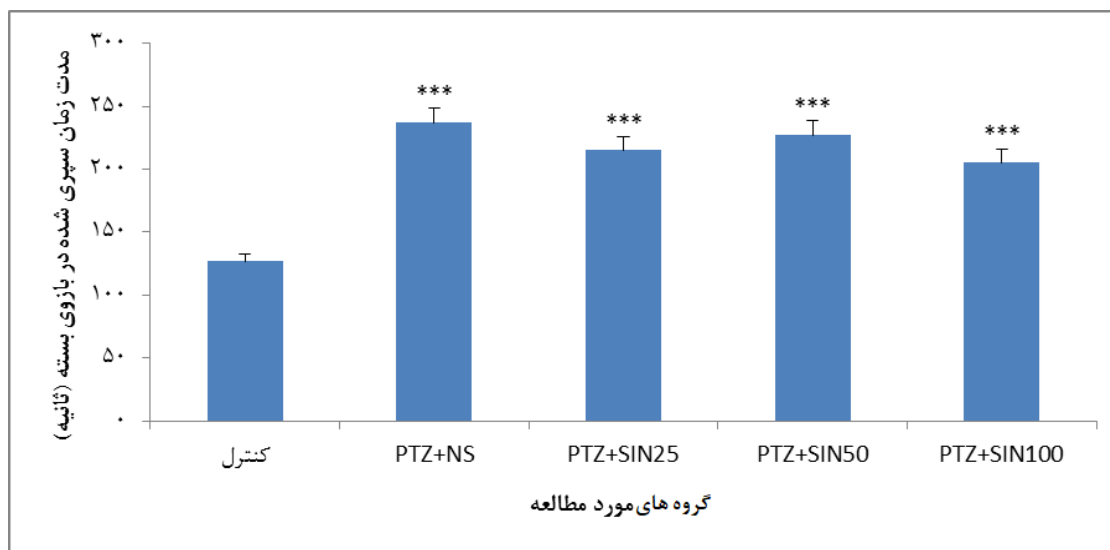
نمودار ۳- مقایسه میانگین $\pm$ انحراف استاندارد مدت زمان باقی ماندن در محفظه تاریک (ثانیه) قبل از اعمال شوک اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها وجود ندارد. ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از القاء شوک بین گروه کنترل با گروه‌های PTZ+NS، PTZ+SIN25، PTZ+SIN50 و PTZ+SIN100 اختلاف معنی‌داری دیده شد ($P < 0/0001$ و $P < 0/001$). بین گروه PTZ+NS و هر سه گروه دریافت کننده سینامیک اسید در ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از القاء شوک اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($P < 0/05$ و $P < 0/0001$).

نسبت به گروه کنترل می‌باشد. با این حال، هیچ اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تیمار شده با سینامیک اسید با گروه PTZ+NS وجود ندارد و می‌توان نتیجه گرفت که تیمار با سینامیک اسید نتوانسته است مدت زمان بازوی بسته را در حیوانات تحت تیمار نسبت به گروه PTZ+NS کاهش دهد (نمودار ۴، $P > 0/05$).

رفتار شبه اضطرابی

ارزیابی زمان سپری شده در بازوی بسته

نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری در میانگین مدت زمان سپری شده در بازوی بسته بین گروه‌های PTZ+NS و تیمار شده با سینامیک اسید با گروه کنترل وجود دارد ($P < 0/0001$). این نتایج نشان دهنده افزایش میزان اضطراب در حیوانات دریافت کننده PTZ در دوران جنینی



نمودار ۴- مقایسه میانگین $\pm$ انحراف استاندارد مدت زمان باقی ماندن در بازوی بسته ماز صلیبی مرتفع در گروه های مختلف: نتایج نشان داد که بین گروه کنترل و PTZ+NS و همچنین بین گروه کنترل و هر سه دوز اختلاف معنی دار دیده می شود ($P < 0.001$).

نداشت. گروه های دریافت کننده دوز ۵۰ و ۱۰۰ ترانس سینامیک اسید افزایش معنی داری را در میانگین دانسیته نورونی در هر ۴ ناحیه هیپوکامپ نسبت به گروه PTZ+NS از خود نشان دادند ($P < 0.05$). این امر نشان دهنده اثرات بهبود بخش سینامیک اسید در دوزهای بالاتر این مطالعه در جلوگیری از آسیب نورونی می باشد (جدول ۱). بین گروه-های PTZ+SIN50 و PTZ+SIN100 با گروه کنترل در تراکم نورونی ناحیه ژيروس دندانهای اختلاف معنی داری دیده شد ($P < 0.05$). همچنین، اختلاف معنی داری بین گروه PTZ+SIN50 با گروه کنترل در تراکم نورونی ناحیه CA2 دیده شد ($P < 0.05$).

تراکم نورونی هیپوکامپ

مقایسه میانگین دانسیته نورونی در نواحی مختلف هیپوکامپ نشان داد که بین گروه PTZ+NS با گروه کنترل در تمامی ۴ ناحیه مورد بررسی دانسیته نورونی به میزان قابل توجهی کاهش داشت ($P < 0.05$). این امر نشان دهنده اثر پاتولوژیک تشنجات مکرر ناشی از PTZ در دوره پریناتال بر ساختار هیپوکامپ جنین در موش های صحرایی می باشد. در گروه های تیمار شده با ترانس سینامیک اسید با دوز ۲۵ میلی گرم (PTZ+SIN25) در دو ناحیه CA1 و ژيروس دندانهای اختلاف معنی داری نسبت به گروه STZ دیده شد ($P < 0.05$). این در حالی است که هیچ اختلاف معنی داری در نواحی CA2 و CA3 در این گروه ها با یکدیگر وجود

جدول ۱- میانگین دانسیته نورونی (N/mm^3) در نواحی مختلف هیپوکامپ

گروه	CA1	CA2	CA3	ژيروس دندانهای
کنترل	$55/10 \pm 1/5$	$23/3 \pm 6/1$	$18/6 \pm 5/1$	$76/10 \pm 5/4$
PTZ+NS	$22/4 \pm 6/1$ *	$10/2 \pm 2/5$ *	$8/3 \pm 1/5$ *	$32/9 \pm 1/5$ *
PTZ+SIN25	$38/7 \pm 8/2$ *†	$11/2 \pm 2/8$ *	$11/2 \pm 2/8$ *	$44/8 \pm 1/6$ *†
PTZ+SIN50	$42/6 \pm 6/4$ †	$18/4 \pm 3/6$ *††	$17/2 \pm 7/9$ ††	$59/11 \pm 1/7$ *††
PTZ+SIN100	$48/5 \pm 2/1$ †	$20/3 \pm 4/3$ ††	$16/4 \pm 6/7$ ††	$62/13 \pm 3/0$ *††

جدول ۱- نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ($N/mm^3 \pm SEM$) گزارش شده است. تعداد ۱۰ سر موش صحرایی در هر گروه مطالعه شده است. *: مقایسه با گروه کنترل ($P < 0.05$)، †: مقایسه با گروه PTZ+NS ($P < 0.05$)، ††: مقایسه با گروه PTZ+SIN25 ($P < 0.05$).

بحث

مطالعه حاضر نقص در حافظه کاری و حافظه اجتنابی غیر فعال را به همراه آسیب سلولی در نواحی مختلف هیپوکامپ موش‌های صحرایی، متعاقب تشنج تکرار شونده در دوره پریناتال نشان داد. این آسیب‌ها به صورت پایدار تا ۳۰ روزگی در گروه دریافت کننده PTZ که در دوران بارداری تنها با نرمال سالیان دریافت کرده بودند، دیده شد. این امر نشان از اثرات دائمی آسیب‌های ناشی از تشنجات پریناتال بر مغز جنین دارد.

تجویز مستمر PTZ به موش‌های صحرایی باردار مدل عملکردی مناسبی برای ارزیابی مرگ نورونی در سیستم لیمبیک و ارتباط آن با اختلالات شناختی را فراهم می‌آورد (۲۲). تشنج ناشی از PTZ برای مطالعه صرع و پیامدهای آن بر حافظه یک روش پذیرفته شده است. در واقع، تزریق دوره‌ای PTZ سبب اختلال در حافظه فضایی می‌شود (۲۳). اولین تغییراتی که متعاقب تشنج طولانی مدت مادران بر مغز جنین رخ می‌دهد، مرگ نورونی انتخابی در هیپوکامپ است. مطالعات فیزیولوژیک و تحلیل‌های ژنتیکی نشان می‌دهد که تشنج سبب تغییر در عملکرد کانال‌های مختلف

یونی از جمله کانال‌های ولتاژی سدیم، کلسیم، پتاسیم، کلر و کانال‌های لیگاندی استیل کولین، نیکوتین و گابا می‌گردد (۲۴). صرع مادری با کاهش بیان گیرنده گابا در هیپوکامپ جنین به تغییرات درون سلولی در بیان پروتئین کیناز A^1 (PKA) منجر می‌شود (۲۲). PKA یک مولکول اصلی در انتقالات سیناپسی است که در رویدادهای مولکولی و سیناپسی صرع نیز دخالت دارد. تجویز PTZ در دوران بارداری سبب تغییر در فعالیت آدنوزین مونو فسفات حلقوی (cAMP) می‌شود که این امر بر بیان ژن PKA اثر می‌گذارد (۲۵). از طرفی طی تشنج، کاهش در بیان mRNA گیرنده-های گابا در نورون‌های هرمی مناطق CA1 و CA3 هیپوکامپ دیده شده است (۲۶).

در مطالعه حاضر کاهش رفتار تناوبی در ماز Y که معیاری برای سنجش حافظه کاری محسوب می‌شود به همراه کاهش تاخیر در ورود به محفظه تاریک و افزایش معنی‌دار مدت زمان باقی ماندن در محفظه تاریک در آزمون حافظه اجتنابی غیر فعال، متعاقب تشنجات مکرر پریناتال در نوزادان یک ماهه دیده شد.

¹Protein kinase A



هر چند، اکثر نوزادان متولد شده از مادران صرعی ظاهراً نرمال هستند، اما ریسک خطا در روند تکاملی عصبی این نوزادان بالا است. ۲-۶ درصد از این نوزادان دچار تاخیر در روند رشد تکاملی هستند و تعداد نوزادان زنده از مادران مبتلا به صرع، نسبت به مادران سالم کمتر است. همچنین، شواهدی مبنی بر کاهش وزن این نوزادان نسبت به نوزادان سالم وجود دارد که البته در صحت آن تردیدهایی وجود دارد (۲۳). در مطالعه حاضر، شدت آسیب حاصل از تشنج مکرر در دوران بارداری سبب مرگ و میر نوزادان پس از تولد شد و مرده‌زایی را افزایش داد به گونه‌ای که بیش از ۲۵ درصد (۲۶/۳۱ درصد) نوزادان حاصل از مادران گروه PTZ+NS تلف شدند، در حالیکه در گروه کنترل تمامی نوزادان تا ۱۴ روزگی و پس از آن زنده ماندند. هر چند، در شاخص‌های مورفولوژیک تفاوتی بین نوزادان زنده در گروه‌های مختلف مورد مطالعه دیده نشد. مطالعات اخیر نشان داده است که تشنج تونیک کلونیک ژنرالیزه ممکن است منجر به مشکلات شناختی برای کودکان در مراحل بعدی زندگی شود و وقایع تکاملی بعد از تولد نمی‌تواند عوارض مغزی ناشی از دوران قبل از تولد را جبران کند. تشنج سبب افزایش اسیدوز و هیپوکسی مغزی می‌شود که در نتیجه آسیب‌های جبران ناپذیری در سیستم عصبی مرکزی و سایر ارگان‌های جنین ایجاد می‌کند (۲۷). کاهش هوش کلامی در کودکان متولد شده از مادرانی که در دوران بارداری خود دچار تشنج تونیک کلونیک شده‌اند، دیده شده است (۲۸).

یکی از علل بروز آسیب‌های شناختی در تشنجات صرعی، آسیب و مرگ نورون‌های هیپوکامپ است (۲۲). در مطالعه حاضر کاهش دانسیته نورونی در نواحی مختلف هیپوکامپ در گروه PTZ+NS نسبت به گروه کنترل دیده شد. این در حالیست که تیمار با سینامیک اسید توانست بیشترین میزان

بهبود را در نواحی چهارگانه هیپوکامپ در دوزهای بالا نشان دهد. به نظر می‌رسد که متعاقب تشنج در دوران بارداری تعادل میان تکثیر و آپوپتوز سلولی در هیپوکامپ جنین از بین می‌رود و این امر باعث کاهش تعداد نورون‌ها در هیپوکامپ جنین می‌شود (۲۹). زینلر^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان دادند که کیندلینگ ناشی از PTZ سبب فقدان نورونی در ناحیه CA1/3 هیپوکامپ می‌شود. هر چند، آسیب عصبی در کورتکس مغز نیز باید مورد توجه قرار گیرد (۳۰). در مقابل، نتایج سی دیکوآ^۲ (۲۰۰۵) نشان می‌دهد حساسیت ناحیه CA3 نسبت به تشنجات پریناتال در طول تکامل قبل از تولد بیشتر است (۳۱). هر چند، بعضی مدارک نشان می‌دهند که صرع ممکن است سبب نورون‌زغیر معمول با تنظیم افزایشی مارکرهای نوروبلاست مثل DCX، CRMP-4 و PSA-NCAM شود که اختلال در شکل‌گیری هیپوکامپ در دوران جنینی را به دنبال دارد (۳۲). با این حال، مطالعات بیشتری برای بررسی اثر تشنج مادری بر تغییرات پلاستیسیته مغز جنین و تغییرات بیولوژیکی آن نیاز است.

داروهای ضد صرع چندین دهه مورد استفاده قرار گرفته است، ولی مشکلات ناشی از آن را نمی‌توان نادیده گرفت. به ویژه که اثرات منفی بر عملکردهای شناختی دارند (۳۳). مطالعات نشان می‌دهد نه تنها صرع بلکه داروهای ضد صرع نیز می‌تواند موجب اختلالات شناختی شوند. بنابراین، نیاز مبرم برای به کارگیری داروهایی که بتوانند تشنج را بدون عوارض جانبی سرکوب کنند کماکان وجود دارد (۳۴). هر چند، مصرف داروهای ضد صرع در دوران بارداری نرخ سقط جنین، زایمان زودرس و خونریزی واژینال را تا حدودی کاهش می‌دهند، اما این داروها اختلالاتی در روند تکاملی

^۱ Szyndler^۲ Siddiqui



دوزهای بالاتر از ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم احتمالاً اثرات بهتری بر بهبود عملکردهای شناختی در موشهای صحرایی مدل تشنج پریناتال دارد به گونه‌ای که در این مطالعه سینامیک اسید در دوزهای بالا اثرات نوروپروتکتیو قدرتمندتر و بهبود بیشتری را در آسیب سلولی هیپوکامپ به دنبال دارد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر مستخرج از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته زیست‌شناسی سلولی تکوینی از دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز می‌باشد.

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان عنوان نشده است.

سیستم عصبی جنین ایجاد می‌کنند (۳۵). از آنجا که تشنج پریناتال با تولید رادیکال‌های آزاد سبب استرس اکسیداتیو در اندام‌های مختلف جنین می‌گردد (۳۶)، لذا استفاده از آنتی اکسیدان‌ها در پیشگیری از اختلالات ناشی از استرس اکسیداتیو در مدل‌های صرعی پیشنهاد می‌شود. در مطالعه حاضر، متعاقب تیمار با سینامیک اسید آسیب‌های شناختی و نوروهیستوپاتولوژیک ناشی از تشنج پریناتال به ویژه در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم دیده شد. ملا^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که پیش‌درمانی با کورکومین سبب بهبود پارامترهای استرس‌های اکسیداتیو و اختلالات شناختی ناشی از صرع می‌شود (۳۷). همچنین، قادرخانی و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که عصاره هیدروالکلی دارچین با دارا بودن ماده موثره سینامالدهید زمان شروع تشنج را به تاخیر می‌اندازد و مرگ و میر ناشی از تشنج القایی را به طور معناداری کاهش می‌دهد (۳۸). دارچین دارای اثرات و ضد التهابی است و اثرات بهبود بخش آن بر کاهش آسیب سلولی هیپوکامپ در مدل حیوانی بیماری دیابت قبلاً مورد بررسی قرار گرفته است (۳۹). نتایج انلار^۲ و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان داد که سینامیک اسید سبب بهبود پروفایل لیپیدی، پارامترهای استرس اکسیداتیو نظیر گلوتاتیون توتال، مالون دی‌آلدهید، ۸ هیدورکسی داکسی گوانوزین و آنزیم‌های کبدی در مدل بیماری دیابت می‌گردد (۴۰).

نتیجه‌گیری

آسیب سلولی هیپوکامپ با بروز اختلال در حافظه کاری و اجتنابی همراه است. تجویز سینامیک اسید به واسطه خواص حمایت‌کننده عصبی خود توانست سبب بهبود عوارض ناشی از تشنج بر هیپوکامپ این حیوانات گردد. به کارگیری

^۱ Mehla

^۲ Anlar



References

1. Samokhina E, Samokhin A. Neuropathological profile of the pentylenetetrazol (PTZ) kindling model. *Int J Neurosci* 2018;7:1-11.
2. Gunn BG, Baram TZ. Stress and Seizures: Space, Time and Hippocampal Circuits. *Trends Neurosci* 2017;40(11):667-79.
3. Walker MC. Pathophysiology of status epilepticus. *Neurosci Lett* 2018; 667:84-91.
4. Jia LJ, Wang WP, Li ZP, Zhen JL, An LW, Duan RS. Memantine attenuates the impairment of spatial learning and memory of pentylenetetrazol-kindled rats. *Neurol Sci* 2011; 32(4):609-13.
5. Jia P, Ewers JM, Zhao Z. Prioritization of epilepsy associated candidate genes by convergent analysis. *PLoS One* 2011; 6(2):e17162.
6. Singh KP, Verma N. Teratogenic potential of third-generation antiepileptic drugs: Current status and research needs. *Pharmacol Rep* 2019; 71(3):491-502.
7. Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure*. 2015; 28:35-8.
8. Yerby MS. Special considerations for women with epilepsy. *Pharmacotherapy*. 2000; 20(8 Pt 2):159S-170S
9. Ferrari-Marinho T, Perucca P, Mok K, Olivier A, Hall J, Dubeau F, *et al.* Pathologic substrates of focal epilepsy influence the generation of high-frequency oscillations. *Epilepsia* 2015; 56(4):592-8.
10. Holmes GL, Harden C, Liporace J, Gordon J. Postnatal concerns in children born to women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 11(3):270-6.
11. Bromley RL, Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure* 2017; 44:225-31.
12. Koutroumanidou E, Kimbaris A, Kortsaris A, Bezirtzoglou E, Polissiou M, Charalabopoulos K, *et al.* Increased seizure latency and decreased severity of pentylenetetrazol-induced seizures in mice after essential oil administration. *Epilepsy Res Treat* 2013; 2013:532657.
13. Guzman JD. Natural cinnamic acids, synthetic derivatives and hybrids with antimicrobial activity. *Molecules*. 2014; 19(12):19292-349.
14. Wilkins LR, Brautigan DL, Wu H, Yarmohammadi H, Kubicka E, Serbulea V, *et al.* Cinnamic Acid Derivatives Enhance the Efficacy of Transarterial Embolization in a Rat Model of Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40(3):430-7.
15. Murakami Y, Kawata A, Suzuki S, Fujisawa S. Cytotoxicity and Pro-/Anti-inflammatory Properties of Cinnamates, Acrylates and Methacrylates Against RAW264.7 Cells. *In Vivo* 2018; 32(6):1309-22.
16. Szwajgier D, Borowiec K, Pustelniak K. The neuroprotective effects of phenolic acids: molecular mechanism of action. *Nutrients* 2017; 9(5):477.
17. Edalatmanesh M A, Amooei K. The lithium effect on learning and memory deficits and hippocampal level of BDNF in prenatal seizure kindled rats. *J Fasa Univ Med Sci* 2019; 8 (4):1088-96.
18. Haggag BS, Hasanin AM, Raafat MH, Abdel Kawy HS. Lamotrigine decreased hippocampal damage and improved vascular risk markers in a rat model of pentylenetetrazole induced kindling seizure. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014;18: 269-78.
19. Bagha N, Edalatmanesh MA. Effectiveness of erythropoietin on working memory, passive avoidance learning and anxiety- like behaviors in prenatal food restriction model. *Report of Health Care* 2018; 4(1): 36- 43.
20. Edalatmanesh MA, Nikfarjam H, Moghadas M, Haddad-Mashadrizheh A, Robati R, Hashemzadeh MR. Histopathological and behavioral assessment of toxin-produced cerebellar lesion: a potent model for cell transplantation studies in the cerebellum. *Cell J* 2014;16(3):325-34.
21. Moghadas M, Edalatmanesh MA, Robati R. Histopathological Analysis from Gallic Acid Administration on Hippocampal Cell Density, Depression, and Anxiety Related Behaviors in A Trimethyltin Intoxication Model. *Cell J* 2016;17(4):659-67.
22. Naseer MI, Shupeng L, Kim MO. Maternal epileptic seizure induced by pentylenetetrazol: apoptotic neurodegeneration and decreased GABAB1 receptor expression in prenatal rat brain. *Mol Brain* 2009; 2:20.
23. Pourmotabbed A, Nedaei SE, Cheraghi M, Moradian S, Touhidi A, Acinfar M, *et al.* Effect of prenatal pentylenetetrazol-induced kindling on learning and memory of male offspring. *Neuroscience*. 2011; 172:205-11.
24. Huang LT. Early-life stress impacts the developing hippocampus and primes seizure occurrence: cellular, molecular, and epigenetic mechanisms. *Front Mol Neurosci* 2014;7:8.

25. Zhen JL, Chang YN, Qu ZZ, Fu T, Liu JQ, Wang WP. Luteolin rescues pentylentetrazole-induced cognitive impairment in epileptic rats by reducing oxidative stress and activating PKA/CREB/BDNF signaling. *Epilepsy Behav* 2016;57(Pt A):177-84.
26. Naseer MI, Lee HY, Ullah N, Ullah I, Park MS, Kim SH, *et al.* Ethanol and PTZ effects on siRNA-mediated GABAB1 receptor: down regulation of intracellular signaling pathway in prenatal rat cortical and hippocampal neurons. *Synapse* 2010; 64(3):181-90.
27. Parisi P, Francia A, Vanacore N, Fiore S, Giallonardo AT, Manfredi M. Psychomotor development and general movements in offspring of women with epilepsy and anticonvulsant therapy. *Early Hum Dev* 2003; 74(2):97-108.
28. Kantola-Sorsa E, Gaily E, Isoaho M, Korkman M. Neuropsychological outcomes in children of mothers with epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13(4):642-52.
29. Rajabzadeh AA, Bideskan AR, Haghir H, Fazel AR. Morphometrical study of polysialylated neural cell adhesion molecule positive cells in rat pups hippocampus following induction of seizure during pregnancy. *Iran Biomed J* 2011; 15(4):157-63.
30. Szyndler J, Maciejak P, Kołosowska K, Chmielewska N, Skórzewska A, Daszczuk P, Płaźnik A. Altered expression of GABA-A receptor subunits in the hippocampus of PTZ-kindled rats. *Pharmacol Rep* 2018; 70(1):14-21.
31. Siddiqui AH, Joseph SA. CA3 axonal sprouting in kainate-induced chronic epilepsy. *Brain Res* 2005; 1066:129-46.
32. Parent JM, Elliott RC, Pleasure SJ, Barbaro NM, Lowenstein DH. Aberrant seizure-induced neurogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 59:81-91.
33. Lagae L. The importance of assessing behaviour and cognition in antiepileptic drug trials in children and adolescents. *Acta Neurol Belg* 2017;117(2):425-32.
34. Inoyama K, Meador KJ. Cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Res* 2015; 114:89-97.
35. Najafi MR, Bazooyar B, Zare M, Aghaghazvini MR, Ansari B, Rajaei A, Dashti M. The Investigation of Insulin Resistance in Two Groups of Epileptic Patients Treated with Sodium Valproate and Carbamazepine. *Adv Biomed Res* 2017; 6:25.
36. Lu Y, Wang X, Feng J, Xie T, Si P, Wang W. Neuroprotective effect of astaxanthin on newborn rats exposed to prenatal maternal seizures. *Brain Res Bull* 2019; 148:63-69.
37. Mehla J, Reeta KH, Gupta P, Gupta YK. Protective effect of curcumin against seizures and cognitive impairment in a pentylentetrazole-kindled epileptic rat model. *Life Sci* 2010; 87(19-22):596-603.
38. Ghaderkhani S, Moloudi MR, Izadpanah E, Mohammadi R, Rostami A, Khom P, Hassanzadeh K. Effect of hydroalcoholic extract of cinnamomum on strychnine-induced seizure in mice. *Journal of Isfahan Medical School* 2014; 32(299):1388-95.
39. Edalatmanesh M A, Khodabandeh H, Yazdani N, Rafiei S. Effect of Cinnamomum Zeylanicum Extract on Memory and Hippocampal Cell Density in Animal Model of Diabetes. *J Arak Uni Med Sci.* 2018; 21(6):56-66.
40. Anlar HG, Bacanlı M, Çal T, Aydın S, Ar N, Ündeğer Bucurgat Ü, *et al.* Effects of cinnamic acid on complications of diabetes. *Turk J Med Sci* 2018; 48(1):168-77.



The effect of trans- Cinnamic acid on prenatal seizures induced cognitive deficits

Maryam Delaviz, Mohammad Amin Edalatmanesh*

Department of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Original Article

Received: 5 May, 2019

Accepted: 26 Jun, 2019

***Corresponding Author:**

Mohammad A. Edalatmanesh,
Department of Biology,
College of Sciences, Shiraz
Branch, Islamic Azad
University, Shiraz, Iran
TEL: 071-36410041

Email:

edalatmanesh@iaushiraz.ac.ir

ABSTRACT

Introduction

Prenatal seizures cause serious damage in the fetal nervous system leading to cognitive and behavioral deficits in newborns. This study examined the effect of trans-cinnamic acid on cognitive impairment and hippocampal cell damage in the rat model of Pentylentetrazole (PTZ)- induced prenatal seizure.

Materials & Methods

30 pregnant Wistar rats were randomly divided into 5 groups: control, PTZ + NS, PTZ + SIN25, PTZ + SIN50, and PTZ + SIN100. Rats were treated by repeated injections of PTZ (40 mg/kg; i.p) on embryonic day (ED) 13 for 7 consecutive days. The two hours before PTZ injection, pregnant rats were gavaged with normal saline (PTZ + NS) or cinnamic acid (PTZ +SIN groups with 25, 50 and 100 mg/kg doses). The working memory, avoidance learning, and anxiety-like behaviors were evaluated in one-month-old male offspring. Then, brains were histopathologically analyzed for hippocampal cell damages.

Results

In comparison to controls, the PTZ + NS group showed a significant decrease in alternation behavior (working memory), latency time to the darkroom (avoidance memory) and increase level of anxiety with decrease of cell density in different areas of hippocampus ($P < 0.05$). However, the cinnamic acid-treated groups showed a significant increase in working, avoidance memories and hippocampal cell density in comparison with PTZ + NS groups ($P < 0.05$).

Conclusion

The cinnamic acid with reduction of hippocampal cell damage was ameliorating cognitive deficits in rat model of prenatal seizures.

Keywords

Cinnamic acid, seizures, pregnancy, hippocampus, rat

► Please cite this article as: Delaviz M, Edalatmanesh MA. The effect of trans- Cinnamic acid on prenatal seizures induced cognitive deficits. J Neyshabur Univ Med Sci 2019;7(3): 104-18.