



اثر گالیک اسید بر زنده‌مانی جنین و آسیب سلولی هیپوکامپ در مدل حیوانی نارسایی رحمی-جفتی

محمد یوسفی قلاتی و محمد امین عدالت منش

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

چکیده	مقاله پژوهشی اصیل
مقدمه نارسایی رحمی-جفتی (Uteroplacental Insufficiency; UPI) سبب آسیب مغزی و اختلالات تکاملی در جنین دچار محدودیت رشد درون رحمی می‌گردد. مطالعه حاضر به بررسی اثر گالیک اسید بر زنده‌مانی و وزن جنین، رحم و جفت و دانسیته سلول‌های هرمی هیپوکامپ جنین در مدل UPI می‌پردازد. مواد و روش‌ها تعداد ۲۵ سر موش صحرایی بارداری نژاد ویستار به صورت تصادفی در ۵ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، UPI+NS (نارسایی رحمی-جفتی+ نرمال سالیین)، UPI+GA100 (نارسایی رحمی-جفتی+ گالیک اسید ۱۰۰)، UPI+GA200 (نارسایی رحمی-جفتی+ گالیک اسید ۲۰۰) و UPI+GA400 (نارسایی رحمی-جفتی+ گالیک اسید ۴۰۰). القای UPI با انسداد شریان‌های قدامی رحمی در روز ۱۸ بارداری انجام شد. تجویز گالیک اسید یا نرمال سالیین از روز ۱۵ تا ۲۱ بارداری به روش گاواژ انجام شد. سپس، در روز ۲۱ بارداری جنین‌ها سزارین شده و پس از توزین، به روش هایپوترمی بیهوش، سر آنها قطع و مغز جهت مطالعات هیستوپاتولوژیک مورد ارزیابی قرار گرفتند. یافته‌ها افزایش معنی‌دار وزن رحم و کاهش معنی‌دار درصد زنده‌مانی جنین و دانسیته سلولی در نواحی CA1، CA2 و CA3 هیپوکامپ جنین در گروه UPI+NS نسبت به گروه کنترل دیده شد ($p < 0.05$). از طرفی، درصد زنده‌مانی، وزن جنین و دانسیته سلولی در نواحی CA1 و CA3 در گروه‌های تیمار شده با گالیک اسید نسبت به گروه UPI+NS افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0.05$). نتیجه‌گیری گالیک اسید، سبب کاهش مرگ و میر جنین و آسیب سلولی هیپوکامپ جنین در مدل UPI گردید. از این جهت، می‌تواند از عوارض تکاملی عصبی ناشی از محدودیت رشد درون رحمی پیشگیری نماید. کلیدواژه‌ها گالیک اسید، محدودیت رشد جنینی، آسیب مغزی، هیپوکامپ، زنده‌مانی جنین	تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۵/۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۷/۲ *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

نارسایی رحمی جفتی (UPI)، مدلی از محدودیت رشد درون رحمی (IUGR) محسوب می‌شود که متعاقب سیگار کشیدن مادر، پره‌اکلامپسی، اختلال در تکوین و یا اختلال در جریان خون رحمی جفتی به وجود می‌آید (۱). IUGR ناشی از نارسایی جفتی در حدود ۵ تا ۱۰ درصد بارداری‌ها دیده می‌شود که ممکن است به مرگ و میر یا اختلالات تکاملی در نوزادان بیانجامد (۲). در حدود ۱۴ میلیون نوزاد در سرتاسر دنیا با IUGR و وزن پایین متولد می‌شوند که ۱۱ درصد متولدین در کشورهای در حال توسعه را به خود اختصاص می‌دهد (۳).

کاهش جریان خون جفت منجر به تأمین ناکافی مواد غذایی و ایجاد شرایط هایپوکسیک در جنین می‌گردد که بر مغز در حال تکوین اثر سوء دارد. در واقع، اختلال در عملکرد جفت در شرایط IUGR سبب ارائه ناکافی اکسیژن به جنین می‌گردد. نارسایی عروق رحمی با القای شرایط هایپوکسی و اختلالات ناشی از آن، علت پنهان مرگ و میرهای مختلف در نوزادان IUGR است (۴). نوزادان حاصل از IUGR دارای عقب ماندگی رشدی و شناختی، اختلال در عملکردهای عصبی-عضلانی، ناهنجاری‌های اسکلتی و قلبی-عروقی هستند و دارای بالاترین نرخ مرگ و میر پیش از تولد و دوره نوزادی می‌باشند (۵). اختلال در حافظه کاری، حافظه شناختی، عملکردهای فضایی-دیداری و اختلالات رفتاری از جمله عوارض شایع UPI محسوب می‌شود (۶). همچنین، مشاهدات تصویربرداری عصبی نشان داده است که حجم هیپوکامپ و ماده خاکستری قشر مغز در نوزادان مبتلا به IUGR به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۶). با توجه به اینکه تکثیر و مهاجرت نورونی در سیستم عصبی مرکزی طی دوران جنینی و نیز در اوایل تولد و دوره نوزادی اتفاق می‌افتد، UPI می‌تواند رشد مغزی جنین و مهاجرت نورونی را در مناطق مختلف مغز به مخاطره بیندازد (۶). هرچند، مکانیسم دقیق آن روشن نشده است، با این حال برخی

مطالعات نشان داده‌اند که IUGR سبب کاهش میزان کاتکول آمین‌ها در مغز جنین شده و عملکردهای شناختی را دچار نقص می‌کند (۷). همچنین، آسیب عصبی ناشی از IUGR، پس از تولد و با مشاهده آپوپتوز در نواحی مختلف سیستم عصبی در موش‌های صحرایی دیده شده است (۸). آسیب به کورتکس مغز، سیستم لیمبیک و هیپوکامپ در نوزادان به دنبال انسداد شریان‌های طرفی رحم دیده شده است (۹).

سیستم لیمبیک شامل بخش‌هایی از مغز است که در عملکردهای حافظه، احساس و ادراک نقش دارند و هیپوکامپ که جزء مهم این سیستم است به شکل گسترده-ای در فرایند حافظه و یادگیری نقش ایفا می‌کند (۱۰). به طور کلی، هیپوکامپ جایگاه اصلی یادگیری و حافظه فضایی بوده و یکی از راه‌های اکتساب یادگیری، افزایش کارایی پایدار در انتقال سیناپسی و استفاده مکرر از سیناپس می‌باشد (۱۰). اختلالات تکاملی می‌تواند بر تکوین نامناسب هیپوکامپ اثر بگذارد و زمینه‌ساز بروز ناهنجاری‌های نورولوژیک و نوروسایکولوژیک در نوزادان و نیز بزرگسالی گردد (۱۱). با توجه به نقش حیاتی هیپوکامپ در تشکیل حافظه جدید و تجزیه و تحلیل اطلاعات فضایی، یافتن راه‌هایی به منظور کاهش دادن آسیب وارده و ترمیم آن در پی بیماری‌ها از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. راه‌های درمانی متعدد تحت مطالعه محققین می‌باشد که هدف آن‌ها جلوگیری از بین رفتن بیشتر نورون‌ها و جایگزین شدن نورون‌های جدید می‌باشد (۱۲). نواحی مشخصی از مغز و انواع خاصی از نورون‌ها نسبت به آسیب‌های اکسیداتیو حساس‌ترند که از جمله نورون‌های پیرامیدال ناحیه CA1 تا CA3 هیپوکامپ از این نواحی می‌باشند. هیپوکامپ توسط شریان کروییدی قدامی خون رسانی می‌شود این شریان به علت بلند و نازک بودن مستعد ترومبوزیس است و بنابراین هیپوکامپ جزء اولین مناطقی از مغز است که در اختلالات مغزی مثل ایسکمی مغزی، ترومای مغزی، صرع، بیماری آلزایمر و بیماری هانتینگتون دچار آسیب می‌شود (۱۳). کاهش حجم هیپوکامپ می‌تواند اختلالاتی را در حافظه و

1. Utero-placental Insufficiency
2. Intra Uterine Growth Restriction



یادگیری ایجاد کند. تغییر در تعداد نورون‌های هیپوکامپ می‌تواند به تغییر حجم هیپوکامپ منجر شود، همچنان که به طور مشابهی در بیماری آلزایمر کاهش تعداد نورون‌ها مشاهده می‌شود و عملکرد کاهش می‌یابد (۱۴). لذا راه‌های درمانی در دسترس و کم هزینه از اهمیت بالایی برخوردارند یکی از این موارد استفاده از آنتی اکسیدان‌ها می‌باشد. این ترکیبات در کاهش فشار اکسایشی ناشی از رادیکال‌های آزاد نقش مهمی دارند.

گالیک اسید (۳ و ۴ و ۵- تری هیدروکسی بنزوئیک اسید) که محصول طبیعی از هیدرولیز تانن‌ها می‌باشد یکی از مهم‌ترین ترکیبات پلی‌فنولی و آنتی اکسیدان بالقوه می‌باشد (۱۵). این ترکیب می‌تواند به راحتی از طریق سد خونی مغزی عبور کند و شواهدی از بهبود عملکردهای شناختی متعاقب آسیب مغزی به دنبال مصرف این آنتی اکسیدان دیده شده است (۱۶). گالیک اسید می‌تواند از مرگ سلول‌های عصبی که توسط پپتیدهای آمیلوئیدی β القا می‌شود، حفاظت کرده و استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی عصبی را در مدل‌های مختلف حیوانی کاهش دهد و از این رو، می‌تواند به عنوان یک ماده محافظت کننده نورونی عمل کند (۱۷). لذا هدف این تحقیق، ارزیابی اثر حفاظت کننده عصبی گالیک اسید بر بهبود آسیب سلولی و دانسیته سلول‌های هرمی هیپوکامپ در جنین‌هایی است که در دوران بارداری در معرض نارسایی رحمی- جفتی قرار داشته اند. از آنجایی که مشابه این تحقیق تا کنون در ایران انجام نشده است، این پژوهش اولین گام را در ارزیابی پاتولوژیک مغزی ناشی از القای نارسایی رحمی-جفتی و درمان آن در موش‌های صحرایی برداشته است.

مواد و روش‌ها

در تحقیق تجربی حاضر از جنین‌های ۲۵ سر موش صحرایی بارداری نژاد ویستار که در بدو مطالعه میانگین وزنی $10 \pm$ ۱۸۰ گرم و سن حدود ۸ هفته داشته‌اند، استفاده شد. تعداد ۲۵ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با میانگین وزنی 10 ± 220 گرم نیز جهت جفت‌گیری به کار گرفته شد. حیوانات از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی

دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه و پس از انتقال به آزمایشگاه تخصصی علوم جانوری دانشگاه آزاد اسلامی شیراز و به منظور سازگاری با شرایط جدید، به مدت یک هفته در محیط استاندارد نگهداری شدند. کلیه مراحل کار با حیوانات، تحت شرایط استاندارد دما (25 ± 2 درجه سانتی-گراد) و رطوبت (50 ± 5 درصد) و چرخه روشنایی/ تاریکی ۱۲ ساعته (۶ صبح تا ۶ عصر در فصل بهار) قرار داده شدند. تعداد ۱۰ سر جنین موش صحرایی در روز ۲۱ جنینی به صورت تصادفی از مادران هر گروه در مطالعات هیستوپاتولوژیک مورد مطالعه قرار گرفتند (۲ تا ۴ نوزاد زنده از هر مادر در هر گروه). معیار ورود مادران، وزن و سن مناسب و باکره بودن قبل از بارداری بود و معیار ورود جنین‌ها، سن ۲۱ روزگی و داشتن علائم حرکتی به منزله زنده بودن آن‌ها قلمداد گردید. از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به مرگ و میر مادران متعاقب UPI، سقط جنین، تعداد محدود جنین‌های زنده و زایمان زود هنگام مادران را عنوان نمود. معیار خروج مادران از مطالعه حاضر، مرگ و میر حین و بعد از عمل جراحی و سقط جنین بود و در مورد جنین‌ها، عدم رشد، کوچک ماندن بیش از حد و نداشتن علائم حرکتی و حیاتی بود. به منظور رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی، تمامی موارد طبق قوانین بین المللی و ضوابط کمیته اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی شیراز با کد اخلاق: IR-۹۷-۲۵۴۳-۱۵۱۵-iaushiraz- صورت گرفت.

قبل از قرار دادن حیوانات در قفس جفت‌گیری، موش‌های صحرایی ماده‌ای که دارای ۲ الی ۳ دوره استروس^۱ منظم بودند و در یک فاز (استروس) از سیکل استروس قرار داشتند، جهت جفت‌گیری انتخاب شدند. بدین منظور، سیکل استروس در طی ۱۲ الی ۱۴ روز با مشاهده اسمیر واژینال بررسی شد. جهت تهیه اسمیر واژنی، ابتدا ۰/۳ میلی لیتر سرم فیزیولوژی توسط سمپلر (Brand, Germany)

1. Oestrus cycle



رحم به طور کامل به کمک الکتروکوتر کوترایز شد، به گونه-ای که هیچ جریان خونی پس از سوزاندن شریان برقرار نشود. سپس جنین‌ها را به آرامی درون حفره شکمی جای داده و موضع جراحی به کمک نخ ابریشم ۳-۰ بخیه شد (۱۸). برای جلوگیری از هر گونه عفونت احتمالی میزان ۵۰۰ واحد بر کیلوگرم وزن بدن حیوان پنی سیلین به صورت تزریق عمیق عضلانی به عضله گاستروکنمیوس تزریق گردید. پس از به‌هوش آمدن، حیوانات به قفس ریکاوری منتقل شدند و به مدت ۲۴ ساعت از نظر نحوه راه رفتن، تنفس، ضربان قلب، خونریزی ناحیه جراحی و سقط جنین تحت مراقبت قرار گرفتند. با توجه به از دست دادن برخی از مادران حین یا بعد از جراحی بلافاصله موش باردار دیگری جایگزین شد به گونه‌ای که تعداد مادران در هر گروه از ۵ سر کمتر نشد. در روز ۲۱ بارداری (دوره بارداری ۲۱ الی-۲۳ روز به طول می‌انجامد) مادران جهت خارج نمودن جنین‌ها بی‌هوش شدند. جنین‌ها به آرامی خارج شدند و تعداد کل جنین، جنین‌های زنده، وزن هر جنین، وزن رحم و جفت در هر گروه بررسی شد. جهت مطالعات بافت شناسی مغز از هر گروه ۱۰ سر جنین (دو جنین از هر مادر) به طور تصادفی انتخاب شد.

ارزیابی هیستوپاتولوژی هیپوکامپ جنین: جهت ارزیابی هیستوپاتولوژیک در نواحی مختلف هیپوکامپ جنین (نواحی CA1، CA2، CA3 و ژيروس دندان‌های)، جنین‌ها پس از توزین بر روی یخ قرار داده شدند تا با القای هایپوترمی بی‌هوش شوند و سپس، به کمک اسکالپل سر آن‌ها جدا شد. پوست و استخوان‌های ظریف مجامه به آرامی جدا شد و با فشار از بخش زیرین مغز به طور کامل در محلول فیکساتور (فرمالدهید ۱۰ درصد) قرار داده شد. سپس، نمونه‌های مغز (تعداد ۱۰ نمونه از هر گروه) جهت مطالعات بافت شناسی با کمک دستگاه پردازشگر بافتی، پردازش شده و پس از تهیه بلوک‌های پارافینی، برش‌گیری به صورت متوالی از ابتدا تا انتهای مغز انجام شد. آنگاه، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین انجام و تصویربرداری‌های میکروسکوپی با میکروسکوپ

به آرامی به درون واژن حیوان تزریق شد. سپس یک تا دو قطره از مایع از واژن برداشته و اسمیر بر روی لام تهیه و با رنگ‌آمیزی گیمسا مشاهده شد. اسلایدهای تهیه شده توسط میکروسکوپ نوری (Olympus, Japan) و با بزرگ‌نمایی ۴۰X بررسی شدند. موش‌هایی که در مرحله استروس سیکل تولید مثلی قرار داشتند، با حضور سلول‌های شاخی بدون هسته در نمونه‌های واژینال تشخیص داده شدند. پس از هم قفس شدن موش‌های صحرایی در ساعات اولیه تاریکی (۶ عصر)، جهت اطمینان از جفت‌گیری، صبح روز بعد دوباره حیوانات مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت مشاهده پلاک واژنی و یا وجود اسپرماتوزوآ در اسمیر واژنی، آن روز به عنوان روز صفر حاملگی تعیین شد. موش‌های صحرایی پس از تشخیص بارداری توزین شدند و سپس به صورت تصادفی در ۵ گروه ۵ تایی به شرح زیر تقسیم شدند: گروه کنترل (جراحی لاپراتومی در روز ۱۸ بارداری خارج کردن جنین و قرار دادن دوباره آن‌ها در شکم و بخیه زدن، بدون هیچ نوع تیماری در دوران بارداری)، گروه UPI (انسداد کامل شریان‌های فوقانی رحم در روز ۱۸ بارداری و گاوآژ نرمال‌سالین از روز ۱۵ تا ۲۱ بارداری) و گروه‌های UPI+GA100، UPI+GA200، UPI+GA400 (القای UPI به روش انسداد کامل شریان‌های رحمی در روز ۱۸ بارداری، تیمار با گالیک به روش گاوآژ به ترتیب با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی-گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان به همراه ۱ سی سی نرمال سالین از روز ۱۵ تا ۲۱ بارداری). گاوآژ GA بین ساعات ۸ تا ۱۰ صبح انجام شد.

القای نارسایی رحمی - جفتی (UPI): در روز ۱۸ بارداری جهت القای UPI، موش‌های صحرایی ماده باردار پس از توزین با مخلوطی از دو ماده کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) به طور عمیق بی‌هوش شدند. سپس، متعاقب جراحی لاپراتومی و نمایان شدن شاخ‌های رحمی، به آرامی تمامی جنین‌ها به بیرون از شکم هدایت شدند. پس از شمارش جنین‌های زنده، شریان‌های راست و چپ فوقانی



نوری (Olympus-BH₂, Japan) صورت گرفت. ناحیه هیپوکامپ طبق اطلس پیریناتال و نئوناتال مغز موش تشخیص داده شد. جهت سنجش دانسیته سلولی در مناطق مختلف هیپوکامپ از روش دایسکتور با نمونه برداری تصادفی استفاده شد (۱۹). به طور کلی، در این روش سلول‌ها در یک چهارچوب مرجع (دایسکتور) شمارش شدند. اگر سلولی در هر دو چهارچوب باشد، در شمارش محسوب نمی‌شود. اما اگر سلولی در چهارچوب مرجع باشد، ولی در چهارچوب بعدی (برش دوم) نباشد، شمارش می‌شود. پس از شمارش سلول‌ها، دانسیته با فرمول $N_A = \sum Q / \sum P \times AH$ محاسبه شد 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 سلول‌ها 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 ویرایش ۱۸ انجام شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد گزارش شده است. جهت تعیین توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کالموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها و به منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر، آنالیز پارامتری 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.

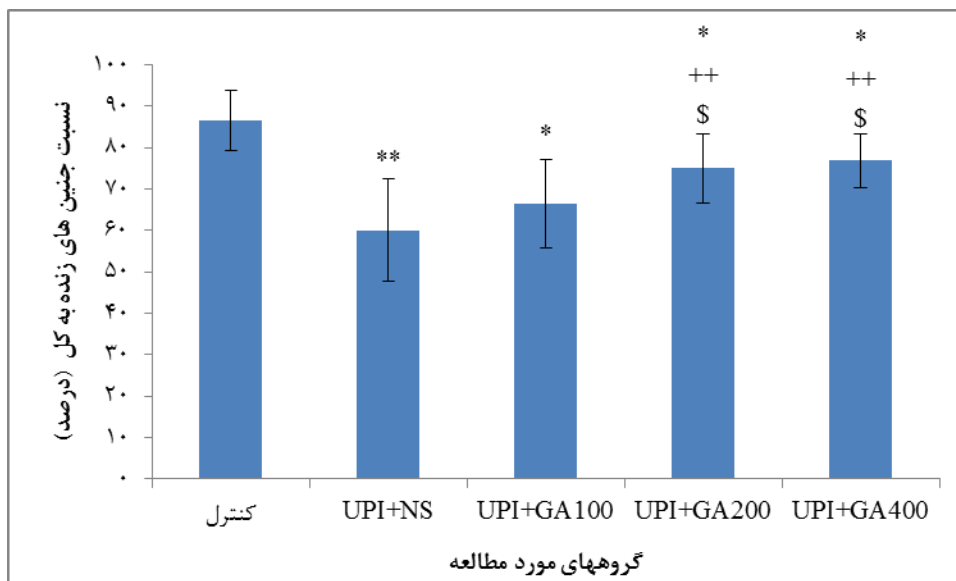
یافته‌ها

ارزیابی تعداد جنین‌های زنده، وزن جنین، وزن رحم و جفت: نتایج حاصل از ارزیابی درصد جنین‌های زنده به کل جنین‌های هر مادر متعاقب القای UPI نشان داد که درصد جنین‌های زنده در گروه UPI+NS نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری دارد ($p = 0.002$). به گونه‌ای که در گروه UPI+NS که متعاقب انسداد کامل شریان‌های قدامی رحمی تنها با نرمال سالیین تیمار شده‌اند، $60/11 \pm 12/3$

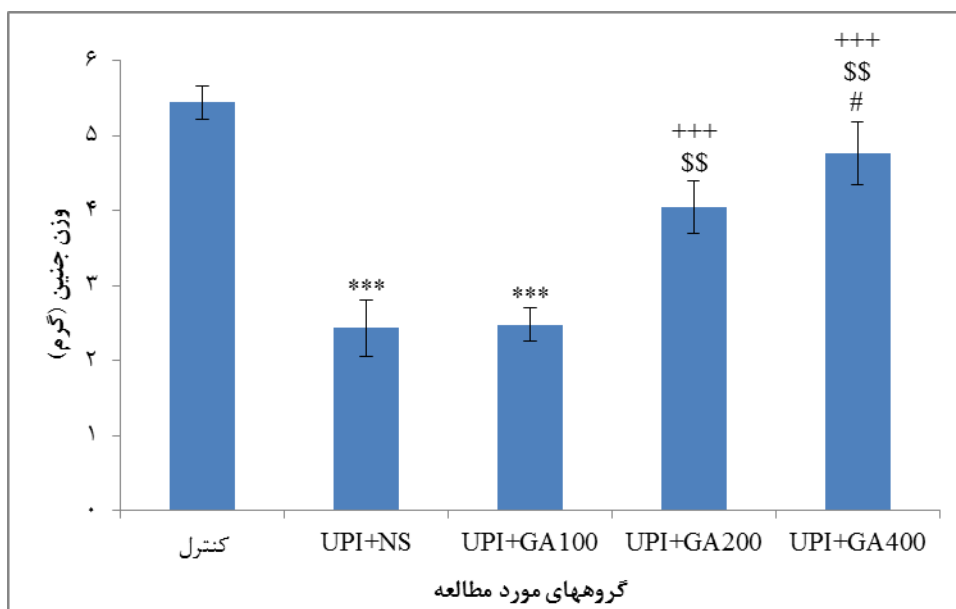
درصد از جنین‌ها زنده بودند. در حالی که در گروه کنترل بیش از ۸۶ درصد جنین‌ها زنده بودند (نمودار ۱). در گروه کنترل نسبت به گروه‌های تیمار شده درصد زنده ماندن جنین‌ها با گالیک اسید افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0.05$). این در حالی است که در دو گروه UPI+GA200 و UPI+GA400 درصد زنده‌مانی جنین‌ها نسبت به گروه UPI+NS افزایش معنی‌داری دارد ($0.01 < p$). همچنین، در گروه UPI+GA100 نسبت به دو گروه دیگر تیمار شده با گالیک اسید (UPI+GA200 و UPI+GA400) کاهش معنی‌داری در درصد جنین‌های زنده به کل جنین‌ها دیده شد (نمودار ۱، $p < 0.05$). نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در میانگین $\pm$ انحراف استاندارد وزن جنین‌ها افزایش معنی‌داری در گروه کنترل نسبت به گروه UPI+NS وجود دارد (نمودار ۲، $p < 0.001$). همچنین، وزن جنین در گروه کنترل نسبت به گروه UPI+GA100 نیز افزایش معنی‌داری داشت ($p < 0.001$). در گروه‌های UPI+GA200 و UPI+GA400 و در مقایسه با گروه UPI+NS افزایش معنی‌داری در وزن جنین‌ها دیده شد ($p < 0.001$). از طرفی، بین گروه‌های UPI+GA200 و UPI+GA400 با گروه UPI+GA100 ($p < 0.01$) و نیز بین گروه UPI+GA200 با گروه UPI+GA400 ($p < 0.05$) اختلاف معنی‌دار بود (نمودار ۲). نتایج حاصل از ارزیابی وزن رحم مادران در گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که در گروه UPI+NS نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری دیده می‌شود (نمودار ۳، $p < 0.001$). همچنین، اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل با سایر گروه‌های تیمار شده با گالیک اسید نیز قابل مشاهده است ($p < 0.001$). هرچند، هیچ اختلاف معنی‌داری بین گروه UPI+NS با گروه‌های دریافت کننده گالیک اسید و نیز بین گروه‌های تیمار با گالیک اسید با یکدیگر دیده نشد (نمودار ۳). نتایج حاصل از ارزیابی وزن جفت در گروه‌های مورد مطالعه حاکی از آن است که هیچ



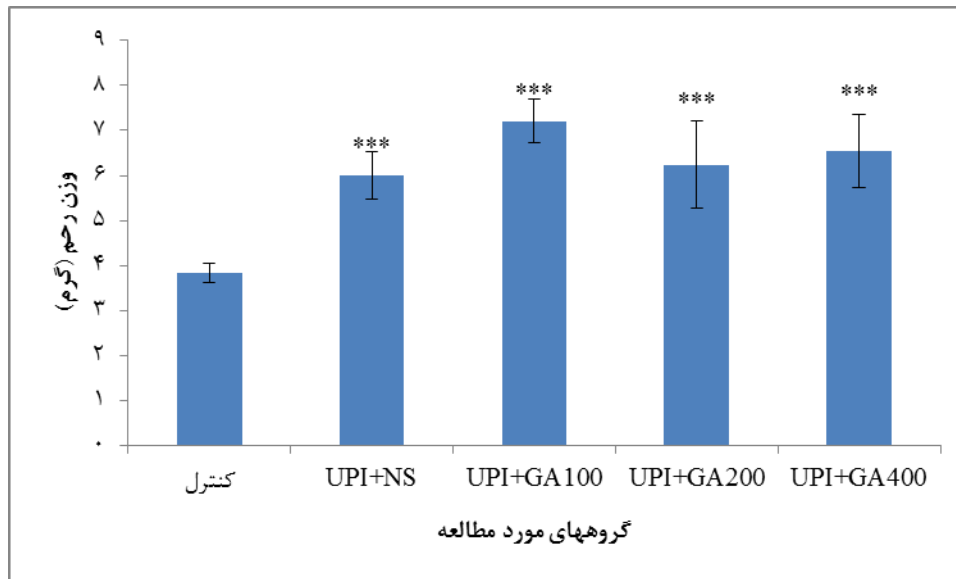
اختلاف معنی‌داری بین وزن جفت در گروه‌های مختلف دیده نشد (نمودار ۴، $p > 0.05$).



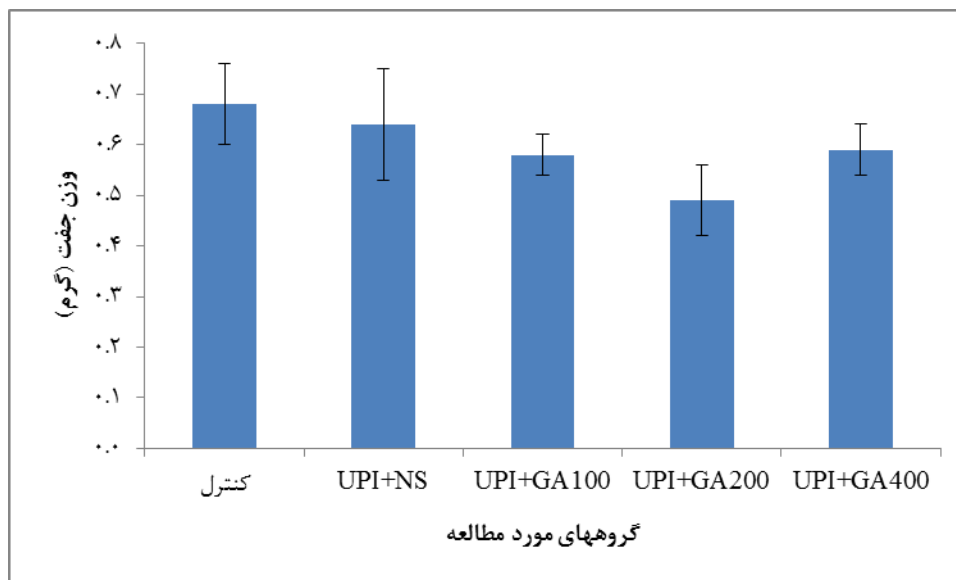
نمودار ۱- میانگین $\pm$ انحراف استاندارد درصد جنین‌های زنده به کل در گروه‌های مختلف. $p < 0.01$ و $p < 0.05$: اختلاف با گروه کنترل. $p < 0.01$: اختلاف با گروه UPI+NS، $p < 0.05$: اختلاف با گروه UPI+GA100. در هر گروه تعداد ۱۰ سر جنین بررسی شده است.



نمودار ۲- میانگین $\pm$ انحراف استاندارد وزن جنین در گروه‌های مختلف. $p < 0.001$: اختلاف با گروه کنترل. $p < 0.001$: اختلاف با گروه UPI+NS، $p < 0.05$: اختلاف با گروه UPI+GA100، $p < 0.05$: اختلاف با گروه UPI+GA200. در هر گروه تعداد ۱۰ سر جنین بررسی شده است.



نمودار ۳- میانگین $\pm$ انحراف استاندارد وزن رحم در گروه‌های مختلف. $p < 0.001$: اختلاف با گروه کنترل. در هر گروه تعداد ۵ سر موش صحرایی ماده باردار بررسی شده است.

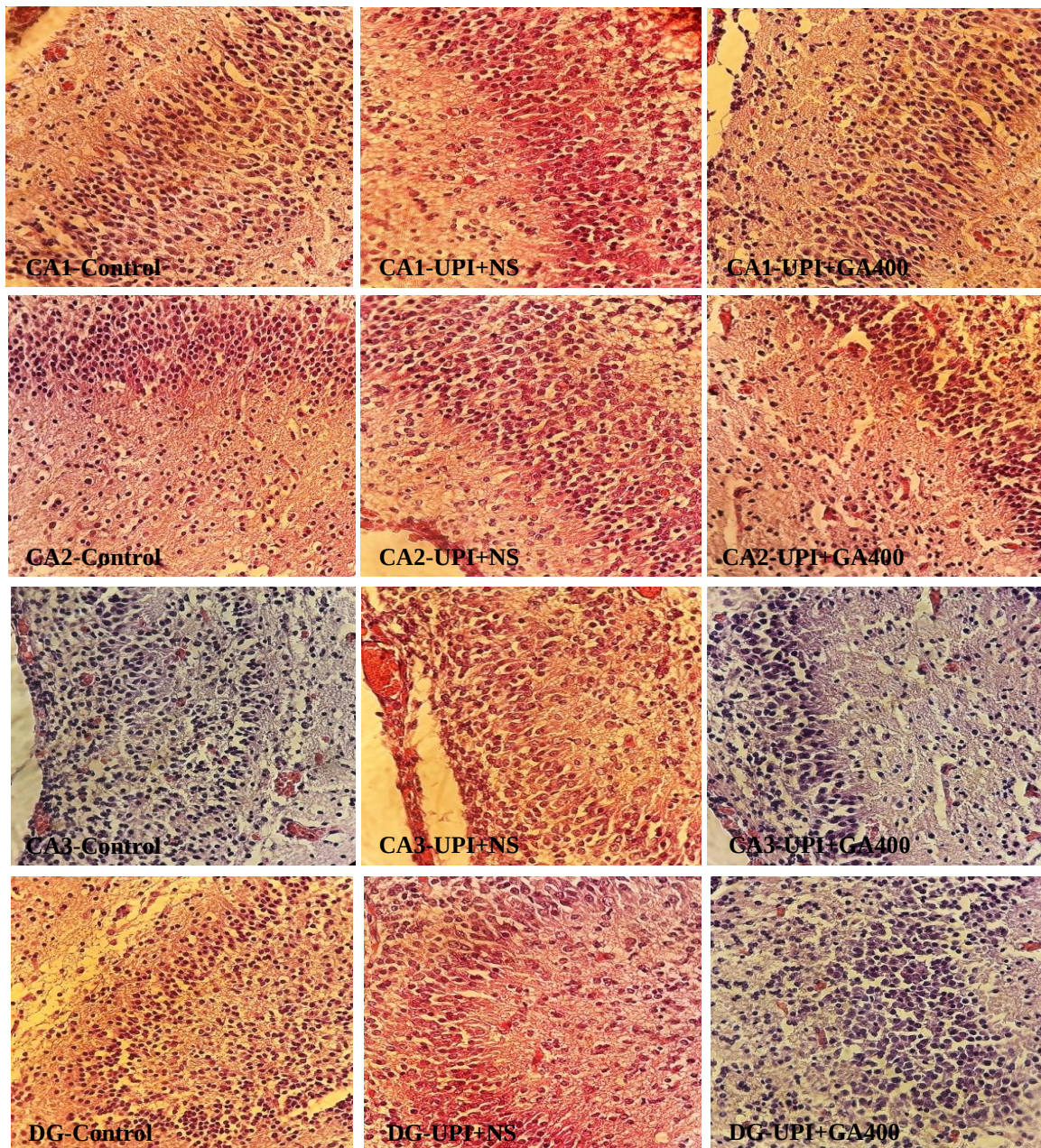


نمودار ۴- میانگین $\pm$ انحراف استاندارد وزن جفت در گروه‌های مختلف. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه دیده نشد. در هر گروه تعداد ۵ سر موش صحرایی ماده باردار بررسی شده است.



ارزیابی دانسیته سلولی هیپوکامپ جنین: پس از شناسایی مناطق مختلف هیپوکامپ جنین، تصاویر میکروگراف به دست آمده مورد ارزیابی قرار گرفتند (شکل ۱). سپس، سنجش میانگین دانسیته سلولی در نواحی مختلف هیپوکامپ جنین ۲۱ روزه (جدول ۱) صورت گرفت و نتایج نشان داد که در نواحی CA1، CA2 و CA3 هیپوکامپ بین گروه UPI+NS با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p < 0.05$). در واقع، UPI سبب کاهش معنی‌دار دانسیته سلول‌های هرمی هیپوکامپ در این نواحی از هیپوکامپ جنین شده است. این در حالی است که در ناحیه ژيروس دندانهای تفاوت معنی‌داری بین گروه UPI+NS با گروه کنترل وجود ندارد. در ناحیه CA1 هیپوکامپ بین گروه‌های تیمار شده با گالیک اسید در هر

سه دوز ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم اختلاف معنی‌داری با گروه UPI+NS دیده شد. در واقع، افزایش تراکم سلولی هیپوکامپ در ناحیه CA1 در گروه‌های تیمار شده با گالیک اسید نسبت به گروه UPI+NS وجود داشت ($p < 0.05$). با این حال هیچ اختلاف معنی‌داری در نواحی CA2 و ژيروس دندانهای در گروه‌های تیمار با گالیک اسید با گروه UPI+NS وجود نداشت. گروه‌های دریافت کننده دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم گالیک اسید افزایش معنی‌داری را در میانگین دانسیته سلولی در ناحیه CA3 هیپوکامپ نسبت به گروه UPI+NS از خود نشان دادند ($p < 0.05$). همچنین، جدول ۲ نشان می‌دهد که بین گروه‌های UPI+GA200 و UPI+GA400 با گروه UPI+GA100 در تراکم نورونی ناحیه CA3 اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p < 0.05$).



شکل ۱- میکروگراف تهیه شده از نواحی CA1، CA2، CA3 و DG (ژیروس دندانهای) هیپوکامپ جنین موش‌های صحرایی ۲۱ روزه در گروه‌های مورد مطالعه. گروه کنترل (بدون هیچ گونه تیماری)، گروه UPI+NS (القاء نارسایی رحمی-جفتی در روز ۱۳ بارداری و دریافت نرمال سالین)، گروه UPI+GA400 (القاء نارسایی رحمی-جفتی و دریافت گالیک اسید با دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم). رنگ‌آمیزی هماتوکسی‌لین‌اتوزین. بزرگنمایی ۴۰X.



جدول ۱- میانگین دانسیته نورونی در نواحی مختلف هیپوکامپ

گروه n=10	CA1 (N/mm ³)	CA2 (N/mm ³)	CA3 (N/mm ³)	ژيروس دندانده ای (N/mm ³)
کنترل	۱۰۳/۲۱±۷/۴	۴۸/۸±۴/۷	۳۶/۵±۷/۱	۱۳۱/۱۷±۷/۶
UPI+NS	۵۶/۱۱±۲/۹ *	۲۱/۹±۵/۳ *	۱۷/۳±۳/۶ *	۱۲۶/۲۱±۶/۹
UPI+GA100	۷۵/۱۵±۶/۸ *†	۲۵/۵±۷/۰۴ *	۲۲/۴±۴/۱ *	۱۲۹/۱۷±۸/۲
UPI+GA200	۸۰/۱۰±۲/۴ *†	۲۰/۸±۹/۲ *	۳۴/۷±۱/۵ †+	۱۲۵/۱۵±۸/۹
UPI+GA400	۸۲/۱۴±۵/۳ *†	۲۶/۷±۳/۵ *	۳۰/۵±۶/۲ †+	۱۲۸/۱۹±۳/۲
سطح معنی داری	۰/۰۰۱	۰/۰۰۳	۰/۰۰۸	۰/۰۸۱

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده است. *: مقایسه با گروه کنترل ($p < 0.05$)، †: مقایسه با گروه UPI+NS ($p < 0.05$)، +: مقایسه با گروه UPI+GA100 ($p < 0.05$).

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که القای نارسایی رحمی-جفتی سبب کاهش قابل توجه درصد زنده مانی جنین و وزن جنین می‌گردد. همچنین، افزایش وزن رحم به عنوان یک مکانیسم جبرانی در گروه‌های UPI دیده شد. با قطع جریان خون شریان‌های قدامی رحم میزان جریان خون به جفت و رحم کاهش می‌یابد و این امر سبب القای هایپوکسی در جنین می‌گردد. حوادثی مانند هایپوکسی، استرس، مسمومیت، التهاب و کاهش جریان خون جفت در دوران بارداری می‌تواند بر رشد جنین اثر منفی بگذارد. نارسایی های مزمن جفتی، قطع مصرف اکسیژن و مواد مغذی جنین، منجر به کاهش شدید رشد جنین می‌شود و نیز مرگ و میر جنین در رحم را به دنبال دارد (۲۰). هر چند، میزان کاهش جریان خون و شرایط هایپوکسی در تمامی جنین‌های موش صحرایی متعاقب انسداد شریان‌های قدامی رحم یکسان نیست. تقریباً در تمامی گروه‌های UPI جنین‌های بخش قدامی هر دو شاخ رحمی که در معرض شرایط کاهش اکسیژن و مواد غذایی هستند، بیشتر در خطر مرگ و میر می‌باشند. از طرفی، در گروه‌های تحت تیمار با گالیک اسید

درصد زنده‌مانی جنین و وزن جنین افزایش قابل توجهی از خود نشان داد. هر چند وزن رحم و جفت تغییر قابل توجهی نداشت. وزن جنین به پتانسیل ژنتیکی رشد، سلامت جنین، توانایی مادر برای فراهم آوردن کمیت و کیفیت مواد غذایی مورد نیاز برای رشد جنین و نیز توانایی جفت برای انتقال مواد مغذی به جنین بستگی دارد (۲۱). تغییر در جریان خون رحم-جفت یا جفت-جنین که عمدتاً از طریق نارسایی در جریان خون رحمی-جفتی اعمال می‌شود، منجر به نفوذ ناقص و ناکامل شریان‌های مارپیچی در جفت می‌گردد (۲۲). نارسایی رحمی-جفتی در دوران بارداری می‌تواند به ایجاد فشار خون بالا، تغییر در انعطاف‌پذیری شریان‌ها، کاهش سلول‌های β پانکراس، کاهش تولید انسولین، کاهش وزن و مرگ برنامه‌ریزی شده نورو-های جنینی منجر شود (۲۳). هر چند، دلایل متعددی برای محدودیت رشد درون رحمی و نواقص رشدی و تکوینی ناشی از آن وجود دارد، ولی به نظر می‌رسد در این میان استرس اکسیداتیو نقش پر رنگی داشته باشد. کاروویکز بیلینسکا و همکاران (۲۲) دریافتند که سطوح بالایی از پارامترهای استرس اکسیداتیو در سرم خون مادران با محدودیت رشد درون رحمی وجود دارد. از این رو



با در نظر گرفتن جنسیت، نوزادان IUGR سبب تعدیل نورون‌های هیپوکامپ، آستروسیت و الیگودندروسیت‌های نابالغ در زمان تولد می‌گردد (۶). اختلالات شناختی یک نگرانی عمده در نوزادان IUGR است. مدل‌های تجربی مختلفی برای ارزیابی کاهش حافظه و مرگ نورونی در قسمت‌های مختلف مغز به خصوص در کورتکس و هیپوکامپ در این افراد شناخته شده است. هیزل و همکاران نشان دادند که در نوزادان IUGR میزان بیان ژن P53 و MCL-1 افزایش می‌یابد. از طرفی در بیماران با آسیب‌های مغزی فعال شدن ژن P53 ممکن است نقش مهمی در سرنوشت عصبی، انعطاف‌پذیری سیناپس و مرگ سلول‌های مغزی بخصوص در CA1 و CA3 هیپوکامپ و کورتکس داشته باشد (۳۰).

دیده شده است که نارسایی رحمی جفتی و محدودسازی رشد درون رحمی سبب تغییر در دفاع آنتی اکسیدانی و افزایش آزاد شدن رادیکالهای آزاد^۱ و به طور کلی آسیب اکسیداتیو می‌گردد (۳۱). گالیک اسید^۲ آنتی اکسیدان از پلی فنول‌های طبیعی است. اثر محافظت‌کنندگی نورونی بسیاری از پلی فنول‌ها مانند گالیک اسید به توانایی نفوذ آنها از سد خونی مغز و کاهش غلظت نیتروژن و اکسیژن فعال و یون‌های فلزی مرتبط است (۳۲). تجویز خوراکی گالیک اسید در مدل‌های تجربی نظیر بیماری آلزایمر و پارکینسون از طریق کاهش اکسیدان‌ها در مناطق اصلی مغز باعث بهبود عملکردهای عصبی شده است (۳۳). مطالعات قبلی نشان داده است که تجویز گالیک اسید به عنوان یک آنتی اکسیدان بالقوه، دژنراسیون مخچه‌ای ناشی از نوروٹوکسین تری‌متیل‌تین را بهبود می‌بخشد. این مطالعات نقش اسید گالیک را به عنوان ترکیب حمایت‌کننده عصبی در مدل دژنراسیون هیپوکامپ به عنوان مدلی از بیماری آلزایمر نشان داده‌اند (۳۴ و ۳۵). نتایج پژوهش حاضر این احتمال را مطرح می‌نماید که گالیک اسید به واسطه خاصیت آنتی اکسیدانی سبب کاهش آسیب‌های عصبی ناشی از رادیکال‌های آزاد و بهبود ساختارهای مغزی و

شاید به‌توان گفت که در مدیریت درمانی محدودیت رشد درون رحمی، به کار گرفتن مکمل‌های غذایی سرشار از آنتی اکسیدان می‌تواند مفید واقع شود. همان‌گونه که در مطالعه حاضر دیده شد استفاده از گالیک اسید به عنوان یک آنتی اکسیدان قدرتمند سبب کاهش مرگ و میر ناشی از UPI می‌شود. هرچند نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد. از طرف دیگر منطبق با نتایج انسانی (۲۴) و حیوانی (۲۵) تحقیق حاضر نشان داد که UPI سبب اختلال در تکوین هیپوکامپ به عنوان بخش حساس و کلیدی شناخت در مغز جنین می‌گردد. ناتوانی‌های عصبی، اختلالات یادگیری، اختلال حافظه و اختلالات خلقی در فرزندان با محدودیت رشد درون رحمی رایج هستند. در این بین شدت آسیب‌های وارده به مغز جنین در مدل نارسایی رحمی-جفتی در بین سایر مدل‌ها بیشتر است (۲۶). از آنجایی که اکثر نورون‌ها در هفته ۱۸ بارداری در انسان توسعه می‌یابند با القای مدل UPI در این زمان جنین با احتمال بیشتری به عوارض عصبی دائمی دچار می‌شود (۲۷). بنابراین، تغییر در جریان خون رحم در دوران بارداری می‌تواند ابزار مفیدی برای دست‌یابی به یک مدل حیوانی از نوروژنراسیون وابسته به UPI را فراهم کند.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که حداقل در سه ناحیه CA1، CA2 و CA3 هیپوکامپ جنین تراکم نورونی در گروه UPI+NS نسبت به گروه کنترل به شدت کاهش می‌یابد. مطالعات قبلی نیز نشان داده‌اند که در مدل IUGR در نواحی مختلف مغزی به ویژه هیپوکلامپ و قشر مغز تغییراتی همچون کاهش ماده خاکستری، ماده سفید و مرگ نورونی گسترده وجود دارد و به دنبال این تغییرات، ناتوانی‌های عصبی تکاملی، یادگیری و حافظه به میزان بالایی بروز می‌دهد (۲۸). محققین دریافتند که IUGR سبب کاهش تعداد سلول‌های عصبی و کاهش ضخامت لایه‌های مولکولی، و دندریت‌ها در قشر مخچه و هیپوکامپ در مغز می‌شود (۲۹). مطالعه Fung و همکاران نشان داد که با انسداد دو طرفه شریان رحم در روز ۱۹/۵ جنینی می‌توان مدل IUGR را القا نمود که در مقایسه با گروه کنترل و

¹ Reactive Oxygen Species (ROS)

² 34,5-trihydroxybenzoic acid



جلوگیری از مرگ و میر نوروئی در هیپوکامپ جنین می-گردد. مطالعه حاضر نشان داد در صورتی که احتمال بروز نارسایی رحمی جفتی وجود داشته باشد می‌توان با استفاده از یک عامل حفاظتی جلوی مرگ و میر و آسیب‌های شناختی جنین را گرفت. چرا که در گروه‌های درمان شده با دوزهای بالای گالیک اسید، مرگ و میر جنین و آسیب‌های نوروئی به هیپوکامپ به شدت کاهش یافت.

نتیجه‌گیری

گالیک اسید با دارا بودن خواص حفاظت کننده عصبی سبب افزایش دانسیته سلولی و جلوگیری از مرگ سلولی ناشی از کاهش جریان خون جفت در نواحی مختلف هیپوکامپ جنین گردید. همچنین، این ترکیب احتمالاً با بهبود جریان خون جفت یا کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از UPI سبب

افزایش درصد زنده‌مانی و وزن جنین شد. بنابراین، به نظر می‌رسد این ترکیب آنتی اکسیدان به‌تواند در پیشگیری از مرگ و میر ناشی از UPI و درمان اختلالات شناختی ناشی از آن موثر واقع گردد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر مستخرج از پایان نامه کارشناسی ارشد آقای محمد یوسفی قلاتی در رشته زیست شناسی سلولی تکوینی از دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز می‌باشد.

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافی توسط نویسندگان عنوان نشده است.

References

1. Gumus HG, Illa M, Pla L, Zamora M, Crispi F, Gratacos E. Nutritional intra-amniotic therapy increases survival in a rabbit model of fetal growth restriction. *PloS one*. 2018;13(2):e0193240.
2. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218: 790-802.
3. Illa M, Eixarch E, Bataille D, Arbat-Plana A, Muñoz-Moreno E, Figueras F, *et al*. Long-term functional outcomes and correlation with regional brain connectivity by MRI diffusion tractography metrics in a near-term rabbit model of intrauterine growth restriction. *PloS one*. 2013;8(10):e76453.
4. Sharma D, Sharma P, Shastri S. Genetic, metabolic and endocrine aspect of Intrauterine growth restriction: an update. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 9:1-45.
5. Kady SM, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18: 397-410.
6. Fung C, Ke X, Brown AS, Yu X, McKnight RA, Lane RH. Uteroplacental insufficiency alters rat hippocampal cellular phenotype in conjunction with ErbB receptor expression. *Pediatr Res*. 2012; 72(1):2-9.
7. Limesand SW, Rozance PJ. Fetal adaptations in insulin secretion result from high catecholamines during placental insufficiency. *J Physiol*. 2017; 595(15):5103-13.
8. Schober ME, McKnight RA, Yu X, Callaway CW, Ke X, Lane RH. Intrauterine growth restriction due to uteroplacental insufficiency decreased white matter and altered NMDAR subunit composition in juvenile rat hippocampi. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296(3):R681-92.
9. Wixey JA, Lee KM, Miller SM, Goasdoue K, Colditz PB, Tracey Bjorkman S, Chand KK. Neuropathology in intrauterine growth restricted newborn piglets is associated with glial activation and proinflammatory status in the brain. *J Neuroinflammation*. 2019; 16(1):5.

10. Rolls ET. Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex*. 2015;62:119-57.
11. Li Y, Shen M, Stockton ME, Zhao X. Hippocampal deficits in neurodevelopmental disorders. *Neurobiol Learn Mem*. 2019; 165:106945.
12. Chen, Jieli, Chopp M. Neurorestorative treatment of stroke: cell and pharmacological approaches. *NeuroRx*. 2006; 3:466-73.
13. Eichenbaum H. Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*. 2004; 44:109-20.
14. Raskin J, Cummings J, Hardy J, Schuh K, Dean RA. Neurobiology of Alzheimer's Disease: Integrated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions. *Curr Alzheimer Res*. 2015; 12(8):712-22.
15. Kosuru RY, Roy A, Das SK, Bera S. Gallic Acid and Gallates in Human Health and Disease: Do Mitochondria Hold the Key to Success? *Mol Nutr Food Res*. 2018; 62(1).
16. Choubey S, Goyal S, Varughese LR, Kumar V. Probing Gallic Acid for Its Broad Spectrum Applications. *Mini Rev Med Chem*. 2018; 18(15):1283-93.
17. Kim MJ, Seong AR, Yoo JY, Jin CH, Lee YH, Kim YJ, *et al*. Gallic acid, a histone acetyltransferase inhibitor, suppresses β -amyloid neurotoxicity by inhibiting microglial-mediated neuroinflammation. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55(12):1798-808.
18. Briffa JF, O'Dowd R, Moritz KM, Romano T, Jedwab LR, McAinch AJ, *et al*. Uteroplacental insufficiency reduces rat plasma leptin concentrations and alters placental leptin transporters: ameliorated with enhanced milk intake and nutrition. *J Physiol*. 2017; 595(11):3389-407.
19. 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.
20. Wixey JA, Chand KK, Colditz PB, Bjorkman ST. Review: Neuroinflammation in intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2017; 54:117-24.
21. Krishna U, Bhalerao S. Placental insufficiency and fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol India*. 2011; 61(5):505-11.
22. Karowicz-Bilinska A, Kedziora-Kornatowska K, Bartosz G. Indices of oxidative stress in pregnancy with fetal growth restriction. *Informa Health Care*. 2007; 41:870-3.
23. Damodaram M, Story L, Eixarch E, Patel A, McGuinness A, Allsop J, *et al*. Placental MRI in fetal growth restriction. *Placenta*. 2010; 31(6):491-8.
24. Chang JL, Bashir M, Santiago C, Farrow K, Fung C, Brown AS, *et al*. Intrauterine Growth Restriction and Hyperoxia as a Cause of White Matter Injury. *Dev Neurosci*. 2018; 40(4):344-57.
25. Maliszewski-Hall AM, Alexander M, Tkáč I, Öz G, Rao R. Differential Effects of Intrauterine Growth Restriction on the Regional Neurochemical Profile of the Developing Rat Brain. *Neurochem Res*. 2017; 42(1):133-40.
26. Ruff CA, Faulkner SD, Rumajogee P, Beldick S, Foltz W, Corrigan J, *et al*. The extent of intrauterine growth restriction determines the severity of cerebral injury and neurobehavioural deficits in rodents. *PLoS One*. 2017; 12(9):e0184653.
27. Batalle D, Eixarch E, Figueras F, Muñoz-Moreno E, Bargallo N, Illa M, *et al*. Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome. *Neuroimage*. 2012; 60(2):1352-66.
28. Furuta M, Ninomiya-Baba M, Chiba S, Funabashi T, Akema T, Kunugi H. Exposure to social defeat stress in adolescence improves the working memory and anxiety-like behavior of adult female rats with intrauterine growth restriction, independently of hippocampal neurogenesis. *Horm Behav*. 2015; 70:30-7.
29. Baschat AA. Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014; 36(2):136-42.
30. Heazell AEP, Brown LM, Baker P, Crocker I. Expression of oncoproteins p53 and Mdm2 within trophoblast of normal and pre-eclamptic pregnancies. *J Soc Gynecol Investig*. 2005; 12:362.



31. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med*. 2019; 142:61-72.
32. Choubey S, Goyal S, Varughese LR, Kumar V. Probing Gallic Acid for Its Broad Spectrum Applications. *Mini Rev Med Chem*. 2018; 18(15):1283-93.
33. Mansouri MT, Farbood Y, Sameri MJ, Sarkaki A, Naghizadeh B, Rafeirad M. Neuroprotective effects of oral gallic acid against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine in rats. *Food Chem*. 2013; 138(2-3):1028-33.
34. Doroodi L, Edalatmanesh MA. The Histopathological Evaluation of Gallic Acid on Rat Purkinje Cells after Trimethyltin Intoxication. *Shefaye Khatam*. 2017; 5(2) :11-8. [Persian]
35. Baziyar Y, Edalatmanesh MA, Hosseini SA, Zar A. The Effects of Endurance Training and Gallic Acid on BDNF and TNF-a in Male Rats with Alzheimer. *IJAEP*. 2017; 5(4):45-54.



The effect of Gallic acid on fetus viability and hippocampal cell damages in rat model of utero-placental insufficiency

Mohammad Yousefi-Ghalati and Mohammad Amin Edalatmanesh

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

Original Article

Received: 24 July 2019

Accepted: 24 September 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

Uteroplacental insufficiency (UPI) causes brain damage and neurodevelopmental deficits in the intrauterine growth-restricted fetus. This study examined the effect of Gallic acid (GA) on fetus viability and weight of fetus, uterus, and placenta and hippocampal pyramidal cell density of fetuses in UPI model.

Materials and Methods

25 pregnant Wistar rats were randomly divided into 5 groups: control, UPI+NS (Uteroplacental insufficiency + Normal saline), UPI+GA100 (Uteroplacental insufficiency + Gallic acid 100), UPI+GA200 (Uteroplacental insufficiency + Gallic acid 200) and UPI+GA400 (Uteroplacental insufficiency + Gallic acid 400). UPI induction is carried out by anterior uterine artery occlusion on gestation day (GD) 18. GA or normal saline was administered by the gavage method from GD15 to GD21. Then, on GD21 the fetus was cesarean section and after weighing, anesthetized by hypothermia, their heads were cut and the brains evaluated for histopathological studies.

Results

A significant increase in uterine weight and a significant decrease in fetal viability and cell density were observed in the hippocampal CA1, CA2 and CA3 subdivisions in the UPI+NS group compared to the control group ($p < 0.05$). On the other hand, viability rate, fetus weight and cell density in CA1 and CA3 subdivisions were significantly higher in the GA-treated groups than the UPI+NS group ($p < 0.05$).

Conclusion

GA reduced fetal mortality and fetal hippocampal cell damage in the UPI model. Therefore, it can be used to avoid the neurodevelopmental complications due to intrauterine growth restriction.

Keywords

Gallic acid, Fetal Growth Retardation, Brain injuries, Hippocampus, Fetal viability

► **Please cite this article as:** Yousefi-Ghalati M, Edalatmanesh M.A. The effect of Gallic acid on fetus viability and hippocampal cell damages in rat model of utero-placental insufficiency. J Neyshabur Univ Med Sci 2020;7(4):16-30.