مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هفتم، شماره نهم، آذر ۱۳۹۸
تاریخ دریافت:۱۳۹۷/۰۷/۲۲
تاریخ پذیرش:۱۳۹۸/۰۱/۲۴

اثر حفاظت کننده عصبی گالیک‌اسید بر آسیب حافظه و میزان فاکتور نوروترفیک مشتق از مغز درکورتکس انتورینال مغز نوزادان موش‌های صحرایی متعاقب نارسایی رحمی–جفتی

زهرا اسفندیاری[۱]، محمدامین عدالت‌منش*[۲]

مقاله پژوهشی

مقدمه: نارسایی رحمی-جفتی (Uteroplacental Insufficiency; UPI) سبب اختلالات تکاملی عصبی در نوزادان دچار محدودیت رشد درون رحمی (Intra Uterine Growth Restriction; IUGR) می‌شود. هدف از این پژوهش، بررسی اثر گالیک‌اسید (Gallic Acid; GA) بر آسیب حافظه و سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain Derived Neurotrophic Factor; BDNF) در قشر انتورینال مغز موش‌های صحرایی مدل UPI می‌باشد.

روش بررسی: در این تحقیق تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی باردارنژاد ویستار در ۵ گروه شامل‌کنترل، UPI، UPI+GA100، UPI+GA200 و UPI+GA400 به‌صورت تصادفی قرار گرفتند. در روز ۱۸ بارداری جراحی انسداد کامل شریان‌های رحمی قدامی جهت القاء UPI انجام شد. از روز ۱۵ بارداری تا زمان تولد نوزادان، گالیک‌اسید با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن گاواژ شد. ارزیابی حافظه فضایی و کاری در یک ماهگی به‌ترتیب با ماز آبی موریس و ماز Y انجام شد. سپس، محتوای BDNF در قشر انتورینال مغز به‌روش الایزا سنجیده شد. داده‌ها با آزمون ANOVA و تست تعقیبی توکی توسط نرم‌افزار SPSS Inc., Chicago, IL; Version 16 تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: کاهش معنی‌دار حافظه فضایی و کاری و نیز محتوای BDNF در قشرانتورینال گروه UPI نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید ($p<۰/۰۵$). از طرفی، گروه‌های تحت تیمار با GA نسبت به گروه UPI، افزایش معنی‌داری در سطح BDNF و بهبود حافظه فضایی و کاری را نشان دادند ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: محدودسازی رشد جنینی متعاقب UPI با کاهش سطحBDNF در قشر انتورینال سبب نقص حافظه در موش‌های صحرایی مدل گردید. با این حال، اثرات حفاظت عصبی GA منجر به افزایش سطح BDNF و بهبود آسیب شناختی در مدل UPI می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: جریان خون جفتی، فاکتورنوروتروفیک مشتق از مغز، گالیک‌اسید، قشر انتورینال، موش صحرایی

ارجاع: اسفندیاری زهرا، عدالت‌منش محمدامین. **اثر حفاظت کننده عصبی گالیک‌اسید بر آسیب حافظه و میزان فاکتور نوروترفیک مشتق از مغز درکورتکس انتورینال مغز نوزادان موش‌های صحرایی متعاقب نارسایی رحمی-جفتی.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۹): ۷۶-۱۸۶۴.

۱-کارشناس ارشد سلولی تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.
۲- دانشیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛تلفن: ۰۹۳۹۶۳۳۵۰۴۰، پست الکترونیکی:amin.edalatmanesh@gmail.com، صندوق پستی : ۱-۷۱۹۹۳

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]

مقدمه

نارسایی رحمی- جفتی (Uteroplacental Insufficiency UPI) علت اصلی محدودیت رشد درون رحمی(Intrauterine Growth Restriction; IUGR) است که اختلالات تکاملی عصبی کوتاه و بلندمدت را در نوزادان به‌دنبال دارد (۱). نارسایی عروق‌رحمی سبب ایجاد هایپوکسی جنینی شده و اختلالات ناشی از آن، علت پنهان مرگ و میرهای مختلف در این نوزادان است (۲). نوزادان حاصل از IUGR، دارای عقب‌ماندگی رشدی و شناختی، اختلالات عضلانی- اسکلتی، ناهنجاری‌های قلبی عروقی و بالاترین میزان مرگ‌ومیر پیش از تولد و دوره نوزادی هستند (۳). اختلال در حافظه‌کاری، حافظه‌شناختی، عملکردهای فضایی- دیداری و اختلالات رفتاری از جمله عوارض شایع UPI است (۴). هم‌چنین، مشاهدات تصویربرداری عصبی نشان داده است که حجم هیپوکامپ و ماده خاکستری قشر مغز در نوزادان مبتلا به IUGR به طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد (۵).

از آنجا که تکثیر و مهاجرت نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی طی دوران بارداری و اوایل تولد اتفاق می‌افتد، UPI رشد مغزی جنین و مهاجرت نورونی را در مناطق مختلف مغز به مخاطره می‌اندازد (۶). هرچند، مکانیسم دقیق آن روشن نشده است، لیکن IUGR سبب کاهش میزان کاتکول‌آمین‌ها در مغز جنین شده و عملکردهای شناختی را دچار نقص می‌کند (۷). از طرف دیگر، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و نوروتروفین۳ (NT-3) در کورتکس مغز مبتلایان به IUGR کاهش می‌یابد (۸). آسیب به کورتکس مغز و هیپوکامپ در نوزادان به‌دنبال انسداد شریان‌های طرفی رحم دیده شده است (۹). نورون‌های قشر انتورینال مغزطی پیری و نیز به‌دنبال بیماری‌های شناختی نظیر بیماری آلزایمر آسیب جدی می‌بینند. در واقع، قشر انتورینال به لحاظ عملکردی محیط هتروژنی است که تعدیلات ملکولی در برخی از نواحی آن زوال شناختی را به‌دنبال دارد (۱۰). قشر انتورینال به لحاظ بافت‌شناسی و آناتومیکی با خروجی‌های آکسونی از لایه دوم به ژیروس دندانه‌ای هیپوکامپ مشخص می‌شود. اطلاعات حسی از قشر انتورینال و از طریق مسیر پرفورانت به درون هیپوکامپ وارد می‌شوند. آسیب قشر انتورینال جانبی و آوران‌های اولیه آن مانند قشر پره‌هینال سبب از بین رفتن حافظه مبتنی بر ترس می‌شود (۱۱). آسیب در سیگنالینگ BDNF یکی از مکانیسم‌های جذاب برای بررسی آسیب‌پذیری انتخابی نورون‌های قشر انتورینال در بیماری آلزایمر و پیری است (۱۲). بسیاری از فاکتورهایی که خطر اختلالات شناختی را افزایش می‌دهند، سطح BDNF را در قشر مغزو هیپوکامپ کاهش می‌دهند (۱۳). از طرفی، شواهدی مبنی بر افزایش فاکتورهای التهابی، فعالیت میکروگلیالی و سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر TNF-α در قشر انتورینال بیماران آلزایمری وجود دارد (۱۴).

انسداد دوطرفه شریان‌های رحمی فوقانی مدل UPI را در جوندگان، خرگوش یا گوسفند القاء می‌کند (۱۵). در این مدل، کاهش میزان جریان خون، هایپوکسی یا ایسکمی را در جفت و جنین در پی دارد. هرچند این مدل مرگ مادران، سقط و یا مرگ ۱۰ درصدی جنین در رحم موش‌های صحرایی را سبب می‌شود اما به‌عنوان روشی استاندارد برای القاء IUGR محسوب می‌گردد و استرس اکسیداتیو را در جنین فعال می‌کند (۱۵). گالیک‌اسید (۳ و ۴ و ۵- تری هیدروکسی‌بنزوئیک‌اسید) یکی از مهم‌ترین ترکیبات پلی‌فنولی در گیاهان است و محصول طبیعی از هیدرولیز تانن‌ها می‌باشد (۱۶). این ترکیب می‌تواند به‌راحتی از طریق سد خونی مغزی عبور کند و عملکرد شناختی مغز را پس از آسیب مغزی بهبود بخشد (۱۷). هم‌چنین، از سلول‌های عصبی در برابر مرگ القاء شده توسط پپتیدهای آمیلوئیدی β (Aβ) حفاظت‌می‌کند (۱۸) و می‌تواند استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی را کاهش دهد و سبب تقویت آزادسازی BDNF شود. از این رو، سبب افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی می‌شود و می‌تواند به عنوان یک ماده محافظت‌کننده نورونی عمل کند (۱۹). یافتن راهکار درمانی برای اختلالات شناختی ناشی از UPI و ضرورت استفاده از ترکیبات طبیعی که در رژیم های غذایی موجود در دسترس باشند ما را بر آن داشت تا به

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]

ارزیابی اثر گالیک اسید بر حافظه و بیان BDNF در کورتکس انتورینال موش‌های صحرایی مدل UPI بپردازیم.

روش بررسی

حیوانات و گروه‌بندی

در این تحقیق تجربی از نوزادان نر حاصل از جفت‌گیری ۴۰ سر موش صحرایی ماده باکره نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۰ ± ۱۸۰ گرم و سن حدود ۸ هفته و ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۰ ±۲۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه و پس از انتقال به آزمایشگاه و به‌منظور سازگاری با شرایط جدید، به مدت یک هفته در محیط استاندارد نگهداری شدند. کلیه مراحل کار با حیوانات، تحت شرایط استاندارد دمایی (۲± ۲۵ درجه سانتی‌گراد) و رطوبت (۱۰±۵۰ درصد) و چرخهٔ روشنایی وتاریکی۱۲ساعته (۶ صبح تا ۶ عصر) قرار داده شدند. تعداد ۷۵ نوزاد نر موش صحرایی در ۳۰ روزگی و به‌صورت تصادفی در گروه‌های مورد مطالعه استفاده شدند (n=۱۵). معیار ورود مادران، وزن و سن مناسب و باکره بودن قبل از بارداری بود و معیار ورود فرزندان جنسیت نر، سن یک ماهه و نداشتن اختلال حرکتی جهت مطالعات رفتاری قلمداد گردید. از معیارهای خروج مادران، مرگ‌ومیر حین و بعد از عمل جراحی و سقط جنین بود و در مورد فرزندان، مرگ و میر پس از تولد یا حین انجام مطالعه و داشتن اختلالات حرکتی بود. قبل از جفت‌گیری، موش‌های صحرایی که دارای ۲ الی ۳ دوره استروس (دوره جنسی در جوندگان) منظم در طی ۱۲ الی ۱۴ روز مشاهده اسمیر واژینال بودند، استفاده شد. جهت تهیه اسمیر واژنی، ابتدا ۰/۳ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی توسط سمپلر (Brand, Germany) 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 ۴۰۰ برابر بررسی شدند. موش‌هایی که در مرحله استروس سیکل تولیدمثلی قرار داشتند، جهت مراحل بعدی مطالعه انتخاب شدند. پس از هم قفس شدن موش‌های صحرایی در ساعات اولیه غروب، جهت اطمینان از جفت‌گیری، صبح روز بعد دوباره حیوانات مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت مشاهده پلاک واژنی و یا وجود سلول‌های اسپرماتوزوآ در اسمیر واژنی، آن روز به عنوان روز صفر حاملگی تعیین شد. در این پژوهش موش‌های صحرایی باردار، بعد از توزین اولیه، به‌صورت تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل سالم (بدون هیچ نوع تیماری در دوران بارداری)، گروه UPI (انسداد کامل شریان‌های فوقانی رحم و دریافت نرمال‌سالین) و گروه‌های UPI+GA100، UPI+GA200، UPI+GA400 که پس از القاء UPI به روش انسداد کامل شریان‌های رحمی، گالیک اسید را با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان (۲۰) به همراه ۱ سی‌سی نرمال سالین و از روز ۱۵ بارداری تا زمان تولد نوزادان به‌صورت گاواژ دریافت کردند. گاواژ GA در بین ساعات ۸ تا ۱۰ صبح انجام شد. نوزادان حاصل از هر گروه در ۳۰ روزگی مورد بررسی‌های رفتاری و بیوشیمیایی مغز قرار گرفتند.

القاء UPI

جهت القاء UPI، موش‌های صحرایی ماده باردار در روز ۱۴ بارداری پس از توزین با مخلوطی از دو ماده کتامین (۵۰mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) 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 رحم به‌طور کامل به کمک الکتروکوتر کوترایز شد، به گونه‌ای 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 ۰-۳ بخیه گردید (۱۴). برای جلوگیری از هر گونه عفونت احتمالی میزان ۵۰۰۰ واحد بر کیلوگرم وزن بدن حیوان پنی‌سیلین به‌صورت 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 جراحت و سقط جنین تحت مراقبت قرار گرفتند. با تولد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]

نوزادان و با توجه به مرده‌زایی در برخی از مادرانی که تحت جراحی UPI قرار داشتند، از مجموع ۳۰ سر نوزاد نر در هر گروه از مادران UPI، ۱۵ نوزاد (دو تا سه نوزاد نر از هر مادر) به‌طور تصادفی انتخاب شد. در گروه مادران سالم نیز تعداد ۱۵ سر نوزاد نر به‌عنوان کنترل مورد استفاده قرار گرفت. نوزادان در ۲۴ روزگی از شیر گرفته شدند و با غذای استاندارد حیوانات آزمایشگاهی که آزادانه در اختیار آن‌ها قرار داشت تغذیه شدند. سپس، در ۳۰ روزگی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

آزمون‌حافظه فضایی

به کمک ماز آبی موریس ارزیابی حافظه فضایی در گروه‌های مورد مطالعه انجام شد. ماز، حوضچه‌ای مدور سیاه رنگ با قطر ۱۳۶ سانتی‌متر و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر می‌باشد که تقریباً تا ارتفاع ۲۵ سانتی‌متری با آب (درجه حرارت ۱±۲۴ درجه سانتی‌گراد) پر شده است. یک سکو با قطر ۱۰ سانتی‌متر در حدود یک سانتی‌متر زیر سطح آب در مرکز یکی از ربع‌های حوضچه قرار گرفته است. استخر در اتاقی قرار گرفته که بر روی دیوارهای اطراف، تصاویری به‌عنوان نشانه‌های فضایی ثابت و قابل روئیت برای حیوان نصب شده است. در کل مدت آزمایش موقعیت فرد آزمون گیرنده نیز بدون تغییر می‌باشد. این مجموعه از طریق دوربین ردیاب که در ارتفاع ۱۸۰ سانتی‌متری و در بالای مرکز مازآبی قرار گرفته است، مانیتور شده و از طریق اتصال به کامپیوتر اطلاعات مربوط به آزمایش درحال انجام ذخیره می‌گردد. هر موش صحرایی روزانه چهار بار و به مدت ۵ روز مورد آزمایش قرار گرفت. چهار روز اول (چهار بلوک) مرحله یادگیری محسوب گردید. در این مرحله حیوان به‌صورت تصادفی از یکی از سمت‌های چهارگانه ماز به آرامی رها شد. اگر حیوان در مدت ۶۰ ثانیه، نتوانست سکو را بیابد، به سمت آن هدایت شده و به مدت ۱۵ ثانیه بر روی سکو باقی می‌ماند.در روز پنجم (مرحله پروب)، سکوی مخفی برداشته شد و حیوان به مدت ۶۰ ثانیه در استخر رها گردید. شاخص مدت زمان تاخیر در یافتن سکوی مخفی و سرعت شنا کردن طی آزمون‌های مرحله یادگیری مورد ارزیابی و تجزیه و تحلیل قرار رفت. در آزمون پروب، مدت زمانی که موش‌های صحرایی در ربع سکو (ربع هدف) شنا می‌کنند، محاسبه گردید (۲۱).

آزمون حافظه کاری

برای ستجش حافظه‌کاری از آزمون ماز Y استفاده شد. این ماز از سه بازو با شرایط یکسان شبیه به حرف Y تشکیل شده است. هر بازو دارای ابعاد ۱۵×۳۰×۴۰ 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. برای‌تعیین 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 (۲۲).

سنجش میزان BDNF بافتی

پس از پایان آزمون شناختی حیوانات با استنشاق گاز کلروفورم در دسیکاتور به طور عمیق بی‌هوش شدند و بلافاصله سر حیوان به کمک گیوتین مخصوص موش‌های آزمایشگاهی‌جدا گردید. سپس، به کمک ابزار جراحی، مغز از درون جمجمه خارج و به‌سرعت بر روی یخ قرار داده شد. بخش‌هایی از کورتکس انتورینال و از هر دو نیمکره مغز موش‌های صحرایی با دقت در زیر استریوسکوپ (Olympus, Japan) از بقیه قسمت‌های مغز جدا شد. پس از شستشو با محلول سالین به همراه بافر تریس (Sigma, Germany) به‌مدت ۵ دقیقه با دستگاه هموژنایزر (IKA, Germany) با ۵۰۰۰ دور در دقیقه هموژنیزه شد. محلول هموژنیزه شده توسط دستگاه سانتریفوژ یخچال‌دار (Hermle, Germany) سانتریفوژ شد. جهت جلوگیری از تخریب آنزیم‌ها و پروتئین‌ها، تمامی مراحل در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد (سانتریفوژ یخچال‌دار) انجام شد و از محلول ۰/۵ میلی‌مولار فنیل متیل سولفونیل فلوراید (Sigma-Aldrich, Germany) به‌عنوان مهارکننده پروتئازها

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]

استفاده شد (۲۳). پس از سانتریفیوژ، میزان بافتی BDNF محلول حاصل توسط روش ELISA و کیت شرکت باستر (Rat BDNF Picokine ™, Boster, China) مورد سنجش قرار گرفت. مقدار اولیه بافت و رقیق‌سازی عصاره بافتی بر اساس پروتکل کیت الایزا در همه نمونه‌ها یکسان در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS Inc., Chicago, IL; version 18 انجام شد. به‌منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر، از آزمون ANOVA (آزمون پروب و سنجش میزان BDNF)، Repeated measure ANOVA (مرحله یادگیری ماز آبی موریس) و تست تعقیبی توکی استفاده گردید. از نظر آماری مقادیر$P<۰/۰۵$، معنی‌دار در نظر گرفته شد.

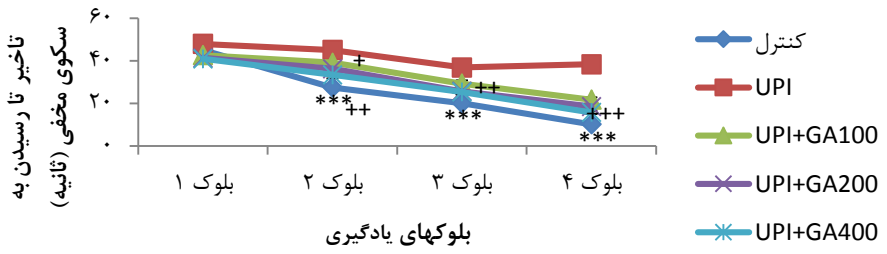
ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه آزاد اسلامی شیراز تایید شده است. رعایت اصول اخلاقی طبق قوانین بین‌المللی و ضوابط کمیته اخلاقی حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه (کد اخلاق: IR-iaushiraz-۹۶-۶۷۲۳-۱۱۱۴) صورت گرفت.

نتایج

ارزیابی حافظه فضایی

مدت زمان تاخیر تا رسیدن به‌سکوی مخفی در ماز آبی موریس: نتایج حاصل از آنالیز واریانس و آزمون تعقیبی توکی از مرحله یادگیری طی ۴ بلوک مختلف آزمایش نشان از کاهش پیشرونده در مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی در کلیه گروه‌های مورد مطالعه دارد (نمودار ۱). در واقع، مدت زمان رسیدن به‌سکوی مخفی در گروه UPI افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل در بلوک دوم ($p<۰/۰۰۱$، ۴/۱±۴۵/۱۵ در مقابل ۳/۵±۲۷/۵۵ ثانیه)، بلوک سوم ($p<۰/۰۰۱$، ۳/۴±۳۶/۹۵ در مقابل ۳/۲±۲۰/۱۵ ثانیه) و بلوک چهارم ($p<۰/۰۰۱$، ۴/۲±۳۸/۴۰ در مقابل ۳/۱±۱۰/۲۰ ثانیه) دارد. هم‌چنین، در گروه‌های دریافت‌کننده GA میانگین مدت زمان رسیدن به‌سکوی مخفی را در بلوک دوم، سوم و چهارم یادگیری نسبت به گروهUPI کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. به گونه‌ای که در گروه UPI+GA100 کاهش معنی‌داری در تاخیر تا رسیدن به‌سکوی مخفی در بلوک سوم ($p<۰/۰۱$، ۴/۷±۲۹/۳۵۰ ثانیه) و بلوک چهارم ($p<۰/۰۰۱$، ۳/۶±۲۱/۸۰) نسبت به گروه UPI دیده شد. گروه UPI+GA200 اختلاف معنی‌داری در رسیدن به سکو در بلوک دوم ($p<۰/۰۵$، ۳/۵±۳۶/۳۵ ثانیه)، بلوک سوم ($p<۰/۰۱$، ۲/۳±۲۵/۷۵ ثانیه) و بلوک چهارم ($p<۰/۰۰۱$، ۲/۱±۱۸/۶۰ ثانیه) در مقایسه با گروه UPI نشان داد. هم‌چنین، گروه UPI+GA400 نیز نسبت به گروه IUGR کاهش معنی‌داری را در رسیدن به‌سکوی مخفی‌در بلوک دوم ($p<۰/۰۱$، ۴/۷±۳۳/۴۵)، بلوک سوم ($p<۰/۰۱$، ۴/۸±۲۵/۴۰ ثانیه) و چهارم ($p<۰/۰۰۱$، ۲/۵±۱۵/۸۰ ثانیه) بود. در بین گروه‌های دریافت‌کننده GA اختلاف معنی‌داری دیده نشد ($p>۰/۰۵$).



نمودار ۱: میانگین ± انحراف معیار مدت زمان رسیدن به سکو در چهار بلوک آزمایش در گروه‌های مختلف طی ماز آبی موریس. نتایج نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه UPI با گروه کنترل ($p<۰/۰۰۱^{***}$)و گروه‌های تیمار با GA و گروه UPIاست ($p<۰/۰۵^{+}$، $p<۰/۰۱^{++}$ و $p<۰/۰۰۱^{+++}$).

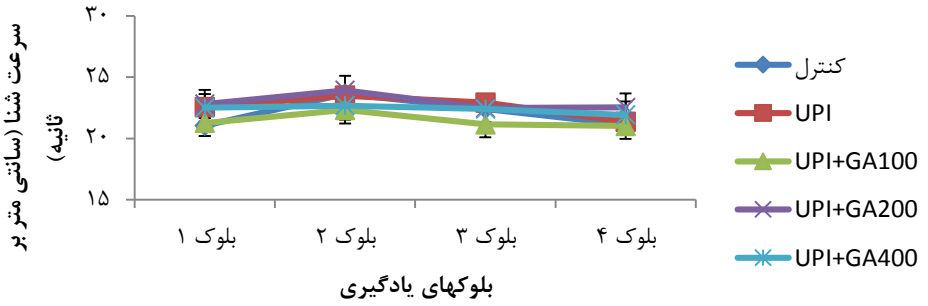
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]

سرعت پیمایش مسیر

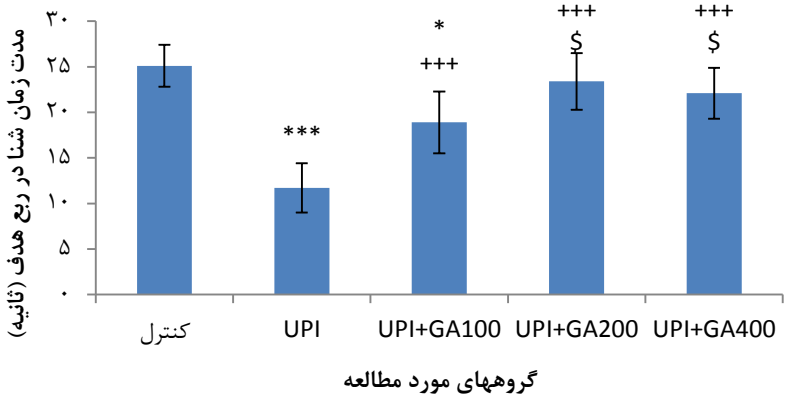
به‌دنبال بررسی میانگین و انحراف معیار سرعت پیمایش مسیر (سرعت شنا کردن) بین گروه UPI و کنترل و نیز بین گروه های دریافت کننده GA با گروه UPI، نتایج حاکی از عدم تفاوت معنی‌دار بین سرعت شنا کردن در گروه‌های مختلف می‌باشد ($p>۰/۰۵$). این نتیجه بیانگر عدم القاء اختلال حرکتی در حیوانات مدل UPI می‌باشد (نمودار ۲).

مرحله آزمون (پروب)

نتایج میانگین مدت زمان سپری شده در ربع هدف (ربع محل قرارگیری سکو طی آزمون‌های یادگیری) ماز آبی موریس نشان داد که در گروه UPI (۲/۷±۱۱/۷۰ ثانیه) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (۲/۵±۲۵/۱۰ ثانیه) وجود دارد (نمودار ۳. $p<۰/۰۰۰۱$). از طرفی، بین گروه UPI+GA100 (۳/۴±۱۸/۹۰ ثانیه) نیز با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p<۰/۰۵$). بین گروه‌های دریافت‌کننده GA (گروه UPI+GA100: $p<۰/۰۰۱$، UPI+GA200: ۳/۱±۲۳/۴۰ ثانیه، $p<۰/۰۰۱$ و UPI+GA400: ۲/۸±۲۲/۱ ثانیه، $p<۰/۰۰۱$) با گروه UPI نیز اختلاف معنی‌داری دیده شد (نمودار ۳). هم‌چنین، بین گروه UPI+GA100 با گروه‌های UPI+GA200 و UPI+GA400 اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($p<۰/۰۵$).



نمودار۲: میانگین ± انحراف معیار سرعت پیمایش مسیر در چهار بلوک یادگیری (آموزش) در گروه‌های مختلف طی ماز آبی موریس. اختلاف معنی‌داری بین گروه های مختلف در مراحل مختلف مرحله آموزش دیده نشد.



نمودار۳:میانگین ± انحراف معیار مدت زمان باقی ماندن در ربع هدف در مرحله آزمون (پروب) در گروه‌های مختلف. بین گروه UPI با گروه کنترل و گروه UPI+GA100 اختلاف معنی‌دار است ($p^{*}<۰/۰۵$ و $p^{***}<۰/۰۰۱$). هم‌چنین، بین گروه‌های تیمار با GA و گروه UPI اختلاف معنی‌داری دیده شد ($p^{+++}<۰/۰۰۱$). بین گروهUPI+GA100 با گروه‌های UPI+GA200 و UPI+GA400 نیز اختلاف معنی‌دار است ($p^{\$}<۰/۰۵$).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

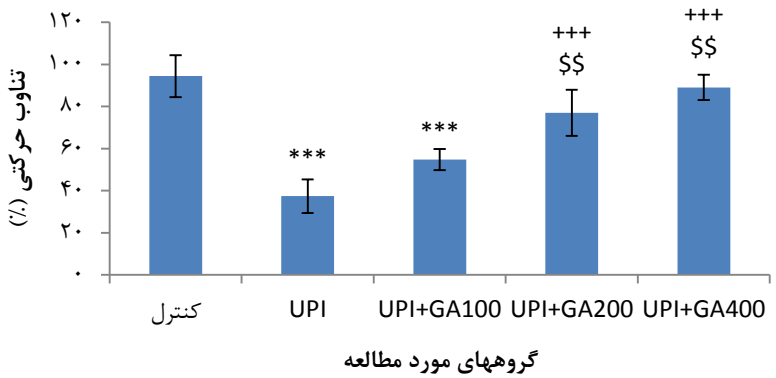
[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]

ارزیابی حافظه کاری

نتایج حاصل از آزمون ماز وای که به شکل درصد تناوب صحیح حرکتی در گروه‌های مختلف مطرح شده است، نشان می‌دهد که علی رغم کاهش معنی‌دار حافظه‌کاری در گروه UPI، تجویز پری‌ناتال گالیک‌اسید در گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن توانسته است سبب بهبود حافظه‌کاری گردد. این در حالی است که هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه دریافت‌کننده گالیک‌اسید با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن با گروه UPI وجود ندارد که نشان می‌دهد این دوز اثری بر بهبود حافظه‌کاری ندارد. در واقع، بین گروه‌های UPI و UPI+GA100 با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار دیده شد (نمودار ۴، $p<$ ۰/۰۰۱). هم‌چنین، بین گروه‌های UPI+GA200 و UPI+GA400 با گروه UPI اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($p<$ ۰/۰۰۱). بین گروه‌های UPI+GA200 و UPI+GA400 با گروه UPI+GA100 نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($p<$ ۰/۰۱).

سنجش سطح بیان قشری BDNF

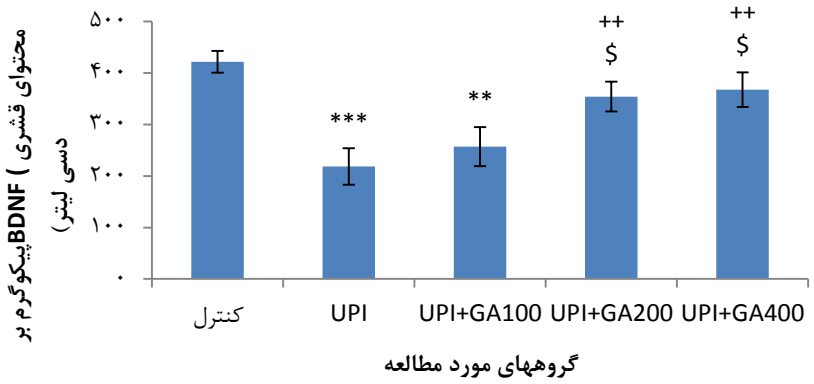
نارسایی رحمی- جفتی سطح بیان پروتئین BDNF را در قشر انتورینال در مقایسه با گروه کنترل به شدت کاهش داد. به گونه‌ای که میزان BDNF در عصاره بافت کورتکس انتورینال مغز گروه UPI (۳۵/۵±۲۱۸/۳۶ پیکوگرم بر دسی‌لیتر) بسیار کمتر از گروه کنترل (۲۱/۴±۴۲۱/۸۷ پیکوگرم بر دسی‌لیتر) می‌باشد (نمودار۵ $p<$ ۰/۰۰۱). این در حالی است که تیمار با GA سبب افزایش قابل‌توجهی در سطح قشریBDNF در گروه‌های تیمار نسبت به گروه UPI گردید. بدین ترتیب که بین گروه‌های UPI+GA200 (۲۸/۹±۳۵۴/۱۸ پیکوگرم بر دسی‌لیتر) و UPI+GA400 (۳۳/۴±۳۶۷/۹۲ پیکوگرم بر دسی لیتر) با گروه UPI اختلاف معنی‌داری دیده می‌شود ($p<$ ۰/۰۱). بین گروه‌های UPI+GA200 و UPI+GA400 با گروه UPI+GA100 نیز اختلاف معنی-دار وجود داشت ($p<$ ۰/۰۵).



نمودار ۴: میانگین ± انحراف معیار درصد تناوب حرکتی در گروه‌های مختلف. بین گروه کنترل با گروه‌هایUPIو UPI+GA100اختلاف معنی‌دار دیده شد ($p^{***}<$ ۰/۰۰۱). هم‌چنین، نتایج نشان از وجود اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های UPI+GA200وUPI+GA400 با گروه UPI دارد ($p^{+++}<$ ۰/۰۰۱). اختلاف معنی‌داری بین گروه UPI+GA100 با گروه‌های UPI+GA200 و UPI+GA400 دیده شد ($p^{\$\$}<$ ۰/۰۱).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]



نمودار ۵: میانگین ± انحراف معیار سطح قشری BDNF در گروه‌های مختلف. بین گروه کنترل با گروه‌های UPI و UPI+GA100 اختلاف معنی‌دار است (p^{***} <۰/۰۰۱ و p^{**} <۰/۰۱). هم‌چنین، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های UPI+GA200 و UPI+GA400 با گروه UPI وجود دارد (p^{++} <۰/۰۱).

گروه UPI+GA100 با دو گروه دیگر دریافت کننده GA اختلاف معنی‌دار دارد ($p^{\$}$ <۰/۰۵).

بحث

در این مطالعه به ارزیابی اثر تجویز گالیک‌اسیدبر اختلال شناختی و سطح BDNF کورتکس انتورینال متعاقب نارسایی جریان خون رحمی در نوزادان موش‌های صحرایی پرداخته شد. متعاقب UPI محتوای قشری BDNF در کورتکس انتورینال نوزادان به‌شدت کاهش یافت و این امر سبب بروز اختلال در حافظه‌کاری و فضایی نوزادان یک ماهه گردید. از طرف دیگر تیمار پریناتال GA ضمن جلوگیری از کاهش BDNF قشری، بهبود آسیب‌های شناختی در نوزادان را به‌دنبال داشت. با محدودسازی جریان خون رحمی، کاهش رشد جنین در رحم مادر و عقب‌ماندگی رشدی جنین ایجاد می‌شود که خود سبب بروز اختلالات شناختی در نوزادان حاصل می‌گردد (۲۴). محدودیت رشد درون رحمی به‌طور عمده ناشی از UPI است که با کاهش انتقال مواد غذایی و اکسیژن به جنین همراه است. از آنجا که تکثیر و مهاجرت نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی طی دوران بارداری و اوایل تولد اتفاق می‌افتد، شرایط نارسایی رحمی- جفتی، رشد جنین و مهاجرت نورونی را به خطر می‌اندازد (۲۵). از این رو، این مدل برای ارزیابی آسیب نورونی در مناطق مختلف مغزی و از جمله کورتکس و ارتباط آن با اختلالات شناختی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. این امکان وجود دارد که با قطع جریان خون شریان‌های قدامی رحم میزان جریان خون به جفت و رحم کاهش یافته و سبب هایپوکسی جنین گردد که به نوبه خود می‌تواند زمینه ساز بروز اختلالات عصب- شناختی در نوزادان حاصل گردد. حوادثی مانند هیپوکسی، استرس، مسمومیت، التهاب و کاهش جریان خون جفت در دوران بارداری می‌تواند بر رشد جنین تاثیر بگذارد. نارسایی‌های مزمن جفتی، قطع مصرف اکسیژن و موادمغذی جنین، منجر به رشد غیرطبیعی جنین می‌شود. شناسایی واسطه‌های مسئول تغییر در توسعه مغز در نوزاد IUGR کلید پیشگیری و درمان‌آسیب مغزی در این نوزادان است (۲۶). مطالعات انسانی اخیر نشان داده است که ناتوانی‌های عصبی، اختلالات یادگیری، اختلال حافظه و اختلالات خلقی در فرزندان با محدودیت رشد درون رحمی رایج هستند (۲۷). در این بین شدت آسیب‌های وارده به مغز جنین در مدل نارسایی رحمی جفتی در بین سایر مدل‌ها بیشتر است (۲۸). در مطالعه حاضر کاهش میزان BDNF در کورتکس انتورینال موش‌های صحرایی مدل UPI نسبت به گروه کنترل دیده شد. از آنجایی که BDNF کورتکس انتورینال به هیپوکامپ انتقال می‌یابد، لذا کاهش سطح BDNF کورتکس انتورینال در کاهش انعطاف‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ و بروز

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]

اختلالات شناختی دخیل است (۲۹). از طرف دیگر، ارائه ژن BFNF به کورتکس انتورینال، روش درمانی جدیدی برای درمان اختلالات شناختی مرتبط با حافظه در بیماران آلزایمری محسوب می‌شود (۳۰). به این دلایل و با توجه به حساسیت بالای کورتکس انتورینال نسبت به آسیب‌های شناختی ناشی از استرس اکسیداتیو (۳۱) در مطالعه حاضر ارزیابی محتوای BDNF این ناحیه و ارتباط آن با اختلال حافظه در مدل UPI مورد بررسی قرار گرفت. تغییر در الگوی بیان نوروتروفین‌ها در کورتکس نوزادان IUGR عامل بروز آسیب حافظه و یادگیری در این نوزادان است (۳۲). کورتکس مغز دارای عملکردهای متعدد حیاتی در فرآیند حافظه است که شامل برنامه‌ریزی، تصمیم‌گیری، یادگیری، توجه، آگاهی، تفکر و درک می‌باشد. آسیب به کورتکس به‌میزان شدیدی باعث آسیب به حافظه فضایی و کاری می‌شود (۳۳). با وجود این که در مغز نرمال میزان بیان نوروتروفین‌ها در کورتکس و هیپوکامپ نسبت به سایر مناطق مغزی بیشتر است، میزان BDNF در بیماران با آسیب مغزی و جنین نارس کاهش می‌یابد. هم‌چنین، کاهش اتصال BDNF به‌گیرنده آن منجر به آپوپتوز از طریق آبشار JNK در کورتکس مغز می‌شود (۳۴).

استفاده از مواد مغذی و یا هورمونی توسط مادر می‌تواند در بهبود رشد جنین و کاهش عوارض متابولیکی و عوارض شناختی و فیزیولوژیکی که توسط IUGR ایجادشده مؤثر واقع شود (۳۵). از آنجایی که IUGR سبب القاء استرس اکسیداتیو، اختلال در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی جنین و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌گردد (۳۶)، استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدان می‌تواند جهت جبران عوارض ناشی از IUGR مفید قلمداد گردد. مطالعات قبلی نشان داده است که تجویز گالیک اسید به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان بالقوه، دژنراسیون مخچه‌ای ناشی از نوروتوکسین تری‌متیل‌تین را بهبود می‌بخشد. این مطالعات نقش اسیدگالیک را به‌عنوان ترکیب حمایت‌کننده عصبی در مدل دژنراسیون هیپوکامپ به‌عنوان مدلی از بیماری آلزایمر نشان داده‌اند (۳۷،۳۸). همانند مطالعه حاضر که نقش حفاظت‌کننده عصبی گالیک اسید را در بهبود اختلالات شناختی ناشی از محدودیت رشد در دوره جنینی به‌همراه افزایش سطح BDNF قشری مطرح می‌نماید، ترکیبات پلی‌فنولی کوچک مانند گالیک‌اسید همانند دیگر فلاونوئیدها نشان داده‌اند اثرات نوروپروتکتیو موثری دارا هستند و از سمیت سلولی جلوگیری می‌کنند (۱۷). هم‌چنین، این ترکیبات از طریق تعدیل در مسیر سیگنالی هیپوکامپ و بیان پروتئین‌هایی نظیر BDNF می توانند اثرات نوروتروفیک ایفا نمایند (۳۹). از سوی دیگر، Corona و همکاران پیشنهاد می‌کنند که ترکیباتی مانند گالیک‌اسید، پروتوکاتچوئیک اسید، تایروزول، اسید کافئیک و اسید کافتاریک می‌توانند اثرات موثری بر حافظه فضایی از طریق تعدیل در مسیر سیگنالی هیپوکامپ و بیان پروتئین‌هایی نظیر BDNF ایفا نمایند (۴۰). در مطالعه حاضر تجویز گالیک‌اسید از دوران جنینی آغاز شده است که این امر می‌تواند جهت جلوگیری از آسیب‌های مغزی احتمالی در نوزادان IUGR مهم تلقی شود. چرا که بسیاری از بخش‌های مغز در دوران جنینی به تکامل نهایی خود رسیده‌اند.

نتیجه‌گیری

گالیک‌اسید با افزایش بیان BDNF در کورتکس انتورینال سبب بهبود حافظه در مدل نارسایی رحمی- جفتی گردید. به‌نظر می‌رسد این ترکیب با داشتن خواص حفاظت‌کننده عصبی و با افزایش سطح فاکتورهای نوروتروفینی از آسیب‌های مغزی و اختلالات شناختی ناشی از نارسایی رحمی- جفتی در موش‌های صحرایی جلوگیری نماید و از این رو می‌تواند به‌عنوان یک راهکار درمانی در اختلالات شناختی در نوزادان با محدودیت رشد درون رحمی مورد توجه قرار گیرد.

سپاس‌گزاری

این تحقیق بخشی از نتایج حاصل از پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم زهرا اسفندیاری مصوب دانشگاه آزاد اسلامی شیراز می‌باشد.از زحمات معاونت و مدیریت محترم پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی شیراز در تامین تسهیلات آزمایشگاهی لازم جهت اجرای این پروژه صمیمانه قدردانی می شود.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]

References:

1-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.

2-Sharma D, Sharma P, Shastri S.***Genetic, Metabolic and Endocrine Aspect of Intrauterine GrowthRestriction: An Update.*** J Matern Fetal Neonatal Med 2017; 30(19): 2263-75.

3-Carducci B, Bhutta ZA***. Care of the Growth-Restricted Newborn.*** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 49: 103-16.

4-Vaiserman AM. ***Birth Weight Predicts Aging Trajectory: A Hypothesis***. Mech Ageing Dev 2018; 173: 61-70.

5-Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, et al. ***Early Alteration of Structural and Functional Brain Development in Premature Infants Born with Intrauterine Growth Restriction.*** Pediatr Res 2004; 56(1): 132–8.

6-Sankaran S, Kyle PM. ***Aetiologyand Pathogenesis of IUGR.*** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009; 23(6): 765-77.

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-Chen J, Chen P, Bo T, Luo K. ***Cognitive and Behavioral Outcomes of Intrauterine Growth Restriction School-Age Children.*** Pediatrics 2016; 137(4): e20153868.

9-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.

10- Igarashi KM. ***The Entorhinal Map of Space***. Brain Res 2016; 1637: 177-87.

11- Anderson MC, Bunce JG, Barbas H. ***Prefrontal-Hippocampal Pathways Underlying Inhibitory Control over Memory.*** Neurobiol Learn Mem 2016; 134 Pt A: 145-61.

12- Malamitsi-Puchner A, Nikolaou KE, Puchner KP. ***Intrauterine Growth Restriction, Brain-Sparing Effect, and Neurotrophins.*** Ann N Y Acad Sci 2006; 1092: 293-6.

13- Campeau S, Liberzon I, Morilak D, Ressler K. ***Stress Modulation of Cognitive and Affective Processes.*** Stress 2011; 14(5): 503-19.

14- Selles MC, Oliveira MM, Ferreira ST. ***Brain Inflammation Connects Cognitive and Non-Cognitive Symptoms in Alzheimer's disease.*** J Alzheimers Dis 2018; 64(s1): S313-S327.

15- Janot M, Cortes-Dubly ML, Rodriguez S, Huynh-Do U. ***Bilateral Uterine Vessel Ligation as a Model of Intrauterine Growth Restriction in Mice.*** Reprod Biol Endocrinol 2014; 12(1): 62.

16- Kosuru RY, Roy A, Das SK, Bera S. ***Gallic Acid and Gallatesin Human Health and Disease: Do Mitochondria Hold the Key to Success?*** Mol Nutr Food Res 2018; 62(1).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]

17- Farbood Y, Sarkaki A, Hashemi S, Mansouri MT, Dianat M. ***The Effects of Gallic Acid on Pain and Memory Following Transient Global Ischemia/Reperfusion in WistarRats.*** Avicenna J Phytomed 2013; 3(4): 329-40.

18- Omar SH, Scott CJ, Hamlin AS, Obied HK. ***The Protective Role of Plant Biophenols in Mechanisms of Alzheimer's disease.***J NutrBiochem 2017; 47:1-20.

19- Choubey S, Goyal S, Varughese LR, Kumar V, Sharma AK, Beniwal V. ***Probing Gallic Acid for Its Broad Spectrum Applications.*** Mini Rev Med Chem 2018; 18(15):1283-93.

20- Shruthi S, BhaskerShenoy K. ***Genoprotective Effects of Gallic Acid against Cisplatin Induced Genotoxicity in Bone Marrow Cells of Mice.*** Toxicol Res (Camb) 2018; 7(5): 951-8.

21- Edalatmanesh MA, SahraeianS, Rafiei S. ***The Effect of Sodium Butyrate, Histone Deacetylase Inhibitor on Spatial Learning and Memory in Rat Model of Cerebral Hypoxic-Ischemia.*** Med Sci 2018; 28 (1): 16-23. [Persian]

22- Sahraeian S, Edalatmanesh MA. ***The Neuroprotective Effect of Sodium Butyrate on Short-Term Memory and Serum Level of B-Cell Lymphoma 2 in a Rat Model of Cerebral Hypoxic-Ischemia.*** Shefaye Khatam 2018; 6(1): 34-40. [Persian]

23- Edalatmanesh MA, Yazdani M, Davoodi A, Rafiei S. ***Anxiolytic Effect of Lithium Chloride in Model of PTZ-Induced Seizure.*** Horizon Med Sci 2018; 24 (2): 79-87. [Persian]

24- Simões RV, Muñoz-Moreno E, Cruz-Lemini M, Eixarch E, Bargalló N, Sanz-Cortés M, et al. ***Brain Metabolite Alterations in Infants Born Preterm with Intrauterine Growth Restriction: Association with Structural Changes and Neurodevelopmental Outcome.*** Am J Obstet Gynecol 2017; 216(1): 62. e1-62.e14.

25- Figueras F, Gardosi J. ***Should We Customize Fetal Growth Standards?*** Fetal Diagn Ther 2009; 25(3): 297- 303.

26- Wixey JA, Chand KK, Colditz PB, Bjorkman ST. ***Review: Neuroinflammationin Intrauterine Growth Restriction.*** Placenta 2017; 54: 117-24.

27- Akitake Y, Katsuragi S, Hosokawa M, Mishima K, Ikeda T, Miyazato M, Hosoda H. ***Moderate Maternal Food Restriction in Mice Impairs Physical Growth, Behavior, and Neurodevelopment of Offspring***. Nutr Res 2015; 35(1): 76-87.

28- Sankaran S, Kyle PM***. Aetiologyand Pathogenesis of IUGR.*** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009; 23(6): 765-77.

29- Nagahara AH, Mateling M, Kovacs I, Wang L, Eggert S, Rockenstein E, et al. ***Early BDNF Treatment Ameliorates Cell Loss in the Entorhinal Cortex of APP Transgenic Mice***. J Neurosci 2013; 33(39): 15596-602.

30- Nagahara AH, Wilson BR, Ivasyk I, Kovacs I, Rawalji S, Bringas JR, et al. ***MR-Guided Delivery of AAV2-BDNF into the Entorhinal Cortex of Non-Human Primates.*** Gene Ther 2018; 25(2): 104-14.

31- Terni B, Boada J, Portero-Otin M, Pamplona R, Ferrer I. ***Mitochondrial ATP-Synthase in the Entorhinal Cortex is a Target of Oxidative Stress at Stages I/II of Alzheimer's disease Pathology.*** Brain Pathol 2010; 20(1): 222-33.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]

32- Doyle LW. ***Long-Term Neurologic Outcome for the very Preterm Growth-Restricted Fetus.*** Pediatrics 2011; 127(4): e1048-9.

33- Miller AM, Vedder LC, Law LM, Smith DM. ***Cues, Context, and Long-Term Memory: The Role of the Retrosplenial Cortex in Spatial Cognition.*** Front Hum Neurosci 2014; 8: 586.

34- Santana-Martínez RA, León-Contreras JC, Barrera-Oviedo D, Pedraza-Chaverri J, Hernández-Pando R, Maldonado PD. ***Sustained Activation of JNK Induced by Quinolinic Acid Alters the BDNF/TrkbAxis in the Rat Striatum.*** Neuroscience 2018; 383: 22-32.

35- Hay WW Jr, Brown LD, Rozance PJ, Wesolowski SR, Limesand SW. ***Challenges in Nourishing the Intrauterine Growth-Restricted Foetus - Lessons Learned From Studies in the Intrauterine Growth-Restricted Foetal Sheep.*** Acta Paediatr 2016; 105(8): 881-9.

36- Rashid CS, Bansal A, Simmons RA. ***Oxidative Stress, Intrauterine Growth Restriction, and Developmental Programming of Type 2 Diabetes.*** Physiology (Bethesda) 2018; 33(5): 348-59.

.

37- 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]

38- 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*** .International J Applied Exercise Physiology 2017; 5(4): 45-54.

39- Maya S, Prakash T, Goli D. ***Evaluation of Neuroprotective Effects of Wedelolactone and Gallic Acid on Aluminium-Induced Neurodegeneration: Relevance to Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis.*** Eur J Pharmacol 2018; 835: 41-51.

40- Corona G, Vauzour D, Hercelin J, Williams CM, Spencer JP. ***Phenolic Acid Intake, Delivered via Moderate Champagne Wine Consumption, Improves Spatial Working Memory via the Modulation of Hippocampal and Cortical Protein Expression/ Activation.*** Antioxid Redox Signal 2013; 19(14): 1676-89.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 27| NO 9 | Dec 2019

Received: 14 Oct 2018
Accepted: 13 Apr 2019

Neuroprotective Effect of Gallic Acid on Memory Deficit and Content of BDNF in Brain Entorhinal Cortex of Rat's Offspring in Uteroplacental Insufficiency Model

Zahra Esfandiari[1], Mohammad Amin Edalatmanesh[*2]

Original Article

Introduction: Uteroplacental insufficiency (UPI) causes neurodevelopmental deficits affecting the intrauterine growth restricted (IUGR) offspring. This study aimed to analyze the effects of Gallic acid (GA) on memory deficit and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) content in entorhinal cortex of UPI rat models.

Methods: In this experimental study, 40 pregnant Wistar rats were randomly divided into 5 groups, including: control, UPI, UPI+GA100, UPI+GA200and UPI+GA400. For IUGR induction, anterior uterine artery occlusion surgery was carried out on gestation day (GD) 18. From GD15, GA was administrated orally, in 100, 200 and 400 mg/kg BW doses until the birth of their neonates. Spatial and working memories are analyzed by Morris water maze and Y maze at postnatal day (PND) 30, respectively. Then, BDNF cerebral cortex level was estimated using ELISA technique.The data were analyzed through ANOVA and Tukey Post hoc in SPSS software version 16.

Results: A significant decrease was observed in spatial and working memories and BDNF content in entorhinal cortex of UPI group in comparison with the control group ($p<0.05$). On the other hand, GA-treated groups showed a significant increase in BDNF content and amelioration of spatial and working memories ($p<0.05$).

Conclusion: Fetal growth restrictionafter UPI by decreasingBDNFlevel in entorhinal cortex caused memory deficits in rat's model. Moreover, neuroprotective effects of GA lead to increased BDNF content and ameliorate cognitive deficits in UPI model.

Keywords: Placental Circulation, Brain Derived Neurotrophic Factor, Gallic acid, Entorhinal Cortex, Rat.

Citation: Esfandiari Z, Edalatmanesh MA. **Neuroprotective effect of Gallic acid on memory deficit and content of BDNF in brain entorhinal cortex of rat's offspring in uteroplacental insufficiency model.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 27(9): 1864-76.

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

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

***Corresponding author: Tel:**09396335040, **email:**amin.edalatmanesh@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i9.2306]