

اثر شرطی سازی با ایسکمی بر برخی فاکتورهای حرکتی و شناختی در موش صحرایی پیر شده با اواریکتومی

سجاد ستائی مختاری^۱، الهام حکیمی زاده^۲، مژده حاج محمدی^۳، آیت کائیدی^۴، ایمان فاطمی^۵، مهسا حسنی پور^۶، جلال حسن شاهی^۷، محمد اله توکلی^{۸*}

مقاله پژوهشی

مقدمه: در طی یائسگی که جزئی از فرآیند پیری در زنان است سطح هورمون‌های جنسی کاهش می‌یابد که باعث بروز مشکلاتی نظیر اختلال در حافظه و عملکردهای شناختی می‌شود. یکی از راهکارهای جهت درمان این اختلالات، هورمون درمانی بوده که خود دارای عوارض متعددی می‌باشد. مطالعه حاضر اثر تکنیک شرطی سازی با ایسکمی از راه دور را بر بهبود حافظه، قدرت عضلانی، عملکرد حرکتی و تعادلی در موش‌های اواریکتومی شده مورد بررسی قرار می‌دهد.

روش بررسی: در مطالعه تجربی حاضر ۲۴ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۲۰-۱۷۰ گرم به سه گروه (n=۸) شامل ۱: گروه کنترل، ۲: گروه اواریکتومی و ۳: گروه اواریکتومی+درمان تقسیم شدند. در ابتدا حیوانات گروه دوم و سوم اواریکتومی شدند. سپس به مدت دو ماه موش‌های گروه درمان تحت تکنیک شرطی سازی قرار گرفتند. بعد از آن حافظه، قدرت عضلانی و عملکرد حرکتی و تعادلی در تمام گروه‌ها مورد سنجش قرار گرفت. آنالیز آماری توسط نرم‌افزار SPSS version 16 و آزمون واریانس یک طرفه انجام شد.

نتایج: نتایج این مطالعه نشان داد شرطی سازی با ایسکمی از راه دور باعث بهبود معنادار حافظه در گروه اواریکتومی+درمان نسبت به گروه اواریکتومی شده است ($P < 0/04$). نتایج به دست آمده از آزمون شنای اجباری نشانگر افزایش معنادار قدرت عضلانی در گروه اواریکتومی+درمان نسبت به گروه اواریکتومی بود ($P < 0/0281$). نتیجه عملکرد حرکتی و تعادلی بهبود معنادار را بروز نداد. **نتیجه گیری:** شرطی سازی با ایسکمی از راه دور می‌تواند اثرات مفیدی بر اختلالات ناشی از یائسگی و اواریکتومی داشته باشد. **واژه‌های کلیدی:** پیری، یائسگی، اواریکتومی، شرطی سازی با ایسکمی، موش صحرایی، استروژن

ارجاع: ستائی مختاری سجاد، حکیمی زاده الهام، حاج محمدی مژده، کائیدی، فاطمی ایمان، حسنی پور مهسا، حسن شاهی جلال، اله توکلی محمد. اثر شرطی سازی با ایسکمی بر برخی فاکتورهای حرکتی و شناختی در موش صحرایی پیر شده با اواریکتومی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۹؛ ۲۸ (۱۱): ۴۵-۳۳۷.

۱- دانشجوی کارشناس ارشد فیزیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

۲- استادیار پژوهشی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

۳- کارشناس ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

۴- استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

۵- استادیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۶- استادیار فارماکولوژی، گروه فیزیولوژی-فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

۷- استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

۸- استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۲۹۲۶۲۴۱، پست الکترونیکی: allahtavakoli@gmail.com، صندوق پستی: ۷۷۱۷۶۸۴۸۸۴

مقدمه

تخمین زده می‌شود جمعیت افراد پیر در سال ۲۰۵۰ به ۲۲ درصد از جمعیت جهان افزایش خواهد یافت (۱). پیری یک پدیده زیست‌شناختی پیچیده و آهسته است که منجر به اختلال در عملکرد سلولی و مولکولی می‌شود (۲). در پیری، عملکردهای شناختی مانند حافظه تحت‌تأثیر منفی قرار می‌گیرند که ممکن است ناشی از تحلیل رفتن نورون‌ها در نواحی خاصی از مغز باشد (۳). سارکوپنیا یا کاهش تدریجی توده و عملکرد عضلات اسکلتی، باعث کاهش تحرک، قدرت انقباضی، ناتوانی جسمی و سرانجام از دست‌دادن استقلال و کاهش کیفیت زندگی افراد مسن می‌شود (۴). مدت زندگی و دوره پیری زنان در مقایسه با مردان بیشتر است. در کشورهای پیشرفت هر زنان بیش از ۳۰ سال بعد از یائسگی به‌زندگی ادامه می‌دهند و سن یائسگی بین ۴۸ تا ۵۲ می‌باشد (۵). یائسگی، یک موضوع فیزیولوژیک می‌باشد که با کاهش فعالیت فولیکول تخمدان و هورمون‌های جنسی تعریف می‌شود و بخشی از فرآیند پیری است که با اثرات جانبی همراه است (۶،۷). این کاهش هورمون‌های جنسی بر وضعیت روانی، فیزیولوژیکی و جامعه شناختی زنان تأثیر می‌گذارد و از شایع‌ترین عوارض می‌توان اختلال عملکرد شناختی مثل حافظه را نام برد (۷). استروژن با وزن مولکولی پایین و خاصیت لیپوفیلیک بودن می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند و خود را به بافت عصبی برساند (۸). این موضوع مشخص شده است که استروژن با افزایش تحریک‌پذیری عصبی اثرات مفیدی روی سیستم عصبی دارد و برای یادگیری و حافظه ضروری است (۹-۱۱). اواریکتومی در موش صحرایی و سوری یک مدل رایج برای شبیه‌سازی یائسگی انسان است که با کاهش سطوح استروژن باعث پیشرفت فرآیند پیری می‌شود. پیری ناشی از اواریکتومی باعث کاهش عمر، حافظه و قدرت بدنی می‌شود (۱۲). در مطالعه حاضر، از این مدل استفاده شد. استروژن درمانی می‌تواند اختلالات مرتبط با یائسگی را بهبود ببخشد (۱۳). اما استفاده طولانی‌مدت از استروژن سطح سرمی استرادیول افزایش می‌دهد هم‌چنین می‌تواند باعث افزایش

خطر سرطان اندومتررحم، سرطان سینه و احتمالاً خطر بیماری‌های ترومبوآمبولیک شود (۱۴). امروزه محققان به‌دنبال راهی برای جایگزینی استروژن درمانی می‌باشند. شرطی‌سازی با ایسکمیک از راه دور "remote ischemic conditioning (RIC)" فرمی از شرطی‌سازی با ایسکمیک است که به‌عنوان مداخله درمانی، یک یا چند چرخه ایسکمیک-ریپرفیوژن مختصر در اندام انتهایی انجام می‌گیرد. این کار باعث آزادسازی پیامبرهای بیوشیمیایی به خون یا مسیرهای عصبی می‌شود و مسیرهای حفاظتی را بر علیه آسیب‌های بزرگتر در اندام‌هایی مثل مغز بدون استرس مستقیم فعال می‌کند (۱۵). در پاسخ به این تکنیک، فاکتورهای حفاظتی برای رسیدن به بافت مورد نظر در جریان خون آزاد می‌شوند ولی این فاکتورها کاملاً شناخته شده نیست، اما نقش سلول‌های عصبی، هومورال و سیستمیک شناسایی شده است که در این مکانیسم نقش دارند (۱۶). بنابراین در مطالعه حاضر، با اواریکتومی پیری القا گردید سپس با هدف اثر احتمالی شرطی‌سازی با ایسکمیک از راه دور بر برخی تغییرات مرتبط با پیری مانند حافظه، قدرت بدنی و عملکرد حرکتی و تعادلی انجام گردید.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش صحرایی ماده‌نژاد ویستار با وزن ۲۲۰-۱۷۰ گرم از مرکز حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تهیه گردید. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی استاندارد با دمای ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری و در یک چرخه ۱۲ ساعته روشن / تاریک و با دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری شدند.

حیوانات

حیوانات به‌طور تصادفی به سه گروه (هر گروه هشت موش) تقسیم شدند.

۱- گروه کنترل: این دسته از موش‌ها اواریکتومی نشده و تحت تکنیک درمانی قرار نگرفتند.

۲- گروه اواریکتومی: این دسته تحت عمل جراحی اواریکتومی قرار گرفتند ولی تکنیک درمانی بر روی آن‌ها انجام نگرفت.

به حداکثر تناوب (۲- تعداد کل بازوهای وارد شده) $100 \times$ محاسبه شد (۱۹).

آزمون شنای اجباری (Forced swim task): آزمون شنای اجباری یک مدل آزمایشی اثبات شده برای ارزیابی قدرت عضلانی است. موش در یک استخر استوانه‌ای شکل با قطر ۲۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۴۵ سانتی‌متر که تا ارتفاع ۳۵ سانتی‌متری با آب ولرم ($1 \pm 34^\circ\text{C}$) پر شده است، رها شد. به قاعده دم موش یک وزنه حلقه مانند با ۵ درصد وزن موش متصل می‌شد. مشاهده حرکات ناهماهنگ و عدم بازگشت موش به مدت ۷ ثانیه به سطح آب بیانگر خستگی عضلانی می‌باشد و این مدت زمان به‌عنوان زمان خستگی عضلانی لحاظ شد (۲۰).

آزمون روتارود (rotarod): عملکرد حرکتی و مهارت تعادل حیوانات روی یک میله چرخشی شتاب‌دهنده مورد بررسی قرار گرفت. سرعت چرخش از ۱۰ به ۶۰ دور در دقیقه افزایش داشت. مدت زمان کل آزمون ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد. از هر موش سه بار تست گرفته و بین تست‌ها ۳۰ دقیقه به حیوان استراحت داده می‌شود. زمانی که موش‌ها روی میله‌گردان با حفظ تعادل باقی ماندند ثبت گردید (۲۱).

تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS version 16 استفاده شده است. شاخص‌های به‌دست آمده از تست‌های رفتاری، به‌صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان شدند. برای مقایسه مقادیر به‌دست آمده از گروه‌های مختلف از تست پارامتریک One-Way ANOVA و به‌دنبال آن از پس آزمون ناپارامتریک Tukey استفاده شد. $P < 0.05$ حداقل سطح معناداری بین گروه‌های مختلف در هر شاخص مورد بررسی، در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

دستورالعمل‌های مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (IR.RUMS.REC.1398.128) رعایت شد.

نتایج

تاثیر RIC بر روی آزمون ماز Y شکل: از این آزمون برای ارزیابی حافظه کاری در گروه‌های مختلف آزمایش استفاده شد.

۳- گروه اواریکتومی + درمان: این گروه بعد از انجام عمل اواریکتومی بر روی آن‌ها به مدت دو ماه تحت تکنیک درمانی (شرطی‌سازی با ایسکمی از راه دور) قرار گرفتند.

اواریکتومی: برای این عمل جراحی موش‌های صحرایی ماده ابتدا تحت بیهوشی به‌وسیله تزریق داخل صفاقی محلول کتامین سولفات (60 mg/kg) و زایلازین (4 mg/kg) قرار گرفتند. سپس موهای قسمت تحتانی شکم تراشیده و برش افقی به‌طول یک سانتی‌متر ایجاد شد. پوست، نیام (بافت‌همبند) و عضلات شکم باز شدند، چربی‌ها و روده را کنار زدیم تا رحم و لوله‌های آن دیده شوند و بعد از آن تخمدان‌ها توسط دستگاه کوتر دندانپزشکی برداشته شدند. محل برش روی پوست بخیه شد و با بتادین ضدعفونی کردیم. به مدت دو روز بعد از جراحی به حیوان پنی‌سیلین ($22,000 \text{ i.u/kg}$) تزریق شد (۱۷).

شرطی‌سازی با ایسکمی از راه دور (RIC): یک هفته بعد از انجام اواریکتومی موش‌های صحرایی ماده تحت فرآیند "RIC" قرار گرفتند. "RIC" به صورت یک چرخه پنج دقیقه‌ای ایسکمی با بستن یک شریان بند به دور استخوان فمور انجام می‌گرفت (۱۸). این کار پنج روز در هفته و به‌طور متناوب در هر روز فقط در یکی از اندام‌های تحتانی و به مدت دو ماه انجام گرفت.

آزمون ماز Y شکل (Y-Maze): بعد از اتمام دوره تیمار آزمون‌های رفتاری آغاز شدند. هدف این آزمون ماز Y شکل برای ارزیابی حافظه کاری حیوان استفاده می‌باشد. مبنای این تست بر اساس تمایل ذاتی جوندگان به تناوب بین کاوش در بازوهای مختلف ماز است. ماز دارای ۳ بازو از جنس پلکسی گلاس بود. هر یک از بازوها دارای ابعاد $15 \times 30 \times 40$ سانتی‌متر بوده و بازوها از طریق یک محوطه مرکزی به هم متصل بودند. موش‌ها در مرکز مازها می‌شدند و به آن‌ها اجازه داده می‌شد که به‌طور آزادانه در هر سه بازو و به مدت هشت دقیقه کاوش کنند. ترتیب ورود به بازوها نظاره و ثبت گردید. معیار ورود حیوان به داخل یک بازو با ورود پاهای عقبی حیوان به‌طور کامل در داخل بازو تلقی شد. ورود متناوب و غیر تکراری به بازوها به عنوان حرکت صحیح تلقی گردید. درصد تناوب از نسبت تناوب مشاهده شده

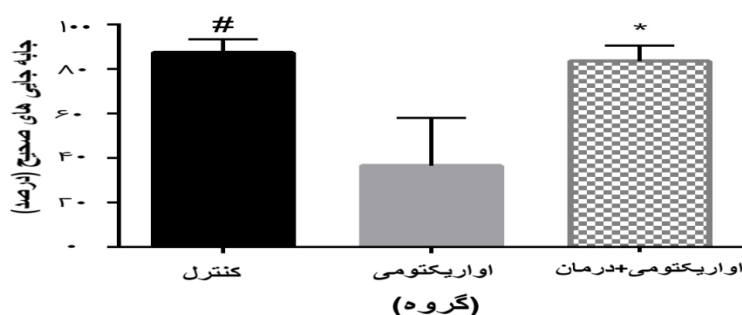
به گروه کنترل کاهش یافته اما این اختلاف معنی دار نیست ($P < 0.03913$) (شکل ۲).

تاثیر RIC بر روی آزمون Rotarod: از این آزمون برای ارزیابی عملکرد حرکتی و تعادلی در گروه‌های مختلف استفاده شد. نتایج به دست آمده از این آزمون نشان داد که میانگین مدت زمان حفظ تعادل روی میله چرخان در گروه اواریکتومی نسبت به گروه کنترل کاهش یافته و همچنین این شاخص در گروه اواریکتومی+درمان نسبت به گروه اواریکتومی افزایش داشته ولی آزمون‌های آماری این اختلافات را معنی دار نشان نمی‌دهد (شکل ۳).

نتایج نشان داد که درصد حرکات صحیح در گروه اواریکتومی نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافت ($P < 0.0214$). همچنین این شاخص در گروه اواریکتومی+درمان به طور معنی داری نسبت به گروه اواریکتومی افزایش یافت ($P < 0.04$) (شکل ۱).

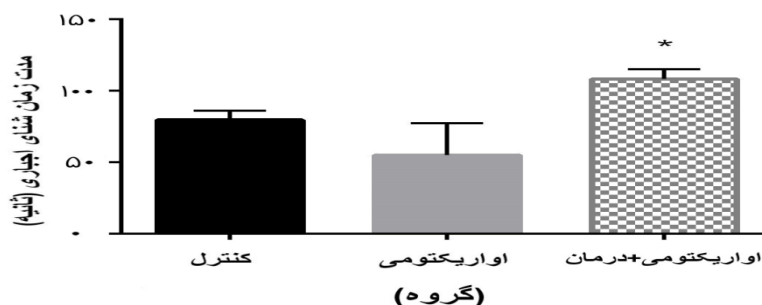
تاثیر RIC بر روی آزمون شنای اجباری

از این تست برای ارزیابی قدرت عضلانی در گروه‌های مختلف استفاده شد. نتایج نشان داد که مدت زمان شنا در گروه اواریکتومی+درمان نسبت به گروه اواریکتومی به طور معنی داری افزایش یافته است ($P < 0.0281$). تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که طول مدت شنا در گروه اواریکتومی نسبت



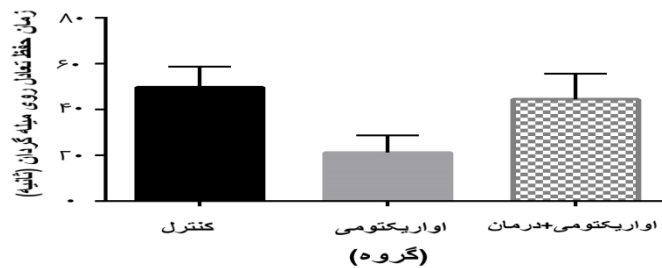
شکل ۱: تاثیر RIC بر روی درصد حرکات صحیح در آزمون ماز Y شکل. مقادیر به صورت $Mean \pm SEM$ بیان شده‌اند.

تفاوت معنی دار گروه کنترل با گروه اواریکتومی ($P < 0.0214$) و * تفاوت معنی دار گروه اواریکتومی+درمان با گروه اواریکتومی ($P < 0.04$) را نشان می‌دهد (تعداد=۸).



شکل ۲: تاثیر RIC بر روی مدت زمان شنای اجباری. مقادیر به صورت $Mean \pm SEM$ بیان شده‌اند.

تفاوت معنی دار را با گروه اواریکتومی+درمان با گروه اواریکتومی نشان می‌دهد ($P < 0.02$) (تعداد=۸).



شکل ۳: تاثیر RIC بر روی مدت زمان حفظ تعادل بر روی میله چرخان. مقادیر به صورت Mean ± SEM بیان شده‌اند. (تعداد=۸).

افزایش بیان ژن "NOTCH1" شده که این موضوع خود باعث سرخک‌زایی (Arteriogenesis) می‌شود که در نتیجه باعث افزایش جریان خون به ناحیه آسیب دیده در مغز و کاهش آسیب‌ها می‌شود (۲۶). محققان در مطالعه‌ای که بر روی سگته انجام دادند به این نتیجه رسیدند که شرطی‌سازی با ایسکمی از راه دور می‌تواند کاهش توانایی یادگیری و حافظه، ناشی از القای انسداد شریان مغزی میانی (MCAO) را در موش‌ها بهبود بخشد (۲۷). افزایش سن رابطه عکس با حافظه دارد و سن بالا با حافظه و یادگیری پایین همراه است. یکی از اصلی‌ترین موارد یائسگی نیز کاهش حافظه می‌باشد. چندین مطالعه انجام گرفته در زمینه اواریکتومی و فقدان هورمون‌های جنسی کاهش یادگیری و اختلال در هیپوکمپ را نشان دادند (۲۸). نتایج حاصل از مطالعه ما نشانگر کاهش حافظه در گروه اواریکتومی بود. همچنین بیانگر این موضوع بودند که تکنیک شرطی‌سازی با ایسکمی از راه دور توانست تا حدودی حافظه‌کاری در موش‌های گروه اواریکتومی+درمان را نسبت به گروه اواریکتومی افزایش دهد. در مطالعه‌ای که بر روی اثر متفورمین بر روی موش‌های پیر شده با اوراکتومی انجام شد مشاهده کردند که موش‌های اواریکتومی شده دچار کاهش قدرت عضلانی شدند (۱۲). در تحقیق انجام گرفته بر روی خرگوش محدود کردن جریان خون به عضله اسکلتی و ایجاد ایسکمی گذرا تحتانی قبل از انسداد کرونر حاد توانست انفارکتوس میوکارد متعاقب را تا ۶۵٪ کاهش دهد (۲۹). Kuntscher و همکارانش اثر محافظتی روش RIC بر روی عضله اسکلتی نشان دادند (۳۰). این اثر از طریق بهبود عملکرد اندوتلیال، کاهش تجمع

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر احتمالی شرطی‌سازی با ایسکمی از راه دور بر برخی آثار پیری ناشی از اواریکتومی انجام گرفت. نتایج به دست آمده از این مطالعه ما نشان می‌دهد که مداخله به وسیله شرطی‌سازی با ایسکمی از راه دور باعث بهبود حافظه و قدرت عضلانی در شرایط شبه یائسگی و پیری می‌شود. یافته‌های حاصل از مطالعات اخیر نشانگر تاثیرپذیر بودن نورون‌زایی و تکثیر سلول‌های عصبی در بافت مغز از استروژن می‌باشند. تغییرات میزان استروژن باعث القای تغییر در تکثیر سلول‌های بنیادی در هیپوکمپ می‌شود (۲۲). در افزایش سن از دست دادن فاکتور رشد فیبروبلاست ۲، فاکتور رشد شبه انسولین ۱ و فاکتور رشد اندوتلیال عروق از عوامل کاهش توانایی عصب‌زایی هستند. ارتباط عوامل عصب‌زایی و فاکتورهای رشد با هورمون‌های استروئیدی در مطالعات اخیر نشان داده شده است (۲۳-۲۴). در مطالعه حاضر حافظه‌کاری در گروهی که اواریکتومی شده بودند، مدلی از پیری، نسبت به گروه سالم کاهش پیدا کرد. در مطالعه‌ای که بر روی انجام شرطی‌سازی با ایسکمی از راه دور در اندام‌های انتهایی بالا در بیماران دارای تنگی سرخرگ کرانیال داخلی (Intracranial arterial stenosis) انجام گرفت نشان داده شد که این تکنیک باعث بهبود خون‌رسانی به مغز و کاهش احتمال سگته دوباره می‌شود (۲۵). Ren C و همکارانش در مطالعه‌ای که بر روی رت‌هایی که در آن‌ها سگته مغزی ایجاد شده بود نشان داده شد که انجام تکنیک شرطی‌سازی با ایسکمی از راه دور باعث

اختلالات ناشی از یائسگی و اواریکتومی می‌باشد. نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که می‌توان از اثرات مفید شرطی‌سازی با ایسکمی از راه دور با هدف افزایش حافظه و بهبود قدرت عضلانی در افراد پیر و خانم‌های یائسه استفاده نمود. البته انجام تست‌های مولکولی التهابی و سنجش فاکتورهای رشد مشتق از بافت مغز در این زمینه لازم می‌باشد.

سپاس‌گزاری

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۹۸۰۳۴ و پایان‌نامه دانشجوی کارشناسی ارشد سجاد ستائی مختاری بوده و با کمک مالی از سوی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان صورت پذیرفته است.

حامی مالی: معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

تعارض در منافع: وجود ندارد.

لکوسیت و حفظ محتوای ATP به‌دست آمد (۳۱). به‌طور کلی، RIC با استفاده از شریان‌بند روی شریان استخوان ران در کاهش آسیب سایر اندام‌ها، هم در حیوانات و هم در انسان موثر است (۱۵). در مطالعه حاضر مشاهده شد که قدرت عضلانی به شکل معنی‌داری در موش‌های گروه اواریکتومی+درمان که این تکنیک را دریافت کردند نسبت به موش‌های گروه اواریکتومی شده افزایش یافته است. تحقیقات بر روی موش‌های اواریکتومی شده نشان داده است که اواریکتومی باعث، اختلال در فعالیت حرکتی و تغییرات در ساختار یا عملکرد مدارهای هیپوکمپ و قشر مغز در نتیجه عملکرد ضعیف در کارهای شناختی می‌شود (۳۲). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کیفیت فعالیت حرکتی و حفظ تعادل در گروه اواریکتومی کاهش یافت.

نتیجه‌گیری

از یافته‌های این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که درمان با شرطی‌سازی با ایسکمی از راه دور دارای اثرات مفیدی بر روی

References:

- 1- Pera A, Campos C, López N, Hassouneh F, Alonso C, Tarazona R, Solana R. *Immunosenescence: Implications for Response to Infection and Vaccination in Older People*. *Maturitas* 2015; 82(1): 50-5
- 2-Shin KR, Kim MY, Kim YH. *Study on the Lived Experience of Aging*. *Nursing & Health Sciences*. 2003; 5(4): 245-52.
- 3-Zhang XL, An LJ, Bao YM, Wang JY, Jiang B. *D-Galactose Administration Induces Memory Loss and Energy Metabolism Disturbance in Mice: Protective Effects of Catalpol*. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(8): 2888-94.
- 4-Lowe DA, Baltgalvis KA, Greising SM. *Mechanisms Behind Estrogens' Beneficial Effect on Muscle Strength in Females*. *Exerc Sport Sci Rev* 2010; 38(2): 61-7.
- 5-Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. *Age of Menopause and Impact of Climacteric Symptoms by Geographical Region*. *Climacteric* 2010; 13(5): 419-28.
- 6-Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. *Estrogen, Cognition and Female Ageing*. *Hum Reprod Update* 2007; 13(2): 175-87.
- 7-Pompili A, Arnone B, Gasbarri A. *Estrogens and Memory in Physiological and Neuropathological*

- Conditions*. Psychoneuroendocrinology 2012; 37(9): 1379-96.
- 8-Gibbs RB. *Long-Term Treatment with Estrogen and Progesterone Enhances Acquisition of a Spatial Memory Task by Ovariectomized Aged Rats*. Neurobiol Aging 2000; 21(1): 107-16.
- 9-Luine V, Frankfurt M. *Interactions between Estradiol, BDNF and Dendritic Spines in Promoting Memory*. Neuroscience 2013; 239: 34-45.
- 10-Beyer C. *Gonadal Steroid Hormones as Therapeutic Tools for Brain Trauma: The Time is Ripe for More Courageous Clinical Trials to Get Into Emergency Medicine*. J Steroid Biochem Mol Biol 2015; 146: 1-2
- 11-Gaignard P, Savouroux S, Liere P, Pianos A, Théron P, Schumacher M, et al. *Effect of Sex Differences on Brain Mitochondrial Function and its Suppression by Ovariectomy and in Aged Mice*. Endocrinology 2015; 156(8): 2893-904.
- 12-Zakeri M, Fatemi I, Kaeidi A, Zakeri MA, Hakimzadeh E, Hassanipour M, et al. *Pro-Neurocognitive and Anti-Sarcopenic Benefits of One-Year Metformin Therapy in Ovariectomized Aged Mice*. Clin Exp Pharmacol Physiol 2019; 46(12): 1133-40.
- 13-Sherwin BB. *Estrogen and Cognitive Functioning in Women: Lessons We Have Learned*. Behavioral Neurosci 2012; 126(1): 123-7.
- 14-Hammond CB. *Women's Concerns with Hormone Replacement Therapy--Compliance Issues*. Fertil Steril 1994; 62(6 Suppl 2): 157s-60s.
- 15-Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, Abu Amara M, Seifalian AM, Davidson BR. *Remote Ischemic Preconditioning: A Novel Protective Method from Ischemia Reperfusion Injury--A Review*. J Surg Res 2008; 150(2): 304-30.
- 16-Hausenloy DJ, Yellon DM. *Remote Ischaemic Preconditioning: Underlying Mechanisms and Clinical Application*. Cardiovasc Res 2008; 79(3): 377-86.
- 17-Goldman JM, Murr AS, Cooper RL. *The Rodent Estrous Cycle: Characterization of Vaginal Cytology and its Utility in Toxicological Studies*. Birth Defects Res Part B, Dev Reprod Toxicol 2007; 80(2): 84-97.
- 18-Hu S, Dong H, Zhang H, Wang S, Hou L, Chen S, et al. *Noninvasive Limb Remote Ischemic Preconditioning Contributes Neuroprotective Effects Via Activation of Adenosine A1 Receptor and Redox Status after Transient Focal Cerebral Ischemia in Rats*. Brain Res 2012; 1459: 81-90.
- 19-Ma J, Huo X, Jarpe MB, Kavelaars A, Heijnen CJ. *Pharmacological Inhibition of HDAC6 Reverses Cognitive Impairment and Tau Pathology as a Result of Cisplatin Treatment*. Acta Neuropathol Commun 2018; 6(1): 103.
- 20-Fatemi I, Heydari S, Kaeidi A, Shamsizadeh A, Hakimzadeh E, Khaluoi A, et al. *Metformin Ameliorates the Age-Related Changes of D-Galactose Administration in Ovariectomized Mice*. Fundam & Clin Pharmacol 2018; 32(4): 392-9.
- 21-Hadadianpour Z, Fatehi F, Ayoobi F, Kaeidi A, Shamsizadeh A, Fatemi I. *The Effect of Orexin-A on Motor and Cognitive Functions in a Rat Model of Parkinson's Disease*. Neurol Res 2017; 39(9): 845-51.
- 22-Tanapat P, Hastings NB, Gould E. *Ovarian Steroids Influence Cell Proliferation in the Dentate Gyrus of*

- the Adult Female Rat in a Dose and Time Dependent Manner*. J Comp Neurol 2005; 481(3): 252-65.
- 23-Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. *Neurogenesis in the Dentate Gyrus of the Adult Rat: Age-Related Decrease of Neuronal Progenitor Proliferation*. J Neurosci 1996; 16(6): 2027-33.
- 24-Rao MS, Hattiangady B, Abdel-Rahman A, Stanley DP, Shetty AK. *Newly Born Cells in the Ageing Dentate Gyrus Display Normal Migration, Survival and Neuronal Fate Choice but Endure Retarded Early Maturation*. Eur J Neurosci 2005; 21(2): 464-76.
- 25-Meng R, Asmaro K, Meng L, Liu Y, Ma C, Xi C, et al. *Upper Limb Ischemic Preconditioning Prevents Recurrent Stroke in Intracranial Arterial Stenosis*. Neurology 2012; 79(18): 1853-61.
- 26-Ren C, Li S, Wang B, Han R, Li N, Gao J, et al. *Limb Remote Ischemic Conditioning Increases Notch Signaling Activity and Promotes Arteriogenesis in the Ischemic Rat Brain*. Behav Brain Res 2018; 340: 87-93.
- 27-Hu X, Lu Y, Zhang Y, Li Y, Jiang L. *Remote Ischemic Preconditioning Improves Spatial Learning and Memory Ability after Focal Cerebral Ischemia-Reperfusion in Rats*. Perfusion 2013; 28(6): 546-51.
- 28-Yan F, Zhang Y, Wang B. *Effects of Polysaccharides from Cordyceps Sinensis Mycelium on Physical Fatigue in Mice*. Bangladesh J Pharmacology 2012; 7(3): 217-21.
- 29-Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. *Ischemic Preconditioning at a Distance: Reduction of Myocardial Infarct Size by Partial Reduction of Blood Supply Combined with Rapid Stimulation of the Gastrocnemius Muscle in the Rabbit*. Circulation 1997; 96(5): 1641-6.
- 30-Küntschner MV, Kastell T, Engel H, Gebhard MM, Heitmann C, Germann G. *Late Remote Ischemic Preconditioning in Rat Muscle and Adipocutaneous Flap Models*. Ann Plast Surg 2003; 51(1): 84-90.
- 31-Addison PD, Neligan PC, Ashrafpour H, Khan A, Zhong A, Moses M, et al. *Noninvasive Remote Ischemic Preconditioning for Global Protection of Skeletal Muscle against Infarction*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285(4): H1435-43.
- 32-Daniel JM, Bohacek J. *The Critical Period Hypothesis of Estrogen Effects on Cognition: Insights from Basic Research*. Biochim et Biophys Acta 2010; 1800(10): 1068-76.

Effect of Ischemic Conditioning on Some Motor and Cognitive Factors in the Ovariectomy-Induced Aged Rats

Sajjad Sattai Mokhtari¹, Elham Hakimizadeh², Mojdeh Haj Mohammadi³, Ayat Kaeidi⁴, Iman Fatemi⁵, Mahsa Hassanipour⁶, Jalal Hassanshahi⁷, Mohammad Allahtavakoli^{*8}

Original Article

Introduction: During menopause, which is a part of the aging process in women, the level of sex hormones decreases, which causes problems such as memory impairment and cognitive functions. One of the treatment options for these disorders is hormone therapy, which has several side effects. The present study investigated the effect of remote ischemic conditioning (RIC) technique on memory improvement, muscle strength, motor and balance function in ovariectomized rats.

Methods: In the present experimental study, 24 Wistar female rats with an approximate weight of (170-220 g) were divided into three groups (n = 8) including, 1: control group, 2: ovariectomy group and 3: ovariectomy+ treatment group. Initially, the animals in the second and third groups underwent ovariectomy surgery. The RIC techniques were performed on treatment group of rats for two months. After that, memory, muscle strength, and motor and balance function were assessed in all groups. SPSS software (V21) and one-way analysis of variance were used for statistical analysis.

Results: The result of this study showed that RIC technique significantly improved memory in the ovariectomy+treatment group in comparison with the ovariectomy group (P <0.04). The results of forced swim test showed that RIC technique significant increase muscle strength in the ovariectomy+treatment group compared to the ovariectomy group (P <0.0281).The result of motor and balance performance did not show any significant improvement.

Conclusion: RIC technique can have beneficial effects on menopausal-related disorders and ovariectomy.

Keywords: Aging, Menopause, Ovariectomy, Ischemic postconditioning, Rat, Estrogen.

Citation: Sattai mokhtari S, Hakimizadeh E, Haj Mohammadi M, Kaeidi A, Fatemi A, Hassanipour M, Hassanshahi J, Allahtavakoli M. **Effect of Ischemic Conditioning on Some Motor and Cognitive Factors in the Ovariectomy-Induced Aged Rats.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 28(11): 3237-45.

¹Student Research Committee, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

^{2,3,4,7,8}Department of Physiology and Pharmacology, Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

⁵Research Center for Tropical and Infectious Diseases, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

⁶Department of Physiology-Pharmacology, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09132926241, email: m_alahtavakoli@rums.ac.ir