Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 30, No.2, Summer 2020 ORIGINAL ARTICLE

The effects of chlorodiazepoxide on the Bax gene expression in CA1 pyramidal cells of the newborn rat hippocampus

Amin Dinarvand[1], Mehrdad Hashemi[2], Rasool Dinarvand[3], Shabnam Movaseghi[4], Mojtaba Jafarinia[5]
[1]MSc, Department of Genetics, Islamic Azad University, Marvdasht Branch, Marvdasht, Iran
[2] Professor, Department of Genetics, Faculty of Advanced Sciences and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3] Professor, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences University, Tehran, Iran
[4] Associate professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[5] Assistant professor, Department of Genetics, Islamic Azad University, Marvdasht Branch, Marvdasht, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.4.7]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.134]

Abstract

Background: Most drugs used by pregnant women can pass through the placenta and expose embryos and developing embryos to teratogenic effects. Due to the increased cellular damage of Bax gene expression, the effect of cholorodiazepoxide use during pregnancy on Bax gene expression in the hippocampus of neonatal rats was investigated.
Materials and methods: After confirmation of pregnancy in Wistar female rats, intraperitoneal injection of chlordiazepoxide was administered at a dose of 10 mg/ kg daily for 21 days in the experimental group. Two weeks after birth, the infant's brain was removed from the skull. After isolating the CA1 region of the neonatal hippocampus, the expression of the Bax proapoptotic gene was examined and compared with the control and carrier group (saline).
Results: The level of gene expression was analyzed and propoptotic Bax gene showed significant increase in experimental group compared to control group.
Conclusion: The results of this study indicated that the administration of chlorodiazepoxide during pregnancy can cause neuronal damage in the hippocampus of Wistar rats.
Keywords: *Gene expression, Chlorodiazepoxide, Rat, Hippocampus.*

Cited as: Dinarvand A, Hashemi M, Dinarvand R, Movaseghi Sh, Jafarinia M. The effects of Chlorodiazepoxide on the bax gene expression in CA1 pyramidal cells of the newborn rat hippocampus. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(2): **134-140.**

Correspondence to: Mehrdad Hashemi
Tel: *+98 9126037351 5*
E-mail: mhashemi@iautmu.ac.ir
ORCID ID: 0000-0003-0627-6991
Received: 16 Feb 2019; **Accepted:** 7 Apr 2019

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۰، شماره ۲، تابستان ۹۹، صفحات ۱۳۴ تا ۱۴۰

Original Article

بررسی تغییر بیان ژن Bax ناشی از داروی کلردیازپوکساید در زمان بارداری در سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکمپ نوزادان موش

امین دیناروند[۱]، مهرداد هاشمی[۲]، رسول دیناروند[۳]، شبنم موثقی[۴]، مجتبی جعفری نیا[۵]

[۱]کارشناس ارشد،گروه ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت، مرودشت، ایران
[۲]استاد،گروه ژنتیک، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۳]استاد،گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۴]دانشیار، گروه آناتومی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۵]استادیار، گروه ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت، مرودشت، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *بیشتر داروهایی که توسط زنان حامله مصرف می شوند، می توانند از جفت عبور کنند و رویان و جنین در حال نمو را در معرض اثرات تراتوژن قرار دهند. کلردیازپوکساید از گروه بنزودیازپین‌ها است که به خوبی از دستگاه گوارش جذب شده و وارد مغز می‌شود. با توجه به افزایش بیان ژن bax متعاقب آسیب سلولی و ارتباط نواحی نورون‌های پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ با حافظه و حساسیت این بخش به دارو های تراتوژن، در این مطالعه اثر مصرف کلرودیازپوکساید در دوران بارداری بر روی بیان ژن bax در سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکمپ نوزادان موش صحرایی بررسی شد.*

روش بررسی: *پس از تایید بارداری موش های ماده نژاد ویستار در گروه آزمایشی، روزانه کلردیازپوکساید با دوز ۱۰ mg/kg به مدت ۲۱ روز تزریق داخل صفاقی انجام شد و ۲ هفته پس از تولد، مغز نوزادان از جمجمه خارج شد. پس از جداسازی ناحیه CA1 هیپوکمپ نوزادان، بیان ژن پروآپوپتوتیک Bax مورد بررسی قرار گرفت و با گروه کنترل و حامل (سالین) مقایسه شدند.*

یافته‌ها: *میزان بیان ژن پروآپوپتوتیک Bax در گروه آزمایشی نسبت به گروه کنترل و حامل افزایش معنی‌داری نشان داد.*

نتیجه‌گیری: *نتایج مطالعه حاکی از آن بود که دریافت کلرودیازپوکساید در دوران بارداری می‌تواند باعث افزایش ژن پروآپوپتوتیک Bax و القا آپوپتوز در سلول‌های نورونی هیپوکمپ نوزادان موش صحرایی نژاد ویستار شود.*

واژگان کلیدی: *بیان ژن، کلرودیازپوکساید، موش صحرایی، هیپوکمپ.*

مقدمه

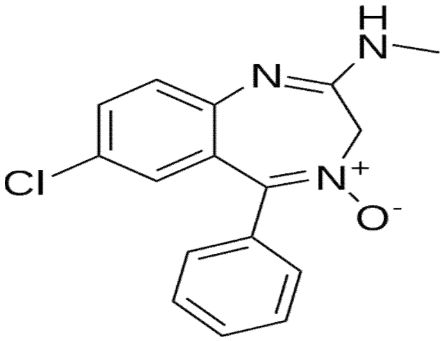
هیپوکمپ یک جز اصلی مغز انسان و دیگر مهره‌داران است. هیپوکمپ متعلق به سیستم لیمبیک است و نقش مهمی در ثبات اطلاعات از حالت حافظه کوتاه مدت به حافظه بلند مدت و مسیریابی فضایی دارد. هیپوکمپ حاوی تعداد زیادی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید است که این امر آن را نسبت به بخش‌های دیگر مغز به استرس‌های طولانی مدت آسیب‌پذیرتر می‌سازد. نشان داده شده که افرادی که استرسهای روانی طولانی مدتی را تجربه می‌کنند در هیپوکمپ بیش از سایر نواحی مغزی آتروفی نشان می‌دهند. نواحی مشخصی از مغز از جمله سلول‌های هرمی CA1 هیپوکامپ (Hippocampus) که ارتباط مستقیمی با حافظه دارد نسبت به داروهای تراتوژن بسیار حساس هستند (۳-۱). کلردیازپوکساید از گروه بنزودیازپین‌ها و جزء داروهای مسکن

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران ، مهرداد هاشمی
(email: mhashemi@iautmu.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0003-0627-6991
تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۱۱/۲۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۱/۱۸

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.4.7]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.134]

و خواب آور است (۱، ۲). شکل ۱ مشخصات شیمیایی کلردیازپوکساید را نشان می‌دهد.

شایع‌ترین بنزودیازپین‌های مورد استفاده دیازپام، کلردیازپوکساید، کلونازپام، لورازپام، آلپرازولام هستند که به نظر می‌رسد توسط اثر مهاری روی نوروترنسمیتر گابا (gamma-aminobutyric acid) اثرمی‌کنند.



شکل ۱. مشخصات شیمیایی کلردیازپوکساید

خطرات احتمالی بسیاری برای جنین در زمان مصرف داروهای ضد اضطراب توسط زنان باردار به خصوص در ۴۲ روز اول دوران بارداری وجود دارد. شروع اثرات تراتوژن ممکن است بلافاصله و یا با تاخیر باشد و علایم ممکن است در عرض چند روز یا ۳ هفته بعد از تولد ظاهر شوند و تا چندین ماه باقی بمانند. عوارض احتمالی عبارت از سقط جنین و آنومالی‌های مادرزادی، از جمله فلج اسپاستیک، میکروسفالی، آترزی دئودنال و کمبود روانی هستند (۵، ۶).

پدیده مرگ سلولی با توجه به اهمیتی که در تکامل سیستم عصبی دارد، در بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو موثر است. بسیاری از بیماری‌های نورولوژیکی به وسیله کاهش تدریجی گروه خاصی از نورون‌ها ایجاد شده و اختلالاتی در حرکت و عمل سیستم CNS ایجاد می‌کنند و از آن جمله می‌توان بیماری‌هایی مانند پارکینسون و آلزایمر را نام برد. فاکتورهای زیادی مانند اکسیداتیو استرس، هموستازی نامناسب $Ca2+$، عدم کارایی میتوکندری، فقدان یا نقص واکنش‌های متقابل فاکتورهای نوروتروفیک بین نورون‌ها و بافت‌های هدفشان و یا ترکیبی از این عوامل در ایجاد بیماری‌های فوق مؤثر هستند (۷). آپوپتوز مرگ فیزیولوژیک سلولی است که در شرایط طبیعی سبب حذف سلول‌های پیر، آسیب دیده، اضافی و مضر می‌شود و برای تکامل و هوموستاز بافتی ضروری است. آپوپتوز در ترمیم و نوسازی بافتی و نیز حذف سلول‌های T خود واکنشگر نقش دارد. هرگونه اختلال در روند آپوپتوز می‌تواند منجر به بیماری شود که ممکن است ناشی از کاهش مرگ سلولی باشد و منجر به ایجاد و رشد سلول‌های سرطانی و یا اختلالات خود ایمنی شود. بر عکس، افزایش غیر طبیعی مرگ سلولی نیز در بیماری‌هایی نظیر اختلالات نورودژنراتیو و ایدز دیده می‌شود. آپوپتوز دارای دو مسیر اصلی داخلی و خارجی است. مسیر داخلی یا مسیر میتوکندریایی آپوپتوز از مسیرهای اصلی در القائ آپوپتوز است. میتوکندری هم در حیات و هم در مرگ سلولی دخالت دارد. در پاسخ به سیگنال‌های مرگ سلولی، نفوذپذیری غشاء خارجی میتوکندری باعث بیان متفاوت پروتیین‌های خانواده Bcl-2 و آزاد شدن مولکول‌های پروآپوپتوتیک از قبیل ژن Bax، فاکتور القاء کننده آپوپتوز (AIF)، سیتوکروم C، Smac/DIABLO و اندونوکلئاز G از فضای بین دو غشاء میتوکندری به داخل سیتوپلاسم می‌شوند. از ژن‌های مهم پیش برنده آپوپتوز می‌توان به Bax اشاره کرد (۸، ۹). با توجه به افزایش بیان ژن bax متعاقب آسیب سلولی و ارتباط نواحی نورون‌های پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ با حافظه و حساسیت این بخش به داروهای تراتوژن، در این مطالعه اثر مصرف کلردیازپوکساید در دوران بارداری بر روی بیان ژن bax در سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکمپ نوزادان موش صحرایی بررسی شد.

مواد و روشها

این تحقیق با مصوبه کد اخلاق IR.IAU.TMU.REC.1395.322 با مراحل آزمایشی زیر به روش مطالعه تجربی اجرا شد.

گروه‌های حیوانات

حیوانات ماده مرتب با تهیه واژینال اسمیر بررسی شده و در فاز استروس در قفس‌های جداگانه جفت گیری انجام و پس از مشاهده واژینال پلاک با دوز ۱۰ mg/kg به مدت ۲۱ روز تزریق داخل صفاقی انجام شد (۱۰،۱۱). حیوانات در سه گروه زیر مورد بررسی قرار گرفتند.

• گروه شاهد: هیچ تیماری برای حیوان انجام نشد.

•گروه آزمایشی: داروی کلردیازپوکساید با دوز انتخابی ۱۰ mg/kg هر روز در طول بارداری (۲۱ روز) به بصورت داخل صفاقی (IP) به حیوان تزریق شد.

• گروه حامل: نرمال سالین (۱ میلی لیتر) هر روز در طی دوره بارداری به حیوان تزریق شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.4.7]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.134]

۲ هفته پس از بدنیا آمدن نوزادان، حیوانات توسط پنتوباربیتال سدیم (۴۰mg/kg) بیهوش و ذبح شده و هیپوکامپ برای بررسی‌های مولکولی از سایر بافت‌های مغزی جدا شد.

استخراج RNA و سنتز cDNA

پس از برداشت بافت موردنظر از هیپوکامپ رت و نگهداری در ۷۰- درجه سانتی‌گراد، ابتدا RVA و دیگر اجزای سلولی از محاصره غشایی خارج شد وسپس به روش ترایزول RNA استخراج و برای صحت استخراج RNA از طریق اسپکتروسکوپی کمیت RNA مورد ارزیابی قرار گرفت. غلظت RNA توسط دستگاه Nanodrop در طول موج ۲۶۰، ۲۸۰ و ۲۳۰ نانومتر اندازه گیری شد. طیف جذبی 260/280 A خلوص (عدم آلودگی با پروتئین) و 260/230 A خلوص (عدم آلودگی با فنل و کلروفرم) نمونه هایی که 260/280 A نمونه‌هایی که ۱/۸≤۲۶۰/۲۸۰ بود برای سنتز cDNA انتخاب و به فریزر ۸۰- انتقال داده شدند.

برای ساخت مستر جهت سنتز cDNA طبق دستور کیت از موادی با غلظت‌های ذکر شده مطابق جدول ۱ استفاده شد.

پرایمرها به کمک نرم افزار Generunner و Primer 3 طراحی شده و در Ncbi , BLAST شد و از نظر اختصاصی بودن چک شدند (جدول ۲).

RT-PCR

ابتدا cDNA با نسبت ۱/۵ با DDW به غلظت ۰/۲ *P*mol/µL رقیق شد. Master mix به cDNA و پرایمر مطابق جدول ۳ اضافه شدند. پلیت مورد نظر را در دستگاه step one plus Real Time قرار داده شد. عملکرد و اختصاصت پرایمرها چک شدند. ژن bax به عنوان ژن هدف و GAPDH به عنوان ژن مرجع انتخاب شدند. واکنش RT-PCR برای ژن هدف و مرجع در نمونه‌های کنترل و تست به صورت سه تایی در پلیت ۹۶ خانه‌ای انجام شد (جدول ۳).

برنامه زمانی و دمایی واکنش Real Time PCR مطابق جدول‌های ۴ و ۵ انجام گرفت.

در مرحله دوم منحنی ذوب تشکیل شد. مراحل فوق برای عدم آلودگی و سنجش عملکرد صحیح پرایمرها انجام شد و پس از اطمینان از مواد مذکور هر کدام از نمونه‌ها به صورت جداگانه با پرایمر جهت بررسی بیان ژن در چاهک‌ها در دستگاه قرار گرفتند. از NTC (کنترل منفی: Negative Test control) برای تائید عدم آلودگی

جدول ۱. مواد و حجم لازم جهت سنتز cDNA (Takara)

5X Primescript™ Buffer (for Real time)	µl	۱X
Prime ScriptTM RT Enzyme Mixl	µl	
Oligo dT primer (50 µM)	µl	۲۵Pmol
Random 6 mers (100 µM)	µl	۵۰Pmol
Total RNA		
Rnase Free H_2o		
Total	µl	

جدول ۲. توالی پرایمر طراحی شده MCL1 و GAPDH

ژن	توالی پرایمر	دمای ذوب	طول bp	درصدCG
BAX-F	AGGGTGGCTGGGAAGGC	۵۶/۸	۱۷	۷۰/۶
BAX-R	TGAGCGAGGCGGTGAGG	۵۷/۷	۱۷	۷۰/۶
GAPDH F	AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG	۵۷/۸	۲۲	۵۰/۰
GAPDH R	CATACTCAGCACCAGCATCACC	۵۶/۷	۲۲	۵۴/۶

جدول۳. اجزای لازم برای واکنش Real time PCR (takara) (برای دو واکنش)

ماده	مقدار	غلظت نهایی
SYBR premix EX Taq™ 11(2X)	۲۵ µl	۱X
PCR Forward primer (10 µM)	۲ µl	۰/۴ µM
PCR Reverse primer (10 µM)	۲ µl	۰/۴ µM
Rox Reference Dye or Dye 11 (50 X)	۱ µl	۱X
RT reaction solution (cDNA solution)	۴ µl	۲
dH_2o (Sterillized distilled water)	۱۶ µl	
Total	۵۰ µl	

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.4.7]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.134]

درحین انجام آزمایش استفاده شد. کنترل منفی فاقد cDNA بود.
برای سنجش پرایمرها هر کدام از آنها با یک نمونه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند و پس از اتمام واکنش Real Time PCR برای اطمینان از اختصاصی بودن پرایمرها و نمایش طول قطعات تکثیر شده، نمونه ها به ژل پلی آکریل آمید منتقل شدند.

تحلیل آماری

تحلیل داده‌ها توسط نرم افزار آماری rest جهت مقایسه بیان و نسبت ها انجام شد.

جدول۴. برنامه زمانی ودمایی PCR

چرخه	زمان	دما
۱	۱۵′	۹۵°
۲ تا ۴۰	۱۵″	۹۵°
	۶۰″	۶۴

جدول ۵. برنامه زمانی ودمایی PCR در مرحله دوم

دما	زمان (ثانیه)
۹۵	۱۵
۶۰	۶۰
۹۵	۱۵

یافته‌ها

تاییدصحت پرایمر

شکل ۲ نشان دهنده طول صحیح وتک باندبودن قطعات تکثیرشده با پرایمرهاست .

آنالیز منحنی ذوب (تفکیک)

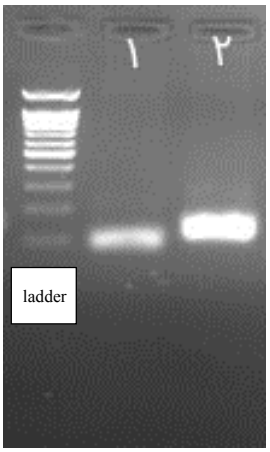
منحنی ذوب بیانگر محصولاتی است که طی واکنش PCR تکثیر می‌شوند. به دلیل تک قله‌ای بودن تکثیر اختصاصی قطعات ژنی مورد نظر، عدم جفت شدن پرایمرها و عدم تکثیر قطعات غیر اختصاصی برای هر ژن با استفاده از منحنی ذوب (تفکیک) تعیین شد (نمودار ۱).

منحنی‌های تکثیر

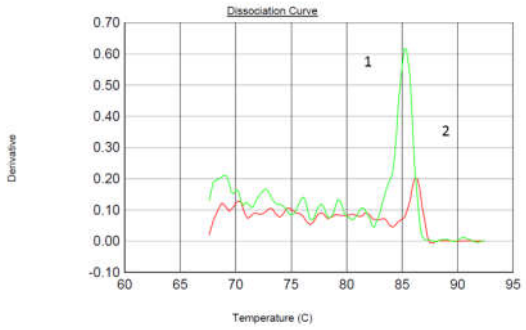
نمودار ۲ نمونه‌ای از منحنی تکثیر ژن bax را به همراه ژن رفرنس نشان می‌دهد.

بیان ژن bax و تحلیل آماری

نمودار ۳ نتیجه بیان ژن‌های bax درگروه‌های مختلف نسبت به کنترل را نشان می‌دهد.



شکل ۲. الکتروفورز محصولات Real Time PCR روی ژل آگاروز ۱/۵٪ با نشانگر اندازه(100bp) ۱– Gapdh-۲Bax



نمودار ۱. منحنی ذوب مربوط به ژن bax (۱) در مقایسه با ژن مرجع GAPDH (۲)



نمودار ۲. منحنی تکثیر ژن‌های BAX2 و GAPDH1



نمودار ۳. نسبت بیان ژن bax درگروه های مختلف نسبت به کنترل

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.4.7]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.134]

بحث

اگر چه هدف اصلی داروهایی که در طی دوران بارداری استفاده می شوند مادر است، با این وجود جنین یک دریافت کننده ناخواسته است و تأثیرات منفی بعضی از این داروها بر روی جنین از مشکلات اصلی بارداری‌ها است. در مورد اختلالات عصبی ناشی از مصرف داروهای گروه بنزودیازپین‌ها در دوران بارداری مطالعات کمی وجود دارد و اثر آنها بر روی رشد و نمو کودکانی که در دوران جنینی در معرض دارویی از جمله کلردیازپوکساید قرار گرفته‌اند، همچنان نامشخص است. با این حال، طبق مدل‌های حیوانی تا حدودی مشخص است که در صورت در معرض قرار گرفتن جنین در برابر بنزودیازپین‌ها احتمال اثرات طولانی مدت بر روی سیستم عصبی و عملکرد آنها وجود دارد (۱۲).

کلردیازپوکساید از نظر ساختمانی بسیار شبیه دیازپام است و طبق مطالعات، دیازپام و اگزازپام باعث ایجاد آنومالی بر روی موش می‌شوند. با توجه به شباهت‌های ساختمانی و عملکردی کلردیازپوکساید با دیازپام می‌توان به این نتیجه رسید که احتمالاً کلردیازپوکساید نیز از طریق نورورسپتورها می‌تواند باعث آسیب به مغز موش نوزاد شود (۱۲).

بنزودیازپین‌ها از جمله کلردیازپوکساید به اجزاء مولکولی گیرنده $GABA_A$ که در غشاهای نورونی دستگاه عصبی مرکزی وجود دارند متصل می‌شوند و این گیرنده یونی به عنوان کانال یون کار عمل می‌کند و توسط GABA فعال می‌شود. طبق مطالعات الکتروفیزیولوژیک بنزودیازپین‌ها باعث تقویت مهار به واسطه GABA در تمام سطوح محور عصبی شامل طناب نخاعی، هیپوتالاموس، هیپوکامپ، جسم سیاه، قشر مخچه و قشر مغز می‌شوند (۱۳). طبق مطالعات انجام شده فعال شدن رسپتور GABA در ایجاد آپاپتوز نقش دارد (۱۴، ۱۵). با توجه به افزایش ژن پروآپوپتونیک Bax و ایجاد آپاپتوز در سلول‌های هرمی هیپوکمپ مغز موش نوزاد می‌توان نتیجه گرفت این موضوع می‌تواند از طریق فعال شدن GABA توسط بنزودیازپین‌ها باشد.

بررسی‌ها نشان داده که مصرف بنزودیازپینها در نوزاد انسان موجب بروز میوکلونوس، صرع و حرکات غیر طبیعی می‌شود (۱۶). در مطالعه Hartz و همکارانش که به صورت کوهورت انجام شده بود، از میان ۵۰۲۸۲ مادر بارداری که تحت بررسی و پیگیری بودند ۲۵۷ مادر باردار در طی ۴ ماه اول بارداری از کلردیازپوکساید استفاده کرده بودند و ۴۸۳ مادر در ماه‌های ۵ به بعد بارداری از این دارو استفاده کرده بودند. نتایج این مطالعه نشان داد که ریسک مالفورماسیون، مرده‌زایی و مرگ تا ۴ سالگی در نوزادان این مادران افزایش نیافته بود و همچنین طبق امتیازات ناشی از بررسی وضعیت موتور (در ۸ ماهگی) و IQ (در ۴ سالگی) هیچ گونه آسیب مغزی وجود نداشت (۱۷).

آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، یک فرآیند فیزیولوژیک پیچیده است که با القای استرس‌های درون سلولی می‌تواند ایجاد شود. خانواده پروتئینی Bcl-2 یک تنظیم‌کننده مهم در این فرآیند است که خود از دو گروه پروتئین‌های آنتی و پروآپوپتوتیک تشکیل می‌شود. طبق مطالعات انجام شده مدارک زیادی دلالت بر توانایی آسیب مغزی در فعال کردن کاسپاز ۳ که در ارتباط مسیر داخلی آپوپتوز است وجود دارد.. با توجه به نقش اعضای خانواده Bcl2 در القای آپوپتوز تظاهر مقدار بالای Bcl2 باعث کاهش آپوپتوز نورونی می‌شود. رهایی سیتوکروم c از میتوکندری پس از ایسکمی به علت فعالیت BaX و سایر اعضای پرو آپوپتوتیک خانواده Bcl2 رخ می‌دهد. افزایش سطح BaX به سرعت از سیتوزول به میتوکندری نقل مکان می‌کند. در بین اعضاء خانواده پروتئینی Bcl-2، مولکول Bax جزء اعضاء پروآپوپتوتیک این خانواده پروتئینی به حساب که با توجه به نقش کلیدی فرآیند آپوپتوز، فعالیت صحیح و تنظیم شده آن برای عملکرد بسیاری از ارگان‌های بدن و به خصوص جهت حفظ تعامل بین مغز و کبد ضروری است. مطالعات نشان داده‌اند که کبد نقش مهمی در فراهم آوردن مواد غذایی و از بین بردن مواد سمی مانند نوروتوکسین دارد (۱۸).

در مطالعه حاضر روزانه ۱۰ mg/kg داروی کلردیازپوکساید در طی تمام طول بارداری به موش صحرایی داده شد و یافته‌ها افزایش بیان ژن Bax در هیپوکامپ این نوزادان نسبت به گروه شاهد و حامل را نشان داد؛ در نتیجه مصرف این دارو در طی بارداری می‌تواند باعث آسیب نورونی در هیپوکمپ نوزادان شود (۱۰، ۱۱). با توجه به مطالب فوق الذکر احتمالاً کلردیازپوکساید از طریق تأثیر بر روی رسپتورهای خاص و تغییرات در سطح کورتیکواسترون‌ها و نوراپی نفرین طی دوران رشد عصبی باعث تخریب نورونی می‌شود. همچنین فعال شدن رسپتور GABA توسط کلردیازپوکساید و نقش ثابت شده GABA در آپاپتوز را می‌توان به عنوان مکانیسم دیگری در نحوه تأثیر داروی کلردیازپوکساید بر روی مغز موش نوزاد در نظر گرفت.

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق روزانه یک دوز کلردیازپوکساید به میزان ۱۰ mg/kg طی دوران بارداری با افزایش ژن bax می‌تواند موجب آسیب نورونی در هیپوکامپ

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.4.7]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.134]

نوزادان که نقش به سزایی در حافظه دارد، گردد. بنابراین پیشنهاد می‌شود در مورد سایر ژن‌های مرتبط با این موضوع مطالعه جامع‌تری به عمل آید.

REFERENCES

1. Yang Y, Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. Psychiatry Research: Neuroimaging 2009;174:81-8.

2. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. Neuropsychol Rev 2006;16:17-42.

3. Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. Nat Neurosci 2013;16:357-64.

4. Dorph-Petersen K, Pierri J, Perel J, Sun Z, Sampson A, Lewis D. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. Neuropsychopharmacology 2005;30:1649-61.

5. Liston C, Miller MM, Goldwater DS, Radley JJ, Rocher AB, Hof PR. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. J Neurosci 2006;26:7870-4.

6. Cecil KM, Brubaker CJ, Adler CM, Dietrich KN, Altaye M, Egelhoff JC, et al. Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure. PLoS Med. 2008; 5: e112.

7. Iqbal M, Aneja A, Fremont W. Effects of chlordiazepoxide (Librium) during pregnancy and lactation. Conn Med 2003;67:259-62.

8. Iqbal M, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. Psychiatr Serv 2002;53:39-49.

9. Hassanzadeh P, Hassanzadeh A. Effects of psychotropic drugs on nerve growth factor protein levels in the rat brain. Physiol Pharmacol 2009;13:244-52.

10. Chaouloff F, Durand M, Mormède P. Anxiety- and activity-related effects of diazepam and chlordiazepoxide in the rat light/dark and dark/light tests. Behav Brain Res 1997;85:27-35.

11. Schechter MD, Lovano DM. Ethanol-chlordiazepoxide interactions in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1985; 23:927-30

12. Kellogg CK. Benzodiazepines: influence on the developing brain. Prog Brain Res 1988;73:207-28.

13. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Editors. Basic & clinical pharmacology. New York, NY, USA: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2012.

14. Zhang T, Cao EH, Li JF- A laser scanning confocal microscopy method. Simultaneous detection of intracellular ca2+ and apoptosis using Fluo- 3 and Hoechst 33342. Anal Quant Cytol Histol 2000; 22: 93-7.

15. Zhang F, Li C, Wang R, Han D, Zhang Q-G, Zhou C, et al. Activation of GABA receptors attenuates neuronal apoptosis through inhibiting the tyrosine phosphorylation of NR2A by Src after cerebral ischemia and reperfusion. Neuroscience 2007;150:938-49

16. Glykys J, Staley KJ. Diazepam effect during early neonatal development correlates with neuronal Cl−. Ann Clin Transl Neurol 2015;2:1055-1070.

17. Hartz SC, Heinonen OP, Shapiro S, Siskind V, Slone D. Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development, and childhood mortality. N Engl J Med 1975;292:726-8.

18. Hashemi I, Entezari M, Zarindast MR. Investigating the gene expression level of Bad and Bcl-xl following cholestasis and curcumin treatment in the striatum area of male rat. Medical Sciences Journal of Islamic Azad University Tehran Medical Branch 2017;27:244-251. [In Persian]

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.4.7]

[DOI: 10.29252/iau.30.2.134]