Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 34, No. 4, Winter 2024 ORIGINAL ARTICLE

Protective and anti-inflammatory effect of trans-cinnamic acid on hippocampus cell damage and fetal forebrain neuroinflammation in preeclampsia model rats

Tahereh Jaidari[1], Mehrdad Shariati[2], Mohammad Amin Edalatmanesh[3]

[1] PhD Candidate in Cell and Developmental Biology, Department of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran, ORCID:

[2]Associate Professor of in Cell and Developmental Biology, Department of Biology, College of Sciences, Kazeroon Branch, Islamic Azad University, Kazeroon, Iran

[3]Associate Professor of Physiology, Department of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.2.7]

[DOI: 10.61186/iau.34.4.365]

Abstract

Background: Pre-eclampsia (PE) can cause brain damage before birth. However, its mechanism is not clear. The present study evaluated the effect of cinnamic acid (CIN) on the expression of inflammatory cytokines of the forebrain and neuronal damage in the hippocampus of PE model fetuses induced with l-NAME.

Materials and methods: 25 pregnant female rats were randomly divided into 5 groups: control group (no treatment), PE+NS group (daily injection of 250 mg l-NAME from embryonic day (ED) 15 to 20 to induce PE and then one hour later normal saline gavage), PE+CIN25, PE+CIN50 and PE+CIN100 groups (CIN gavage with doses of 25, 50 and 100 mg, respectively, one hour after l-NAME injection). On the ED21, after cesarean section, the fetal brain was dissected. The content of tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin 6 (IL-6) and interleukin-1 beta (IL-1β) in the forebrain and cell density in the CA1 and CA3 regions of the fetal hippocampus were measured.

Results: A significant increase in TNF-α, IL-6 and IL-1β in the forebrain along with a decrease in neuronal density in the CA1/CA3 regions was seen in the PE+NS group compared to the control group ($p<0.05$). While in the groups receiving CIN, they showed a significant decrease in TNF-α, IL-6 and IL-1β in the forebrain and an increase in CA1/CA3 neuronal density compared to the PE+NS group ($p<0.05$).

Conclusion: CIN improved the inflammation and reduced cell damage in the hippocampus of PE model fetuses through modulating the level of anti-inflammatory cytokines in the fetal forebrain.

Keywords: *Preeclampsia, Cinnamic acid, Neuroinflammation, Hippocampus, Fetus.*

Cited as: Jaidari T, Shariati M, Edalatmanesh MA. Protective and anti-inflammatory effect of trans-cinnamic acid on hippocampus cell damage and fetal forebrain neuroinflammation in preeclampsia model rats. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2024; 34(4): **365-374.**

Correspondence to: Mehrdad Shariati
Tel: *+98 071-36410041*
E-mail: mehrdadshariati@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0001-9441-8085
Received: 1 Dec 2023; **Accepted:** 18 Feb 2024

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۴، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۳، صفحات ۳۶۵ تا ۳۷۴

Original Article

اثر حفاظتی و ضد التهابی ترانس سینامیک اسید بر آسیب سلولی هیپوکامپ و التهاب عصبی مغز قدامی جنین در موش صحرایی مدل پره اکلامپسی

طاهره جایدری[۱]، مهرداد شریعتی[۲]، محمد امین عدالت منش[۳]

[۱] دانشجوی دکتری زیست‌شناسی سلولی تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
[۲] دانشیار سلولی تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
[۳] دانشیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *پره اکلامپسی (PE) می‌تواند عامل بروز آسیب مغزی پیش از تولد باشد. هرچند، مکانیسم آن مشخص نیست. مطالعه حاضر اثر سینامیک اسید را بر بیان سایتوکاین‌های التهابی مغز قدامی و آسیب عصبی در هیپوکامپ جنین مدل PE القاء شده با l-NAME بررسی کرد.*

روش بررسی: *۲۵ سر موش صحرایی ماده باردار به صورت تصادفی به ۵ گروه تقسیم بندی شدند: گروه کنترل (بدون تیمار)، گروه PE+NS (تزریق روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم l-NAME از روز ۱۵ تا ۲۰ بارداری جهت القاء PE و سپس، یک ساعت بعد گاواژ نرمال سالین)، گروه‌های PE+CIN25، PE+CIN50 و PE+CIN100 (گاواژ سینامیک اسید به ترتیب با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم یک ساعت پس از تزریق l-NAME). در روز ۲۱ بارداری با سزارین جنین‌های زنده، مغز جنین تشریح شد. میزان فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا (TNF-α)، اینترلوکین ۶ (IL-6) و اینترلوکین- ۱ بتا (IL-1β) در مغز قدامی و تراکم سلولی در مناطق CA1 و CA3 هیپوکامپ جنین سنجیده شد.*

یافته‌ها: *افزایش معنی‌دار TNF-α، IL-6 و IL-1β در مغز قدامی به همراه کاهش تراکم نورونی در نواحی CA1/CA3 در گروه PE+NS نسبت به گروه کنترل دیده شد (p< ۰/۰۵). در حالی‌که در گروه‌های دریافت کننده CIN کاهش معنی‌دار TNF-α، IL-6 و IL-1β در مغز قدامی و افزایش تراکم نورونی CA1/CA3 را نسبت به گروه PE+NS نشان دادند (p< ۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری: *CIN از طریق تعدیل سطح سایتوکاین‌های ضد التهابی در مغز قدامی جنین سبب بهبود التهاب و کاهش آسیب سلولی هیپوکامپ جنین مدل PE می‌شود.*

واژگان کلیدی: *پره اکلامپسی، سینامیک اسید، التهاب عصبی، هیپوکامپ، جنین.*

مقدمه

در دوران بارداری، عوارض متعددی ممکن است سلامتی مادر و جنین را به مخاطره بیاندازد. پره‌اکلامپسی (Pre-eclampsia; PE) نوعی بیماری پرخطر در زنان باردار است که مدیریت بالینی آن از اهمیت بالایی برخوردار است (۱). فشار خون بالا، افزایش استرس اکسایشی، التهاب عصبی و اختلالات سیستم قلبی- عروقی از تظاهرات پره اکلامپسی هستند. PE یک عارضه بارداری است که افزایش دفع ادراری پروتئین و اختلال در اندام‌هایی مانند کبد و کلیه را ۲۰ هفته پس از بارداری نشان می‌دهد (۲). این اختلال در حدود ۷ درصد از زنان باردار مشاهده می‌شود و یکی از علل اصلی مرگ و میر جنین و مادر در سراسر جهان است (۲). علاوه بر این، PE شدید و زودرس با محدودیت رشد جنین (Fetal Growth Restriction; FGR) مرتبط است. FGR به جنینی اشاره دارد که با پتانسیل بیولوژیکی مورد انتظار خود در رحم رشد

آدرس نویسنده مسئول: کازرون، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون،
مهرداد شریعتی (email: mehrdadshariati@hotmail.com)
ORCID ID: 0000-0001-9441-8085
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۹/۱۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۲۹

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.2.7]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.365]

نمی‌کند. این عارضه ۳ تا ۹ درصد در کشورهای توسعه یافته و تا ۲۵ درصد در کشورهای در حال توسعه دیده شده است (۳). PE و FGR علاوه بر خطرات متعدد بر سلامتی جنین و مادر حین بارداری و پس از آن، بار اقتصادی سنگینی را بر خانواده‌های آن‌ها و جامعه وارد می‌کنند (۴). با این حال، هیچ روش درمانی موثری برای پیشگیری یا درمان PE وجود ندارد و تنها خاتمه بارداری از طریق سزارین راه حل فعلی این عارضه است (۵). بنابراین، شناسایی عوامل درمانی جدید می‌تواند کمک ارزشمندی برای گزینه‌های درمانی محدود فعلی برای PE باشد.

PE نوعی سندرم دو مرحله‌ای است. در مرحله اول جفت به دلیل تهاجم تروفوبلاست معیوب به شریان مارپیچی مادری دچار ضعف شده و منجر به پرفیوژن ضعیف آن می‌گردد (۶). این امر منجر به مرحله دوم می‌شود که با فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین، هایپوکسی جفت، التهاب و افزایش تولید تیروزین کیناز ۱ محلول شبه fms (Vascular endothelial growth factor receptor 1; Flt-1) ادامه می‌یابد (۶) .

بر اساس تئوری برنامه‌ریزی جنین، رویدادهای نامطلوب در نقاط بحرانی رشد جنین ممکن است بر رشد فرزندان تأثیر بگذارد و آنها را مستعد ابتلا به بیماری‌های مزمن در مراحل بعدی زندگی کند (۷). بنابراین، PE می‌تواند منجر به بیماری‌های رشدی، عصبی و متابولیکی طولانی‌مدت و همچنین مرگ و میر قابل توجه به‌ویژه در میان نوزادان نارس شود (۸). شواهد اخیر نشان داده‌اند که PE یک عامل خطرآفرین برای چندین اختلال تکاملی-عصبی از جمله اوتیسم، اسکیزوفرنی و اختلال نقص توجه و بیش فعالی است (۹). محققین دریافتند که خطر ابتلا به اوتیسم در کودکانی که در معرض PE داخل رحمی قرار داشتند، در مقایسه با گروه کنترل ۳۲ درصد بیشتر است (۱۰). مکانیسم‌هایی که به وسیله آن PE اثرات مضر، طولانی مدت و پیشرونده بر عملکردهای شناختی اعمال می‌کند، نامشخص است، اما با توجه به نقش مرکزی هیپوکامپ در حافظه و شناخت، احتمالاً شامل هیپوکامپ می‌شود. هیپوکامپ ساختاری از مغز قدامی است که در عمق لوب گیجگاهی انسان قرار دارد. هیپوکامپ نسبت به سایر نواحی مغزی نسبت به آسیب‌های هیپوکسی و ایسکمی حساس‌تر است (۱۱).

نارس بودن نوزاد که از عواقب PE است، بر رشد طبیعی و سلامت آینده نوزاد تأثیر می‌گذارد. تولد زودرس (Preterm Birth; PTB) که به عنوان هر تولدی قبل از ۳۷ هفته کامل بارداری تعریف می‌شود، حدود ۱۱ درصد در سراسر جهان تخمین زده می‌شود، یعنی هر سال تقریباً ۱۵ میلیون کودک نارس به دنیا می‌آیند (۱۲). نارس بودن با التهاب و مسیرهای استرس اکسایشی مرتبط است و افزایش مرگ و میر نوزادان را در پی دارد. در دوران بارداری، افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از رشد جفت وجود دارد که در شرایط عادی، با پاسخ آنتی اکسیدانی فیزیولوژیک کاهش می‌یابد. عدم تعادل بین استرس اکسیداتیو و پاسخ آنتی اکسیدانی سبب ضعف بارداری می‌شود و خطر ابتلا به PE، FGR و PTB را افزایش می‌دهد (۱۳). ایسکمی و یا هیپوکسی جفت ممکن است سبب آسیب اکسیداتیو DNA شود. جنین در رحم و نیز در هنگام تولد باید با استرس اکسیداتیو مقابله کند. بنابراین، دریافت آنتی اکسیدان‌ها در مادران می‌تواند بر غلظت آنتی اکسیدان در گردش خون مادر بیفزاید و در نتیجه جنین را تحت تاثیر قرار دهد (۱۴). با این حال، مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است و انتخاب بهترین آنتی اکسیدان و بهترین دوز برای بهبود آسیب استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی در جنین و نوزادان تا به امروز مغفول باقی مانده است.

دارچین (.Cinnamomum spp؛ خانواده Lauraceae)، گیاهی است که به طور گسترده به عنوان ادویه و طعم دهنده و در صنعت عطرسازی استفاده می‌شود، ارزش درمانی بالایی دارد. از مواد موثره دارچین میتوان به سینامیک اسید اشاره کرد. سینامیک اسید، خانوادهٔ بزرگی از اسیدهای آلی است و جزو ترکیبات فنولی آروماتیک‌دار و آنتی اکسیدان بالقوه گیاهی محسوب می‌شود. مطالعات دارویی عملکردهای ضد سرطان، ضد سل، ضد مالاریا، ضد قارچ، ضد میکروب و آنتی‌اکسیدانی این ترکیب را مشخص کرده‌اند (۱۵). کاهش فاکتورهای التهابی در نواحی قشری مغز و هیپوکامپ موش‌های صحرایی مسن (۱۶)، بهبود اختلالات رفتاری و شناختی و کاهش استرس اکسایشی در نارسایی رحمی- جفتی بعد از درمان با سینامیک اسید دیده شده است (۱۷).

از آنجایی که، تا کنون مطالعه‌ای به منظور بررسی اثر سینامیک اسید بر آسیب‌های مغزی جنین به دنبال PE انجام نشده است، مطالعه حاضر به ارزیابی اثر ترانس سینامیک اسید بر بیان سایتوکاین‌های التهابی مغز قدامی و آسیب سلولی هیپوکامپ جنین مدل PE القاء شده با L-NAME پرداخت.

مواد و روشها

حیوانات، گروه‌بندی و القاء PE

در این مطالعه تجربی از ۲۵ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی استفاده شد. حیوانات از

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.2.7]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.365]

مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی موسسه سرم سازی رازی تهیه شدند و به منظور سازگاری با شرایط جدید، به مدت یک هفته پس از انتقال به آزمایشگاه در محیط جدید نگهداری شدند. کلیه مراحل کار، تحت شرایط استاندارد دما (۲ ±۲۵ درجه سانتی‌گراد) و رطوبت نسبی (۱۰±۵۰ درصد) و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (۶ صبح تا ۶ عصر) انجام گرفت. در تمام طول مطالعه غذا و آب کافی و آزادانه در اختیار حیوانات قرار گرفت و بر اساس استانداردهای بین المللی و ملی، پروتکل‌های اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق مقررات کمیته اخلاق زیست پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز رعایت شد (کد اخلاق: IR.IAU.SHIRAZ.REC.1401.016). در این مطالعه از جنین‌های حاصل از ۲۵ سر موش صحرایی ماده باردار استفاده شد.

برای افزایش احتمال موفقیت در جفت‌گیری و بارداری، از موش‌های صحرایی ماده قبل از جفت‌گیری نمونه اسمیر واژنی تهیه شد و هر یک از موش‌های صحرایی ماده که در فاز استروس سیکل جنسی قرار داشتند، با حیوان نر بالغ از نژاد ویستار (وزن ۲۰±۲۵۰ گرم) به هنگام غروب آفتاب هم قفس شدند. جهت تهیه اسمیر واژنی، ۰/۳ سی سی نرمال سالین به آرامی در واژن حیوان تزریق شد. سپس یک تا دو قطره از مایع فوق برداشته و بر روی لام گسترده و با رنگ گیمسا رنگ‌آمیزی شد. هر یک از اسلایدها توسط میکروسکوپ نوری (Olympus, Japan) با عدسی شیئی ۴۰X بررسی شدند. اسمیر واژنی در ساعات اولیه صبح روز بعد بررسی شد و در صورت اثبات وجود سلول‌های اسپرماتوزوآ در نمونه واژن، آن روز به عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد (۱۷).

موش‌های صحرایی باردار به صورت تصادفی به ۵ گروه ۵ تایی تقسیم بندی شدند: گروه کنترل: حیوانات این گروه هیچ گونه دارو یا حلال دارو دریافت نکردند و تیماری بر روی آنها انجام نشد. گروه PE+NS: حیوانات این گروه از روز ۱۵ تا ۲۰ بارداری l-NAME (Sigma, Germany) را با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی و روزانه جهت القاء پره اکلامپسی دریافت نمودند (۱۸). سپس، یک ساعت بعد از تزریق l-NAME، حلال سینامیک اسید (نرمال سالین) به صورت خوراکی تجویز شد. گروه‌های PE+CIN25، PE+CIN50 و PE+CIN100: در این گروه القاء PE با استفاده از l-NAME از روز ۱۵ تا ۲۰ بارداری انجام شد و یک ساعت بعد از تزریق L-NAME، سینامیک اسید (CIN; Sigma, Germeny) به ترتیب با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم گاواژ شد (۱۷). در روز ۲۱ بارداری، موش‌های صحرایی مادر در دسیکاتور حاوی گاز کلروفورم عمیقاً بیهوش شدند و بلافاصله عمل سزارین برای خروج جنین‌ها انجام شد. جنین‌های زنده شمارش شدند و سپس با قرار گرفتن جنین‌ها بر روی یخ به روش هایپوترمی بیهوش شدند. پس از ۵ دقیقه سر جنین به کمک اسکالپل جدا شد.

جهت ارزیابی سایتوکاین های التهابی، در ابتدا مغز هر یک از جنین ها در هر گروه (n =۱۰) در پتری دیش حاوی نرمال سالین بسیار سرد و در زیر استریوسکوپ (Olympus, Japan) از درون جمجمه خارج شد. آنگاه از قسمت بالایی کولیکولوس‌های فوقانی، مغز قدامی و خلفی از یکدیگر جدا شد. نمونه مغز قدامی با محلول نرمال سالین به همراه بافر تریس (Sigma, Germany) شستشو داده شد و به مدت ۵ دقیقه با دستگاه هموژنایزر (IKA, Germany) با ۵۰۰۰ دور در دقیقه هموژنیزه شد. محلول هموژنیزه توسط سانتریفیوژ یخچال‌دار (Hermle, Germany) با دور ۵۰۰۰ به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ و از محلول ۰/۵ میلی‌مولار فنیل متیل سولفونیل فلوراید (Sigma-Aldrich, Germany) به‌عنوان مهارگر پروتئازها استفاده شد (۱۹). پس از سانتریفیوژ، از محلول رویی جهت سنجش سایتوکاین‌های التهابی استفاده شد. توسط روش ELISA و کیت‌های شرکت دارا طب ایرانیان (Monokit, Iran) و با استفاده از دستگاه خوانشگر الایزا (Stat Fax, USA)، میزان TNF-α، IL-6 و IL-1β در مغز قدامی جنین مورد سنجش قرار گرفت. سطح بافتی TNF-α با حساسیت <۴۶/۸۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۵۰۰۰-۷۸/۱۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، IL-1β با حساسیت <۱۸/۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و IL-6 با حساسیت <۳۷/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۴۰۰۰-۶۲/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر سنجش شد.

مطالعات بافت شناسی

سرهای هر یک از جنین‌ها (n =۱۰) به مدت ۷۲ ساعت در محلول پارافرمالدهید ۴٪ قرار داده شد. پس از آن، مغز جنین با دقت و بدون این که آسیبی به آن وارد شود به طور کامل جدا شد. جهت تهیه اسلایدهای بافتی، نمونه‌های کامل مغز با کمک دستگاه اتوتکنیکون پردازش شد و پس از تهیه بلوک‌های پارافینه، برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون تهیه شد. با استفاده از رنگ هماتوکسیلین-ائوزین (H-E) رنگ‌آمیزی اسلایدها انجام شد و تصویربرداری میکروسکوپی با میکروسکوپ نوری ($Olympus\text{-}BH_2$) صورت گرفت. با استفاده از اطلس Uta Schambra (اطلس مغز در حال تکوین موش صحرایی) هیپوکامپ جنین تشخیص داده شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.2.7]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.365]

جهت سنجش تراکم سلولی در مناطق CA1 و CA3 هیپوکامپ از روش دایسکتور با نمونه‌برداری تصادفی استفاده شد. به طور خلاصه، در این روش سلول‌ها در یک چهارچوب مرجع (دایسکتور) شمارش شدند. پس از شمارش سلول‌ها، تراکم 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 (۲۰).

تحلیل آماری

تحلیل آماری داده‌های حاصل از گروه‌های مختلف با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. همچنین، به منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد. از نظر آماری، $p< ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ارزیابی سایتوکاین‌های التهابی

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرف و آزمون تعقیب توکی از ارزیابی سایتوکاین‌های پیش التهابی نشان داد که سطح بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی (TNF-α، IL-6 و IL-1β) در مغز قدامی جنین موش‌های صحرایی ۲۱ روزه که مادران آنها در دوران بارداری دچار پره‌اکلامپسی ناشی از L-NAME بودند، در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت.

سطح بافتی TNF-α در گروه PE+NS که در مادران دوران بارداری به دنبال PE با نرمال سالین تیمار شده بودند، در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۰۱$). در حالی که اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل با گروه‌های تیمار شده با سینامیک اسید با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم دیده نشد ($p>۰/۰۵$)، با این حال، افزایش معنی‌داری در سطح بافتی TNF-α در گروه PE+CIN25 نسبت به گروه کنترل دیده شد ($p<۰/۰۵$). از طرف دیگر، بین گروه PE+NS با گروه‌های دریافت کننده CIN اختلاف معنی‌داری دیده شد. در واقع، سطح TNF-α در گروه‌های PE+CIN25، PE+CIN50 و PE+CIN100 نسبت به گروه CIN+NS کاهش معنی‌داری داشت (به ترتیب: $p<۰/۰۵$ ، $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۰۱$) (جدول ۱).

سطح بافتی IL-1β، افزایش معنی‌داری را در گروه PE+NS نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p<۰/۰۰۱$). همچنین، بین گروه PE+CIN25 نیز در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۰۱$)، در حالی که با گروه PE+NS اختلاف معنی‌داری دیده نشد. افزایش میزان IL-1β در گروه PE+CIN50 در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود ($p<۰/۰۱$). همچنین، کاهش معنی‌داری در سطح بافتی IL-1β در گروه‌های PE+CIN50 و PE+CIN100 نسبت به گروه PE+NS دیده شد ($p<۰/۰۰۱$). همچنین، بین گروه PE+CIN25 و PE+CIN100 نیز اختلاف معنی‌داری دیده شد ($p<۰/۰۰۱$) (جدول ۱).

در ارزیابی سطح بیان IL-6 در مغز قدامی جنین، گروه PE+NS افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل از خود نشان داد ($p<۰/۰۰۱$). در حالی که از بین گروه‌های تیمار شده با CIN، تنها گروه PE+CIN25 با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($p<۰/۰۰۱$) و سایر گروه‌ها اختلافی با گروه کنترل نداشتند ($p>۰/۰۵$). در گروه‌های PE+CIN50 و PE+CIN100 در مقایسه با گروه PE+NS کاهش معنی‌داری دیده شد ($p<۰/۰۰۱$) (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین سطح سایتوکین‌های التهابی در مغز قدامی جنین به تفکیک گروه (n=۱۰)

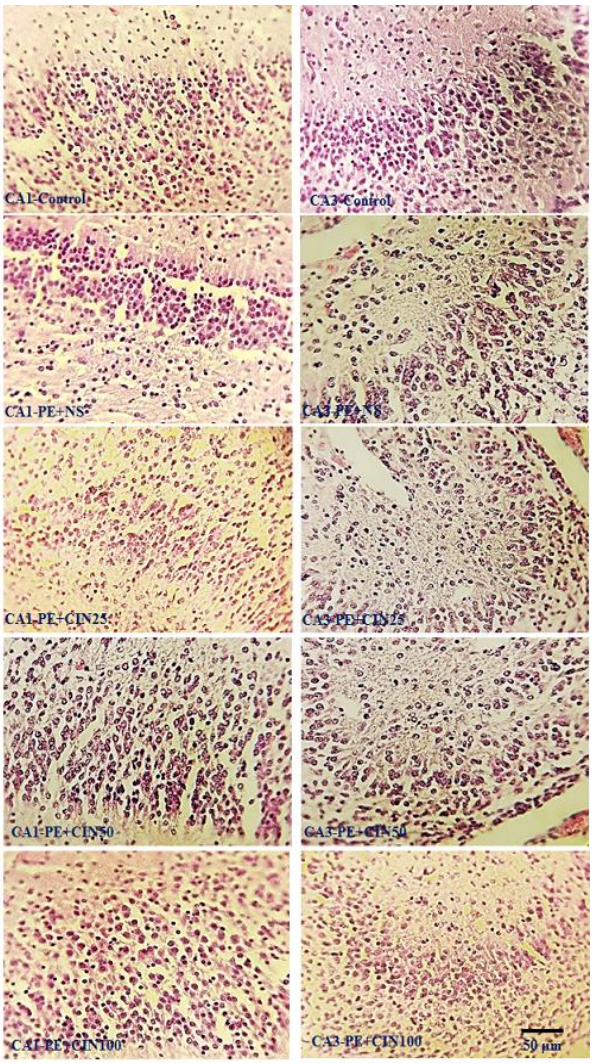
گروه	TNF-α (pg/ml)	IL-1β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
کنترل	۹۲/۳۴±۸/۷۶	۵۱/۲۷±۴/۲۲	۶۱/۹۲±۵/۳۵
PE+NS	***۱۵۳/۵۵±۱۲/۳۷	***۱۰۳/۴۵±۹/۳۴	***۱۴۵/۸۲±۹/۴۶
PE+CIIN25	+*۱۲۶/۳۴±۷/۵۵	***۹۹/۸۵±۱۰/۶۵	+++***۹۴/۱۶±۶/۲۵
PE+CIIN50	+++۱۰۱/۷۵±۹/۳۶	+++***۸۵/۳۳±۵/۲۸	###+++۶۸/۲۷±۵/۱۱
PE+CIIN100	#+++۹۰/۲۸±۸/۱۵	##+++۷۲/۰۳±۴/۷۱	###+++۶۳/۳۳±۶/۵۰

در هر گروه از ۱۰ سر جنین موش صحرایی استفاده شد. جهت مقایسه میانگین‌ها آزمون واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی به کار رفت. اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تیمار با گروه کنترل ($p < ۰/۰۵$ *) و ($p < ۰/۰۰۱$ ***) و گروه‌های دریافت کننده CIN با گروه PE+NS ($p < ۰/۰۵$ +) و ($p < ۰/۰۱$ ++) دیده شد. همچنین، اختلاف معنی‌داری بین گروه PE+CIIN100 با PE+CIIN25 نیز دیده شد ($p < ۰/۰۵$ #)، ($p < ۰/۰۱$ ##) و ($p < ۰/۰۰۱$ ###).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.2.7]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.365]

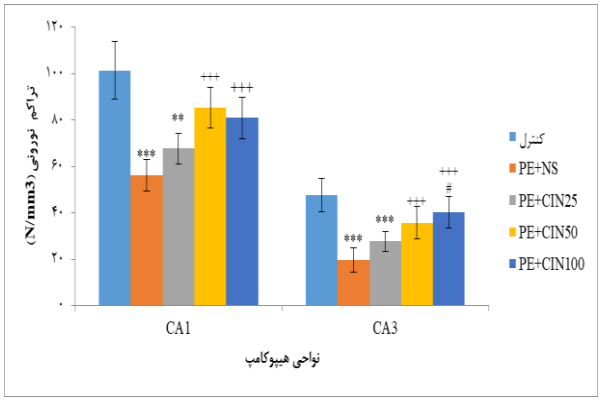
ارزیابی دانسیته سلولی هیپوکامپ جنین

تصاویر میکروگراف به دست آمده پس از شناسایی نواحی مختلف هیپوکامپ جنین و تایید آنها با اطلس مغز جنین، در گروه‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفتند (شکل ۱). سپس، سنجش میانگین دانسیته سلولی در نواحی مختلف هیپوکامپ جنین ۲۱ روزه صورت گرفت.



شکل۱. میکروگراف تهیه شده از هیپوکامپ جنین ۲۱ روزه موش‌های صحرایی. رنگ‌آمیزی H-E، بزرگنمایی ۴۰× : کاهش تراکم نورونی در گروه PE+NS نسبت به گروه کنترل در دو ناحیه CA1 و CA3 دیده شد. از طرفی، افزایش تراکم نورونی نواحی CA1 و CA3 در گروه‌های تیمار با سینامیک اسید به ویژه گروه PE+CIN100 در مقایسه با گروه PE+NS دیده می‌شود.

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرف و آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در نواحی CA1 و CA3 هیپوکامپ بین گروه PE+NS با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p<۰/۰۰۱$). به عبارت دیگر، PE باعث کاهش معنی‌دار تراکم سلول‌های هرمی در این نواحی از هیپوکامپ جنین شد. در ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه‌های تیمار شده با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم سینامیک اسید (PE+CIN50 و PE+CIN100) اختلاف معنی‌داری با گروه PE+NS دیده شد. به عبارت دیگر، افزایش تراکم سلولی هیپوکامپ در ناحیه CA1 در گروه‌های تیمار شده با دوزهای بالای سینامیک اسید نسبت به گروه PE+NS وجود داشت ($p<۰/۰۰۱$). همچنین، گروه‌های دریافت کننده دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم سینامیک اسید افزایش معنی‌داری را در میانگین تراکم سلولی در ناحیه CA3 هیپوکامپ نسبت به گروه PE+NS از خود نشان دادند ($p<۰/۰۰۱$). از طرفی، همان گونه که نمودار ۱ نشان می‌دهد بین گروه‌های PE+CN25 و PE+CIN100 در تراکم نورونی ناحیه CA3 اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p<۰/۰۵$).



نمودار ۱. مقایسه میانگین ± انحراف استاندارد تراکم نورونی در نواحی CA1/CA3 هیپوکامپ در گروه‌های تحقیق. نتایج نشان داد که در هر دو ناحیه مورد بررسی اختلاف بین گروه کنترل با گروه‌های PE+NS و PE+CN25 معنی‌دار است ($^{**}p < ۰/۰۱$ و $^{***}p < ۰/۰۰۱$). از طرفی، افزایش معنی‌داری در تراکم نورونی در گروه‌های PE+CIN50 و PE+CIN100 نسبت به گروه PE+NS دیده شد ($^{+++}p <۰/۰۰۱$). بین گروه PE+CIN25 و PE+CN100 در ناحیه CA3 اختلاف معنی‌دار بود ($^{\#}p < ۰/۰۵$).

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که مدل شبه پره اکلامپسی (PE) ناشی از l-NAME سبب افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی (IL-1β،TNF-α و IL-6) در مغز قدامی جنین می‌شود. از طرفی، سطح این عوامل التهابی در گروه‌های دریافت کننده سینامیک اسید کاهش قابل توجهی نسبت به گروه PE+NS داشت. PE با فعال کردن سیستم ایمنی سبب افزایش تولید سایتوکین‌های التهابی توسط سلول‌های T و کاهش سایتوکین‌های ضد التهابی می‌شود (۲۱). این عدم تعادل بین سایتوکین‌های پیش و ضد التهابی با ایسکمی جفتی که در

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.2.7]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.365]

طول بارداری پره اکلامپسی رخ می دهد، مرتبط است و با پیشرفت بارداری بدتر می‌شود (۲۲).

سایتوکین‌های ضد التهابی که به تنظیم پاسخ ایمنی کمک می‌کنند، مانند IL-10 و IL-4، با ایجاد تعادل در سیستم ایمنی، نقش مهمی در یک بارداری طبیعی و موفق بازی می‌کنند (۲۲). سایر سایتوکاین‌ها، مانند TNF-α، IL-6 و-IL 17که ماهیت پیش‌التهابی دارند و پاسخ‌های سایتوتوکسیک و التهابی را افزایش می‌دهند، در طولPE افزایش می‌یابند. در حالی که IL-10 و IL-4 کاهش قابل توجهی در تروفوبلاست جفتی و گردش خون مادری دارند (۲۳). این عدم تعادل منجر به التهاب مزمن محیطی و جفتی می‌شود که نقش مهمی در پیچیده‌تر کردن بارداری دارد. از طرفی، افزایش میزان سایتوکاین‌های التهابی در بافت‌های مختلف جنین به موازات جفت نیز دیده شده است (۲۴).

در دوران بارداری، افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از رشد جفت وجود دارد که در شرایط عادی، با پاسخ آنتی اکسیدانی فیزیولوژیکی کاهش می‌یابد. ایسکمی/هایپوکسی جفت ممکن است به دلیل انتشار ROS (گونه های فعال اکسیژن) در گردش خون مادر سبب آسیب اکسیداتیو DNA جنین شود و محدودیت رشد درون رحمی را تقویت کند (۲۵). از آنجایی که در طول PE، تعادل اکسیدانی-آنتی اکسیدانی به سمت تولید گونه‌های پیش اکسیدانی پیش می‌رود و دفاع آنتی‌اکسیدانی کاهش می‌یابد، استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد (۲۵). این استرس اکسیداتیو در جفت سبب ایجاد التهاب و تولید سایتوکین‌های پیش التهابی TNF-α، IL-6 و IL-17 می‌شود که در نهایت اختلال در عملکرد بافت‌های مختلف جنین را به دنبال دارد (۲۶). جنین نه تنها در رحم، بلکه در هنگام تولد نیز باید با استرس اکسیداتیو مقابله کند، زمانی که نوزاد باید با تغییر از محیط هایپوکسی به محیط هایپراکسی وارد می‌شود، آسیب‌های سایتوتوکسیک از طریق تولید ROS و رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود (۲۷). بنابراین، تجویز آنتی اکسیدان‌ها به مادرانی که در معرض PE هستند، می‌تواند جنین را از آسیب‌های اکسیداتیو نجات دهد.

در مطالعه حاضر، دیده شد که تیمار موش‌های صحرایی باردار با مهارکننده NOS (l-NAME) از روز نهم تا بیستم بارداری، که مرحله‌ای حیاتی برای رشد مغز است، می‌تواند باعث ایجاد سندرم شبه پره اکلامپسی و محدودیت رشد درون رحمی (Intrauterine Growth Restriction; IUGR) در جنین بیست و یک روزه شود. کاهش وزن بدن جنین در گروه l-NAME نسبت به گروه کنترل و آسیب به نورونهای هیپوکامپ در گروه‌های دریافت کننده l-NAME دیده شد. تجویز l-NAME ممکن است صرفاً با ایجاد اختلال در تبادلات غذایی مادری- جنین سبب نقص در عملکرد مغز جنین گردد چرا که کاهش مواد غذایی در دسترس جنین را باعث می‌شود و از آنجایی که مغز عضوی از جنین با بالاترین متابولیسم است و بیشترین مقدار مواد مغذی را در طول رشد مصرف می کند، تغذیه ضعیف با اختلال در نوروژنز یا سایر فرآیندهای سلولی منجر به رشد ضعیف عصبی و مرگ نورونی می شود (۲۸).

هرچند، مطالعات نشان داده است که کاهش وزن مغز و برخی از اندامهای دیگر که در طول PE در جنین رخ می دهد، پس از تولد اصلاح می شود (۲۸). اما الگوی رشد منحصر به فرد مغز ممکن است به طور کامل بهبود نیابد. در واقع، رشد مغز جنینی برای رشد عصبی مهره داران در طول زندگی حیاتی است. در جوندگان، چندین فرآیند کلیدی رشد عصبی محوری بین روزهای ۱۴ تا ۲۰ جنینی رخ می دهد و الگوی رشد مغز مشابه با انسان است. این فرآیندها شامل نوروژنز جنینی، مهاجرت نورون‌ها، مورفوژنز عصبی و گلیوژنز است (۲۹). پس از تولد، فرآیندهای اصلی رشد عصبی در جوندگان و انسان عمدتاً گلیوژنز و بازسازی یا هرس سیناپسی وابسته به تجربه است. اگرچه فرزندان در این مرحله ممکن است از تغذیه مناسبی برخوردار باشند، اما برخی از رویدادهای بیولوژیکی مانند نوروژنز که عمدتاً در مرحله جنینی اتفاق می‌افتد، در دوران نوزادی قابل ترمیم نیستند (۳۰).

مطالعه ای نشان داده است که بیماری های مرتبط با فشار خون در دوره بارداری انسان، از جمله پره اکلامپسی، با پیامدهای عصبی شناختی در دوران کودکی مرتبط است (۳۱). همچنین، دیده شده است که نوزادان موش‌های شبه پره اکلامپسی نقص‌هایی در یادگیری و حافظه فضایی داشت اند هرچند، هیچ نقص ماکروسکوپی در مغز فرزندان بالغ این گروه مشاهده نشده بود. با این حال، کاهش نوروژنز در هیپوکامپ مغز بالغ دیده شده است که ممکن است علت ضعف در یادگیری و حافظه فضایی در موشهای صحرایی دریافت کننده l-NAME باشد (۳۲). در طول دهه گذشته، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که نورون‌های جدید می‌توانند به طور مداوم در ناحیه تحت بطنی بطن‌های جانبی (SVZ) و ناحیه تحت گرانولی شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ (Sub-Granular Zone; SGZ) تولید شوند (۳۳). نورون های تازه متولد شده در SGZ شکنج دندانه دار در لایه مولکولی ادغام می شوند و در مدارهای عصبی درگیر در یادگیری و حافظه و سایر فرآیندهای شناختی کاربرد دارند (۳۴). در

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.2.7]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.365]

مطالعه حاضر کاهش دانسیته نورونی در نواحی CA1 و CA3 هیپوکامپ که به دنبال رنگ‌آمیزی با H/E دیده شد، در گروههای دریافت کننده سینامیک اسید به طور قابل توجهی افزایش داشت.

دارچین، پوسته قهوه‌ای درخت دارچین، قرن‌هاست که در سراسر جهان به عنوان ادویه یا طعم دهنده استفاده می‌شود. علاوه بر این، پزشکان قرون وسطایی برای درمان انواع اختلالات از جمله آرتریت، سرماخوردگی، سرفه، گرفتگی صدا، گلودرد و غیره از دارچین استفاده می‌کردند. پس از مصرف، سینامالدئید موجود در دارچین توسط فرایند اکسیداسیونی به سینامیک اسید تبدیل می‌شود. سینامیک اسید با مهار فعالیت نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS) و سایتوکاین‌های مختلف پیش التهابی (TNFα، IL-1β و IL-6) در میکروگلیاهای عصبی اثرات ضد التهاب عصبی از خود نشان می‌دهد (۳۴).

هرچند شواهدی در ارتباط با اثر درمانی سینامیک اسید در PE وجود ندارد، اما محققین اثر آنتی اکسیدان گیاهی دیگر را بررسی کرده‌اند. گونگ و همکارانش بهبود قابل توجهی در کاهش فشار خون و پروتئینوری به دنبال تجویز کورکومین در یک مدل موش PE مشاهده کردند. در این تحقیق، کاهش عوامل التهابی مانند فاکتور هسته‌ای κB (NF-κB)، IL-6 و پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیتی-۱ (MCP-1) به طور قابل توجهی در گروه درمان شده با کورکومین در مقایسه با گروه PE درمان نشده کاهش یافته بود (۳۵). کاهش میزان التهاب جفتی به همراه کاهش سطح IL-6 و TNF-α متعاقب مصرف ملاتونین در مدل PE موش صحرایی نیز دیده است (۳۶). همچنین، کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در سلول‌های تروفوبلاست جفت به دنبال مصرف مشتقات اسید گالیک در PE مشاهده شده است (۳۷). با این حال هیچ یک از این مطالعات به ارزیابی بافت‌های جنین نپرداخته‌اند.

مطالعه‌ای نشان داده است که تجویز سینامیک اسید با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم سبب حفاظت عصبی از نورونهای هیپوکامپ در مدل ایسکمی مغزی می‌شود (۳۸). همچنین، فرولیک اسید که از مشتقات سینامیک اسید است توانسته است از آپوپتوز نورونی در هیپوکامپ مغز موشهای صحرایی مدل ایسکمی-ریپرفیوژن جلوگیری به عمل آورد (۳۹). نتایج تحقیقات قبلی ما نشان داد که سینامیک اسید با دارا بودن خواص آنتی اکسیدانی خود قادر است سبب افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی گردد و از اختلالات شناختی در دوره نوزادی موش های صحرایی مبتلا به نارسایی رحمی-جفتی جلوگیری کند (۱۷).

پره اکلامپسی ناشی از l-NAME با افزایش هایپوکسی جفتی سبب ایجاد التهاب و افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی IL-1β،TNF-α و IL-6) در مغز قدامی جنین می‌گردد. هرچند تاکنون مطالعه ای در رابطه با اثر سینامیک اسید بر بافت های جنین مدل PE انجام نشد است با این حال، در مطالعه حاضر سینامیک اسید احتمالاً با دارا بودن خواص ضد التهابی خود سبب کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی در مغز قدامی جنین‌های مدل PE می‌گردد. همچنین سینامیک اسید آسیب سلولی هیپوکامپ جنین PE را کاهش می‌دهد. لذا تجویز این آنتی اکسیدان به مادران برای تعدیل و تقویت سیستم آنتی اکسیدانی و کاهش استرس اکسایشی در مغز جنین می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

REFERENCES

1. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. Semin Fetal Neonatal Med 2020;25:101123.

2. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020 Oct 6;76:1690-1702.

3. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res 2019;124:1094-1112.

4. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. Semin Fetal Neonatal Med 2018;23:119-125.

5. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet 2017;39:496-512.

6. Filipek A, Jurewicz E. Preeclampsia - a disease of pregnant women. Postepy Biochem 2018;64:232-229. [In Polish]

7. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. Early Hum Dev 2016;102:47-50.

8. Joo EH, Kim YR, Kim N, Jung JE, Han SH, Cho HY. Effect of Endogenic and Exogenic Oxidative Stress Triggers on Adverse Pregnancy Outcomes: Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, Gestational Diabetes Mellitus and Preterm Birth. Int J Mol Sci 2021 ;22:10122.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.2.7]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.365]

9. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. J Pregnancy 2011;2011:214365.

10. Liu X, Liu H, Gu N, Pei J, Lin X, Zhao W. Preeclampsia promotes autism in offspring via maternal inflammation and fetal NFκB signaling. Life Sci Alliance 2023;6:e202301957.

11. Johnson AC, Tremble SM, Cipolla MJ. Experimental Preeclampsia Causes Long-Lasting Hippocampal Vascular Dysfunction and Memory Impairment. Front Physiol 2022;13:889918.

12. Ray JG, Wanigaratne S, Park AL, Bartsch E, Dzakpasu S, Urquia ML. Preterm preeclampsia in relation to country of birth. J Perinatol 2016;36:718-22.

13. Stefanovic V, Andersson S, Vento M. Oxidative stress - Related spontaneous preterm delivery challenges in causality determination, prevention and novel strategies in reduction of the sequelae. Free Radic Biol Med 2019;142:52-60.

14. Sebastiani G, Navarro-Tapia E, Almeida-Toledano L, Serra-Delgado M, Paltrinieri AL, García-Algar Ó, et al. Effects of Antioxidant Intake on Fetal Development and Maternal/Neonatal Health during Pregnancy. Antioxidants (Basel) 2022;11:648.

15. Ruwizhi N, Aderibigbe BA. Cinnamic Acid Derivatives and Their Biological Efficacy. Int J Mol Sci 2020;21:5712.

16. Hemmati AA, Alboghobeish S, Ahangarpour A. Effects of cinnamic acid on memory deficits and brain oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice. Korean J Physiol Pharmacol 2018;22:257-267.

17. Safarpour M, Edalatmanesh MA, Hosseini SE. The effect of cinnamic acid on fetal hippocampus in pregnant rats. Comp Clin Pathol 2020; 29: 945–954.

18. Nakamura N, Ushida T, Onoda A, Ueda K, Miura R, Suzuki T, et al. Altered offspring neurodevelopment in an L-NAME-induced preeclampsia rat model. Front Pediatr 2023;11:1168173.

19. Abutalebi Ardakani Z, Edalatmanesh MA. The effect of coenzyme-Q10 on neuroinflammation and hippocampal cell damage in a model of monosodium glutamate induced excitotoxicity. Pars Journal of Medical Sciences 2021; 19: 45-53. [In Persian]

20. Kaveh R, Edalatmanesh MA. The neuroprotective effect of coenzyme Q10 N on Monosodium glutamate induced cognitive deficits and oxidative stress in the hippocampus of rats. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences 2022; 29: 268-280.

21. Wang Y, Li B, Zhao Y. Inflammation in Preeclampsia: Genetic Biomarkers, Mechanisms, and Therapeutic Strategies. Front Immunol 2022;13:883404.

22. Michalczyk M, Celewicz A, Celewicz M, Woźniakowska-Gondek P, Rzepka R. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia. Mediators Inflamm 2020;2020:3864941.

23. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. J Clin Lab Anal 2019;33:e22834.

24. Fragoso MBT, Ferreira RC, Tenório MCDS, Moura FA, de Araújo ORP, Bueno NB, et al. Biomarkers of Inflammation and Redox Imbalance in Umbilical Cord in Pregnancies with and without Preeclampsia and Consequent Perinatal Outcomes. Oxid Med Cell Longev 2021;2021:9970627.

25. Taylor BD, Ness RB, Klebanoff MA, Tang G, Roberts JM, Hougaard DM, et al. The impact of female fetal sex on preeclampsia and the maternal immune milieu. Pregnancy Hypertens 2018;12:53-57.

26. Taysi S, Tascan AS, Ugur MG, Demir M. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. Mini Rev Med Chem 2019;19:178-193.

27. Sebastiani G, Navarro-Tapia E, Almeida-Toledano L, Serra-Delgado M, Paltrinieri AL, García-Algar Ó, et al. Effects of Antioxidant Intake on Fetal Development and Maternal/Neonatal Health during Pregnancy. Antioxidants (Basel) 2022;11:648.

28. Liu X, Zhao W, Liu H, Kang Y, Ye C, Gu W, et al. Developmental and Functional Brain Impairment in Offspring from Preeclampsia-Like Rats. Mol Neurobiol 2016;53:1009-1019.

29. Gozzi A, Zerbi V. Modeling Brain Dysconnectivity in Rodents. Biol Psychiatry 2023;93:419-429.

30. Hofsink N, Dijkstra DJ, Stojanovska V, Scherjon SA, Plösch T. Preeclampsia-induced alterations in brain and liver gene expression and DNA methylation patterns in fetal mice. J Dev Orig Health Dis 2023;14:146-151.

31. Huang B, Wang Y, Jiang Y, Lv H, Jiang T, Qiu Y, et al. Association of maternal hypertensive disorders in pregnancy with infant neurodevelopment. J Biomed Res 2023;37:479-491.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.2.7]

[DOI: 10.61186/iau.34.4.365]

32. Johnson AC, Tremble SM, Cipolla MJ. Experimental Preeclampsia Causes Long-Lasting Hippocampal Vascular Dysfunction and Memory Impairment. Front Physiol 2022;13:889918.

33. Culig L, Chu X, Bohr VA. Neurogenesis in aging and age-related neurodegenerative diseases. Ageing Res Rev 2022;78:101636.

34. Ruwizhi N, Aderibigbe BA. Cinnamic Acid Derivatives and Their Biological Efficacy. Int J Mol Sci 2020;21:5712.

35. Gong P, Liu M, Hong G, Li Y, Xue P, Zheng M, et al. Curcumin improves LPS-induced preeclampsia-like phenotype in rat by inhibiting the TLR4 signaling pathway. Placenta 2016;41:45-52.

36. El-Malkey NF, Aref M, Emam H, Khalil SS. Impact of Melatonin on Full-Term Fetal Brain Development and Transforming Growth Factor-β Level in a Rat Model of Preeclampsia. Reprod Sci. 2021;28:2278-2291. doi: 10.1007/s43032-021-00497-3.

37. Zhong M, Peng J, Xiang L, Yang X, Wang X, Zhu Y. Epigallocatechin Gallate (EGCG) Improves Anti-Angiogenic State, Cell Viability, and Hypoxia-Induced Endothelial Dysfunction by Downregulating High Mobility Group Box 1 (HMGB1) in Preeclampsia. Med Sci Monit 2020;26:e926924.

38. Pozdnyakov DI. 4-Hydroxy-3,5-di-tret-butyl cinnamic acid restores the activity of the hippocampal mitochondria in rats under permanent focal cerebral ischemia. Iran J Basic Med Sci 2021;24:1590-1601.

39. Ren Z, Zhang R, Li Y, Li Y, Yang Z, Yang H. Ferulic acid exerts neuroprotective effects against cerebral ischemia/reperfusion-induced injury via antioxidant and anti-apoptotic mechanisms in vitro and in vivo. Int J Mol Med 2017;40:1444-1456.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.2.7]

[DOI: 10.61186/iau.34.4.365]