Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 35, No. 2, Summer 2025 ORIGINAL ARTICLE

# Evaluation of the effect of trans-cinnamic acid on oxidative damage, cholinergic activity of the forebrain, and neuronal density of the medial frontal cortex of the fetus in preeclampsia model rats

***Seyede Fatemeh Hoseiniyan[1], Mohammad Amin Edalatmanesh[2]***
*[1]Msc in Cell and Developmental Biology, Department of Biology, Shi C., Islamic Azad University, Shiraz, Iran*
*[2] Associate Professor of Physiology, Department of Biology, Shi C., Islamic Azad University, Shiraz, Iran*

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31 ]

[ DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.4.2 ]
[ DOI: 10.61186/iau.35.2.145 ]

## Abstract

**Background**: Preeclampsia (PE) is a disorder associated with prenatal brain damage. This study investigated the effect of cinnamic acid (CIN) on the parameters of oxidative stress, oxidative DNA damage and cholinesterase (AChE) enzyme activity in the forebrain and the cell structure of the fetal medial frontal cortex (mFC) of l-NAME-induced PE rat model.
**Materials and methods**: 25 pregnant rats were randomly divided into 5 groups: control group (no treatment), PE+NS group (intraperitoneal administration of 250 mg l-NAME from embryonic day (ED) 15 to ED20 and gavage normal saline), PE+CIN25, PE+CIN50 and PE+CIN100 groups (gavage of cinnamic acid with doses of 25, 50 and 100 mg/kg, after l-NAME injection). On the ED21, with cesarean section of live fetuses, the fetal brain was dissected. AChE, catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) and malondialdehyde (MDA) levels in the forebrain and cell density in the mFC were measured.
**Results**: A significant decrease in CAT and SOD, and a significant increase in MDA, 6-OHdG and AChE in the forebrain along with a decrease in neuronal density in the mFC of the PE+NS compared to the control were seen ($p<0.05$). While in the CIN-treated groups, they showed a significant increase in CAT and SOD, a significant decrease in MDA, 6-OHdG, and AChE in the forebrain and an increase in mFC neuronal density compared to the PE+NS ($p<0.05$).
**Conclusion**: It seems that CIN with antioxidant effects in the fetal forebrain improves brain function and reduces cell damage in the middle frontal cortex of PE model fetuses.
**Keywords**: *Preeclampsia, Cinnamic acid, Antioxidant, Frontal cortex, Fetus.*

**Cited as:** Hoseiniyan SF, Edalatmanesh MA. Evaluation of the effect of trans-cinnamic acid on oxidative damage, cholinergic activity of the forebrain, and neuronal density of the medial frontal cortex of the fetus in preeclampsia model rats. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(2): **145-155.**

**Correspondence to:** Mohammad Amin Edalatmanesh
***Tel:*** *+98 07136410041*
***E-mail:*** edalatmanesh@iau.ac.ir
**ORCID ID:** 0000-0002-7936-1145
**Received:** 27 Aug 2024; **Accepted:** 12 Nov 2024

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۵، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۴، صفحات ۱۴۵ تا ۱۵۵

Original Article

# ارزیابی اثر ترانس سینامیک اسید بر آسیب اکسایشی، فعالیت کولینرژیک مغز قدامی و تراکم نورونی قشر فرونتال میانی جنین در موش صحرایی مدل پره اکلامپسی

سیده فاطمه حسینیان[۱]، محمد امین عدالت منش[۲]

[۱] کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی تکوینی، گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
[۲] دانشیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

## چکیده

**سابقه و هدف:** *پره اکلامپسی (PE) اختلالی است که با آسیب مغزی پیش از تولد همراه است. این مطالعه اثر سینامیک اسید (CIN) را بر پارامترهای استرس اکسایشی، آسیب اکسیداتیو DNA و فعالیت آنزیم کولین استراز (AChE) در مغز قدامی و ساختار سلولی قشر فرونتال میانی (mFC) جنین موش صحرایی مدل PE القاء شده با l-NAME بررسی کرد.*

**روش بررسی:** *۲۵ سر موش صحرایی باردار به صورت تصادفی به ۵ گروه تقسیم بندی شدند: گروه کنترل (بدون تیمار)، گروه PE+NS (تزریق درون صفاقی ۲۵۰ میلی‌گرم l-NAME از روز ۱۵ تا ۲۰ بارداری و سپس، گاواژ نرمال سالین)، گروه‌های PE+CIN25، PE+CIN50 و PE+CIN100 (گاواژ سینامیک اسید با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم پس از تزریق l-NAME). در روز ۲۱ بارداری با سزارین جنین‌های زنده، مغز جنین تشریح شد. فعالیت آنزیم‌های AChE، کاتالاز (CAT)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، سطوح ۸-هیدروکسی‌داکسی‌گوانوزین (8-OHdG) و مالون دی‌آلدهید (MDA) در مغز قدامی و تراکم سلولی در mFC سنجیده شد.*

**یافته‌ها:** *کاهش معنی‌دار CAT و SOD، و افزایش معنی‌دار MDA، 6-OHdG و AChE در مغز قدامی جنین به همراه کاهش تراکم نورونی در mFC گروه PE+NS نسبت به گروه کنترل دیده شد (p<۰/۰۵). در حالی‌که در گروه‌های دریافت کننده CIN افزایش معنادار CAT و SOD، کاهش معنادار MDA، 6-OHdG و AChE در مغز قدامی و افزایش تراکم نورونی mFC را نسبت به گروه PE+NS نشان دادند (p<۰/۰۵)..*

**نتیجه‌گیری:** *به نظر می‌رسد CIN با اثرات آنتی اکسیدانی در مغز قدامی جنین سبب بهبود عملکرد مغزی و کاهش آسیب سلولی قشر فرونتال میانی جنین مدل PE می‌گردد.*

***واژگان کلیدی:*** *پره اکلامپسی، سینامیک اسید، آنتی اکسیدان، قشر فرونتال، جنین.*

## مقدمه

پره‌اکلامپسی (Pre-eclampsia; PE) عارضه‌ای پرخطر در زنان باردار است که مدیریت بالینی آن از اهمیت بالایی برخوردار است، چرا که ممکن است سلامتی مادر و جنین را به مخاطره بیاندازد (۱). فشار خون بالا، افزایش استرس اکسایشی، التهاب عصبی و اختلالات سیستم قلبی- عروقی از تظاهرات بالینی PE هستند. این اختلال در حدود ۷ درصد از زنان باردار مشاهده می‌شود و یکی از علل اصلی مرگ و میر جنین و مادر محسوب می‌شود (۲). علاوه بر این، PE سبب محدودیت رشد جنین (Fetal Growth Restriction; FGR) نیز می‌گردد. FGR، 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 آن که خطرات متعدد بر سلامتی جنین و مادر حین بارداری و پس از آن دارند، بار اقتصادی سنگینی را بر خانواده‌های آن‌ها و جامعه نیز وارد می‌کنند (۴). با این حال،

**آدرس نویسنده مسئول:** شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، محمد امین عدالت منش (**email**: edalatmanesh@iau.ac.ir)
**ORCID ID:** 0000-0002-7936-1145
**تاریخ دریافت مقاله:** ۱۴۰۳/۶/۶
**تاریخ پذیرش مقاله:** ۱۴۰۳/۸/۲۲

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.4.2 ]
[ DOI: 10.61186/iau.35.2.145 ]

هیچ روش درمانی موثری برای پیشگیری یا درمان PE وجود ندارد و تنها راه حل فعلی این عارضه، خاتمه بارداری از طریق سزارین است (۵). بنابراین، شناسایی عوامل درمانی جدید می‌تواند کمک ارزشمندی برای گزینه‌های درمانی محدود فعلی برای PE باشد.

جفت که به عنوان یک اندام عروقی- غشایی بسیار پیچیده، در طول بارداری ایجاد می‌شود، مسئول تعامل متابولیک بین مادر و جنین است و عملکردهایی چون انتقال اکسیژن و مواد مغذی، حذف متابولیت‌های جنینی و تولید برخی از هورمون‌ها (گنادوتروپین جفتی، استروژن، پروژسترون و لاکتوژن) را برعهده دارد (۶). رشد جفت، متناسب با دوره حاملگی است و با پیشرفت بارداری رشد می‌کند. اما برخی از شرایط پاتولوژیک مانند فشار خون بالا، واسکولوپاتی دیابتی و اختلالات آناتومیک می‌توانند سبب نارسایی جفت شوند. از این رو، تغییرات در هموستاز مادر از جمله PE ممکن است ساختار و عملکرد جفت را تغییر دهد و در نتیجه رشد جنین را نیز تحت تأثیر قرار دهد (۷).

بر اساس تئوری برنامه‌ریزی جنین، رویدادهای نامطلوب در نقاط بحرانی رشد جنین ممکن است بر رشد جسمی و شناختی فرزندان اثر بگذارد و آنها را مستعد ابتلا به بیماری‌های مزمن در مراحل بعدی زندگی کند (۸). PE می‌تواند منجر به بیماری‌های رشدی، عصبی و متابولیکی طولانی‌مدت و همچنین مرگ و میر قابل توجه به‌ویژه در میان نوزادان نارس شود (۹). مطالعات جمعیت شناختی و متاآنالیزهای طولانی مدت شواهدی از اختلالات عصبی و رشدی مختلف مانند فلج مغزی، لوکومالاسی اطراف بطنی، خونریزی داخل بطنی، اختلال طیف اوتیسم (ASD)، نقص توجه/ بیش فعالی، اسکیزوفرنی، ناتوانی‌های شناختی و اضطراب را در فرزندان متولد شده از مادران مبتلا به PE نشان داده است (۱۰). محققین دریافته‌اند که خطر ابتلا به اوتیسم در کودکانی که در معرض PE داخل رحمی قرار داشتند در مقایسه با گروه کنترل ۳۲ درصد بیشتر است (۱۱). مکانیسم‌هایی که به وسیله آن PE اثرات مضر، طولانی مدت و پیشرونده بر عملکردهای شناختی اعمال می‌کند، نامشخص است. اما با توجه به نقش قشر مغز در فرآیندهای شناختی و نیز حساسیت بالای نورون‌های قشری نسبت به آسیب‌های هیپوکسیک (۱۲)، احتمالاً نواحی قشری به ویژه قشر فرونتال در PE تحت تاثیر قرار می‌گیرد.

تا به امروز، بسیاری از محققان مکانیسم‌های زیربنایی رشد عصبی نامطلوب در فرزندان منتسب به مواجهه داخل رحمی با PE را با استفاده از مدل‌های حیوانی مختلف بررسی کرده‌اند (۱۳). این مطالعات، تغییرات مختلفی را در آناتومی عصبی (مانند کاهش حجم نئوکورتکس مغز، بخش دمی پوتامن، لوب پس سری و قشر انتورینال) و اختلال در عروق مغزی نشان داده‌اند. همچنین، افزایش تعداد میکروگلیا، سلول‌های آپوپتیک، سایتوکین‌های التهابی و نیز اختلال در رخدادهایی چون نوروژنز، گلیوزیس و میلیناسیون در مغز جنین مدل PE دیده شده است (۱۴).

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 و FGR را افزایش می‌دهد (۱۵). 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 توسط مادران می‌تواند بر غلظت آنتی اکسیدان در گردش خون بیفزاید و در نتیجه جنین را نیز تحت تاثیر قرار دهد (۱۶). با این حال، مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است و انتخاب بهترین آنتی اکسیدان و دوز مناسب برای بهبود آسیب استرس اکسایشی و آسیب‌های قشری در مغز جنین تا به امروز مغفول باقی مانده است.

سینامیک اسید ترکیب فعال زیستی طبیعی است که به وفور در میوه ها، سبزیجات و غلات کامل وجود دارد. می‌توان آن را از دارچین (Cinnamomum cassia)، مرکبات، انگور، چای، کاکائو، اسفناج، کرفس، و سبزیجات براسیکا به دست آورد. علاوه بر این‌که مطالعات، نقش سینامیک اسید را به عنوان یک آنتی اکسیدان، ضد التهاب، ضد دیابت، ضد سرطان، ضد سل، ضد مالاریا، ضد قارچ و ضد میکروب برجسته کرده است، این ترکیب دارای خواص دارویی مختلفی است که می‌تواند در برابر اختلالات عصبی مختلف عمل کند (۱۷). کاهش فاکتورهای التهابی در نواحی قشری مغز و هیپوکامپ موش‌های صحرایی مسن (۱۸)، بهبود اختلالات رفتاری- شناختی و کاهش استرس اکسایشی در نارسایی رحمی- جفتی بعد از درمان با سینامیک اسید دیده شده است (۱۹).

از آنجایی که، تاکنون مطالعه‌ای به منظور بررسی اثر سینامیک اسید بر آسیب‌های قشر مغز جنین به دنبال PE انجام نشده است، مطالعه حاضر به ارزیابی اثر ترانس سینامیک اسید بر پارامترهای استرس اکسایشی مانند فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی کاتالاز (CAT) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، آسیب اکسیداتیو DNA (سنجش میزان ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین؛ 8-OHdG)، پراکسیداسیون لیپیدی

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.4.2 ]
[ DOI: 10.61186/iau.35.2.145 ]

(سنجش میزان مالون دی آلدهید؛ MDA) و فعالیت کولین استراز (AChE) در مغز قدامی جنین و آسیب سلولی قشر فرونتال میانی (mFC) موش صحرایی مدل PE القاء شده با N (گاما)- نیترو-L- آرژنین متیل استر (l-NAME) پرداخت.

## مواد و روشها

### حیوانات، گروهبندی و القاء PE

در این مطالعه تجربی از ۲۵ سر موش صحرایی بالغ ماده از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی استفاده شد. حیوانات از 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 (شروع از ۶ صبح) 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 جفت‌گیری موفق 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 میلی‌لیتر 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. اسمیر واژنی در ساعات اولیه صبح روز بعد توسط میکروسکوپ نوری (Olympus, Japan) با عدسی شیئی ۴۰X بررسی شد و در صورت اثبات وجود سلول‌های اسپرماتوزوآ در نمونه واژن، آن روز به عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد (۲۰).

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 روزانه با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی جهت القاء پره اکلامپسی دریافت کردند (۲۱). 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 گروه‌ها 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 (۲۲). 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.

### سنجش‌های بیوشیمیایی مغز

جهت ارزیابی پارامترهای استرس اکسایشی، 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 (۲۰). پس از سانتریفیوژ، از محلول رویی جهت سنجش پارامترهای استرس اکسایشی استفاده شد. با روش ELISA و توسط دستگاه خوانشگر الایزا (Stat Fax, USA)، میزان CAT، SOD (کیت‌های شرکت دارا طب ایرانیان) و 8-OHdG (کیت شرکت پادگین طب) در مغز قدامی جنین اندازه‌گیری شد. سطح بافتی مالون دی‌آلدئید (MDA) بر پایه واکنش با تیوباربیتوریک اسید (Merck, Germany) به روش طیف‌سنجی و با اندازه گیری جذب نوری در طول موج ۵۳۵ نانومتر و مقایسه جذب با منحنی استاندارد در نمونه‌های بافتی مورد سنجش قرار گرفت. سطح فعالیت AChE از طریق فعالیت هیدرولیز ACh و به روش Ellman اندازه گیری شد (۲۲). مخلوط هموژنیزه مغز و بافر ۵۰ میلی‌مولار سدیم فسفات (pH =۸/۰) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه انکوبه شد و سپس به مخلوط واکنش Ellman (۰/۵

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.4.2 ]
[ DOI: 10.61186/iau.35.2.145 ]

میلی‌مولار استیل تیوکولین و ۱ میلی‌مولار 5,5′-dithiobis-2-nitrobenzoic acid); DTNB) در بافر ۵۰ میلی مولار فسفات سدیم اضافه گردید. پس از انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد (۲۰ دقیقه) میزان جذب در ۴۰۵ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر مورد سنجش قرار گرفت (۲۲).

### 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-$BH_2$) صورت گرفت. با استفاده از اطلس Uta Schambra (اطلس مغز در حال تکوین موش صحرایی) بخش میانی قشر فرونتال جنین تشخیص داده شد.

جهت سنجش تراکم سلولی در mFC از روش دایسکتور با نمونه‌برداری تصادفی استفاده شد. 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 بود. دانسیته نورونی بر مبنای تعداد سلول‌ها در میلی متر مکعب بافت ($N/mm^3$) تعیین شد (۲۰).

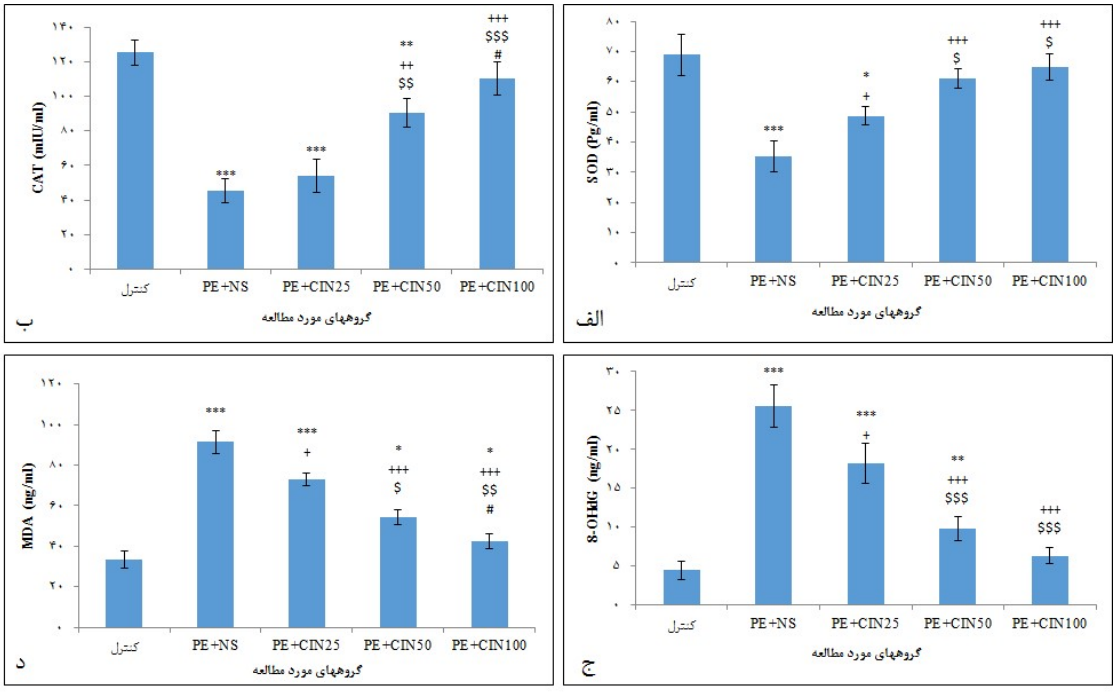
### تحلیل آماری

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

## یافته‌ها

### ارزیابی پارامترهای استرس اکسایشی

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی

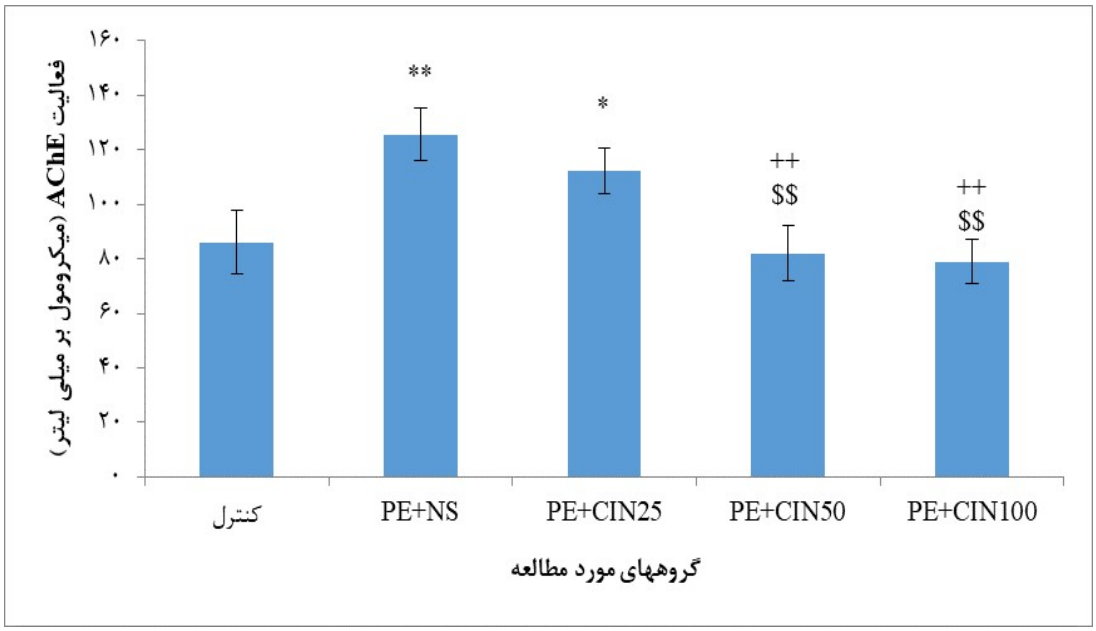



**شکل ۱.** نتایج حاصل از مقایسه میانگین± انحراف معیار سطح بافتی SOD (الف)، CAT (ب)، 8-OHdG (ج) و MDA (د) در گروه‌های مختلف. اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه‌های PE+NS، PE+CIN25، PE+CIN50 و PE+CIN100 دیده شد ($^{***}p < ۰/۰۰۱$، $^{**}p < ۰/۰۱$ و $^{*}p < ۰/۰۵$). بین گروه PE+NS با گروه‌های PE+CIN25، PE+CIN50 و PE+CIN100 ($^{+++}p < ۰/۰۰۱$، $^{++}p < ۰/۰۱$ و $^{+}p < ۰/۰۵$) و نیز بین گروه‌های PE+CIN25 با گروه PE+CIN50 و PE+CIN100 ($^{\$\$\$}p < ۰/۰۰۱$، $^{\$\$}p < ۰/۰۱$ و $^{\$}p < ۰/۰۵$) و همچنین، بین گروه PE+CIN50 با گروه PE+CIN100 تفاوت معنی‌دار بود ($^{\#}p < ۰/۰۵$).

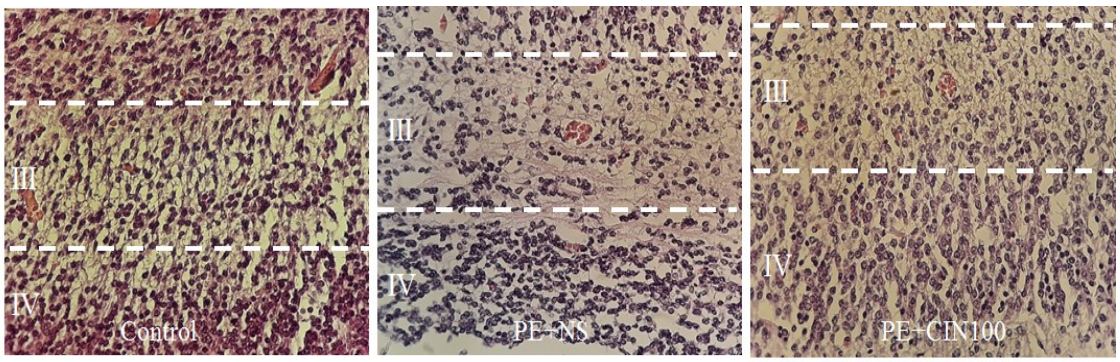
[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.4.2 ]
[ DOI: 10.61186/iau.35.2.145 ]

توکی در میزان فعالیت آنزیم SOD در نمونه های مغز قدامی جنین PE، کاهش معناداری را در میزان SOD در گروه PE+NS نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p<۰/۰۰۱$). همچنین، بین گروه کنترل با گروه PE+CIN25 نیز اختلاف معنی‌داری دیده شد ($p<۰/۰۵$). از طرفی، فعالیت SOD در هر سه گروه PE+CIN25 ($p<۰/۰۵$)، PE+CIN50 و PE+CIN100 ($p<۰/۰۰۱$) نسبت به گروه PE+NS افزایش معنی‌داری نشان داد. بین گروه PE+NS25 با دو گروه PE+CIN50 و PE+CIN100 اختلاف معنی‌داری دیده شد (شکل ۱. الف، $p<۰/۰۵$).

سطح فعالیت آنزیم CAT در نمونه مغز قدامی جنین PE نسبت به جنین‌های کنترل کاهش معنی‌داری داشت. همچنین، بین دو گروه PE+CIN25 و PE+CIN50 با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری دیده شد (به ترتیب: $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۱$). در مقایسه با گروه PE+NS، گروه‌های PE+CIN50 و PE+CIN100 با گروه PE+NS افزایش معنی‌داری را نشان دادند (به ترتیب: $p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۰۱$). از طرفی، بین گروه PE+CIN25 با گروه‌های




**شکل ۲.** مقایسه میانگین ± انحراف معیار درصد فعالیت AChE در گروه‌های مختلف. بین گروه کنترل با گروه PE+NS و PE+CIN25 اختلاف معنی‌دار است ($p<۰/۰۵$* و $p<۰/۰۱$**). گروه‌های PE+CIN50 و PE+CIN100 در مقایسه با گروه PE+NS کاهش معنی‌دار نشان دادند ($p<۰/۰۱$++). بین گروه PE+NS با گروه‌های PE+CIN50 و PE+CIN100 نیز اختلاف معنی‌داری دیده شد ($p<۰/۰۱$$^{\$\$}$).




**شکل ۳.** میکروگراف تهیه شده از قشر فرونتال میانی جنین ۲۱ روزه موش صحرایی مدل PE در رنگ آمیزی با هماتوکسیلین-ائوزین با بزرگنمایی ۴۰× : گروه کنترل، گروه PE+NS: پره اکلامپسی و دریافت نرمال سالین، گروه PE+CIN100: دریافت کننده دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان سینامیک اسید در دوران پری‌ناتال یک ساعت پس از القاء PE از روز ۱۵ تا ۲۰ جنینی. نقطه چین‌ها حد فاصل لایه سوم و چهارم قشر را نشان می‌دهند.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.4.2 ]
[ DOI: 10.61186/iau.35.2.145 ]

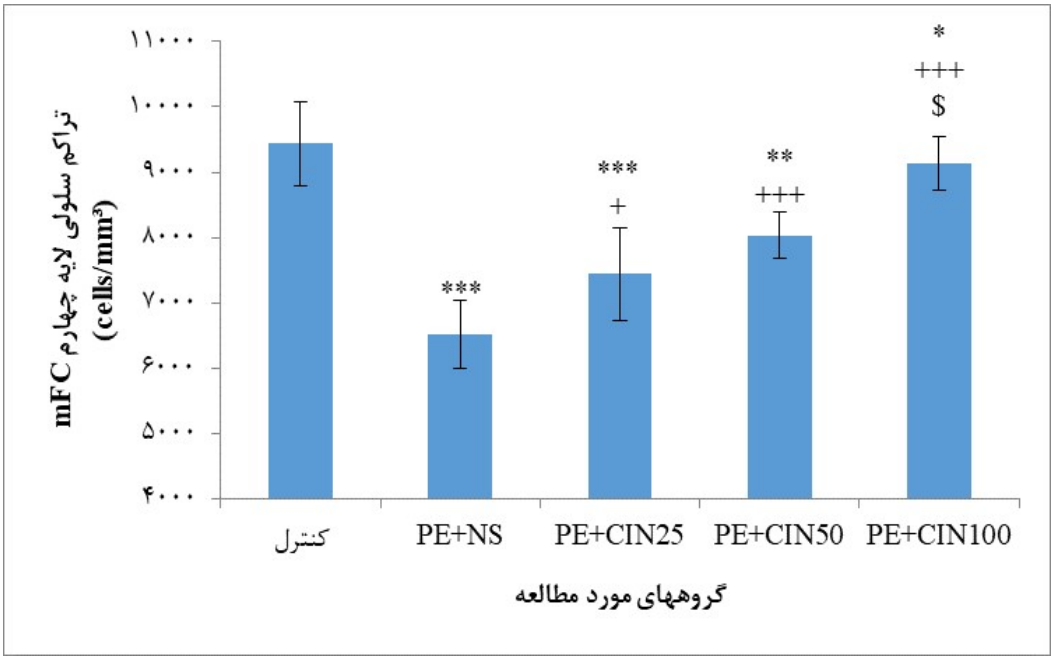
PE+CIN50 و PE+CIN100 (به ترتیب $p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۰۱$) و گروه PE+CIN50 با PE+CIN100 اختلاف معناداری دیده شد (شکل ۱. ب، $p<۰/۰۵$).

نتایج حاصل از مقایسه میانگین سطح بافتی 8-OHdG در نمونه‌های مغز قدامی جنین PE نشان داد که در گروه PE+NS نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار است ($p<۰/۰۰۱$) وجود دارد. در مقایسه بین گروه کنترل با گروه‌های PE+CIN25 ($p<۰/۰۰۱$) و PE+CIN50 ($p<۰/۰۱$) نیز سطح 8-OHdG افزایش معنی‌داری نشان دادند. در مقایسه با گروه PE+NS، در گروه PE+CIN25 ($p<۰/۰۵$) و گروه‌های PE+CIN50 و PE+CIN100 ($p<۰/۰۰۱$) کاهش معنی‌داری دیده شد. بین گروه PE+CIN25 با گروه‌های PE+CIN50 و PE+CIN100 با اختلاف معنی‌دار بود (شکل ۱. ج، $p<۰/۰۰۱$).

نتایج سطح بافتی MDA در نمونه های مغز قدامی جنین PE حاکی از افزایش معنی‌دار این عامل پراکسیداسیون لیپیدی در گروه PE+NS نسبت به گروه کنترل بود ($p<۰/۰۰۱$). همچنین، در گروه‌های PE+CIN25، PE+CIN50 و PE+CIN100 نسبت گروه کنترل افزایش معنی‌داری دیده شد (به ترتیب $p<۰/۰۰۱$، $p<۰/۰۵$ و $p<۰/۰۵$). از طرفی، گروه‌های PE+CIN25، PE+CIN50 و PE+CIN100 در مقایسه با گروه PE+NS کاهش معنی-داری را نشان دادند (به ترتیب $p<۰/۰۵$، $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۰۱$). بین گروه PE+CIN25 با گروه‌های PE+CIN50 و PE+CIN100 اختلاف معنادار بود (به ترتیب $p<۰/۰۵$ و $p<۰/۰۱$). همچنین، بین گروه PE+CIN100 با گروه PE+CIN50 اختلاف معنی‌داری وجود داشت (شکل ۱. د، $p<۰/۰۵$).

### ارزیابی فعالیت کولینرژیک

جهت سنجش فعالیت کولینرژیک در مغز قدامی جنین، فعالیت AChE مورد سنجش قرار گرفت (شکل ۲). نتایج نشان دادند که سطح فعالیت این آنزیم در گروه PE+NS به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و PE+CIN25 افزایش دارد (به ترتیب: $p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۵$). در حالی که فعالیت AChE در گروه PE+CIN50 و PE+CIN100 در مقایسه با گروه PE+NS کاهش معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۱$). همچنین، اختلاف بین گروه PE+CIN25 با گروه‌های PE+CIN50 و PE+CIN100 معنی‌دار بود ($p<۰/۰۱$).




**شکل ۴.** مقایسه میانگین ± انحراف معیار دانسیته سلولی لایه چهارم کورتکس فرونتال میانی در جنین های ۲۱ روزه مدل PE : بین گروه کنترل با سایر گروه‌های تحت تیمار اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($p < ۰/۰۵$ *، $p < ۰/۰۱$ ** و $p < ۰/۰۰۱$ ***). همچنین، بین گروه‌های PE+NS با گروه‌های تیمار با سینامیک اسید اختلاف معنی‌دار است ($p<۰/۰۵$ + و $p<۰/۰۰۱$ +++). همچنین، تفاوت معنی‌داری بین گروه PE+CIN25 با گروه PE+CIN100 دیده شد ($p < ۰/۰۵$ $).

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.4.2 ]
[ DOI: 10.61186/iau.35.2.145 ]

**مقایسه تراکم سلولی در کورتکس فرونتال میانی (mFC)**

همان گونه که در شکل ۳ مشاهده می‌شود در گروه PE+NS نسبت به کنترل، کاهش قابل توجه تعداد سلول‌ها در سطح مقطع مورد بررسی مشاهده می‌شود. نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در تراکم نورون‌های چهارم mFC کاهش معنی‌داری در گروه PE+NS نسبت به گروه کنترل نشان داد (شکل ۴. $p<۰/۰۰۱$). همچنین، در مقایسه با گروه کنترل، گروه PE+CIN25 ($p<۰/۰۰۱$)، PE+CIN50 ($p<۰/۰۱$) و PE+CIN100 ($p<۰/۰۵$) تراکم سلولی کاهش معنی‌داری را نشان داد. از طرفی، در مقایسه با گروه PE+NS در گروه PE+CIN25 ($p<۰/۰۵$) و گروه‌های PE+CIN50 و PE+CIN100 ($p<۰/۰۰۱$) کاهش معنی‌داری دیده شد. بین گروه PE+CIN25 با گروه PE+CIN100 اختلاف معنی‌داری قابل مشاهده است ($p<۰/۰۵$).

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که مدل شبه پره اکلامپسی (PE) ناشی از l-NAME سبب کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی CAT و SOD، افزایش آسیب اکسایشی DNA، پراکسیداسیون لیپیدی و AChE در مغز قدامی جنین و آسیب به mFC می‌شود. از طرفی، بهبود پارامترهای آنتی اکسیدانی و کاهش AchE به همراه تراکم نورونی در لایه چهارم mFC در گروه‌های دریافت کننده CIN نسبت به گروه PE+NS دیده شد.

حاملگی طبیعی به عنوان یک دوره پرواکسیدانی مشخص می‌شود که در آن تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) افزایش می‌یابد و با کاهش میزان آنتی اکسیدان‌های آزاد پلاسما و افزایش کاتابولیسم پورین همراه است. در بسیاری از اختلالات مرتبط با بارداری، از جمله PE، این ویژگی پرواکسیدانی تشدید می‌شود (۲۳، ۲۴). افزایش استرس اکسیداتیو در دوران بارداری، عمدتاً ناشی از رشد جفت است که در شرایط عادی با پاسخ آنتی اکسیدانی فیزیولوژیک کاهش می‌یابد. ایسکمی یا هایپوکسی جفت ممکن است به دلیل انتشار ROS در گردش خون مادر سبب آسیب اکسیداتیو DNA جنین نیز شود و محدودیت رشد درون رحمی را تقویت کند (۲۴). جنین نه تنها در رحم، بلکه در هنگام تولد نیز باید با استرس اکسیداتیو مقابله کند، زمانی که نوزاد با تغییر از محیط هایپوکسیک رحم به محیط هایپراکسی وارد می‌شود، آسیب‌های سایتوتوکسیک از طریق تولید ROS ایجاد می‌شوند (۱۶). بنابراین، تجویز آنتی اکسیدان‌ها به مادرانی که در معرض PE هستند، می‌تواند جنین را از آسیب‌های اکسیداتیو نجات دهد. پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب اکسیداتیوی است که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی PE ایفا می‌کند. لیپیدهای اکسید شده (مانند TBARS و F2-ایزوپروستان) بر عملکرد آنزیم‌های آنتی اکسیدانی (CAT و SOD) و همچنین آنتی اکسیدان‌های غیر آنزیمی تأثیر می‌گذارند و باعث آسیب اکسیداتیو می‌شوند (۲۵).

در مطالعه حاضر، دیده شد که تیمار موش‌های صحرایی باردار با مهارکننده نیتریک اکساید سنتاز (l-NAME) از روز پانزدهم تا بیستم بارداری، که مرحله‌ای حیاتی برای رشد مغز است، می‌تواند باعث ایجاد سندرم شبه پره اکلامپسی و FGR در جنین بیست و یک روزه شود. کاهش وزن بدن جنین در گروه l-NAME نسبت به گروه کنترل و آسیب به نورون‌های قشری 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 می‌کند، تغذیه ضعیف با اختلال در نوروژنز یا سایر فرآیندهای سلولی منجر به رشد ضعیف عصبی و مرگ نورونی می‌شود (۲۶).

هرچند، مطالعات نشان داده‌اند که کاهش وزن مغز و برخی از اندامهای دیگر که در طول PE در جنین رخ می‌دهد، پس از تولد اصلاح می‌شوند (۲۷). اما الگوی رشد منحصر به فرد مغز ممکن است به طور کامل بهبود نیابد. در واقع، رشد مغز جنین برای تکوین عصبی مهره‌داران در طول زندگی حیاتی است. در جوندگان، چندین فرآیند کلیدی رشد عصبی محوری بین روزهای ۱۴ تا ۲۰ جنینی رخ می‌دهد و الگوی رشد مغز مشابه با انسان است. این فرآیندها شامل نوروژنز جنینی، مهاجرت نورون‌ها، مورفوژنز عصبی و گلیوژنز است (۲۷). 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 (۲۸).

مطالعه‌ای نشان داده است که بیماری‌های مرتبط با فشار خون در دوره بارداری انسان، از جمله PE، با پیامدهای عصب-شناختی در دوران کودکی مرتبط هستند (۲۹). همچنین،

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.4.2 ]
[ DOI: 10.61186/iau.35.2.145 ]

دیده شده است که نوزادان موش‌های شبه PE نقص‌هایی در یادگیری و حافظه فضایی داشته‌اند. 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 فرزندان موش‌های صحرایی دریافت کننده l-NAME باشد (۳۰). در مطالعه حاضر کاهش معنی‌دار دانسیته نورونی در mFC به دنبال رنگ‌آمیزی با H/E دیده شد که احتمالاً نتیجه آسیب سلولی به این ناحیه از قشر مغز جنین مدل PE است.

استیل کولین (ACh) یکی از میانجی‌های عصبی درگیر در حافظه و یادگیری است. به نظر می‌رسد، کاهش فعالیت سیستم کولینرژیک در نواحی قشری مغز یکی از عوامل تعیین کننده در پیشرفت زوال حافظه باشد (۳۱). طبق فرضیه کولینرژیک، کاهش فعالیت کولین استیل ترانسفراز (ChAT) و سنتز ACh ارتباط نزدیکی با اختلالات شناختی مانند بیماری آلزایمر دارد (۳۱). استیل کولین، آزادسازی سایتوکین‌های پیش التهابی را از ماکروفاژها و میکروگلیاها مهار می‌کند و توسط استیل کولین استراز (AChE) هیدرولیز می‌شود. افزایش فعالیت AChE در پلاسما و بافت مغزی بیماران آلزایمری دیده شده است و از این رو، با پاتوژنز و پیشرفت بیماری‌های شناختی مرتبط است (۳۲). در مطالعه حاضر، افزایش قابل توجهی در فعالیت AChE قشر فرونتال میانی مغز در گروه‌های PE القاء شده با l-NAME در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. افزایش فعالیت AChE که با آسیب نورون‌های قشری و کاهش تراکم نورونی mFC همراه بود، احتمالاً زمینه ساز بروز اختلالات شناختی در نوزادان PE خواهد شد.

استفاده از مکمل‌های آنتی اکسیدانی در چندین مطالعه بالینی و پاتولوژیک به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، در PE، استفاده از آنها نتایج بحث برانگیزی در پیشگیری و درمان ارائه می‌دهد (۹). هرچند، هیچ اتفاق نظری در مورد دوزها و زمان مصرف مکمل وجود ندارد، با این حال، در میان آنتی اکسیدان‌های طبیعی آزمایش شده در PE، به نظر می‌رسد لیکوپن نقش مهمی در پیامدهای نوزادی، از جمله افزایش میانگین وزن هنگام تولد، کاهش نرخ محدودیت رشد درون رحمی (IUGR) و PE ایفاء می‌کند (۳۳). سایر ترکیبات آنتی اکسیدانی مانند سلنیوم، آلیسین، کوآنزیم Q10، N-استیل سیستئین، L-آرژنین، و ویتامین‌های C و E نیز برای پیشگیری و یا درمان PE آزمایش شده‌اند. با این حال، شواهد مبنی بر تأثیر منفی و یا عملکرد مفید آنتی اکسیدان‌ها همچنان بحث برانگیز است و هنوز شواهد کافی برای توصیه به استفاده از آنها وجود ندارد (۳۴). علیرغم ارتباط بین استرس اکسیداتیو و PE، مطالعات کمی وجود دارد که از ترکیبات آنتی اکسیدانی به روشی مرتبط برای پیشگیری یا حداقل رساندن پیامدهای نامطلوب بر سلامت مادر و جنین استفاده کرده باشد. مطالعه استوپاکوا و همکاران، با هدف ارزیابی مهار تجمع پلاکتی و امکان بهبود با رزوراترول و نیکوراندیل، در مدل موشی PE القاء شده با l-NAME انجام شده است. یافته‌های این محققین نشان از بهبود علائم بیماری در حیوانات مبتلا به PE بوده است (۳۵).

هرچند، شواهدی در ارتباط با اثر درمانی سینامیک اسید در PE وجود ندارد، تحقیقات قبلی نشان داده است که سینامیک اسید با دارا بودن خواص آنتی اکسیدانی قادر است سبب افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی گردد و از اختلالات شناختی در دوره نوزادی موش‌های صحرایی مبتلا به نارسایی رحمی-جفتی جلوگیری کند (۱۹). همچنین، مهار AchE توسط اسیدهای سینامیک اثربخشی بالقوه آن را در درمان بیماری آلزایمر نشان داده است (۳۶). 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 (۳۷). 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 (۳۸).

نتیجه‌گیری می‌شود پره اکلامپسی ناشی از l-NAME با افزایش هایپوکسی جفتی سبب ایجاد استرس اکسایشی و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب اکسایشی DNA و افزایش فعالیت AchE در مغز قدامی جنین می‌گردد. هرچند تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با اثر سینامیک اسید بر بافت‌های جنین مدل PE انجام نشده است. با این حال، در مطالعه حاضر سینامیک اسید احتمالاً با بهبود پارامترهای استرس اکسایشی و افزایش استیل کولین، خواص حفاظت کننده عصبی خود را در مغز قدامی جنین‌های مدل PE اعمال می‌کند که در نتیجه آن از آسیب سلولی mFC جلوگیری می‌کند. لذا، تجویز این آنتی اکسیدان به مادران برای تعدیل و تقویت سیستم آنتی اکسیدانی و پیشگیری از اختلالات شناختی در نوزادان PE می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

## *REFERENCES*

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

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.4.2 ]
[ DOI: 10.61186/iau.35.2.145 ]

2. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaithong P, Jaovisidha A, Gotsch F, Erez O. The etiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2022;226:S844-866.

3. 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;76:1690-702.

4. Chaemsaithong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. Am J Obstet Gynecol 2022;226:S1071-97.e2.

5. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, Whitehead C, Hyett J, da Silva Costa F, Nicolaides K, Menkhorst E. Pre-eclampsia. Nat Rev Dis Primers 2023;9:8.

6. Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? Am J Obstet Gynecol 2022;226:S954-62.

7. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. Biomolecules 2020;10:953.

8. 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.

9. 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.

10. Uzunov AV, Secara DC, Mehedințu C, Cîrstoiu MM. Preeclampsia and neonatal outcomes in adolescent and adult patients. J Med Life 2022;15:1488-92.

11. 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.

12. Postma IR, Bouma A, de Groot JC, Aukes AM, Aarnoudse JG, Zeeman GG. Cerebral white matter lesions, subjective cognitive failures, and objective neurocognitive functioning: A follow-up study in women after hypertensive disorders of pregnancy. J Clin Exp Neuropsychol 2016;38:585-98.

13. Bakrania BA, George EM, Granger JP. Animal models of preeclampsia: investigating pathophysiology and therapeutic targets. Am J Obstet Gynecol 2022;226:S973-87.

14. Gatford KL, Andraweera PH, Roberts CT, Care AS. Animal Models of Preeclampsia: Causes, Consequences, and Interventions. Hypertension 2020;75:1363-81.

15. 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.

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

17. Drakontaeidi A, Pontiki E. Multi-Target-Directed Cinnamic Acid Hybrids Targeting Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci 2024;25:582.

18. 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;22:257-67.

19. Safarpour M, Edalatmanesh MA, Hosseini SE. The effect of cinnamic acid on fetal hippocampus in pregnant rats. Comp Clin Pathol 2020; 29: 945–54.

20. Raghebi R, Mohammadi Safari Kuchi S, Karimi M, Edalatmanesh M A. The effect of Gallic acid on prenatal entorhinal cortex and CA1/CA3 hippocampal areas in trimethyltin intoxication rat. Medical Sciences 2022; 32:293-302. [In Persian]

21. Nakamura N, Ushida T, Onoda A, Ueda K, Miura R, Suzuki T, Katsuki S, Mizutani H, Yoshida K, Tano S, Iitani Y, Imai K, Hayakawa M, Kajiyama H, Sato Y, Kotani T. Altered offspring neurodevelopment in an L-NAME-induced preeclampsia rat model. Front Pediatr 2023;11:1168173.

22. Mokhtarkia S, Edalatmanesh M A. Effect of Trans-cinnamic Acid on Cognitive Deficit, Cell Density of CA1/CA3 Regions, and Cholinergic Activity of Hippocampus in Trimethylettin Model of Alzheimer's Disease. J. Ilam Uni Med Sci 2023;31:1-12. [In Persian]

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.4.2 ]
[ DOI: 10.61186/iau.35.2.145 ]

23. Nemati S, Edalatmanesh M A, Forouzanfar M. The effect of Naringin on hippocampal cell damage and the antioxidant defense system of the fetal forebrain in an animal model of uteroplacental insufficiency. Medical Sciences 2023; 33:122-32. [In Persian]

24. Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Vázquez CM, Mate A, Sobrevia L, Marín R. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2020;1866:165354.

25. Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar SP, Ravindra PV. Preeclampsia: Pathophysiology and management. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2021;50:101975.

26. Cortés-Albornoz MC, García-Guáqueta DP, Velez-van-Meerbeke A, Talero-Gutiérrez C. Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. Nutrients 2021;13:3530.

27. Liu X, Zhao W, Liu H, Kang Y, Ye C, Gu W, Hu R, Li X. Developmental and Functional Brain Impairment in Offspring from Preeclampsia-Like Rats. Mol Neurobiol 2016;53:1009-19.

28. 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;14:146-51.

29. Check J, Shuster C, Hofheimer J, Camerota M, Dansereau LM, Smith LM, Carter BS, DellaGrotta SA, Helderman J, Kilbride H, Loncar CM, McGowan E, Neal CR, O'Shea TM, Pastyrnak SL, Sheinkopf SJ, Lester BM. Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and 24-Month Neurodevelopment in Very Preterm Infants. JAMA Netw Open 2024;7:e2420382.

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

31. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. Molecules 2022;27:1816.

32. Cox MA, Bassi C, Saunders ME, Nechanitzky R, Morgado-Palacin I, Zheng C, Mak TW. Beyond neurotransmission: acetylcholine in immunity and inflammation. J Intern Med 2020;287:120-33.

33. Antartani R, Ashok K. Effect of lycopene in prevention of preeclampsia in high risk pregnant women. J Turk Ger Gynecol Assoc 2011;12:35-38.

34. Rahnemaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia:A systematic review. Taiwan J Obstet Gynecol 2020;59:173-82.

35. Stupakova EG, Lazareva GA, Gureev VV, Dolzhikova IN, Zhilinkova LA, Gureeva AV. L-NAME-induced preeclampsia: correction of functional disorders of the hemostasis system with resveratrol and nicorandil. Res Result Pharmacol 2019;5:1–12.

36. Elkharsawy H, Eldomany RA, Mira A, Soliman AF, Amir M, El-Sharkawy S. New neuroprotective derivatives of cinnamic acid by biotransformation. Food Funct 2024;15:4323-37.

37. 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;24:1590-601.

38. 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;40:1444-56.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.4.2 ]
[ DOI: 10.61186/iau.35.2.145 ]