

# The Neuroprotective Effect of Sodium Butyrate on Short-Term Memory and Serum Level of B-cell lymphoma 2 in a Rat Model of Cerebral Hypoxic-Ischemia

Samira Sahraeian<sup>1,2</sup>, Mohammad Amin Edalatmanesh<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Biology, College of Sciences, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran

<sup>2</sup>Department of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Received: 19 Aug 2017

Article Info:

Accepted: 9 Oct 2017

## ABSTRACT

**Introduction:** Cerebral ischemic stroke is the third cause of death worldwide and is one of the main causes of long-term disabilities. Histone deacetylase inhibitors have effects on amelioration of brain disorders. The purpose of this study was to investigate the effects of sodium butyrate (SB) as a histone deacetylase inhibitor on short-term working memory and serum level of B-cell lymphoma 2 (Bcl2) protein in a rat cerebral hypoxic ischemia (HI) model.

**Materials and Methods:** The animals were divided into 5 groups; control, HI+Saline, HI+SB 0.1, HI+SB 0.3, and HI+SB 0.6. Ischemia was induced by left carotid artery occlusion and then rats were placed in the hypoxic chamber containing 8% oxygen for 5 minute. SB was injected at doses of 0.1, 0.3 and 0.6 (mg/kg/day) intra-peritoneally for 14 consecutive days in three treatment groups. Short-term working memory in these groups was analyzed by Y-maze test. After performing the test, serum value of Bcl2 protein were measured by ELISA.

**Results:** The percent of behavior alteration was higher in treatment groups than HI+Saline group in a dose dependent manner. In addition, SB administration reduced serum levels of Bcl2 in treatment groups. **Conclusion:** SB may cause amelioration of short-term memory and reduction of Bcl2 level, as an apoptosis marker, in cerebral hypoxic ischemia.

### Key words:

1. Brain Ischemia
2. Memory, Short-Term
3. Rats

\*Corresponding Author: Mohammad Amin Edalatmanesh

E-mail: amin.edalatmanesh@gmail.com

## اثر حفاظت کننده عصبی سدیم بوتیرات بر حافظه کوتاه مدت و بیان سرمی 2 B-cell lymphoma در مدل ایسکمی هایپوکسیک مغزی موش صحرایی

سمیرا صحرائیان<sup>۱،۲</sup>، محمد امین عدالت منش<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup>گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران

<sup>۲</sup>گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

### اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱۷ مهر ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۲۸ مرداد ۱۳۹۶

### چکیده

**مقدمه:** سکنته مغزی ایسکمیک سومین علت مرگ و میر در سراسر جهان و یکی از علل اصلی معلولیت‌های درازمدت می‌باشد. مهارکننده‌های هیستون داستیلازی در بهبود اختلالات مغزی تأثیر دارند. هدف از این مطالعه بررسی اثر سدیم بوتیرات به‌عنوان یک مهارکننده هیستون داستیلازی بر حافظه کوتاه مدت کاری و بیان سرمی پروتئین Bcl2 در مدل ایسکمی هایپوکسیک مغزی موش صحرایی بود. **مواد و روش‌ها:** حیوانات به ۵ گروه: کنترل، HI+Saline، HI+SB ۰/۱، HI+SB ۰/۳ و HI+SB ۰/۶ تقسیم شدند. ایسکمی توسط انسداد شریان کاروتید چپ القاء شد و سپس موش‌های صحرایی در محفظه هایپوکسی حاوی ۸ درصد اکسیژن به مدت ۵ دقیقه قرار گرفتند. سدیم بوتیرات در دوزهای ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان در هر روز به صورت داخل صفاقی به مدت ۱۴ روز متوالی در سه گروه درمان تزریق شد. حافظه کوتاه مدت کاری در ۳ گروه توسط آزمون ماز Y تجزیه و تحلیل شد. پس از انجام آزمون، سطح سرمی پروتئین Bcl2 توسط الایزا اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** روش وابسته به دوز، درصد تناوب حرکتی در گروه‌های درمان را نسبت به گروه HI+Saline افزایش داد. به علاوه، به کارگیری سدیم بوتیرات، سطوح سرمی Bcl2 در گروه‌های درمان را کاهش داد. **نتیجه‌گیری:** سدیم بوتیرات سبب بهبود حافظه کوتاه مدت و کاهش سطح Bcl2 به‌عنوان یک نشانگر آپوپتوز در ایسکمی هایپوکسیک مغزی می‌گردد.

### کلید واژه‌ها:

۱. ایسکمی مغزی
۲. حافظه کوتاه مدت
۳. موش‌های صحرایی

\* نویسنده مسئول: محمد امین عدالت منش

آدرس الکترونیکی: amin.edalatmanesh@gmail.com

## مقدمه

سیتوکروم P<sub>450</sub> را رمزگذاری و پشتیبانی کند (۹، ۸). هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر تجویز سدیم بوتیرات بر حافظه کوتاه مدت کاری و بیان پروتئین پیش آپوپتوزی Bcl2 در مدل ایسکمی هایپوکسیک یکطرفه مغزی می باشد.

## مواد و روش ها

در این مطالعه از ۵۰ سر موش صحرایی ماده، نژاد اسپراگ داوولی، با محدوده وزنی ۲۵±۱۸۰ گرم و سن ۸ هفته استفاده شد. حیوانات در طول مدت آزمایش در شرایط استاندارد زندگی و چرخه روشنایی و تاریکی (۱۲ ساعته) نگهداری شدند. آب و غذا آزادانه در دسترس حیوانات قرار داده شد. تمام مراحل کار طبق اصول اخلاقی، قوانین بین المللی و ضوابط کمیته اخلاقی حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی شیراز انجام شده است (کد کمیته اخلاق: ۹۵۰۲۱۸/۳۲۶). حیوانات به گروه های زیر تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل: حیوانات این گروه تحت هیچ گونه تیماری قرار نگرفتند و از آنها به منظور بررسی و مقایسه با سایر گروه ها استفاده شد. ۲- گروه HI+Saline (هایپوکسی ایسکمیک + نرمال سالین): این حیوانات تحت عمل جراحی ایسکمی هایپوکسیک یکطرفه مغزی قرار گرفتند و سپس نرمال سالین را به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. ۳- گروه HI+SB<sub>0/1</sub> (هایپوکسی ایسکمیک + سدیم بوتیرات ۰/۱): موش های صحرایی این گروه پس از قرار گرفتن تحت عمل جراحی برای القاء مدل، سدیم بوتیرات (Sigma) را با دوز ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در هر روز، ۲۴ ساعت پس از القاء مدل و به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. ۴- گروه HI+SB<sub>0/3</sub> (هایپوکسی ایسکمیک + سدیم بوتیرات ۰/۳): این حیوانات پس از قرار گرفتن تحت عمل جراحی القاء مدل، سدیم بوتیرات با دوز ۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم در هر روز، ۲۴ ساعت پس از القاء مدل و به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. گروه HI+SB<sub>0/6</sub> (هایپوکسی ایسکمیک + سدیم بوتیرات ۰/۶): حیوانات این گروه پس از جراحی القاء مدل، سدیم بوتیرات را با دوز ۰/۶ میلی گرم بر کیلوگرم در هر روز، ۲۴ ساعت پس از القاء مدل و به مدت ۱۴ روز دریافت کردند.

## القاء مدل ایسکمی هایپوکسیک یکطرفه

به منظور القاء ایسکمی شریان کاروتید چپ بسته شد. برای این کار ابتدا حیوانات با تزریق درون صفاقی مخلوطی از دو داروی کتامین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. در حین جراحی باید توجه کرد که عصب واگ دچار آسیب نشود. شریان کاروتید چپ با ابریشم جراحی ۴-۰ به طور دائم مسدود شد. سپس حیوانات در محفظه القاء هایپوکسی، حاوی ۸ درصد اکسیژن به مدت ۵

سکته مغزی سومین عامل مرگ و میر و عدم توانایی در کشورهای توسعه یافته است. حدود ۸۰ درصد علت سکته های مغزی، ایسکمی می باشد که در اثر ترومبوز، آمبولی و کاهش خون رسانی سیستمیک به وجود می آید، ایسکمی گلوبال در اثر کاهش شدید یا قطع کامل جریان خون به کل مغز به وجود می آید (۱). کاهش یا توقف جریان خون ناحیه ایسکمی، سبب دپلاریزاسیون غیر قابل کنترل نوروئی شده و باعث آزادسازی اسیدهای آمینه تحریکی مانند گلوتامات، افزایش سایتوکین ها و عوامل التهابی، تولید رادیکال های آزاد، ایجاد اسیدوز و افزایش کلسیم داخل سلولی در نواحی ایسکمی شده می شود (۲). افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن در حین ایسکمی مغز و به ویژه در زمان خون رسانی مجدد، نقش مهمی در آسیب های ناشی از ایسکمی مغزی دارد. از طرفی ترکیب این رادیکال ها با رادیکال های نیتریک اکساید، باعث ایجاد ترکیب بسیار خطرناکی در ناحیه ایسکمی به نام پراکسی نیتريت می شود که نقش مهمی در آسیب به بافت عصبی، از جمله تشکیل نکرور بافتی و تحریک مرگ برنامه ریزی شده سلولی بر عهده دارد (۳). انتقال پروتئین های پیش آپوپتوزی به وسیله خانواده پروتئین های Bcl-2 کنترل می گردد. بنابراین، عنصر کلیدی آپوپتوز که در مغز بیان و تنظیم می گردد، ژن های Bax<sup>۱</sup> و Bcl-2 هستند و در ایسکمی مغزی افزایش می یابند (۴). در مطالعات بیان شده که برخی از نواحی و نورون های مغزی مانند سلول های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ و اجسام مخطط به ایسکمی حساس ترند. در این نواحی آسیب اختصاصی به سلول های گلیال نیز مشاهده می گردد که منجر به تشدید آسیب می گردد. همچنین، مرگ تأخیری سلول عصبی بعد از ایسکمی در نواحی حساس دستگاه عصبی مرکزی مانند ناحیه CA1 هیپوکامپ ثابت شده است (۵، ۶).

از دیگر مشکلات بیماران سکته مغزی می توان به اختلالات شناختی مانند اختلال در حافظه اشاره کرد که در ۴۳ تا ۷۸ درصد از بیماران سکته مغزی اتفاق می افتد. شناخت، یک مفهوم کلی است که تمامی اشکال آگاهی را در بر می گیرد و شامل ادراک، تفکر، تصور، استدلال، قضاوت و غیره می شود. بعد از سکته، افراد با توجه کمتری مواجه می شوند و ممکن است حافظه آنها دچار اختلال شود (۷). سدیم بوتیرات یک مهارگر هیستون داستیلازی<sup>۳</sup> می باشد که با فعالسازی مسیر MAPK<sup>۴</sup>، مهار فعالسازی ERK<sup>۵</sup> و افزایش استیلایسون H3 و H4 می شود. همچنین، سدیم بوتیرات باعث کاهش سایتوکین های التهابی می شود و از فعالیت میلوپراکسیدازها<sup>۶</sup> جلوگیری می کند. سدیم بوتیرات با بیان ژن های خاصی می تواند آنزیم

<sup>1</sup> B-cell lymphoma 2

<sup>2</sup> Bcl 2 associated X protein

<sup>3</sup> Histone deacetylase inhibitor

<sup>4</sup> Mitogen activated protein kinase

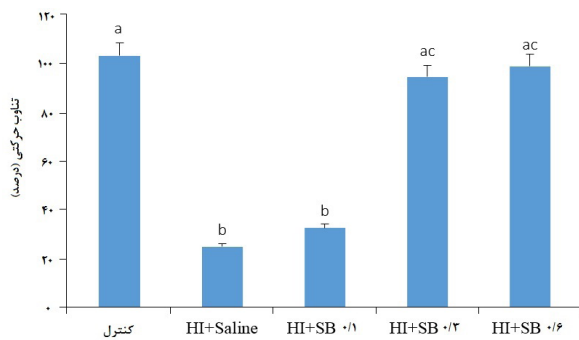
<sup>5</sup> Extracellular signal regulated kinase

<sup>6</sup> Myeloperoxidase

بوتیرات (HI+SB $\cdot$ ۳ و HI+SB $\cdot$ ۶) اختلاف معنی‌دار دیده شد ( $P < 0/0001$ ). از طرف دیگر، بین گروه‌های HI+SB $\cdot$ ۳ و HI+SB $\cdot$ ۶ با گروه HI+SB $\cdot$ ۱ نیز اختلاف معنی‌دار وجود داشت ( $P < 0/0001$ ). نتایج حاضر نشان داد که با افزایش دوز سدیم بوتیرات بهبود حافظه کوتاه‌مدت کاری به طور پیش رونده‌ای افزایش می‌یابد، به گونه‌ای که دوز ۰/۶ سدیم بوتیرات کم‌ترین اختلاف را با گروه کنترل نشان داد (نمودار ۱).

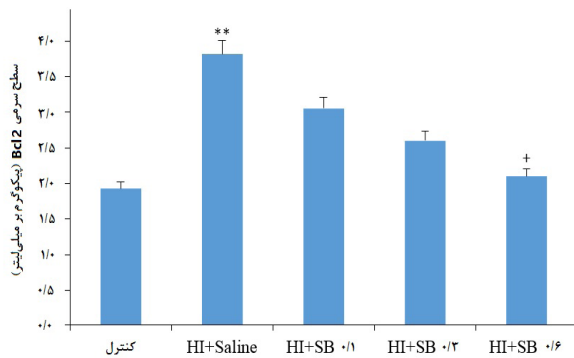
### سنجش سطح سرمی پروتئین Bcl $_2$

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یکطرفه و تست تعقیبی توکی نشان داد که بین حیوانات گروه کنترل (HI+Saline) و گروه HI+Saline (۱/۹۲±۰/۰۲) پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و گروه HI+Saline (۳/۰±۰/۸۲) پیکوگرم بر میلی‌لیتر) اختلاف معنی‌داری در سطح بیان سرمی پروتئین Bcl $_2$  وجود دارد ( $F_{3,36} = 43/873, P < 0/01$ ). سطح سرمی پروتئین Bcl $_2$  در گروه HI+SB $\cdot$ ۰/۶ (۲/۱±۰/۰۶) پیکوگرم بر میلی‌لیتر) با گروه HI+Saline اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/05$ ) است. بین سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.



شماره ۱

نمودار ۱- مقایسه درصد تناوب حرکتی در ۷ گروه‌های مختلف. نمودار نشان می‌دهد بین گروه‌های HI+Saline، HI+SB $\cdot$ ۱ و کنترل اختلاف معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0/0001$ ). همچنین، بین گروه HI+Saline و گروه‌های HI+SB $\cdot$ ۳ و HI+SB $\cdot$ ۶ اختلاف معنی‌داری در سطح  $P < 0/0001$  دیده می‌شود. در بین گروه HI+SB $\cdot$ ۱ با گروه‌های HI+SB $\cdot$ ۳ و HI+SB $\cdot$ ۶ اختلاف معنی‌دار است ( $P < 0/0001$ ). ستون‌های با حرف مشترک اختلاف معنی‌داری با یکدیگر ندارند.



شماره ۲

نمودار ۲- مقایسه سطح سرمی پروتئین Bcl $_2$  در گروه‌های مورد مطالعه. بین گروه HI+Saline با گروه کنترل در سطح  $P < 0/01$  و با گروه HI+SB $\cdot$ ۰/۶ در سطح  $P < 0/05$  اختلاف معنی‌دار مشاهده شد.

دقیقه قرار داده شدند (۱۰). سپس حیوانات به قفس ریکواری منتقل شدند. ۲۴ ساعت پس از القاء مدل و پس از ارزیابی‌های نورولوژیک اولیه تجویز سدیم بوتیرات آغاز شد.

### آزمون ماز Y شکل (ارزیابی حافظه کاری)

ماز Y شکل جهت ارزیابی عملکرد حافظه کاری توسط ثبت رفتارهای تناوبی و خود به خودی طی هر مرحله در حیوان، استفاده می‌شود. هر موش صحرایی که با محیط ماز نا آشنا می‌باشد، در انتهای یک بازو قرار داده می‌شود و اجازه دارد آزادانه در مدت زمان ۵ دقیقه، طی هر مرحله، در ماز حرکت کند. سری بازوهای وارد شده ثبت می‌شود و تناوبی موفق محسوب می‌شود که ورود به سه بازو هیچ هم‌پوشانی در تناوب‌های سه‌تایی مشاهده نشود. درصد تناوب از حاصل جمع ورودهای موفق تقسیم بر ورودی‌های کل بازو منهای ۲ ضرب در صد محاسبه می‌گردد (۱۱).

### سنجش سطح سرمی فاکتور Bcl $_2$

به دنبال بیهوشی خفیف با کمک اتر خونگیری به طور مستقیم از قلب صورت گرفت و پس از تهیه سرم، نمونه‌های سرم جهت آنالیز پروتئین Bcl $_2$  استفاده شدند. سنجش مقدار سرمی Bcl $_2$  به روش الیزا و به کمک کیت الیزا ساخت کمپانی بوستر چین (NO.22341) انجام گردید.

### آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۲ انجام شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر از آزمون آنالیز تحلیل واریانس یک راهه (One Way ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. از نظر آماری مقادیر  $P < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

#### آزمون ارزیابی حافظه کاری

نتایج حاصل از آنالیز واریانس نشان داد که میزان رفتارهای تکراری (انتخاب بازوی تکراری در بین سه بازو) در موش‌های صحرایی به دنبال القاء آسیب ناشی از انسداد شریان کاروتید (HI) به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است ( $F_{3,36} = 68/815$ ). به گونه‌ای که بین گروه HI+Saline (۹۳/۸±۲۵/۳ درصد) و گروه کنترل (۱۰۳/۱۲±۴/۶۵ درصد) اختلاف معنی‌دار وجود دارد ( $P < 0/0001$ ). همچنین، بین حیوانات گروه کنترل با گروه HI+SB $\cdot$ ۰/۱ (۳۳/۴±۰/۲ درصد) نیز در سطح ( $P < 0/0001$ ) اختلاف معنی‌دار دیده شد. بین گروه HI+Saline با گروه‌های دریافت کننده دوز ۰/۳ (۹۴/۸±۸۳/۷ درصد) و ۰/۶ (۹۹/۹±۰/۴۱ درصد) سدیم

## بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه بعد از بستن شریان کاروتید چپ موش‌های صحرایی و قرار دادن آن‌ها در محفظه هیپوکسی که حاوی ۸ درصد اکسیژن می‌باشد ایسکمی القاء شد و آثار آن بر حافظه حیوان بررسی گردید. همچنین اثرات درمانی مهارکننده هستون داستیلازی سدیم بوتیرات به‌منظور بهبود حافظه مورد سنجش قرار گرفت. به‌منظور بررسی اثرات ناشی از ایسکمی بر حافظه کوتاه‌مدت کاری و خاصیت درمانی سدیم بوتیرات از آزمون ماز وای استفاده گردید و همچنین سطح سرمی پروتئین پیش آپوپتوزی Bcl<sub>2</sub> مورد سنجش قرار گرفت.

ارزیابی‌های عملکرد رفتارهای تناوبی طی آزمون ماز Y نشان می‌دهد که ایسکمی مغزی موجب اختلال در حافظه کوتاه‌مدت موش‌های صحرایی می‌شود (۱۲). مهارکننده‌های هستون داستیلازی، یادگیری را در دوران بزرگسالی بهبود می‌بخشد، اما محافظت بلندمدت اعمال نمی‌کند، چندین بررسی از جمله بررسی حاضر، اثرات حفاظت‌کننده عصبی کوتاه‌مدتی را برای مهارکننده‌های هستون داستیلازی پس از کم‌خونی موضعی مغزی یافته‌اند (۱۳). پژوهش‌های قبلی نشان داده‌اند که درمان با مهارکننده هستون داستیلاز بعد از کم‌خونی موضعی یا ایسکمی به‌طور قابل توجهی سطح بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را افزایش می‌دهد (۱۴). بعد از انسداد شریان مغزی، سدیم بوتیرات و تریکوستاتین A از طریق مهار هستون داستیلاز در مناطق ایسکمیک مغز در موش‌های صحرایی سبب ترمیم بافت عصبی می‌شود (۱۶، ۱۵). اثربخشی تریکوستاتین A بر ترمیم نورون‌ها یا یاخته‌های عصبی موش صحرایی سبب رشد بافت عصبی و کاهش مرگ نورونی بعد از ایسکمی می‌باشد (۱۶).

با مسدود کردن شریان کاروتید چپ مرگ عصبی گسترده‌ای در ناحیه هیپوکامپ اتفاق می‌افتد که به‌طور انتخابی نورون‌های ناحیه هیپوکامپ به‌ویژه CA1 از بین می‌روند. همچنین، سطح Bcl<sub>2</sub> و همولوگ آن Bclxl که در آپوپتوز دخیل هستند افزایش می‌یابد (۱۷). مهارکننده‌های هستون داستیلازی نقش کلیدی در هموستاز پروتئین استیل‌ه در هستون‌ها و پروتئین‌های دیگر که در تنظیم فعالیت‌های اساسی سلولی مانند رونویسی درگیرند، بازی می‌کنند (۱۸). طیف گسترده‌ای از اختلالات مغزی با عدم تعادل در سطح پروتئین استیل‌ه و اختلالات رونویسی همراه هستند. درمان با مهارکننده‌های هستون داستیلازی می‌تواند این کمبودها را اصلاح کند و به‌عنوان یک راهبرد جدید امیدوارکننده برای درمان بیماری‌های عصبی باشد (۱۹). با توجه به اینکه مهارکننده‌های هستون داستیلازی دارای خواص حفاظتی، نوروتروفیک، ضدالتهاب و در بهبود عملکرد حافظه و یادگیری مؤثرند،

برای درمان برخی از اختلالات عصبی نیز مؤثر واقع می‌شوند (۲۰). در مطالعات مشخص شده که هستون داستیلازها درمان مناسبی برای بیماری‌های تحلیل برنده عصبی<sup>۷</sup> مرتبط با اختلال یادگیری و حافظه می‌باشد و بازیابی حافظه بلندمدت در بیماران مبتلا به زوال عقل را افزایش می‌دهد (۲۱). در بیماری آلزایمر که یک بیماری تحلیل برنده عصبی است، علائمی مانند اختلالات شناختی، زوال عقل و کاهش حافظه که در نهایت منجر به مرگ می‌شود، مشاهده می‌شود (۲۲). هستون داستیلازهایی مانند سدیم بوتیرات و والپرات سدیم بر درمان موش‌های صحرایی که دچار این بیماری بودند، آزمایش شد و مشخص شد که تزریق مزمن مهارگر هستون داستیلازی باعث بازسازی حافظه می‌گردد (۲۳). در مطالعات قبلی مشخص گردیده است که سدیم بوتیرات به‌عنوان یک مهارکننده هستون داستیلازی می‌تواند در بهبود اختلالات حافظه در پیری مؤثر باشد (۸).

سدیم بوتیرات با فرمول مولکولی Na(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>COO) نمک اسید بوتیریک می‌باشد (۲۴). بوتیریک اسید محصول متابولیسم باکتریایی بی‌هوازی در روده بزرگ و یک اسید چرب با زنجیره کوتاه است. القای مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی، تمایز و تکثیر سلول را به دنبال دارد (۲۴). سدیم بوتیرات اثرات مختلفی بر سلول‌های پستانداران از جمله مهار رشد، القاء تمایز و القاء و یا سرکوب بیان ژن دارد. به‌طور خاص درمان بوتیرات از نتایج هایپراستیلایسون هستون و جلوگیری از فعالیت داستیلاز انجام می‌گیرد. بوتیرات به‌عنوان یک عامل ضروری برای نقش استیل‌ه هستون در ساختار کروماتین و عملکرد آن بوده است (۲۴). بررسی‌ها نشان داده‌اند که سدیم بوتیرات می‌تواند در طیف وسیعی از اختلالات عصبی و روانی از جمله بیماری هانتینگتون، اضطراب (۲۵)، بیماری پارکینسون، اختلالات شناختی ناشی از استرس‌های بارداری (۲۶، ۲۷) و علائم اسکیزوفرنی (۲۸) را بهبود بخشد.

در این مطالعه به بررسی اثر یک مهارکننده هستون داستیلازی (سدیم بوتیرات) در سه دوز مختلف به‌صورت تزریق درون صفاقی جهت بهبود حافظه کوتاه‌مدت کاری به دنبال ایسکمی هیپوکسیک استفاده شد. نتایج نشان داد که این ماده می‌تواند در بهبود حافظه کوتاه‌مدت نقش مؤثری ایفاء نماید. از طرف دیگر، کاهش سطح سرمی پروتئین پیش آپوپتوزی Bcl<sub>2</sub> که نشان‌دهنده کاهش علائم آپوپتوز ناشی از ایسکمی مغزی به دنبال تجویز سدیم بوتیرات دیده شد. نتایج حاصل از این مطالعه به نقش مهارکننده‌های هستون داستیلازی در بهبود آسیب‌های ناشی از ایسکمی مغزی و اثرات آنتی آپوپتوزی آن‌ها اشاره دارد. هرچند، نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد.

<sup>7</sup> Neurodegenerative



## منابع

1. Altug EM, Melek IM. The neuroprotective effect of caffeic acid phenethyl ester on global ischemia-reperfusion injury in rat brains. *Kafkas Uni Vet Fak Derg.* 2014; 20(6): 877-84.
2. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology.* 2008; 55(3): 310-8.
3. Warner DS, Sheng H, Batinić-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol.* 2004; 207(18): 321-31.
4. Gustavsson M, Wilson MA, Mallard C, Rousset C, Johnston MV, Hagberg H. Global gene expression in the developing rat brain after hypoxic preconditioning involvement of apoptotic mechanisms. *Pediatr Res.* 2007; 61(4): 444-502.
5. Elzawahry H, Hernandez-Frau PE, Behrouz R, Clark MW. Reperfusion injury in stroke. *eMedicine.* 2011. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1162437-overview>. Accessed: August 08, 2013.
6. Bendel O, Bueters T, Von EM, Ove OS, Sandin J, Von EG. Reappearance of hippocampal CA1 neurons after ischemia is associated with recovery of learning and memory. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25: 1586-95.
7. Claesson L, Lindén T, Skoog I, Blomstrand C. Cognitive impairment after stroke—Impact on activities of daily living and costs of care for elderly people. *Cerebrovascular Diseases.* 2005; 19(2): 102-9.
8. Fathallah H, Atweh GF. Induction of fetal hemoglobin in the treatment of sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006; 58-62.
9. Forrest MD. The sodium-potassium pump is an information processing element in brain computation. *Front Physiol.* 2014; 23(5) :472.
10. Robert JF, James KK, Junghee L. Histone deacetylase inhibition by sodium butyrate chemotherapy ameliorates the neurodegenerative phenotype in Huntington's disease mice. *J Neurosci.* 2003; 23(28): 9418-27.
11. Kim HJ, Leeds P, Chuang DM. The HDAC inhibitor, sodium butyrate, stimulates neurogenesis in the ischemic brain. *J Neurochem.* 2009; 110(4): 1226-40.
12. Chand DM, Leng Y, Mariova Z, Kim HJ, Chiu CT. Multiple roles of HDAC hippocampal neurodegenerative conditions. *Science Direct.* 2009; 11: 591-601.
13. Yang J, Liu X, Bhalla K, Kim CN, Lbrado AN, Cai J, et al. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome C from mitochondria blocked. *Science Magazine.* 1997; 275(5303): 1129-32.
14. Barichello T, Generoso JS, Simoes LR, Faller CJ, Ceretta RA, Petronilho F, et al. Sodium butyrate prevents memory impairment by re-establishing BDNF expression in experimental pneumococcal meningitis. *Mol Neurobiol.* 2014; 81: 623-34.
15. Kahvand Z, Edalatmanesh MA. The effect of trichostatin a on working memory and serum Bcl-2 levels in hypoxic-ischemia rat model. *Shefaye Khatam.* 2016; 4(4): 35-40.
16. MA XH, Gao Q, Jia Z, Zhang ZW. Neuroprotective capabilities of TSA against cerebral ischemia/reperfusion injury via P13K/Akt signaling pathway in rats. *int. J Neurosci.* 2015; 25(2): 140-6.
17. Song H, Han IY, Kim Y, Kim YH, Chio IW, Seo SK, et al. The NADPH oxidase inhibitor DPI can abolish hypoxia-induced apoptosis of human kidney proximal tubular epithelial cells through Bcl2 up-regulation via ERK activation without ROS reduction. *Life Sci.* 2015; 126: 69-75.
18. Robert JF, James KK, Junghee L. Histone deacetylase inhibition by sodium butyrate chemotherapy ameliorates the neurodegenerative phenotype in Huntington's disease mice. *J Neurosci.* 2003; 23(28): 9418-27.
19. Forrest MD. The sodium-potassium pump is an information processing element in brain computation. *Front Physiol.* 2014; 23(5): 472.
20. Chang GJ, Hsieh LM, Jong YJ. Treatment of spinal muscular atrophy by sodium butyrate. *PNAS.* 2001; 98(17): 9808-13.
21. Tarawneh R, Galvin JE. Potential future neuroprotective therapies for neurodegenerative disorders and stroke. *Clin Geriatr Med.* 2010; 26(1): 125-47.
22. Liu RR, Murphy TH. Reversible cyclosporin A-sensitive mitochondrial depolarization occurs within minutes of stroke onset in mouse somatosensory cortex in vivo a two-photon imaging study. *J Biol Chem.* 2009; 284(52): 36109-17.
23. Witt O, Sand K, Pekrun A. Butyrate-induced erythroid differentiation of human K562 leukemia cells involves inhibition of ERK and activation of p38 MAP

kinase pathways. *Blood*. 2000; 95(7): 2391-6.

24. Kim HJ, Leeds P, Chuang DM. The HDAC inhibitor, sodium butyrate, stimulates neurogenesis in the ischemic brain. *J Neurochem*. 2009; 110(4): 1226-40.

25. Buglio D, Noor MK, Voo KS, Martinez-Valdez H, Liu YJ, Younes A. HDAC11 plays an essential role in regulating OX40 ligand expression in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011; 124(3): 464.

26. Villagra A, Cheng F, Wang HW, Suarez I, Glozak

M, Maurin M, et al. The histone deacetylase HDAC11 regulates the expression of interleukin 10 and immune tolerance. *Nature Immunol*. 2009; 10(2): 92-100.

27. Akrami F, Edalatmanesh MA. Effect of sodium butyrate on working memory and serum level expression of neural growth factor in an animal model of prenatal stress. *Shefaye Khatam*. 2016; 4(3):9-17.

28. Akbarian S. The molecular pathology of schizophrenia—focus on histone and DNA modifications. *Brain Res Bull*. 2010; 83: 103-7.