

## اثر بی‌وزنی شبیه‌سازی شده و چرخه روشنایی-تاریکی کوتاه مدت بر میزان رتینوئیک اسید در سرم و هیپوکامپ موش صحرایی

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۱۵ ویرایش: ۱۳۹۹/۱۰/۲۲ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۳/۰۱

محمدحسین میرزایی دیزگاه<sup>۱</sup>،

محمدرضا میرزایی دیزگاه<sup>۲</sup>، ایرج

میرزایی دیزگاه<sup>۳\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی.

تلفن: ۰۲۱-۴۳۸۲۲۲۰۹

E-mail: emirzai@alumnus.tums.ac.ir

**زمینه و هدف:** رتینوئیک اسید در تنظیم ریتم شبانه روزی نقش دارد و کمبود آن باعث اختلال در عملکرد ساعت بیولوژیکی و در نتیجه اختلال در ریتم شبانه روزی فعالیت حرکتی می‌شود. هدف این مطالعه بررسی اثرات شرایط شبیه‌سازی شده سفینه فضایی بر مقدار سرمی و هیپوکامپی رتینوئیک اسید در موش‌های آزمایشگاهی بود.

**روش بررسی:** از مدل آویزان کردن از دم در موش، برای شبیه‌سازی شرایط بی‌وزنی از خرداد ۱۳۹۸ تا شهریور ۱۳۹۸ در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی ارتش استفاده شد. در یک مطالعه تجربی، ۳۲ موش نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به چهار گروه مساوی تقسیم شدند: گروه کنترل با ۱۲/۱۲ ساعت چرخه شبانه روز، گروه آویزان با ۱۲/۱۲ ساعت چرخه شبانه روز، گروه کنترل با ۴۵/۴۵ دقیقه چرخه شبانه روز، گروه آویزان با ۴۵/۴۵ دقیقه چرخه شبانه روز. در پایان دوره شبیه‌سازی، حیوانات بیهوش شدند و نمونه خون جمع‌آوری شد و کل مغز برداشته شد و هیپوکامپ جدا شد. Elisa برای سنجش اسید رتینوئیک در سرم و هیپوکامپ همگن شده استفاده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون Bonferroni و two way ANOVA (Analysis of variance) به‌عنوان آزمون تعقیبی (Post hoc test) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** چرخه شبانه روزی ۴۵/۴۵ دقیقه در مقایسه با چرخه ۱۲/۱۲ ساعت روشنایی-تاریکی باعث افزایش رتینوئیک اسید در سرم و هیپوکامپ رت‌ها شد ولی بی‌وزنی شبیه‌سازی شده اثری بر مقدار آن در سرم نداشت. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که میزان رتینوئیک اسید در سرم و هیپوکامپ متأثر از تغییر سیکل شبانه روزی است و بی‌وزنی تاثیری بر آن ندارد.

**کلمات کلیدی:** رتینوئیک اسید، سفینه فضایی، بی‌وزنی.

### مقدمه

به فرصتی برای ترک زمین تبدیل شده است.<sup>۳</sup> صرف نظر از هدف ترک زمین، هنگامی که انسان‌ها محیط‌های زمینی را برای مدت زمان طولانی‌تر ترک کند، همیشه احتمال مشکلات جسمی، روحی و روانی وجود دارد.<sup>۴</sup> یکی از مشکلات فضا مربوط به عدم وجود گرانش است. علت آن این است که برای این‌که سفینه فضایی در مدار خود بچرخد و از مدار خارج نشود شتاب زاویه‌ای حرکت آن به دور زمین

بیش از نیم قرن است که بشر پروازهای فضایی را شروع کرده است. در ابتدا، هدف اصلی این تلاش‌ها صرفاً کاوش در فضا بود.<sup>۱</sup> پروازهایی برای بررسی مدار و جست‌وجوی امکاناتی که به انسان امکان می‌دهد خارج از زمین زندگی کند.<sup>۲</sup> اخیراً، گردشگری فضایی

کبد و کلیه بیشتر است.<sup>۷</sup> رتینوئیک اسید در انعطاف‌پذیری عصبی یا پلاستیسیته (Plasticity) نقش دارد. از آن‌جا که هیپوکامپ منطقه‌ای از مغز است که عملکرد آن به پلاستیسیته وابسته است، منطقه اصلی برای عملکرد رتینوئیک اسید است. هیپوکامپ برای یادگیری و شکل‌گیری حافظه ضروری است و بر احساسات نیز تأثیر می‌گذارد. بنابراین رتینوئیک اسید توانایی تأثیرگذاری بر جنبه‌های اساسی رفتار را دارد.

مطالعات نشان داده است که در نور میزان سنتز رتینوئیک اسید در چشم افزایش می‌یابد که به دنبال آن میزان رتینوئیک اسید در گردش خون زیاد می‌شود.<sup>۸</sup> در موش‌هایی که بیش از ۴۸ ساعت در تاریکی ثابت نگه داشته شده بودند، کاهش سطح رتینوئیک اسید در پلاسما قابل ملاحظه بوده است. بنابراین تاریکی مداوم منجر به کاهش سطح گردش خون رتینوئیک اسید می‌شود.<sup>۹</sup> از آن‌جا که تحقیقات در مورد پرواز در فضا گران است، بسیاری از مطالعات در شرایط شبیه‌سازی شده در حیوانات مثل موش صحرایی انجام شده است. بنابراین هدف این مطالعه، بررسی اثر تغییر جاذبه و سیکل شبانه روزی از ۲۴ ساعت به ۹۰ دقیقه بر میزان رتینوئیک اسید در سرم و هیپوکامپ بود.

## روش بررسی

در این مطالعه از موش صحرایی نر بالغ از نژاد Wistar با وزن ۱۸۰-۲۰۰ gr استفاده شد. موش‌ها در چهار گروه هشت‌تایی تحت شرایط مناسب، درجه حرارت ۲۴-۲۰ °C و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲/۱۲ نگهداری شده و آب و غذا به مقدار کافی در دستشان قرار می‌گرفت. برای شبیه‌سازی شرایط بی‌وزنی از مدل Tail Suspension Model (Hindlimb Unloading) استفاده شد.<sup>۱۱</sup>

این مدل در حیوانات به‌طور گسترده به‌منظور بررسی پاسخ سیستم‌های فیزیولوژیکی به جنبه‌های خاصی از پرواز به فضا استفاده می‌شود. پس از دوره عادت‌دهی، دم موش‌ها را نوارپیچی کرده و دم توسط طناب به مدت ۱۴ روز به سقف قفسه متصل بود. گروه مدل به گونه‌ای آویزان می‌شدند که سر آن‌ها رو به پایین قرار می‌گرفت و امتداد بدن با زمین زاویه ۳۵-۴۵ درجه ایجاد می‌کرد. نوار را از بالا به کمک یک قلاب به‌گونه‌ای از سقف قفس محکم می‌کردیم که موش‌ها توانایی جابه‌جا شدن در طول قفس به‌صورت آزادانه را داشته

باید با جاذبه اعمالی بر سفینه از طرف زمین برابر باشد. در این شرایط عملاً اثر جاذبه بر اشیاء و ساکنین سفینه حذف شده و در شرایط بی‌وزنی مطلق قرار می‌گیرند. بی‌وزنی شرایط غیرمعمولی برای بدن انسان است بنابراین ممکن است تغییراتی را در روند حیات انسان و عملکرد ارگانیسم‌های بدن و شرایط فیزیولوژیکی بدن ایجاد کند، به‌طوری‌که وقتی فرد به زمین باز می‌گردد. این تغییرات به‌علت عدم سازگاری آن با شرایط زمین موجب از کار افتادن و یا کاهش کارایی اندام‌های مختلف بدن شود.

بنابراین امروزه دانشمندان زیادی در این بحث تلاش کرده‌اند و سعی داشته‌اند با آزمایشات متفاوت تمامی این آسیب‌ها را در شرایط بی‌وزنی بررسی کنند و در صورت امکان راه‌هایی برای جلوگیری از بروز چنین آسیب‌هایی به‌دست آورند. یکی دیگر از مشکلات بهداشتی فضا مربوط به اشعه کیهانی است. بخش عمده‌ای از تشعشعات کیهانی پیش از ورود به زمین توسط لایه اوزون خنثی می‌شود، ولی فضانوردان در معرض مستقیم تشعشعات کیهانی قرار می‌گیرند و متحمل انواع آسیب‌های بیولوژیکی می‌شوند.<sup>۵</sup> از آن‌جایی‌که اجرای این آزمایشات به‌صورت واقعی و با استفاده از وسایل و تجهیزات فضایی کاری بسیار دشوار و پرهزینه برای شرکت‌های فضایی و دیگر ارگان‌های مربوط است، دانشمندان مجبور به انجام این آزمایشات به‌صورت شبیه‌سازی شده هستند تا علاوه بر هزینه‌های بسیار و طراحی‌های ویژه و خاص و برنامه‌ریزی شده از خطرات ناشی و احتمالی انجام آزمایش نیز بکاهند.

معمولاً سفینه‌هایی که به دور زمین می‌چرخند در فاصله‌ای قرار گرفته‌اند که سرعت حرکت آن‌ها به‌گونه‌ای است که در هر ۹۰ دقیقه یک بار به دور زمین می‌چرخند. بنابراین سفینه در هر بار چرخش ۴۵ دقیقه در معرض نور خورشید و ۴۵ دقیقه بعد در تاریکی قرار می‌گیرد. بنابراین سیکل شبانه روزی از ۲۴ ساعت به ۹۰ دقیقه تغییر می‌کند. تغییر در سیکل روشنایی و تاریکی محیط باعث تغییرات عمیق در بدن از جمله در وزن بدن، مصرف مواد غذایی و بیان ژن‌ها در پستانداران می‌شود.<sup>۶</sup> بنابراین زندگی در فضاپیما برای انسان استرس‌زا است که این استرس می‌تواند اثرات جبران‌ناپذیری را بر روی سیستم ایمنی بدن داشته باشد.

میزان رتینوئیک اسید (Retinoic acid) در مغز از جمله در هیپوکامپ از سایر مناطق دارای سیگنالینگ رتینوئیک اسید بالا مثل

زمین تأثیری بر میزان ریتینوئیک اسید سرمی نداشت ( $P=0/703$ )،  $F=0/149$  (جدول ۱).

میزان ریتینوئیک اسید هیپوکامپ در رت‌های نر، تحت تأثیر تغییر سیکل شبانه روزی از ۲۴ ساعت به ۹۰ دقیقه قرار گرفت ( $P=0/029$ )،  $F=5/793$ . تست تکمیلی بنفرونی نشان داد که میزان ریتینوئیک اسید هیپوکامپ در رت‌های قرار گرفته در معرض چرخه تاریکی-روشنایی ۴۵/۴۵ دقیقه به‌طور معنی‌دار بیش از رت‌های در معرض چرخه تاریکی روشنایی ۱۲/۱۲ ساخته بود. شرایط شبیه‌سازی شده بی‌وزنی در مقایسه با شرایط جاذبه زمین تأثیری بر میزان ریتینوئیک اسید هیپوکامپ نداشت ( $P=0/952$ )،  $F=0/004$  (جدول ۱).

## بحث

ریتینوئیک اسید برای متابولیسم، بقا و تمایز در کلیه مهره‌داران ضروری است که به‌دلیل نقش آن به‌عنوان یک تعدیل‌کننده قوی در بیان بسیاری از ژن‌ها، مورد توجه قرار گرفته است.

تخمین زده می‌شود که ریتینوئیک اسید می‌تواند رونویسی در حدود ۱۵٪ از کل ژن‌های رمز کننده پروتئین‌ها و ۲۳٪ اسیدهای ریبونوکلیئیک غیر رمزگذار (RNA ها) را دو برابر یا بیشتر تغییر دهد.<sup>۱۲</sup> ریتینوئیک اسید در تنظیم اسکلت سلول، القاء رشد عصبی و بیان پروتئین‌های لازم برای عملکرد نورون‌های بالغ، مثل نوروترانسمیترها و گیرنده‌های آن‌ها و آنزیم‌های متابولیک، و همچنین کانال‌های یونی نقش دارد.<sup>۱۳ و ۱۴</sup>

ریتینوئیک اسید گیرنده‌های بسیاری از فاکتورهای رشد از جمله گیرنده  $TNF-\beta$ ، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) و گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت آلفا ( $PDGF-\alpha$ ) را القا می‌کند.<sup>۷</sup> عمل آن توسط گیرنده‌های هسته‌ای انجام می‌شود که تنظیم‌کننده رونویسی DNA هستند.<sup>۱۵</sup> اشکال در سیگنالینگ ریتینوئیک اسید در چندین بیماری عصبی از جمله بیماری‌های مربوط به نورون‌های حرکتی، آلزایمر، اسکیزوفرنی هانتینگتون، پارکینسون و افسردگی نقش دارد.<sup>۱۶ و ۱۷</sup>

ریتینوئیک اسید در تنظیم ریتم شبانه روزی نقش دارد و کمبود ویتامین A باعث اختلال در عملکرد ژن مربوط به ساعت بیولوژیکی و در نتیجه اختلال در ریتم روزانه فعالیت حرکتی می‌شود.<sup>۱۷</sup> در پستانداران به‌دنبال قرار گرفتن در معرض نور یک

باشند. دم حیوانات گروه کنترل مانند گروه‌های پیشین نوار پیچی می‌شد با این تفاوت که در گروه کنترل همه‌ی چهار اندام حرکتی به‌روی زمین قرار می‌گرفت. دو گروه از حیوانات هم در شرایط شبانه روزی ۴۵ دقیقه شب ۴۵ دقیقه روز قرار گرفتند تا بدین‌وسيله شرایط موجود در فضا مدل‌سازی گردد. در این مطالعه چهار گروه به شرح ذیل انتخاب شدند: گروه Tail Suspension که در شرایط شبانه روزی ۱۲ ساعت شب ۱۲ ساعت روز قرار می‌گرفتند. گروه کنترل (که هر چهار اندام حرکتی به روی زمین قرار می‌گرفت و در شرایط شبانه روزی ۱۲ ساعت شب ۱۲ ساعت روز قرار می‌گرفتند). گروه Tail Suspension که در شرایط شبانه روزی ۴۵ دقیقه شب ۴۵ دقیقه روز قرار می‌گرفتند. گروه کنترل که در شرایط شبانه روزی ۴۵ دقیقه شب ۴۵ دقیقه روز قرار می‌گرفتند.

پس از مدت زمان تعیین شده موش‌های نر از شرایط بی‌وزنی خارج شدند و خون‌گیری از ناحیه قلب به میزان دو میلی‌لیتر انجام شد. مغز موش‌ها نیز خارج گردید، هیپوکامپ دو نیم‌کره جدا شد، هموژنیزه گردید و پس از سانتریفیوژ، مایع رویی و سرم تا زمان اندازه‌گیری میزان ریتینوئیک اسید به‌روش الایزا در دمای  $80^{\circ}\text{C}$  نگهداری شد.

داده‌ها با SPSS software, version 22 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) مورد آنالیز قرار گرفتند. در این تحقیق، برای بررسی وجود تفاوت معنادار بین گروه‌ها از آزمون Two-way ANOVA و تست تکمیلی (Bonferroni) استفاده شد. داده‌ها به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار، میانگین برای هر گروه در نظر گرفته شدند. در تمامی مراحل  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

ANOVA دوطرفه نشان داد که میزان ریتینوئیک اسید سرمی در رت‌های نر، تحت تأثیر تغییر سیکل شبانه روزی از ۲۴ ساعت به ۹۰ دقیقه قرار می‌گیرد ( $P=0/037$ )،  $F=4/901$ . تست تکمیلی بنفرونی نشان داد که میزان ریتینوئیک اسید سرمی در رت‌های قرار گرفته در معرض چرخه تاریکی روشنایی ۴۵/۴۵ دقیقه به‌طور معنادار بیش از رت‌های در معرض چرخه تاریکی روشنایی ۱۲/۱۲ ساخته بود. شرایط شبیه‌سازی شده بی‌وزنی در مقایسه با شرایط جاذبه

جدول ۱: میزان رتینوئیک اسید سرمی و هیپوکامپ در رت‌های در معرض بی‌وزنی شبیه‌سازی شده (Unloading) و چرخه تاریکی-روشنایی ۴۵/۴۵ دقیقه

| بی‌وزنی            | ۴۵ دقیقه تاریکی-روشنایی | ۱۲ دقیقه تاریکی-روشنایی |                         |   |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| F=۰/۱۴۹<br>P=۰/۷۰۳ | ۱/۴۲±۰/۱۸               | ۰/۹۱±۰/۱۵               | کنترل                   | سرم (نانو گرم در میلی لیتر)                           |
|                    |                         | ۱/۰۲±۰/۱۵               | بی‌وزنی شبیه‌سازی شده   |   |
|                    |                         | F=۴/۹۰۱, P=۰/۳۷*        | تغییرات سیکل شبانه روزی |   |
| F=۰/۰۰۴<br>P=۰/۹۵۲ | ۲/۵۲±۰/۰۵               | ۲/۵۱±۰/۰۶               | کنترل                   | هیپوکامپ (نانو گرم بر ۱۰۰ میلی گرم بافت در میلی لیتر) |
|                    | ۲/۶۶±۰/۰۵               | ۲/۳۷±۰/۰۵               | بی‌وزنی شبیه‌سازی شده   |   |
|                    |                         | F=۵/۷۹۳, P=۰/۲۹*        | تغییرات سیکل شبانه روزی |   |

\* داده‌ها با آنالیز آماری آنوای دو طرفه تست تکمیلی بنفرونی آنالیز شد و به صورت Mean±Sem گزارش شده است. P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته می‌شود.

نور با اثر بر شبکه‌ای باعث تغییر رتینوئیک اسید گردش خون می‌شود. در موش‌هایی که بیش از ۴۸ ساعت در تاریکی ثابت نگه داشته شده‌اند، کاهش سطح رتینوئیک اسید در پلاسما قابل تشخیص است. تاریکی مداوم منجر به کاهش سطح گردش خون رتینوئیک اسید می‌شود که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد.<sup>۶</sup>

در مطالعه ما سطح رتینوئیک اسید هم در سرم و هم در هیپوکامپ در رت‌هایی که در معرض چرخه شبانه روزی ۴۵/۴۵ دقیقه قرار داشتند افزایش نشان داد. بالا بودن سطح رتینوئیک اسید در سرم و هیپوکامپ گروهی که در معرض روشنایی-تاریکی ۱۲/۱۲ ساعت قرار داشتند می‌تواند به این دلیل باشد که در تمام رت‌ها، نمونه‌گیری در صبح صورت گرفت و این گروه پیش از نمونه‌گیری ۱۲ ساعت تاریکی را تجربه کردند در حالی که حیوانات گروه ۴۵/۴۵ دقیقه روشنایی-تاریکی در این مدت بیشتر در روشنایی بوده‌اند. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که میزان رتینوئیک اسید در سرم و هیپوکامپ متأثر از تغییر سیکل شبانه روزی است و بی‌وزنی تأثیری بر آن ندارد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "اثر بی‌وزنی شبیه‌سازی شده و چرخه روشنایی-تاریکی کوتاه مدت بر میزان رتینوئیک اسید در موش صحرائی" مصوب کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارتش به شماره ۵۹۴۲۹۵ می‌باشد که با حمایت مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی اجرا شده است.

سری سیگنال بصری از طریق عصب بینایی ارسال می‌شود که در تنظیم سیکل شبانه‌روزی دخالت می‌کند. در طی این فرایند، اکسیداسیون غیرقابل برگشت رتینول به رتینوئیک اسید توسط آلدهید دهیدروژناز (Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A1) نشان داده شده است که قرار گرفتن بافت شبکه‌ای در معرض نور باعث افزایش سنتز رتینوئیک اسید می‌شود.<sup>۸</sup>

در شرایط بی‌وزنی خون به سمت مغز سوق پیدا می‌کند که باعث افزایش فشار خون در اندام‌های فوقانی می‌شود و همچنین در شرایط بی‌وزنی میزان فاکتورهای التهابی افزایش می‌یابد. بنابراین فضاوردان در معرض انواع استرس‌ها قرار می‌گیرند. نشان داده شده است که رتینوئیک اسید به‌طور چشمگیری باعث کاهش التهاب راه هوایی از طریق مهار تمایز و یا عملکرد Th2 و Th17 می‌شود. بنابراین، اثرات درمانی بالقوه‌ای در بهبود التهاب مجاری هوایی در بیماران آسم دارد.<sup>۱۹</sup>

همچنین رتینوئیک اسید باعث کاهش استرس اکسیداتیو و مهار فعال شدن پلاکت‌ها و کاهش التهاب می‌شود.<sup>۲۰، ۲۱</sup> رتینوئیک اسید با کاهش بیان سیتوکین‌های التهابی مثل TGF- $\beta$ 1 و افزایش بیان عوامل ضد التهابی از جمله IL-10 باعث کاهش التهاب اپیدیم موش می‌شود.<sup>۲۲</sup> ویتامین A و متابولیت فعال آن یعنی رتینوئیک اسید دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی می‌باشد.<sup>۲۳</sup> مشاهدات پیشین افزایش در سنتز رتینوئیک اسید به واسطه نور را نشان داده است، پدیده‌ای که محدود به چشم است.<sup>۸</sup>

## References

- Ehrenfreund P, McKay C, Rummel JD, Foing BH, Neal CR, Masson-Zwaan T, et al. Toward a global space exploration program: A stepping stone approach. *Adv Space Res* 2012;49(1):2-48.
- Dayanandan P. Gravitational biology and space life sciences: current status and implications for the Indian space programme. *J Biosci* 2011;36(5):911-9.
- Chang Y-W, Chern J-S. From spirit of St. Louis to SpaceShipTwo: A study on the challenge of future space tourism development. *J Aeronautics Astronautics Aviation Series A* 2013;45(2):135-54.
- Pietsch J, Bauer J, Egli M, Infanger M, Wise P, Ulbrich C, et al. The effects of weightlessness on the human organism and mammalian cells. *Curr Mol Med* 2011;11(5):350-64.
- Durante M, Cucinotta FA. Heavy ion carcinogenesis and human space exploration. *Nat Rev Cancer* 2008;8(6):465-72.
- Pang W, Li C, Zhao Y, Wang S, Dong W, Jiang P, et al. The environmental light influences the circulatory levels of retinoic acid and associates with hepatic lipid metabolism. *Endocrinology* 2008;149(12):6336-42.
- McCaffery P, Zhang J, Crandall JE. Retinoic acid signaling and function in the adult hippocampus. *J Neurobiol* 2006;66(7):780-91.
- Weiler R, Schultz K, Pottek M, Tieding S, Janssen-Bienhold U. Retinoic acid has light-adaptive effects on horizontal cells in the retina. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95(12):7139-44.
- Morey-Holton ER, Globus RK. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects. *J Appl Physiol* 2002;92(4):1367-77.
- Salehi MS, Mirzaii-Dizgah I, Vasaghi-Gharamaleki B, Zamiri MJ. Effect of hindlimb unloading on stereological parameters of the motor cortex and hippocampus in male rats. *NeuroReport* 2016;27(16):1202-5.
- Mirzaii Dizgah I, Bagheri Chimeh P, Tavakoli Far B. Hindlimb Unloading Effects on  $\beta$ -Endorphin Receptor in Rats. *Arch Neurosci* 2018;5(3).
- Luo T, Wagner E, Dräger UC. Integrating retinoic acid signaling with brain function. *Dev Psychol* 2009;45(1):139-50.
- Lane MA, Bailey SJ. Role of retinoid signalling in the adult brain. *Prog Neurobiol* 2005;75(4):275-93.
- An J, Yuan Q, Wang C, Liu L, Tang K, Tian Hy, et al. Differential display of proteins involved in the neural differentiation of mouse embryonic carcinoma P19 cells by comparative proteomic analysis. *Proteomics* 2005;5(6):1656-68.
- Kastner P, Mark M, Chambon P. Nonsteroid nuclear receptors: what are genetic studies telling us about their role in real life? *Cell* 1995;83(6):859-69.
- Mey J. New therapeutic target for CNS injury? The role of retinoic acid signaling after nerve lesions. *J Neurobiol* 2006;66(7):757-79.
- Ashton A, Stoney PN, Ransom J, McCaffery P. Rhythmic diurnal synthesis and signaling of retinoic acid in the rat pineal gland and its action to rapidly downregulate ERK phosphorylation. *Mol Neurobiol* 2018;55(11):8219-35.
- Duester G. Families of retinoid dehydrogenases regulating vitamin A function: production of visual pigment and retinoic acid. *Eur J Biochem* 2000;267(14):4315-24.
- Wu J, Zhang Y, Liu Q, Zhong W, Xia Z. All-trans retinoic acid attenuates airway inflammation by inhibiting Th2 and Th17 response in experimental allergic asthma. *BMC Immunol* 2013;14(1):1-10.
- Molina-Jijón E, Rodríguez-Muñoz R, Namorado Mdel C, Bautista-García P, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, et al. All-trans retinoic acid prevents oxidative stress-induced loss of renal tight junction proteins in type-1 diabetic model. *J Nutr Biochem* 2015;26(5):441-54.
- Zhou B, Pan Y, Hu Z, Wang X, Han J, Zhou Q, et al. All-trans-retinoic acid ameliorated high fat diet-induced atherosclerosis in rabbits by inhibiting platelet activation and inflammation. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:259693.
- Cao W, Chen W, Liang X, Zhou J, Wei C, Cui S, Liu J. All-trans-retinoic acid ameliorates the inflammation by inducing transforming growth factor beta 1 and interleukin 10 in mouse epididymitis. *Am J Reprod Immunol* 2014;71(4):312-21.
- Palace VP, Khaper N, Qin Q, Singal PK. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radic Biol Med* 1999;26(5-6):746-61.

## The effect of simulated weightlessness and short-term light-dark cycle on retinoic acid levels in serum and hippocampus of rats

Mohammad Hossein Mirzaii  
Dizgah D.D.S.<sup>1</sup>  
Mohammad Reza Mirzaii  
Dizgah M.D.<sup>2</sup>  
Iraj Mirzaii Dizgah Ph.D.<sup>3\*</sup>

1- Student Research Committee, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
2- Student Research Committee, School of Dentistry, Aja University of Medical Sciences; Tehran, Iran.  
3- Department of Physiology, School of Medicine, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Department of Physiology, School of Medicine, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-43822209  
E-mail: emirzaii@alumnus.tums.ac.ir

### Abstract

Received: 04 Jan. 2021 Revised: 11 Jan. 2021 Accepted: 15 May. 2021 Available online: 21 May. 2021

**Background:** spacecrafts rotate around the Earth every 90 minutes, so the 24-hour cycle turns to 90 minutes. Retinoic acid, an active metabolite of vitamin A, plays a role in regulating the circadian rhythm and its deficiency can impair the biological clock function and consequently impair the circadian rhythm of locomotor activity. The goal of the study was to assay the effects of simulated spaceship conditions on serum and hippocampal retinoic acid levels in rats.

**Methods:** The tail-hanging, hindleg-weightlessness rat model was applied to mimic the microgravity conditions from June to September 2017 in the zoo of the Aja University of Medical Sciences. Thirty-two male Wistar rats weighing 200-250 gr/in an experimental study were randomly assigned into 4 groups (n=8): 1) control animals with 12/12 h day-night rotation, 2) animals with 12/12 h day-night rotation under 14 days unloading, 3) control animals with 45/45 min day-night cycle, and 4) animals with 45/45 min day-night cycle under 14 days unloading. At the termination of the simulation step, rats were anesthetized, and blood samples were collected and the entire brain was removed and each brain was segmented into Hippocampus. ELISA assays were used to detect retinoic acid in the serum and homogenized hippocampus. Data were statistically assayed using two-way ANOVA and Bonferroni as a post hoc test. P<0.05 was considered significant.

**Results:** The circadian cycle of 45/45 min compared to the 12/12 h dark cycle increased the levels of retinoic acid in serum (F=4.901, P=0.037) and hippocampus (F=5.793, P=0.029) in rats. But simulated weightlessness had no effect on retinoic acid content in serum (F=0.149, P=0.703) and hippocampus (F=0.004, P=0.952).

**Conclusion:** It seems that retinoic acid content in serum and hippocampus is affected by circadian cycle change, and weightlessness has not affect.

**Keywords:** retinoic acid, spacecraft, weightlessness.