BRIEF REPORT

Investigating the Neurotoxicity of Bisphenol A on Spatial Learning and Memory in Male Rats

Elham Asgari Hasanluyi[1],
Seyed Mahdi Banan Khojasteh[2],
Masoumeh Fazeli[1],
Homeyra Hatami[2]

[1] MSc Student in Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran
[2] Associate Professor, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

(Received December 26, 2015 ; Accepted June 13, 2016)

Abstract believes

Background and purpose: Bisphenol A is a synthetic xenoestrogen that is used in large amount to produce polymers (polycarbonates, epoxy resins). It easily cross the blood-brain barrier and is reported to influence the central nervous system especially neurogenesis and synaptic transmission. In this research the effects of chronic administration of bisphenol A on spatial learning and memory in adult male rats was studied.

Materials and methods: Forty male Wistar rats were randomly divided into four groups (n= 10); a control and three BPA (10 and 50 and 100 µg/kg) groups. Bisphenol A was administered intraperitoneally for 15 days. The morris water maze was used to study the spatial learning and memory for 5 consecutive days. Data analysis was performed using one-way ANOVA.

Results: Compared with the control group, treatment with BPA in 10 and 50 µg/kg doses reduced spatial memory ($P<0.05$). Reduction of spatial memory in the group treated with 100 µg/kg BPA was very severe compared with the control group ($P<0.01$).

Conclusion: Results showed that bisphenol A increased the distance and latency time in finding the hidden platform. It seems that bisphenol A has negative effects on spatial memory by affecting synaptic transmission in central nervous system.

Keywords: Bisphenol A, spatial memory, rat

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(140): 192-196 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-06]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۴۰ شهریور سال ۱۳۹۵ (۱۹۷-۱۹۲)

تاثیرات سمیت عصبی بیسفنول A بر روی یادگیری و حافظه فضایی در رت های نر

الهام عسگری حسنلویی[۱]
سید مهدی بانان خجسته[۲]
معصومه فاضلی[۱]
حمیرا حاتمی[۲]

چکیده

سابقه و هدف: بیسفنول A (BPA) یک استروژن خارجی سنتز شده است که به مقدار زیادی در تولیدات پلی مری پلی کربنات‌ها و رزین‌های اپوکسی وجود دارد. BPA به راحتی از سد خونی- مغزی عبور می کند. گزارش شده است که بیسفنول A بر روی سیستم عصبی مرکزی مخصوصاً نوروژنز و انتقالات سیناپسی اثر می گذارد. بنابراین هدف مطالعه حاضر، بررسی تاثیر تزریق مزمن BPA بر روی یادگیری و حافظه فضایی است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار به طور تصادفی به ۴ گروه (n=۱۰) به این طریق تقسیم شدند: گروه کنترل و گروه‌های دریافت کننده بیسفنول A (با دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم). BPA به مدت ۱۵ روز به صورت داخل صفاقی تزریق شد. تست ماز آبی موریس از روز دهم تزریق به‌طور متوالی به مدت ۵ روز برای مطالعه یادگیری و حافظه فضایی رت‌ها انجام شد. در نهایت داده‌ها با روش نرم‌افزاری On Way Anova آنالیز شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تجویز BPA در دوزهای ۱۰ و ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم حافظه فضایی را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد ($p < ۰/۰۵$). کاهش حافظه فضایی در دوز ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل بسیار زیاد بود ($p < ۰/۰۱$).

استنتاج: مطالعه حاضر نشان می‌دهد که BPA مسافت و زمان تاخیر در پیدا کردن سکوی پنهان را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد BPA با تاثیر بر انتقالات سیناپسی در سیستم عصبی مرکزی بر روی حافظه فضایی تاثیر منفی دارد.

واژه های کلیدی: بیسفنول A، حافظه فضایی، رت

مقدمه

مواد شیمیایی مختل‌کننده اندوکرین، ترکیبات زیست محیطی هستند که به عنوان مقلد هورمون عمل کرده و فعالیت نرمال اندوکرین را مختل می کنند(۳-۱). یکی از این مواد مختل‌کننده اندوکرین بیسفنول A (BPA) است. بیسفنول A به طور گسترده به عنوان ماده اولیه در تولید پلاستیک‌های پلی کربنات رزین‌های اپوکسی کاربرد دارد(۶-۴). تجویز BPA به مدت ۱۲ هفته، کاهشی را در تراکم سیناپس‌های موجود در ناحیه CA1 هیپوکمپ رت‌های نر، نه در رت‌های ماده ایجاد می کند و این پیشنهاد می کند که BPA یک مهارکننده سنتز سیناپس

مولف مسئول: الهام عسگری حسنلویی- تبریز: بلوار ۲۹ بهمن، دانشگاه تبریز، دانشکده علوم طبیعی، گروه زیست شناسی جانوری E-mail: E.asgari87@gmail.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
۲. دانشیار، گروه زیست شناسی علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۱۰/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۱۰/۹ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۳/۲۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-06]

وابسته به جنس است. در رت‌های نر BPA باعث گسترده شدن شکاف سیناپسی، کاهش طول جایگاه فعال و ضخامت PSD در سیناپس‌ها می‌شود(۷). مطالعات بسیاری پیشنهاد می‌کند که BPA از ایجاد سیناپس‌های وابسته به هورمون‌های گنادی استروئیدی در هیپوکمپ و قشر پره فرونتال در رت‌های نر و ماده و پریمات‌ها به غیر از انسان ممانعت می‌کند(۹،۸). BPA پتانسیل‌های طولانی‌مدت را در هیپوکمپ تغییر می‌دهد و حتی تغییرات نانومولاری دوزها، می‌تواند اثرات قابل‌توجهی در فرآیندهای حافظه القا کند(۱۰). در مطالعه حاضر تاثیر تزریق بیسفنول A بر فرآیندهای حافظه و یادگیری بررسی شد.

مواد و روش ها

حیوانات: در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۵۰ ± ۲۵۵ گرم استفاده شد که به طور تصادفی در ۴ گروه ده تایی قرار داده شدند.

مواد شیمیایی و گروه های آزمایشی

بیسفنول A از شرکت مرک آلمان تهیه گردید که به صورت پودر جامد و سفیدرنگ است. از اتانول ۹۶ درصد و آب به عنوان حلال استفاده شد. بیسفنول A به مدت ۱۵ روز به ازای هر گرم وزن رت ها به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

گروه اول: روی گروه کنترل هیچ تیماری صورت نگرفت.

گروه دوم: BPA با دوز ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم به ازای وزن هر رت.

گروه سوم: BPA با دوز ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم به ازای وزن هر رت.

گروه‌چهارم: BPA با دوز۱۰۰میکروگرم برکیلوگرم به ازای وزن هر رت.

روش مطالعه یادگیری وحافظه فضایی در ماز آبی موریس:

هر موش به مدت ۵ روز و هر روز یک نوبت (هر نوبت شامل ۴ تجربه) از ۴ ربع حوضچه به طور تصادفی تحت آزمایش قرار گرفت. یک تجربه زمانی به اتمام می‌رسید که موش بر روی سکو رفته و یا ۹۰ ثانیه می‌گذشت. سپس ۳۰ ثانیه به حیوان فرصت داده می شد و پس از آن تجربه بعدی شروع می‌گردید. موش‌هایی که محل سکو را پیدا نمی‌کردند، توسط آزمایشگر به روی سکو منتقل شده و اجازه می‌یافتند ۳۰ ثانیه در آن‌جا بمانند. پس از اتمام تجربه چهارم، موش‌ها از حوضچه خارج می شدند(۱۱).

روش تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey و نرم افزار one way anova استفاده شد و $p<۰/۰۵$ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته ها و بحث

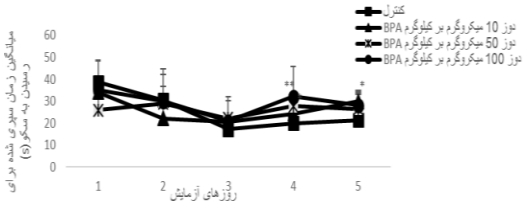
در مطالعه حاضر از سه دوز BPA (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم) برای ارزیابی اختلالات حافظه و یادگیری انجام شد. یافته‌های این آزمایش نشان داد که در گروه‌های دریافت‌کننده BPA با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم نسبت به گروه دریافت‌کننده BPA با دوز ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌داری در زمان و مسافت پیدا کردن سکو در روزهای چهارم و پنجم نسبت به روزهای اول و دوم و سوم مشاهده شد و این زمان کاهش و اختلال حافظه شدیدتر شد.

Kim و همکاران در سال ۲۰۱۱ گزارش کردند که تجویز BPA با دوز ۲۰ mg/kg/day به مدت دو هفته، حافظه فضایی را در رت‌های نوجوان مختل می‌کند(۱۲) که یافته‌های ما با این موضوع مطابقت دارد، چون همان‌طور که از نمودارهای شماره ۱ و ۲ مشخص است، روز چهارم تست ماز آبی که مطابق با روز چهارده دوره تزریق بود، کاهش معنی‌دار حافظه نسبت به گروه کنترل دیده می‌شود.

علت اثر مخرب BPA بر روی یادگیری و حافظه فضایی هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما ممکن است با توانایی BPA در کاهش اتصالات گیرنده‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-06]

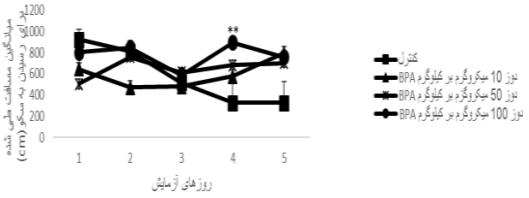
NMDA در نـــواحی مانـــند CA1، CA3 و ناحیـــه DG هیپوکمپ که در فرآیند یادگیری و حافظه دخیل هستند، ارتباط داشته باشد و هم‌چنین BPA باعث تنظیم کاهشی بیان گیرنده‌های بتا استروژن در هیپوکمپ می‌شود(۷).



نمودار شماره ۱: مقایسه میانگین زمان سپری شده برای رسیدن به سکو در کل گروه‌ها در ۵ روز آموزش.

تعداد حیوانات در هر گروه ۱۰ عدد می‌باشد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) نشان داده شده است. افزایش زمان پیدا کردن سکو نشان از کاهش حافظه است.

۰/۰۵ > p* و ۰/۰۱ > p** بیانگر اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل می باشد.



نمودار شماره ۲: مقایسه میانگین مسافت سپری شده در کل گروه ها در ۵ روز آموزش

تعداد حیوانات در هر گروه ۱۰ عدد می‌باشد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) نشان داده شده است. افزایش زمان پیدا کردن سکو نشان از کاهش حافظه است.

۰/۰۵ > p* و ۰/۰۱ > p** بیانگر اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل می باشد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری محترم دانشگاه تبریز قدردانی می‌نماییم.

References

1. Cederroth CR, Zimmermann C, Nef S. Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. Mol Cell Endocrinol 2012; 355(2): 192-200.
2. Fowler PA, Bellingham M, Sinclair KD, Evans NP, Pocar P, Fischer B, et al. Impact of endocrine-disrupting compounds (EDCs) on female reproductive health. Mol Cell Endocrinol 2012; 355(2): 231-239.
3. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jorgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. Mol Cell Endocrinol 2012; 355(2): 221-230.
4. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. Endocr Rev 2009; 30(1): 75-95.
5. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. Reprod Toxicol 2007; 24(2): 178-198.
6. Pflieger-Bruss S, Schuppe HC, Schill WB. The male reproductive system and its susceptibility to endocrine disrupting chemicals. Andrologia 2004; 36(6): 337-345.
7. Leranth C, Szigeti-Buck K, Maclusky NJ, Hajszan T. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to testosterone in the brain of adult male rats. Endocrinology 2008; 149(3): 988-994.
8. Fujimoto T, Kubo K, Aou S. Environmental impacts on brain functions: Low dose effects of bisphenol A during perinatal critical period. International Congress Series 2007; 1301: 226-229.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-06]

9. Jones DC, Miller GW. The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: A possible role in drug addiction. Biochem Pharmacol 2008; 76(5): 569-581.
10. Fathi F, Hatami H, Ali Hemmati AR, Banan Khojasteh SM. Effects of sesame oil on improving spatial memory in Alzheimers disease. J Babol Univ Med Sci 2014; 16(2): 34-41.
11. Kim ME, Park HR, Gong EJ, Choi SY, Kim HS, Lee J. Exposure to bisphenol A appears to impair hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory. Food Chem Toxicol 2011; 49(12): 3383-3389.
12. Diaz Weinstein S, Villafane JJ, Juliano N, Bowman RE. Adolescent exposure to Bisphenol-A increases anxiety and sucrose preference but impairs spatial memory in rats independent of sex. Brain Res 2013; 1529: 56-65.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-06]