

Effect of Resveratrol on Hippocampal Injury Induced by Trimethyltin Chloride in Rats

Atefeh sadat Mohammad Hosseini Nezhad¹

Zeynab Ortegoli²

Negar Malekshahi fard¹

Fatemeh Salimabad¹

Maryam Baazm³

¹ MS.c in Anatomy, Students Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

² MD, Students Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

³ Associate professor, Department of Anatomy, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

(Received August 8, 2023; Accepted October 28, 2023)

Abstract

Background and purpose: Trimethyltin chloride (TMT) is an organotin thermal stabilizer used in plastics manufacture, and has strong neurotoxicity, especially on the hippocampus. The aim of this study was to investigate the effects of resveratrol, an antioxidant, in reducing the side effects of TMT on the hippocampus.

Materials and methods: In this experimental study, 48 male Wistar rats were randomly divided into four groups: control, TMT (8 mg/kg, single dose), ethanol, and resveratrol (30 mg/kg). Animals received six days of treatment with resveratrol. At the end of the treatment period, the spatial, working, and reference memories were investigated using a radial arm maze. Histological evaluation and the expression of Bax and Bcl2 were analyzed in the hippocampus.

Results: According to our findings, TMT damaged spatial, working, and reference memories. The number of pyknotic cells and the expression of Bax significantly increased ($P<0.05$) while the expression of Bcl2 decreased ($P<0.05$). In addition, resveratrol could improve these negative effects of TMT on the hippocampus ($P<0.05$).

Conclusion: Resveratrol may prevent damages caused by TMT in the hippocampus of rat. Resveratrol might be a candidate for use as an adjunct therapy against the neurotoxicity of TMT.

Keywords: hippocampus, resveratrol, trimethyltin chloride, memory, apoptosis

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 1): 287-294 (Persian).

Corresponding Author: Maryam Baazm School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
(E-mail: dr.baazm@arakmu.ac.ir)

اثر رزوراترول بر آسیب القا شده با تری متیل تین کلراید در هیپوکامپ موش های صحرایی

عاطفه سادات محمد حسینی نژاد¹

زینب ارتگلی²

نگارملکشاهی فرد¹

فاطمه سلیم آباد¹

مریم باعزم³

چکیده

سابقه و هدف: تری متیل تین کلراید ارگانوتینی است که در ساخت پلاستیک ها استفاده می شود و دارای مسمومیت عصبی قوی به ویژه در هایپوکامپ است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر رزوراترول به عنوان یک آنتی اکسیدان در کاهش عوارض تری متیل تین بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی 48 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: کنترل، TMT (8 mg/kg به صورت تک دوز)، اتانول، رزوراترول (30 mg/kg). حیوانات شش روز توسط رزوراترول تیمار شدند. در پایان دوره درمان، حافظه های فضایی، کاری و مرجع حیوانات توسط ماز شعاعی بررسی شد. بررسی های بافت شناسی و بیان ژن های Bax و Bcl2 نیز صورت گرفت.

یافته ها: طبق یافته های این مقاله، TMT باعث آسیب به حافظه های فضایی، کاری و مرجع شد. تعداد سلول های پیکنوتیک و بیان ژن Bax به صورت معنی داری افزایش یافت ($P < 0/05$) در حالی که بیان ژن Bcl2 کاهش یافت ($P < 0/05$). هم چنین اثرات منفی TMT بر بافت هایپوکامپ نیز کاهش یافت ($P < 0/05$).

استنتاج: رزوراترول می تواند از آسیب ایجاد شده توسط TMT در هایپوکامپ موش صحرایی ها جلوگیری کند و شاید بتوان از آن به عنوان درمان مکمل در مقابل مسمومیت ایجاد شده با TMT استفاده کرد.

واژه های کلیدی: هایپوکامپ، رزوراترول، تری متیل تین کلراید، حافظه، آپوپتوز

مقدمه

ترکیبات ارگانوتین به عنوان یک آلاینده محیطی بسیار جدی شناخته شده اند که در کودهای شیمیایی، پوشش های شیشه ای و پوشش های ضد رسوب کاربرد دارند. در طی مراحل تولید ارگانوتین، یک ماده بسیار سمی به نام تری

مواد پلی وینیل کلراید و مشتقات آن امروزه در ساخت محصولات زیادی مورد استفاده قرار می گیرند. ارگانوتین به دلیل شفافیت بالا و ثبات دمایی برای تثبیت کننده های دمایی پلی وینیل کلراید، مورد توجه قرار گرفته است (1).

مؤلف مسئول: مریم باعزم - اراک: دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی E-mail: dr.baaзм@arakmu.ac.ir

1. کارشناسی ارشد علوم تشریح، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

2. دکترای عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

3. دانشیار علوم تشریح، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 1402/5/17 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1402/5/29 تاریخ تصویب: 1402/8/6

می‌شود (10). رزوراترول با مهار فعالیت سیتوکین‌های التهابی از صدمات ناشی از آزاد شدن فاکتورهای التهابی نیز جلوگیری می‌کند (11). هم‌چنین در بافت عضلانی و چربی قهوه‌ای موجب افزایش عملکرد میتوکندری، بهبود تولید انرژی و افزایش عملکرد حسی حرکتی می‌شود. در بیماری‌های نورودژنراتیو، RES با کاهش میزان تولید مالون دی‌آلدهید و کاهش تولید استرس اکسیداتیو باعث بهبود حرکتی و شناختی در این بیماری‌ها می‌شود (12). رزوراترول با افزایش تولید مواد آنتی‌اکسیدانی و در نتیجه ممانعت از استرس اکسیداتیو از آپوپتوز و تخریب سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند (13، 14). با توجه به این‌که تاکنون گزارشی از تأثیرات آنتی‌اکسیدانی و ضد آپوپتوزی رزوراترول جهت کاهش اثرات مخرب TMT به‌عنوان یک ماده سمی که ممکن است در مواد غذایی نیز وجود داشته باشد ارائه نشده است، هدف از این مطالعه بررسی اثر رزوراترول جهت کاهش آسیب ناشی از TMT در هاپیوکامپ موش‌های صحرایی بود.

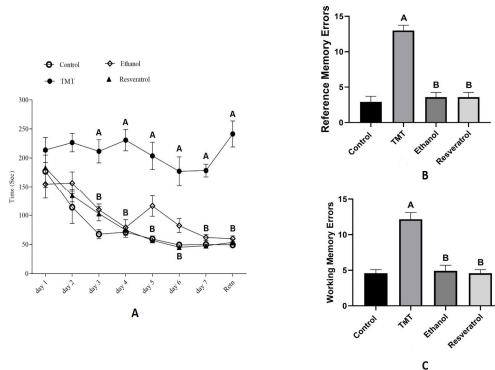
مواد و روش‌ها

در این مطالعه آزمایشگاهی، 48 سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (پاستور، ایران) با وزن 200-250 گرم تحت شرایط استاندارد مورد مطالعه قرار گرفتند. در تمامی مراحل کار، دستورالعمل اخلاق کار با حیوانات مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک مورد توجه قرار گرفت (IR.ARAKMU. REC.1394.185). حیوانات به‌صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: کنترل، دریافت‌کننده توکسین، اتانول و رزوراترول. TMT (مرک، آلمان) به‌صورت تک‌دوز 8 mg/kg تزریق شد (15). گروه اتانول، حیوانات 1ml اتانول (به‌عنوان حلال رزوراترول) به مدت شش روز دریافت کردند. در گروه رزوراترول، 24 ساعت بعد از تزریق 8 mg/kg از TMT، حیوانات روز دریافت کردند (8). تمامی تزریق‌ها به‌صورت داخل صفاقی انجام شد. در پایان، آزمون‌های رفتاری توسط

متیل تین کلراید (Trimethyltin chloride: TMT) تولید می‌شود (2). TMT ماده بدون رنگی است که به دنبال حرارت بخار شده و به دلیل حلالیت بالا در آب و چربی از طریق دستگاه تنفسی، گوارش و پوست جذب شده و منجر به علائمی مانند سوزش چشم و پوست، اسهال، سردرد و تخریب حافظه می‌شود (3). آسیب قلبی القاشده توسط TMT در موش‌ها باعث ایجاد برادی کاردی و آریتمی می‌شود (4). در افرادی که طولانی‌مدت با این ماده سروکار دارند هاپیوکالمی و اسیدوز متابولیک ایجاد می‌شود (3). TMT با عبور از سد خونی مغزی می‌تواند منجر به تحلیل رفتن و مرگ سلول‌های عصبی در سیستم عصبی مرکزی، سیستم لیمبیک، مخچه و به‌ویژه هاپیوکامپ و ساختمان‌های مربوط به آن شود. هم‌چنین با القای مرگ نورون‌ها، موجب افزایش میزان کلسیم داخل سلولی، آسیب میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو می‌شود (5). TMT با کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی تعادل تولید رادیکال‌های آزاد و دفع آن‌ها از سلول‌ها را از بین برده و میزان رادیکال‌های آزاد در سلول‌ها را افزایش می‌دهد (6). افزایش فاکتورهای التهابی همانند فاکتور نکروز دهنده توموری و اینترلوکین 6 در بافت هاپیوکامپ به دنبال تجویز TMT افزایش می‌یابد که منجر به ایجاد التهاب نورونی در این ناحیه می‌شود (7). با توجه به اینکه یکی از مکانیسم‌های آسیب سلولی توسط TMT تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد است به نظر می‌رسد استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند در کاهش عوارض ناشی از آن مفید باشد (8، 1). در این مطالعه از رزوراترول (Resveratrol: RES) به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان استفاده شد. رزوراترول یک ماده طبیعی پلی‌فنلی مشتق شده از گیاهان است و در پوست انگور قرمز و سیاه، کشمش سیاه، توت و بادام‌زمینی یافت می‌شود (9) که دارای خاصیت ضد آپوپتوزی بوده و از مرگ سلولی و نورونی القاشده توسط پروتئین بتا آمیلوئید جلوگیری می‌کند. RES با مهار کانال‌های کلسیمی از آزاد شدن کلسیم از شبکه اندوپلاسمی جلوگیری کرده و در نورون‌ها منجر به مهار گلوتامات

یافته‌ها و بحث

میانگین زمان رسیدن به غذا در گروه TMT نسبت به گروه‌های کنترل و اتانول به صورت معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0/001$). درحالی‌که این زمان در گروه RES در مقایسه با گروه TMT به صورت معناداری کاهش یافت ($P < 0/001$) (تصویر شماره 1-A).



تصویر شماره 1: مدت زمان پیدا کردن غذا در تمام گروه‌های مورد آزمایش بررسی شد (A). مدت زمان پیدا کردن غذا در گروه TMT در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت. تزریق رزوراترول به مدت شش روز توانست کاهش معنی‌داری در زمان پیدا کردن غذا در مقایسه با گروه دریافت‌کننده TMT داشته باشد. بررسی حافظه کاری (B) و مرجع (C) در گروه‌های مورد آزمایش نشان داد که گروه دریافت‌کننده TMT دارای خطای حافظه کاری و خطای حافظه مرجع بالاتری نسبت به گروه کنترل است. درحالی‌که درمان با رزوراترول موجب کاهش این خطاها شده است. A: معنی دار با گروه کنترل، B: معنی دار با گروه TMT.

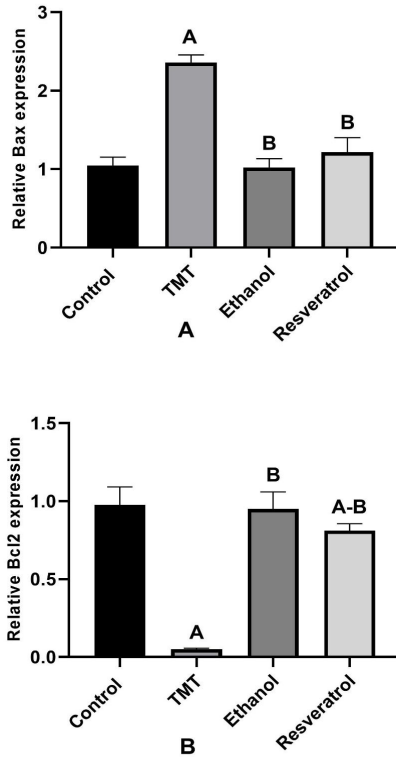
هم‌چنین دفعات ورود به بازوی بدون غذا به عنوان خطای حافظه مرجع و دفعات ورود مجدد به بازوی دارای غذایی که پیش‌تر حیوان وارد آن شده به عنوان خطای حافظه کاری در گروه TMT افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل یافت ($P < 0/001$). درحالی‌که دریافت RES موجب کاهش معنی‌دار میزان خطا در به خاطر آوردن اطلاعات یاد گرفته شده در مقایسه با گروه کنترل TMT شد ($P < 0/001$) (تصویر شماره 1-B و C). نتایج بافت‌شناسی نشان داد (تصویر شماره 1-A-D2) به دنبال تجویز TMT، تعداد سلول‌های پیکنوتیک در گروه دریافت‌کننده توکسین نسبت به گروه کنترل

ماز شعاعی (Radial arm maze: RAM) مورد ارزیابی قرار گرفت (8). سپس حیوانات با استفاده از تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلوزین طی بیهوشی عمیق کشته شدند. در نیمی از حیوانات هیپوکامپ جدا و جهت بررسی‌های بیان ژن به تانک نیتروژن و سپس فریزر -70 درجه سانتی‌گراد منتقل شد. در نیمی دیگر بعد از بیهوشی عمیق، پرفیوژن با 100-150 ml نرمال سالین انجام و جهت فیکس کردن مغز، 200 ml پارافمالدئید 4 درصد در محلول بافر فسفات 0/1 مولار (pH=7/4) به داخل قلب تزریق شد. سپس مغز به آرامی خارج و در محلول فرمالین 10 درصد جهت بررسی‌های بافت‌شناسی قرار گرفت. پس از استخراج RNA و ساخت cDNA بیان ژن‌های Bax (با توالی پرایمرهای 5'-TCCA-GCTACAGGGTTTCATCCAG-3' و 5'-CATCAGCAATCATCC-3')، Bcl-2 (با توالی پرایمرهای 5'-AGCGTCAACAGGGAGATG-3' و 5'-CCACAAAGGCATCCCAG-3') و GAPDH (با توالی پرایمرهای 5'-GGCAAATG-CTGGACCAAACAC-3' و 5'-TTAGAGTTGT-CCACAGTCGGAGATG-3') با Real time-PCR بررسی شد. و سنجش میزان بیان نسبی ژن‌ها با روش $\Delta\Delta\text{CT}$ محاسبه شد (16). بعد از فیکس شدن مغز و انجام مراحل پاساژ بافتی و قالب‌گیری، برش‌های 5 μm زده شد. بعد از رنگ‌آمیزی نیسل، سلول‌های دارای هسته تیره و هتروکروماتین در 5 مقطع از ناحیه CA1 هیپوکامپ نمونه‌ها با استفاده از نرم افزار J image شمارش شدند.

آنالیز آماری

تمامی داده‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SD}$ ارائه شده است. در مورد مقایسه زمان پیدا کردن غذا بین گروه‌ها از Two-way ANOVA Repeated Measured و آزمون تکمیلی Bonferroni استفاده شد. برای دیگر داده‌ها از One-way ANOVA و آزمون تکمیلی Tukey استفاده شد. سطح معنی‌داری اختلاف بین گروه‌های آزمایش $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

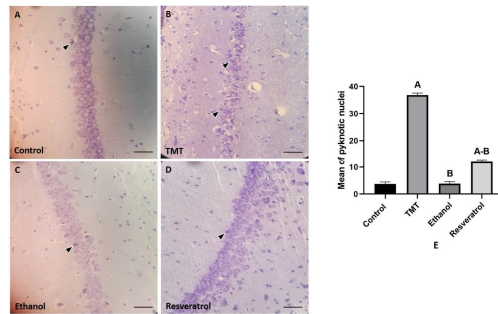
داد ($P < 0/001$) اما از گروه کنترل این میزان بیان کم تر بود (تصویر شماره-3).



تصویر شماره 3: تغییرات بیان ژن Bax (A) و Bcl2 (B) در گروه های مورد آزمایش نشان می دهد که TMT موجب افزایش بیان Bax و کاهش بیان ژن Bcl2 شده است ($p < 0/001$). درحالی که به دنبال تیمار با رزوراترول به مدت شش روز میزان بیان Bax کاهش و بیان Bcl2 افزایش معناداری در مقایسه با گروه دریافت کننده TMT داشت ($p < 0/001$). A: معنی دار با گروه کنترل، B: معنی دار با گروه TMT.

TMT منجر به تخریب نوروترانسمیترها، افزایش میزان کلسیم داخل سلولی (19, 20) و القای کاهش متابولیسم انرژی (1) می شود. هم چنین مسمومیت وابسته به گلو تامات به عنوان یکی از مکانیسم های اصلی فعالیت این توکسین بیان شده است (21). مطالعات نشان می دهد که ضایعات بافتی که بر اثر TMT رخ می دهد نتیجه برخی وقایع پاتوفیزیولوژیک است که با افزایش غلظت گلو تامات، گیرنده های آن به ویژه NMDA را تحریک می نماید که باعث افزایش کلسیم داخل سلولی و در نتیجه مرگ سلولی می شود (22). با غیرفعال کردن مسیر آنتی اکسیدانی Nrf2/Keap1 و تولید رادیکال های آزاد

افزایش معنی داری یافت ($P < 0/001$) و درمان با RES توانست به صورت معنی داری موجب کاهش تعداد سلول های پیکنوتیک شود ($P < 0/001$) اما این تعداد در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشت (تصویر شماره-E2). TMT به طور انتخابی باعث آسیب عصبی در سیستم عصبی مرکزی انسان و جوندگان به ویژه در ناحیه هیپوکامپ می شود (17). قرار گرفتن جوندگان در معرض این ماده باعث تشنج و دیگر تغییرات رفتاری، از جمله بیش فعالی، پر خاشگری، و همچنین اختلال در یادگیری و حافظه می شود (18). بر اساس یافته های مطالعه حاضر TMT، موجب افزایش تعداد نورون های نکروز شده در ناحیه هایپوکامپ می شود که با افزایش تعداد دفعات ورود مجدد به بازوهای دارای غذا و همچنین ورود به بازوی بدون غذا که نشان دهنده آسیب به حافظه فضایی است همخوانی دارد. بیان ژن Bax و Bcl2 در گروه TMT در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب افزایش و کاهش معنی داری را نشان داد ($p < 0/001$) و درمان با RES منجر به کاهش معنی دار بیان Bax و افزایش بیان Bcl2 شد ($p < 0/001$).



تصویر شماره 2: بررسی بافت شناسی هایپوکامپ با رنگ آمیزی نیسل در گروه های مختلف (A-D). سر پیکان سلول های پیکنوتیک را نشان می دهد. بار برابر با 50 میکرومتر است. مقایسه تعداد سلول های پیکنوتیک در گروه های مختلف نشان داد (E) که در گروه دریافت کننده TMT تعداد سلول های پیکنوتیک در هایپوکامپ در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است. درحالی که در گروه دریافت کننده رزوراترول میزان سلول های پیکنوتیک به طور معناداری کاهش پیدا کرده است. A: معنی دار با گروه کنترل، B: معنی دار با گروه TMT.

در مقابل میزان بیان ژن Bcl2 به عنوان یک آنتی آپوپتوز در گروه TMT کاهش معنی داری را نشان داد ($P < 0/001$). به دنبال درمان با RES میزان بیان ژن Bcl2 در مقایسه با گروه TMT افزایش معنی داری نشان

آن‌ها با استفاده از کارواکرول توانستند با فعال کردن این مسیر عوارض TMT را خنثی کنند (23). Katila و همکاران نشان دادند که RES توانایی فعال کردن مسیر Nrf2 را دارد و با فعال کردن این مسیر و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، رادیکال‌های آزاد تولیدشده را جذب کرده و باعث حفاظت نوروها می‌شود (28).

از محدودیت‌های این مطالعه عدم امکان بررسی دوزهای متفاوت و اندازه‌گیری پروتئین به دلیل نیاز به حیوانات بیش‌تر بود. نتایج این مطالعه نشان داد که RES عوارض ناشی از تری متیل تین کلراید را با بهبود حافظه فضایی، کاهش مرگ نوروها و همچنین کاهش میزان بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز بهبود می‌بخشد. از این‌رو این دارو می‌تواند به‌عنوان درمان مکمل در ارتباط با آسیب‌های هیپوکامپ و اختلالات یادگیری ناشی از مسمومیت با TMT مطرح شود. هرچند تحقیقات و آزمایش‌های بیش‌تری در این زمینه لازم است.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر بر اساس طرح تحقیقاتی مورد تأیید معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شده است. از همه کسانی که در انجام این پژوهش همکاری کردند تشکر و قدردانی می‌شود.

اکسیژن و نیتروژن، این توکسین می‌تواند آسیب‌های عصبی را القا کند (23). به نظر می‌رسد استفاده از مواد آنتی‌اکسیدان با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد می‌تواند منجر به کاهش اثرات TMT شوند (23، 24). از این‌رو در این مطالعه از RES به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان جهت کاهش TMT استفاده شد. در این مطالعه به دنبال تجویز RES، بهبود حافظه فضایی و کاهش سلول‌های پیکنوتیک رخ داد که با اثرات ضد آپوپتوزی RES همخوانی دارد. استفاده از 200mg/kg از RES به مدت شش ماه در افراد مسن باعث بهبود حافظه و عملکرد هیپوکامپ این افراد شد (25). RES با عملکرد آگونیست SIRT1 مسیرهای آنتی‌اکسیدانی را فعال کرده و از مسمومیت عصبی نورونی حاصل از سووفلوران جلوگیری می‌کند (26). Shati و همکاران نشان دادند، استفاده از 300mg/kg رزوراترول به مدت 45 روز با افزایش بیان Bcl2، کاهش فعالیت کاسپازهای 12 و 3 و فعال کردن مسیر sirtuin 1/AMPK/Akt اثرات مسمومیت عصبی کادمیوم در هیپوکامپ را کاهش می‌دهد (27). RES می‌تواند باعث شکست پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئیدها شود و با از بین بردن بتا پپتیدهای آمیلوئیدی از آسیب نوروها در آلزایمر جلوگیری می‌کند (12). Babak و همکاران نشان دادند که TMT باعث غیرفعال کردن مسیر Nrf2 می‌گردد.

References

- Liu Z, Lv J, Zhang Z, Wang B, Duan L, Li C, Xie H, Li T, Zhou X, Xu R, Chen N, Liu W, Ming H. The main mechanisms of trimethyltin chloride-induced neurotoxicity: Energy metabolism disorder and peroxidation damage. *Toxicol Lett* 2021; 345: 67-76.
- Liu XJ, Wang YQ, Shang SQ, Xu S, Guo M. TMT induces apoptosis and necroptosis in mouse kidneys through oxidative stress-induced activation of the NLRP3 inflammasome. *Ecotoxicol Environ Saf* 2022; 230: 113167.
- Du Y. Acute Trimethyltin Poisoning Caused by Exposure to Polyvinyl Chloride Production: 8 Cases. *Am J Med Sci* 2021; 362(1): 92-98.
- Liu Z, Tian Z, Lv J, Liu W, Ma Y, Hu M, Huang M. Mechanism in bradycardia induced by Trimethyltin chloride: Inhibition activity and expression of Na⁺/K⁺-ATPase and apoptosis in myocardia. *J Toxicol Sci* 2020; 45(9): 549-558.
- Jeong ES, Bajgai J, You IS, Rahman MH, Fadrique A, Sharma S, Kwon HU, Lee SY,

- Kim CS, Lee KJ. Therapeutic Effects of Hydrogen Gas Inhalation on Trimethyltin-Induced Neurotoxicity and Cognitive Impairment in the C57BL/6 Mice Model. *Int J Mol Sci* 2021; 22(24): 13313.
6. Yuliani S, Mustofa, Partadiredja G. The neuroprotective effects of an ethanolic turmeric (*Curcuma longa* L.) extract against trimethyltin-induced oxidative stress in rats. *Nutr Neurosci* 2019; 22(11): 797-804.
 7. Rostami A, Taleahmad F, Haddadzadeh-Niri N, Joneidi E, Afshin-Majid S, Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Sinomenine Attenuates Trimethyltin-Induced Cognitive Decline via Targeting Hippocampal Oxidative Stress and Neuroinflammation. *J Mol Neurosci* 2022; 72(8): 1609-1621.
 8. Sakhaie MH, Mohammad-Hosseini A, Sadegh M, Khansari-nejad B, Babaei S. Pentoxifylline Protects Against Hippocampal Damage and Memory Impairment Induced by Trimethyltin. *Iranian Journal of Toxicology* 2021; 15(2): 83-90.
 9. Bai Z, Deng J, Wang C, Hou Y, Zhang Y, Kang F, et al. Study on the mechanism of lignite oxidation inhibition by antioxidant resveratrol. *Energy* 2023; 273: 127235.
 10. Sun D, Yue Q, Guo W, Li T, Zhang J, Li G, Liu Z, Sun J. Neuroprotection of resveratrol against neurotoxicity induced by methamphetamine in mouse mesencephalic dopaminergic neurons. *Biofactors* 2015; 41(4): 252-260.
 11. Hajipour E, Mashayekhi FJ, Mosayebi G, Baazm M, Zendedel A. Resveratrol decreases apoptosis and NLRP3 complex expressions in experimental varicocele rat model. *Iran J Basic Med Sci* 2018 21(2): 225-229.
 12. Rahman MH, Akter R, Bhattacharya T, Abdel-Daim MM, Alkahtani S, Arafah MW, et al. Resveratrol and neuroprotection: impact and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 2020; 11: 2272.
 13. Zeng Q, Xiong Q, Zhou M, Tian X, Yue K, Li Y, Shu X, Ru Q. Resveratrol attenuates methamphetamine-induced memory impairment via inhibition of oxidative stress and apoptosis in mice. *J Food Biochem* 2021; 45(2): e13622.
 14. Juarez D, Arteaga I, Cortes H, Vazquez-Roque R, Lopez-Lopez G, Flores G, et al. Chronic resveratrol administration reduces oxidative stress and brain cell loss and improves memory of recognition in old rats. *Synapse* 2023: e22271.
 15. Shin EJ, Suh SK, Lim YK, Jhoo WK, Hjelle OP, Ottersen OP, Shin CY, Ko KH, Kim WK, Kim DS, Chun W, Ali S, Kim HC. Ascorbate attenuates trimethyltin-induced oxidative burden and neuronal degeneration in the rat hippocampus by maintaining glutathione homeostasis. *Neuroscience* 2005; 133(3): 715-727.
 16. Nadi Z, Abbasi Y, Jalali Mashayekhi F, Bayat M, Bayat P, Baazm M. Effect of Resistance and Endurance Trainings on Nrf2/Keap1 Signaling Pathway in Testicular Tissue of Type 2 Diabetic Rats. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2022; 32(214): 24-34 (Persian)
 17. Fornai F, Trabucco A, Di Pietro P, Nori SL, Fulceri F, Fumagalli L, et al. Methylated tin toxicity a reappraisal using rodents models. *Archives italiennes de biologie* 2009; 147(4): 141-153.
 18. Tang X, Wu X, Dubois AM, Sui G, Wu B, Lai G, Gong Z, Gao H, Liu S, Zhong Z, Lin Z, Olson J, Ren X. Toxicity of trimethyltin and dimethyltin in rats and mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 2013;90(5):626-33.

19. Florea AM, Spletstoesser F, Dopp E, Rettenmeier AW, Büsselberg D. Modulation of intracellular calcium homeostasis by trimethyltin chloride in human tumour cells: neuroblastoma SY5Y and cervix adenocarcinoma HeLa S3. *Toxicology* 2005; 216(1): 1-8.