

تاثیر خستگی بر یادگیری احترازی غیر فعال و بر هم کنش آن با داروی سیمواستاتین در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

پریچهر یغمایی¹، نسیم حیاتی رودباری²، فوزیه سرکنی³

¹دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران
²استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران
³کارشناس ارشد، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران

چکیده

سابقه و هدف: در تحقیق حاضر، اثرات خستگی بر یادگیری احترازی غیر فعال و برهم کنش آن با داروی سیمواستاتین که دارای اثرات نورون‌زایی می‌باشد در موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: در این تحقیق تجربی، 40 سر رت نر نژاد ویستار با محدوده وزنی 350-300 گرم به چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل؛ رت‌های دست نخورده، گروه شم؛ دریافت کننده حلال (سالین) و گروه‌های تجربی 1 و 2 که به ترتیب حلال (سالین) و داروی سیمواستاتین به میزان 1mg/kg به مدت 35 روز از طریق گاوژ دریافت کردند و در معرض شنای اجباری قرار گرفتند (n=10). سپس تست‌های رفتاری با استفاده از دستگاه یادگیری احترازی غیر فعال (PAL) انجام گرفت و هورمون‌های کورتیزول و تستوسترون سنجش شد.

یافته‌ها: خستگی میزان یادگیری را در گروه تجربی 1 کاهش داد ($p < 0/001$)، در حالی که سیمواستاتین در گروه تجربی 2 یادگیری را در مقایسه با گروه‌های کنترل، شم و تجربی 1 افزایش معنی‌داری داد ($p < 0/001$). همچنین خستگی در اثر شنای طولانی مدت، کاهش معنی‌دار هورمون تستوسترون ($p < 0/001$) و افزایش معنی‌دار هورمون کورتیزول ($p < 0/001$) گروه‌های تجربی را نسبت به گروه کنترل و شم نشان داد.

نتیجه‌گیری: خستگی در اثر شنای طولانی مدت، موجب کاهش یادگیری می‌شود، در حالی که داروی سیمواستاتین در جلوگیری از کاهش یادگیری و حافظه در رت‌های خسته موثر است.

واژگان کلیدی: خستگی، یادگیری احترازی غیرفعال، سیمواستاتین، رت نر.

مقدمه

عمومی که مربوط به ساختار کل فیزیکی بدن می‌باشد بیشتر به علت عوامل فیزیولوژیک و یا شرایط ذهنی (مثلاً نداشتن انگیزه لازم) بروز می‌کند (1). خستگی موضعی عضلانی به دلیل کاهش منابع انرژی عضله ایجاد می‌گردد. مهم‌ترین عوامل موثر بر خستگی موضعی در ارتباط با میزان جریان خون و همچنین نوع انقباض عضلانی است.

سیمواستاتین داروی مهار کننده 3- هیدروکسی-3- متیل گلوکوتاریل کوآنزیم-آ ردوکتاز است که در کاهش سطح کلسترول و درمان ضربه مغزی کاربرد وسیعی دارد. این دارو لیپوفیلیک بوده و قادر است از سد خونی-مغزی عبور کند

خستگی به معنی "عدم توانایی در استمرار تولید نیروی لازم جهت انجام فعالیت فیزیکی" است. خستگی می‌تواند به علت اختلال در عملکرد سیستم عصبی، عضلانی و یا کل سیستم عصبی-عضلانی ایجاد گردد. خستگی به دو صورت عمومی (General) و موضعی (Local) بروز می‌کند (1). خستگی

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات، دکتر پریچهر یغمایی

(email: Yaghmaei_p@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: 90/1/15

تاریخ پذیرش مقاله: 90/4/28

32 درجه سانتی‌گراد پر شده بود در معرض شنای اجباری قرار می‌گرفتند (n=10).

گروه تجربی 2: رت‌هایی که قبل از شنا، 1 mg/kg داروی سیمواستاتین از طریق گاوژ دریافت می‌کردند (n=10).

داروی سیمواستاتین به میزان 0/01% محلول در آب مقطر، به مدت 35 روز از طریق گاوژ به رت‌های گروه تجربی 2 قبل از شنا خوراند می‌شد. گاوژ به این صورت است که پوست پشت گردن حیوان محکم به وسیله دست گرفته می‌شود و نیدل را به صورت عمودی و قائم وارد مری کرده تا به معده برسد و دارو داخل معده گردد.

در مورد تست رفتاری، دستگاه تست یادگیری احترازی غیرفعال شامل یک جعبه با ابعاد 18 - 18 - 60 سانتی‌متر می‌باشد که توسط دیواره عرضی به 2 محفظه تقسیم می‌شود (یک بخش روشن و یک بخش تاریک). در دیواره عرضی، یک درب گیوتینی متحرک تعبیه شده است. کف جعبه از میله‌های موازی و عمود بر محور طولی جعبه تشکیل شده است که یک در میان به قطب + و - متصل هستند. حیوان تحریک الکتریکی را با شدت 1 میلی‌آمپر به مدت 5 ثانیه که توسط استیمولاتور به میله‌های فولادی کف بخش تاریک منتقل می‌شود را دریافت می‌کند. ابتدا همه گروه‌های آزمایشی به دستگاه عادت داده می‌شوند، به این ترتیب که 5 ثانیه بعد از قراردادن حیوان در قسمت روشن دستگاه، در باز می‌شود. بلافاصله پس از ورود حیوان به قسمت تاریک در بسته شده و حیوان به قفس بازگردانده می‌شود. این عمل 30 دقیقه بعد تکرار می‌گردد.

30 دقیقه پس از بار دوم عادت، مرحله اکتساب انجام می‌شود. بلافاصله بعد از ورود موش به قسمت تاریک، در بسته شده و شوک الکتریکی با فرکانس 50 هرتز و شدت 1 میلی‌آمپر به مدت 1 ثانیه به پای حیوان وارد می‌گردد. عدم ورود حیوان به ناحیه تاریک به مدت 120 ثانیه، به عنوان یادگیری موفق در یادگیری احترازی غیر فعال در نظر گرفته می‌شود. در صورت ورود مجدد حیوان به ناحیه تاریک، در برای بار دوم بسته شده و شوک وارد می‌گردد.

در آزمون به خاطر آوری که 48 ساعت بعد از آموزش صورت می‌گیرد، حیوانات در قسمت روشن قرار داده می‌شوند. 5 ثانیه بعد در باز می‌گردد و زمانی که طول می‌کشد تا حیوان وارد قسمت تاریک شود (STL: Step Through Latency) و مدت زمانی که در آنجامی‌مانند (Time in Dark)

(2). نشان داده شده است داروی سیمواستاتین دارای خاصیت ضد التهابی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی است (2). سیمواستاتین موجب افزایش بیان ژن پروتئین کیناز B و نیتریک اکساید سنتتاز در مغز موش می‌شود (3، 4). سیمواستاتین باعث افزایش نورون‌زایی در ناحیه شکنج دندان‌ه‌ای شده و یادگیری را افزایش می‌دهد (3). یکی از مهیج‌ترین تغییراتی که ورزش در مغز ایجاد می‌کند، نورون‌زایی است. ورزش، نورون‌زایی را در شکنج دندان‌های هیپوکامپ (مرکز یادگیری و حافظه) افزایش می‌دهد و فعالیت فیزیکی ارادی نیز تعداد سلول‌های جدید هیپوکامپ را افزایش می‌دهد (5). مهم‌ترین ناحیه در ارتباط با یادگیری و حافظه، هیپوکامپ می‌باشد. هیپوکامپ دارای آوران‌ها و وایران‌های متعددی است. خروجی اصلی هیپوکامپ، آکسون سلول‌های ناحیه هرمی CA1 می‌باشند که به قسمت‌های مختلف مغز ارسال می‌شوند (6). هیپوکامپ همچنین آوران‌های متعددی را از سایر نواحی مغزی دریافت می‌کند که در نتیجه عمل هیپوکامپ تحت تاثیر اعمال سایر قسمت‌های مغز قرار می‌گیرد و خود نیز آن نواحی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. سیتوم یکی از نواحی است که از هیپوکامپ ورودی دریافت می‌کند. خروجی‌های هیپوکامپ هم از ناحیه CA1 و هم از ناحیه CA3 وارد سیتوم می‌شوند. امروزه نقش سیستم سیتوم هیپوکامپی در انجام اعمال مختلف یادگیری و حافظه به اثبات رسیده است (7-9). هدف از پژوهش حاضر این است که آیا ورزش در حد خستگی می‌تواند تاثیری در کاهش یادگیری داشته باشد؟ و آیا این کاهش یادگیری با ترکیب نمودن ورزش در حد خستگی با استاتین‌ها که نورون‌زایی را افزایش می‌دهند، جبران می‌شود؟

مواد و روشها

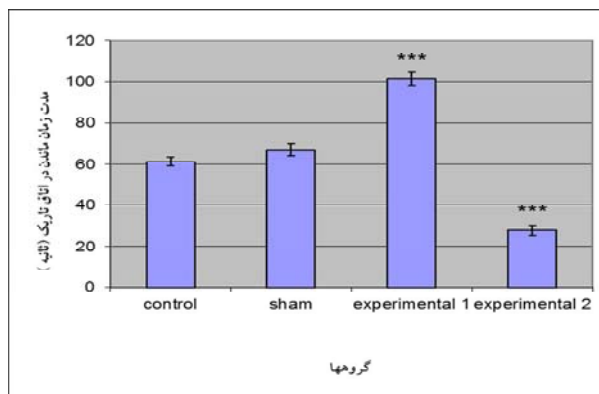
در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی 350 - 300 گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شده و در شرایط آزمایشگاهی مناسب با دمای 22 درجه سانتی‌گراد و نیز رطوبت نسبی هوا بین 40 تا 60 درصد نگهداری شدند.

گروه کنترل: رت‌هایی که آب و غذای کافی در اختیار داشتند (n=10).

گروه شم: رت‌هایی که روزانه 1 mg/kg حلال (سالین) از طریق گاوژ دریافت می‌کردند (n=10).

گروه تجربی 1: رت‌هایی که روزانه در فواصل زمانی 10-9 صبح و 14-13 بعد از ظهر در آکواریوم‌هایی که با آب 36-

همان طور که در نمودار 1 مشاهده می‌شود، خستگی در اثر شنای طولانی مدت، موجب کاهش معنی‌دار STL (مدت زمان ماندن در قسمت روشن) در رت‌های گروه تجربی 1 ($p < 0/001$) و افزایش معنی‌دار در گروه تجربی 2 (دریافت کننده داروی سیمواستاتین قبل از شنا) شد ($p < 0/001$). همان گونه که در نمودار 2 نشان داده شده است، خستگی در اثر شنای طولانی مدت، موجب کاهش معنی‌دار TDC (مدت زمان ماندن در قسمت تاریک) در رت‌های گروه تجربی 2 (دریافت کننده داروی سیمواستاتین قبل از شنا) شد ($p < 0/001$)، در حالی که در گروه تجربی 1 افزایش معنی‌دار را نشان می‌دهد ($p < 0/001$).



نمودار 2- تغییرات TDC (مدت زمان ماندن در اتاق تاریک) بعد از 35 روز شنا. گروه کنترل: رت‌های سالم ($n=10$), گروه شم: رت‌های دریافت کننده حلال (آب مقطر) ($n=10$), گروه تجربی 1: رت‌هایی که به مدت 35 روز در فواصل زمانی 9-10 صبح و 13-14 بعد از ظهر در معرض شنای اجباری قرار گرفتند ($n=10$), گروه تجربی 2: رت‌هایی که قبل از شنا میزان 1 mg/kg داروی سیمواستاتین از طریق گاواژ دریافت کردند ($n=10$). $p < 0/001$ ***؛ (میانگین و خطای معیار)

همان گونه که در نمودار 3 ملاحظه می‌شود، خستگی در اثر ورزش طولانی مدت شنا، موجب افزایش معنی‌دار سطح هورمون کورتیزول گروه‌های تجربی 1 و 2 نسبت به گروه‌های کنترل و شم شده است ($p < 0/001$).

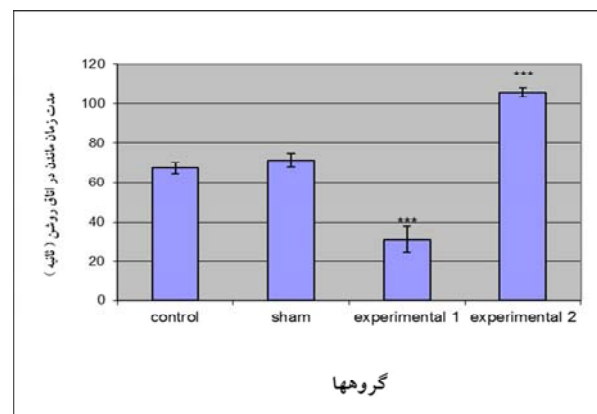
نمودار 4 بیانگر این است که خستگی در اثر ورزش طولانی مدت شنا موجب کاهش معنی‌دار هورمون تستوسترون گروه‌های تجربی 1 و 2 نسبت به گروه‌های کنترل و شم شده است ($p < 0/001$).

(TDC: Compartment) به مدت 5 دقیقه (300 ثانیه) محاسبه می‌گردد. به منظور اندازه‌گیری هورمون‌های کورتیزول و تستوسترون، حیوانات با اتر بیهوش شدند و از قلب خون‌گیری صورت گرفت. پس از تهیه سرم، سنجش هورمونی با روش RIA (Radio immuno assay) انجام گرفت. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و تست Tukey بررسی گردیدند. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه گردید. $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

خستگی در اثر ورزش طولانی مدت شنا، موجب کاهش معنی‌دار یادگیری و حافظه گروه‌های تجربی 1 نسبت به گروه‌های تجربی 2، کنترل و شم گردید ($p < 0/001$) و از طرفی داروی سیمواستاتین منجر به افزایش معنی‌دار یادگیری گروه‌های تجربی 2 نسبت به گروه‌های تجربی 1، کنترل و شم شد ($p < 0/001$) (نمودارهای 1 و 2).

خستگی ناشی از ورزش طولانی مدت شنا موجب افزایش معنی‌دار ($p < 0/001$) هورمون کورتیزول و کاهش معنی‌دار ($p < 0/001$) هورمون تستوسترون گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شم گردید (نمودارهای 3 و 4).



نمودار 1- تغییرات STL (مدت زمان ماندن در اتاق روشن) بعد از 35 روز شنا.

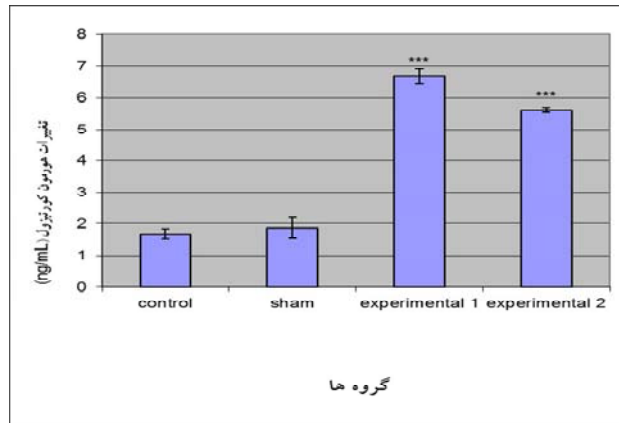
گروه کنترل: رت‌های سالم ($n=10$), گروه شم: رت‌های دریافت کننده حلال (آب مقطر) ($n=10$), گروه تجربی 1: رت‌هایی که به مدت 35 روز در فواصل زمانی 9-10 صبح و 13-14 بعد از ظهر در معرض شنای اجباری قرار گرفتند ($n=10$). گروه تجربی 2: رت‌هایی که قبل از شنا میزان 1 mg/kg داروی سیمواستاتین از طریق گاواژ دریافت کردند ($n=10$). $p < 0/001$ ***؛ (میانگین و خطای معیار)

کورتیزول ($p < 0/001$) و کاهش معنی‌دار هورمون تستوسترون ($p < 0/001$) گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شم گردید (نمودارهای ۴، ۳، ۲، ۱).

Natelson و همکارانش در سال 1993 با آزمایش روی 52 بیمار مبتلا به سندروم خستگی مزمن، به حجم بالایی از ماده سفید در مغز رسیدند (1). در تحقیقات Lang و همکارانش در سال 1998 با آزمایش روی 28 بیمار مبتلا به سندروم خستگی مزمن (Chronic Fatigue Syndrome: CFS) به کاهش چشمگیری در بافت خاکستری مغز دست یافتند (10). Okada و همکارانش در سال 2004 با تحقیقات روی این بیماران، به کاهش حجم بافت خاکستری در دو طرف کورتکس پیشانی رسیدند و بیان کردند که کاهش حجم بافت خاکستری در کورتکس پیشانی با شدت احساس خستگی مرتبط می‌باشد (11).

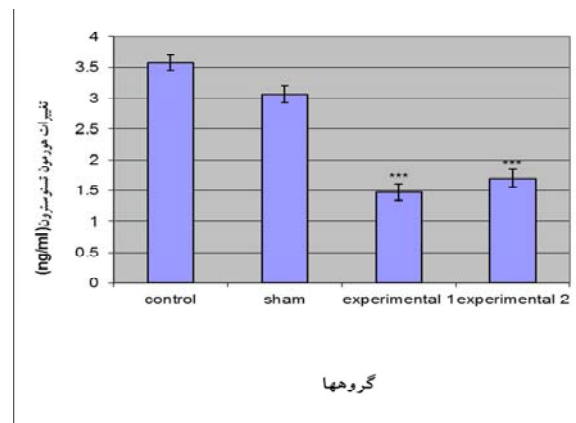
به نظر می‌رسد در پژوهش حاضر، خستگی مانع رشد نورون‌ها در نواحی CA1، CA3 و ژيروس دندانهای و متعاقب آن منجر به کاهش یادگیری شده است (9). اخیراً دریافته‌اند که وجود (Brain-Derived Neurotrophic Factor: BDNF) هیپوکامپ، باعث کاهش بروز سندروم خستگی در موش می‌شود. کاهش سطح BDNF به خصوص در هیپوکامپ معمولاً با نشانه‌های قابل توجه افزایش CFS در ارتباط است. عمل BDNF حمایت از بقای نورون‌های موجود و تقویت رشد و تمایز نورون‌های جدید و سیناپس‌ها در مغز است و در نواحی مانند هیپوکامپ، قشر و پایه جلو مغز وجود داشته (12) و در حافظه طولانی مدت نقش مهمی دارد (13). اگر چه اکثر نورون‌ها در مغز پستانداران، پیش از تولد شکل می‌گیرند، با این وجود بخش‌هایی از مغز بزرگسال، توانایی رشد و بقای نورون‌های جدید از سلول‌های عصبی بنیادی در فرایندی به نام نورون‌ژن را دارند (13-15). BDNF یکی از فعال‌ترین نئوتروفیک‌ها می‌باشد. در پژوهش حاضر اگر چه فاکتور BDNF اندازه‌گیری نشده، اما کاهش یادگیری در گروه تجربی 1 می‌تواند تأییدی بر یافته‌های فوق باشد و احتمالاً کاهش یادگیری در این تحقیق، نتیجه کاهش نورون‌ها در ناحیه ژيروس دندانهای (DG) در هیپوکامپ است (10، 12).

Cleare در سال 2004 شواهدی مبنی بر کاهش تعداد گیرنده‌های 5-هیدروکسی تریپتامین (5-HT) در سندروم خستگی مزمن یافت. شواهد آزمایشگاهی و بالینی نشان داده که نقص در عملکرد سروتونرژیک با مکانیسم خستگی مفرط مرتبط است (14). از آنجایی که سیستم سروتونین با تغییرات هیپوکامپ، کورتکس جلویی مغز و محور HPA در ارتباط است، در پژوهش حاضر نیز احتمالاً خستگی، از طریق تاثیر



نمودار 3- تغییرات هورمون کورتیزول گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شم.

گروه کنترل: رت‌های سالم ($n = 10$)، گروه شم: رت‌های دریافت کننده حلال (آب مقطر) ($n = 10$)، گروه تجربی 1: رت‌هایی که به مدت 35 روز در فواصل زمانی 9-10 صبح و 13-14 بعد از ظهر در معرض شنای اجباری قرار گرفتند ($n = 10$). گروه تجربی 2: رت‌هایی که قبل از شنا میزان 1 mg/kg داروی سیمواستاتین از طریق گاوژ دریافت کردند ($n = 10$). $p < 0/001$ ؛ (***) میانگین و خطای معیار



نمودار 4- تغییرات هورمون تستوسترون گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شم.

گروه کنترل: رت‌های سالم ($n = 10$)، گروه شم: رت‌های دریافت کننده حلال (آب مقطر) ($n = 10$)، گروه تجربی 1: رت‌هایی که به مدت 35 روز در فواصل زمانی 9-10 صبح و 13-14 بعد از ظهر در معرض شنای اجباری قرار گرفتند ($n = 10$). گروه تجربی 2: رت‌هایی که قبل از شنا میزان 1 mg/kg داروی سیمواستاتین از طریق گاوژ دریافت کردند ($n = 10$). $p < 0/001$ ؛ (***) میانگین و خطای معیار

بحث

در پژوهش حاضر مشاهده شد که خستگی در اثر ورزش طولانی مدت شنا موجب کاهش معنی‌دار یادگیری و حافظه می‌شود ($p < 0/001$)، در حالی که داروی سیمواستاتین باعث تقویت حافظه و افزایش معنی‌دار یادگیری گروه تجربی 2 نسبت به گروه‌های تجربی 1، کنترل و شم شده ($p < 0/001$) و از طرف دیگر خستگی در اثر شنای طولانی مدت باعث افزایش معنی‌دار هورمون

شدن هیپوکامپ و بهبود جریان نخاعی مطرح نمودند که با یافته‌های ما در پژوهش حاضر همخوانی دارد (18). در مطالعه‌ای که Parl M و همکارانش در سال 2001 انجام دادند، بیان نمودند که ضعف حافظه، با مصرف سیمواستاتین و آتورواستاتین قابل برگشت است (19). در حالی که Cohen در سال 2004 نشان داد که مهار پروتئین سازی بلافاصله پس از تمرین، اثری بر عملکرد یادگیری ندارد (20).

در پژوهش حاضر، سطوح خونی تستوسترون و کورتیزول نیز اندازه‌گیری شد. کاهش معنی‌دار تستوسترون احتمالاً می‌تواند با کاهش حجم پلازما در اثر فعالیت طولانی مدت و خستگی ناشی از شنای اجباری و یا افزایش غلظت کورتیزول در ارتباط باشد. افزایش کورتیزول ممکن است موجب کاهش گیرنده‌های LH شده و در نتیجه ترشح تستوسترون را کاهش دهد (21-23). تغییر این دو پارامتر بیانگر خستگی مفرط در نتیجه شنای طولانی مدت در پژوهش حاضر می‌باشد. برخی محققین شدت لازم برای تحریک کورتیزول را مصرف 60% اکسیژن و فعالیت‌های متابولیکی گزارش کرده‌اند و نشان داده‌اند کاهش قند خون در جریان فعالیت بدنی، ترشح کورتیزول را تحریک می‌کند (23-27).

Hakkinen و همکارانش در سال 1998 در مطالعه‌ای، عدم تغییر غلظت تستوسترون در تمرینات طولانی مدت در حد خستگی را گزارش نموده و بیان داشتند که علی‌رغم افزایش ترشح تستوسترون، افزایش مصرف تستوسترون توسط بافت‌ها، موجب عدم تغییر در غلظت هورمون‌ها پس از تمرینات طولانی مدت و خستگی می‌شود (28). در این پژوهش، شاهد کاهش معنی‌دار غلظت تستوسترون در گروه‌های تجربی بودیم. احتمالاً یکی از دلایل کاهش میزان تستوسترون سرمی، پیشی گرفتن میزان متابولیسم تستوسترون از میزان ترشح آن می‌باشد. همچنین در گروه کنترل، عدم تغییر معنی‌دار در میزان غلظت تستوسترون گزارش شده که احتمالاً به علت برقرار بودن تعادل بین میزان ترشح و متابولیسم تستوسترون می‌باشد (21, 24, 26).

بنابراین پژوهش حاضر نشان داد خستگی ناشی از شنای اجباری که با افزایش هورمون کورتیزول و کاهش هورمون تستوسترون همراه بوده می‌تواند موجب کاهش یادگیری شود که این کاهش احتمالاً توسط سیمواستاتین قابل جبران است.

تشکر و قدر دانی

این مقاله موضوع قسمتی از طرح تحقیقاتی پایان نامه کارشناسی ارشد بوده و بدین وسیله از واحد علوم و تحقیقات و آزمایشگاه مربوطه نهایت تشکر را دارد.

بر روی مسیرهای سروتونرژیک و تغییرات هیپوکامپی منجر به کاهش یادگیری در روش احترازی غیر فعال شده است. Marian و Gozman در سال 2003 نشان دادند که بخش فراگیری مستقل هیپوکامپ و حافظه با بافت‌های عصبی در لایه گرانول سلولی مرتبط می‌باشد. به عنوان مثال، استرس - های طولانی، باعث جلوگیری از عملکرد هیپوکامپ در تغییرات رفتاری و بافت‌های عصبی می‌شود، در حالی که فعالیت بدنی مانند دوچرخه‌سواری باعث تقویت بافت‌های عصبی و همچنین بهبود عملکرد شناختی و یادگیری می‌شود. در پژوهش حاضر نیز خستگی ناشی از شنای اجباری، عملکرد هیپوکامپ را در یادگیری مختل نموده است و موید نتایج فوق می‌باشد. استاتین‌ها با تأثیر در عملکرد سیستم عصبی مرکزی، افزایش نورونز و کاهش مرگ نورونی در هیپوکامپ، موجب بهبود افزایش یادگیری در موش صحرایی شده و اختلال در یادگیری ایجاد شده در نتیجه خستگی را جبران می‌کنند (4). در مطالعه‌ای که Donyue Lu و همکارانش در سال 2007 انجام دادند به بررسی تأثیرات استاتین‌ها بر حافظه، بقای نورونی و تراکم عروق موش‌ها پس از ضربه مغزی پرداختند. آنها نشان دادند که استاتین‌ها تراکم سلول‌های نورونی را در منطقه CA3 به طرز چشمگیری افزایش می‌دهند و در نتیجه از مرگ نورون‌های آسیب دیده در منطقه جراحت و نواحی هیپوکامپ بر اثر ضربه مغزی جلوگیری می‌کنند (15). استاتین‌ها حاوی مولکول‌هایی هستند که قادرند تکثیر سلولی، بقاء، مهاجرت، تشکیل مدارها و در کل توپوگرافی مغز را تنظیم کنند و با افزایش غلظت استیل کولین باعث بقاء و تراکم نورونی در هیپوکامپ شوند (7).

سیمواستاتین با واسطه BDNF و VEGF (Vascular endothelial growth factor) باعث فعال شدن مسیر PI3K/Akt و افزایش نورونز و یادگیری می‌شود (16). سیمواستاتین افزایش دهنده فسفوریلاسیون و بیان ژن BDNF و VEGF در DG (Dentate gyrus) می‌باشد. در نتیجه پرولیفراسیون سلولی افزایش یافته و تمایز در ناحیه DG و بهبود فضای یادگیری رخ می‌دهد (9,4). بنابراین سیمواستاتین ممکن است از طریق فعال شدن Akt به واسطه مسیر سیگنالیک باعث بیان ژن فاکتورهای رشد، تولید پروتئین کینازها و به دنبال آن القای نورونز در DG هیپوکامپ، افزایش انشعابات دندریتی و در نتیجه تسهیل در میزان حافظه و یادگیری شود (7, 17).

Wang و همکارانش در سال 2002 اثرات سیمواستاتین و آتورواستاتین را بر روی بهبود حافظه و یادگیری، کاهش دژنره

REFERENCES

1. Natelson BH, Cohen JM, Brassloff I, Lee HJ. A controlled study of brain magnetic resonance imaging in patients with the chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci* 1993; 120: 213-17.
2. Dombrecht EJ, De Tollenaere CB, Aerts K, Cos P, Schuerwegh AJ, Bridts CH, et al. Antioxidant effect of bisphosphonates and simvastatin on chondrocyte lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 348:459-64.
3. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89-118.
4. Eto M, Kozai T, Cosentino F, Joch H, Lüscher TF. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002; 105: 1756-59.
5. Müller F, O'Rahilly R. The development of the human brain, including the longitudinal zoning in the diencephalon at stage 15. *Anat Embryol (Berl)* 1988; 179: 55-71.
6. Kandel ER, Hawkins RD. Long – term habituation of defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *J Neuroscience* 2000; 4025: 451-54.
7. Nelson RJ. Modeling microcicuits of realistic Hippocampal neurons. *J Neuroscience* 2004; 23:478-89.
8. Hydén H, Lange PW. Brain-cell protein synthesis specifically related to learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1970; 65:898-904.
9. Xiu MH, Hui L, Dang YF, De Hou T, Zhang CX, Zheng YL, et al. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 1508-12.
10. de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005; 26: 777-81.
11. Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 2004; 4: 14.
12. Zeev BB, Bebbington A, Ho G, Leonard H, de Klerk N, Gak E, et al. The common BDNF polymorphism may be a modifier of disease severity in Rett syndrome. *Neurology* 2009; 72: 1242-47.
13. Mercader JM, Fernández-Aranda F, Gratacòs M, Ribasés M, Badía A, Villarejo C, et al. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology* 2007; 56: 185-90.
14. Cleare AJ. The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome . *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 55-59.
15. Zajac MS, Pang TY, Wong N, Weinrich B, Leang LS, Craig JM, et al. Wheel running and environmental enrichment differentially modify exon-specific BDNF expression in the hippocampus of wild-type and pre-motor symptomatic male and female Huntington's disease mice. *Hippocampus* 2009; 20: 113-20.
16. Wu H, Jiang C, Gan D, Liao Y, Ren H, Sun Z, et al. Different effects of low- and high-dose insulin on ROS production and VEGF expression in bovine retinal microvascular endothelial cells in the presence of high glucose. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 1303-10.
17. Arancio O, Chao MV. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 325-30.
18. Wang JH, Gladys YP, Kelly T. Cellular and molecular bases of memory, synaptic and neuronal plasticity. *J clin Neurophysiol* 2001; 14: 193-264.
19. Joukhadar C, Klein N, Prinz M, Schrolnberger C, Vukovich T, Wolzt M, et al. Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 2001; 85: 47-51.
20. Ghoneim MM, Mealdt SP. A form of long- lasting learning –related synaptic plasticity in the hippocampus induced by hetero synaptic low frequency pairing. *J Neuroscience* 2004; 10: 859-64.
21. Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FW, Hess JW, Brewer GJ. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults. *Nutrition* 1996; 12: 344-8.
22. Hoogereen AR, Zonderland ML. Relationships between testosterone, cortisol and performance in professional cyclists. *Int J Sports Med* 1996; 17: 423-28.
23. Wilkinson JA. Side effects of transdermal scopolamine. *J Emerg Med* 1987; 5: 389-92.

24. Marin DP, Figueira AJ, Pinto LG. One session of resistance training may increase serum testosterone and triiodotironine in young men. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2006; 38: S285.
25. Liu PY, Pincus SM, Takahashi PY, Roebuck PD, Iranmanesh A, Keenan DM, et al. Aging attenuates both the regularity and joint synchrony of LH and testosterone secretion in normal men: analyses via a model of graded GnRH receptor blockade. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E34–E41.
26. Tabata I, Atomi Y, Mutoh Y, Miyashita M. Effect of physical training on the responses of serum adrenocorticotrophic hormone during prolonged exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990; 61:188-92.
27. Snegerskaya V, Viro A. Steroid and pituitary hormone responses to rowing relative significance of exercise intensity and duration and performance level. *Eur J Appl Physiol* 1993; 67: 59-65.
28. Häkkinen K, Keskinen KL, Alén M, Komi PV, Kauhanen H. Serum hormone concentrations during prolonged training in elite endurance-trained and strength-trained athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1989; 59: 233-38.