

اثرات اسید فولیک بر یادگیری و حافظه‌ی اجتنابی غیر فعال در رت‌های آلزایمری شده از طریق تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین

حمید رضا دهقانی دولت آبادی^۱، دکتر پرهام رئیسی^۲، دکتر حمید عزیزی ملک آبادی^۳،
دکتر حجت اله علایی^۴، دکتر علی اصغر پیله وریان^۵

خلاصه

مقدمه: بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نورودژنراتیو مغز می‌باشد که در آن نورون‌ها، به ویژه در نواحی مرتبط با اعمال شناختی، مورد تخریب می‌گیرند. یکی از عواملی که در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش مؤثری بازی می‌کند، استرس اکسیداتیو است که یک عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد و سیستم آنتی‌اکسیدان می‌باشد. کوآنزیم Q10، به عنوان یک آنتی‌اکسیدان بسیار قوی، در مکانیسم‌های تولید انرژی داخل سلولی و جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی نقش دارد و اثرات مطلوب آن در بیماری آلزایمر مشخص شده است. با توجه به این که اسید فولیک یکی از پیش‌سازهای مهم برای سنتز Q10 در سلول بوده، مشخص شده است که میزان آن در خون مبتلایان به آلزایمر کاهش چشمگیری می‌یابد، در این تحقیق اثر تجویز اسید فولیک بر یادگیری و حافظه‌ی اجتنابی غیر فعال در رت مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: تعداد ۳۰ سر رت نر از نژاد ویستار با وزن تقریبی 50 ± 300 گرم در سه گروه ده تایی شم، آلزایمری و آلزایمری + اسید فولیک تقسیم شدند. جهت ایجاد مدل آلزایمری در رت، داروی استرپتوزوتوسین به درون بطن‌های مغزی تزریق گردید و پس از آن به مدت ۲۱ روز رت‌های آلزایمری تحت درمان با اسید فولیک با دوز 4 mg/kg به صورت تزریق داخل صفاقی قرار گرفتند. جهت ارزیابی یادگیری و حافظه در رت‌ها از آزمون رفتار یادگیری اجتنابی غیر فعال استفاده شد.

یافته‌ها: تزریق داخل بطن‌های مغزی استرپتوزوتوسین موجب آسیب شدید یادگیری و حافظه در رت‌ها شد و کاربرد اسید فولیک از این آسیب جلوگیری کرد.

نتیجه‌گیری: اطلاعات به دست آمده از این تحقیق نشان می‌دهد که احتمال دارد اسید فولیک منجر به درمان ضایعات شناختی در بیماری آلزایمر شود.

واژگان کلیدی: آلزایمر، اسید فولیک، استرپتوزوتوسین، یادگیری، حافظه.

مقدمه

که یک اختلال مغزی پیش‌رونده و برگشت ناپذیر با اتیولوژی نامشخص می‌باشد (۱). یکی از علایم مشاهده شده در این بیماری، کاهش نورون‌ها در چندین منطقه‌ی مهم برای یادگیری و حافظه، به خصوص در هیپوکامپ، است (۲). تحقیقات نشان داده است که در نوع تک گیر (Sporadic) این بیماری همراه با

عملکرد صحیح نواحی مرتبط با اعمال شناختی، یکی از ضروریات برای بقای یادگیری و حافظه است و بیماری‌های مختلفی در انسان موجب آسیب پیش‌رونده‌ی این عملکردهای شناختی می‌گردد. یکی از این اختلالات، بیماری نورودژنراتیو آلزایمر (AD) است

^۱ دانشجوی، گروه علوم پایه، دانشگاه پیام نور، اصفهان، ایران.

^۲ استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ استادیار، گروه علوم تجربی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد خوراسگان، اصفهان، ایران.

^۴ استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۵ استادیار، گروه علوم پایه، دانشگاه پیام نور، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر پرهام رئیسی، استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

مغز حاوی مقدار زیادی اسیدهای چرب اشباع نشده است که به ویژه نسبت به حملات رادیکال‌های آزاد آسیب پذیر هستند (۷).

در دو دهه‌ی اخیر تحقیقات گسترده‌ای به منظور دستیابی به روش‌های درمانی مناسب از یک سو و بررسی علل و عوامل ایجاد کننده‌ی بیماری آلزایمر از سوی دیگر صورت گرفته و همچنان در حال انجام است. نتایج این تحقیقات نشان داده است که آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند در کاهش علائم آلزایمر نقش مهمی ایفاء کند. آنتی‌اکسیدان‌ها از عمل رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کند و احتمال می‌رود بتوان آن‌ها را در پیش‌گیری و درمان بیماری آلزایمر به کار برد.

اسید فولیک یا ویتامین B₉ از گروه ویتامین‌های B است که برای بسیاری از اعمال بدن، از جمله سلامتی سیستم عصبی، حیاتی می‌باشد. این ویتامین علاوه بر نقش در تکامل سیستم عصبی در دوران جنینی، در افراد مبتلا به آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی موجب ترمیم و بازسازی قسمت‌های آسیب دیده مغز و نخاع شده، در بازسازی سلول‌های آسیب دیده شبکه چشم نیز نقش مهمی داشته است (۸). مشخص شده است که کمبود یا نقص اسید فولیک باعث افزایش مرگ نوروها و همچنین اختلالات متابولیکی، مانند افزایش اسید آمینه‌ی هموسیستین که عامل مهم در آسیب نوروها است، می‌گردد (۹). اسید فولیک یک پیش‌ساز مهم برای تولید آنتی‌اکسیدان مهم کوآنزیم Q₁₀ می‌باشد؛ اثرات مطلوب این کوآنزیم بر بهبود بیماری آلزایمر به اثبات رسیده است (۱۰).

هر چند مطالعات نشان داده است که میزان اسید فولیک در خون مبتلایان به آلزایمر کاهش چشمگیری می‌یابد (۱۱)، ولی تا کنون تحقیقاتی پیرامون تأثیر

اختلالات یادگیری و حافظه، آسیب شدیدی نیز به صورت پیش‌رونده در متابولیسم گلوکز و انرژی مغز به وجود می‌آید. گلوکز تأمین کننده‌ی اصلی انرژی بیولوژیک جهت فعالیت‌های متابولیک در سیستم اعصاب مرکزی بوده، مشاهده شده است هر اختلالی در متابولیسم انرژی و گلوکز همراه با آسیب فرآیندهای شناختی و حافظه‌ای است (۳). علاوه بر این، مشخص شده است که انسولین دارای اثرات زیادی روی عملکردهای مغز، از جمله یادگیری و حافظه، می‌باشد (۴). مطالعات کلینیکی نشان داده است که بین بیماری آلزایمر و مقاومت به پاسخ دهی به انسولین در مغز رابطه وجود دارد و عدم حساسیت گیرنده‌های انسولین در این بیماری، به عنوان یک مکانیسم احتمالی برای اختلال عمل نوروترانسمیترها و آسیب ساختاری مناطق دخیل در فرآیند یادگیری و حافظه در نظر گرفته شده است (۵). مشاهده شده است که در رت، تزریق ماده‌ی دیابتوزنیک استرپتوزوتوسین، که جهت القای دیابت تیپ یک در حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶)، به داخل بطن‌های مغزی (Intracerebroventricular یا ICV) اثراتی مشابه با بیماری آلزایمر نوع تک گیر بر روی یادگیری و حافظه و همچنین بر فرآیندهای متابولیکی در مغز این حیوانات ایجاد می‌کند؛ بنابراین استرپتوزوتوسین داخل بطنی مدل مناسبی برای مطالعه‌ی بیماری آلزایمر می‌باشد (۵-۳). یکی از عواملی که در پاتورنز AD نقش مؤثری بازی می‌کند، استرس اکسیداتیو است که ناشی از یک عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد و سیستم آنتی‌اکسیدان می‌باشد. رادیکال‌های اکسیژن‌دار می‌توانند به پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و غشاهای چربی حمله کنند و در نتیجه تمامیت و عملکرد سلول را مختل نمایند. بافت

کاربرد اسید فولیک بر آلزایمر صورت نگرفته است؛ بنابراین هدف ما در این مطالعه بررسی اثرات اسید فولیک بر یادگیری و حافظه در رت‌های آلزایمری شده با تزریق داخل بطن‌های استرپتوزوتوسین بود.

روش‌ها

حیوانات و شرایط نگهداری: در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar با وزن 50 ± 300 گرم استفاده شد. در مرحله‌ی عملی تحقیق، تعداد ۳۰ سر موش در ۳ گروه تقسیم بندی و در شرایط یکسان در دمای 1 ± 23 درجه‌ی سانتی‌گراد، سیکل شبانه‌روزی ۱۲ ساعته و آب و غذای آزادانه نگهداری شدند.

گروه بندی رت‌ها به شرح زیر انجام شد:

گروه اول (شم): در این گروه به دنبال جراحی، درون بطن‌های مغزی محلول نرمال سالین تزریق گردید و جهت تیمار، رت‌ها به مدت ۲۱ روز سرم نرمال سالین به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه دوم (آلزایمری): در این گروه به دنبال جراحی، جهت القای آلزایمر ماده استرپتوزوتوسین داخل بطن‌های مغزی تزریق شد و جهت تیمار، رت‌ها به مدت ۲۱ روز سرم نرمال سالین به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه سوم (آلزایمری + اسید فولیک): در این گروه به دنبال جراحی، جهت القای آلزایمر ماده استرپتوزوتوسین داخل بطن‌های مغزی آلزایمری تزریق شد و جهت تیمار، رت‌ها به مدت ۲۱ روز اسید فولیک با دوز 4 mg/kg به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

در گروه‌های شم و آلزایمری، حیوانات با تزریق

داخل صفاقی کلرال هیدرات با دوز 400 mg/kg بیهوش شدند. برای ثابت نگه داشتن دمای بدن موش ($0/5 \pm 36/5$ درجه‌ی سانتی‌گراد) از تشک گرم کننده استفاده شد. سپس سر آن‌ها در دستگاه استریوتاکسیک جراحی مغز ثابت شد و با ایجاد شکافی طولی در بخش خلفی سر، جمجمه نمایان گردید. بعد از مشخص کردن مختصات استریوتاکس طبق اطلس پاکسینوس (۱۲) و مطالعات پایلوت برای بطن‌های جانبی مغزی (موقعیت جلویی، عقبی $0/8 \text{ mm}$ ، جانبی $1/6 \text{ mm} \pm$ و پشتی - شکمی $4/2 \text{ mm}$)، با کمک دریل دو سوراخ در جمجمه ایجاد گردید و کانول مخصوص تزریق به آرامی وارد بطن‌ها شد. تزریق استرپتوزوتوسین (mg/kg $1/5$ در سالین) در گروه‌های آلزایمری با استفاده از سرنگ همیلتون و پمپ میکرواینجکشن با حجم ۵ میکرولیتر در هر جایگاه انجام شد. گروه شم نیز به همین روش تحت جراحی قرار گرفتند ولی به جای استرپتوزوتوسین حجم مساوی از سالین دریافت کردند.

آزمون رفتار یادگیری اجتنابی غیر فعال

(*Passive Avoidance Learning Test*): پس از گذشت ۳ هفته از تزریق استرپتوزوتوسین به داخل بطن‌های مغز، موش‌ها تحت مطالعه‌ی یادگیری اجتنابی غیر فعال قرار گرفتند. دستگاه یادگیری اجتنابی غیر فعال (Shuttle Box) شامل دو اتاقک تاریک و روشن است که توسط یک درب گیوتینی از هم جدا می‌شوند. در مرحله‌ی یادگیری، موش در حالی که پشتش به سمت درب گیوتینی است، در داخل اتاق روشن گذاشته و ۱۰ ثانیه بعد درب گیوتینی بالا کشیده شد؛ بعد از ورود موش به ناحیه‌ی تاریک، درب بسته شد و شوک الکتریکی به شدت $1/5$ میلی‌آمپر به مدت ۳ ثانیه به کف پای حیوان اعمال گردید. پس از آن حیوان از

شوک در دستگاه Shuttle Box، موش‌های گروه آلزایمری در مقایسه با گروه شم زمان کمتری را در اتاق تاریک سپری کردند؛ این مقادیر یک روز بعد، $8/48 \pm$ و $32/7$ ثانیه در گروه آلزایمری و $31/5 \pm$ و $200/6$ ثانیه در گروه شم ($P > 0/05$ ، شکل ۱) و یک هفته بعد، $6/5 \pm$ و $20/2$ ثانیه در گروه آلزایمری و $28/9 \pm$ و $205/4$ ثانیه در گروه شم ($P < 0/01$ ، شکل ۲) بود.

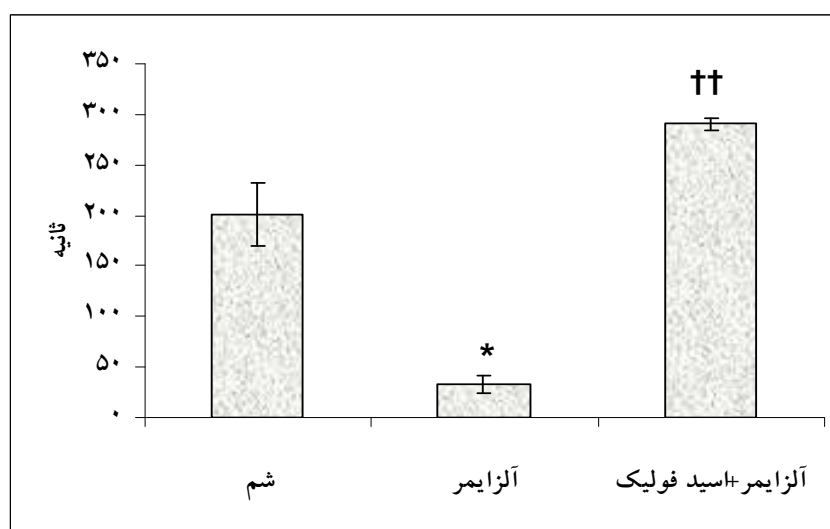
با این وجود، تفاوت معنی‌داری میان گروه‌های شم و آلزایمری + اسید فولیک مشاهده نشد، ولی میان گروه آلزایمری تنها با گروه آلزایمر + اسید فولیک اختلاف معنی‌داری وجود داشت؛ این مقادیر یک روز بعد، $8/48 \pm$ و $32/7$ ثانیه در گروه آلزایمری و $6/5 \pm$ و $290/3$ ثانیه در گروه آلزایمر + اسید فولیک ($P < 0/01$ ، شکل ۱) و یک هفته بعد، $6/5 \pm$ و $20/2$ ثانیه در گروه آلزایمری و $12/8 \pm$ و $274/5$ ثانیه در گروه شم ($P < 0/01$ ، شکل ۲) بود.

اطاق تاریک خارج و در قفس قرار داده شد. به منظور ارزیابی حافظه، ۲۴ ساعت و ۱ هفته بعد از دریافت شوک الکتریکی، حیوان دوباره در داخل اتاق روشن قرار داده شد و دریچه‌ی گیوتینی باز گردید. مدت زمان سپری شده برای ورود موش به اتاق تاریک بعد از باز شدن درب به صورت تأخیر زمانی در نظر گرفته می‌شود و در هر دو مرحله‌ی یادگیری و ارزیابی حافظه، سقف زمانی ۳۰۰ ثانیه می‌باشد. طولانی‌تر بودن تأخیر زمانی برای ورود به اتاق تاریک در مرحله‌ی ارزیابی حافظه، نشانه‌ی یادگیری بهتر می‌باشد.

تجزیه و تحلیل آماری: برای بررسی نتایج مربوط به آزمون یادگیری اجتنابی غیر فعال، از آزمون غیر پارامتریک آنالیز واریانس (Kruskal-Wallis) و Dunnett's جهت Post-test استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد که یک روز و یک هفته پس از اعمال

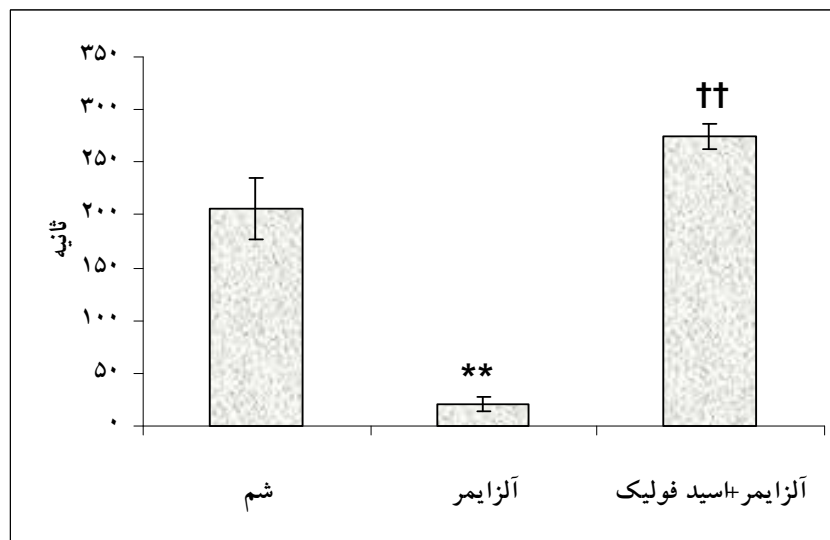


شکل ۱. تأثیر اسید فولیک بر زمان ماندن در اتاق روشن در رت‌های آلزایمری پس از ۲۴ ساعت از اعمال شوک در دستگاه Shuttle Box.

زمان بیشتر نشان دهنده‌ی حافظه‌ی بهتر است.

* به معنی $P < 0/05$ و نشان‌دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شم و †† به معنی $P < 0/01$ و نشان‌دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه آلزایمری می‌باشد؛ در تمام گروه‌ها

$n = 10$ بوده است.



شکل ۲. تأثیر اسید فولیک بر زمان ماندن در اتاق روشن در رت‌های آلزایمری پس از یک هفته از اعمال شوک در دستگاه Shuttle Box.

زمان بیشتر نشان‌دهنده حافظه‌ی بهتر است.

** به معنی $P < 0.05$ و نشان‌دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شم و †† به معنی $P < 0.01$ و نشان‌دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه آلزایمری می‌باشد؛ در تمام گروه‌ها $n = 10$ بوده است.

بحث

نتایج نشان داد که تزریق داخل بطن‌های مغزی استرپتوزوتوسین موجب آسیب شدید یادگیری و حافظه در رت‌ها می‌شود ولی کاربرد اسید فولیک از این آسیب جلوگیری می‌کند.

هر چند مکانیسم‌های درگیر در کاهش حافظه و اعمال شناختی در بیماری آلزایمر مورد بحث است، با این وجود شاخص‌های نوروپاتولوژیک آن شامل تجمع وسیع فیلامان‌های غیر طبیعی tau در کلافه‌های نوروفیبریلاری، نشست گسترده‌ی پلاک‌های بتا-آمیلوئید ($A\beta$) و تخریب وسیع نورون‌ها می‌باشد (۱۴-۱۳). مشخص شده است که این بیماری همراه با کاهش نورون‌ها در چندین منطقه‌ی مهم برای یادگیری و حافظه، به خصوص در هیپوکامپ است (۱۵)؛ با وجود این که علت مرگ نورون‌ها در آلزایمر به طور دقیق مشخص نیست. مطالعات نشان داده است که پپتید بتا-آمیلوئید از طریق افزایش استرس اکسیداتیو می‌تواند

آپوپتوز نورون‌ها را افزایش دهد. بنابراین عوامل آنتی‌اکسیدان می‌تواند در تخفیف بیماری آلزایمر مؤثر باشد (۱۶).

در بیماری آلزایمر اسپورادیک که توسط تزریق داخل بطن‌های مغزی استرپتوزوتوسین ایجاد می‌گردد، کاهش بارزی در استفاده از گلوکز مغزی همراه با کاهش مداوم در انرژی در دسترس مغزی مشاهده شده است (۱۷). فرض بر این است که این ناهنجاری‌ها توسط یک اختلال عملکرد در سیگنال‌های نورونی انسولین ایجاد می‌شود (۱۸). در واقع، کاهش غلظت انسولین و اختلال در عملکرد گیرنده‌های انسولین در مغز بیماران آلزایمری پس از مرگ و در مایع مغزی نخاعی بیماران آلزایمری مشاهده شده است (۱۹). تحقیقات نشان داده است که کمبود انرژی زیر بنای زوال رفتار می‌باشد و با توجه به این که گلوکز منبع اصلی برای تولید انرژی در مغز بوده، متابولیسم صحیح آن برای عملکرد طبیعی مغز و حفظ انرژی سلولی به

داخل بطنی استریپتوزوتوسین آسیب دیده است، انجام می‌گیرد.

مطالعات نشان داده است که بالا بودن هموسیستئین خون موجب آسیب یادگیری و حافظه می‌شود (۲۲)؛ که احتمال دارد این اختلال ناشی از مهار فعالیت پمپ $\text{Na}/\text{k}/\text{ATPase}$ ، افزایش استرس اکسیداتیو مغز و افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده باشد (۲۳-۲۴). مشخص شده است که مصرف اسید فولیک باعث پایین آمدن سطح خونی اسید آمینه هموسیستئین می‌گردد (۲۳).

مشخص شده است که کمبود اسید فولیک، که میزان آن در خون مبتلایان به آلزایمر نیز کاهش چشمگیری می‌یابد، به طور قابل توجهی نورون‌ها را در هیپوکامپ موش بالغ مهار می‌کند و بر متابولیسم نوروترانسمیترهایی مانند استیل کولین نیز تأثیر دارد (۱۱).

علاوه بر این شواهدی قوی دال بر اثرات آنتی‌اکسیدانی بالقوه‌ی این ویتامین وجود دارد (۸). مشخص شده است که اسید فولیک یکی از پیش‌سازهای مهم سنتز کوآنزیم Q_{10} ، که یک آنتی‌اکسیدان قوی در بدن است، می‌باشد. همچنین اسید فولیک در تولید آنتی‌اکسیدان‌های قوی دیگری مانند آلفا توکوفرول نیز نقش دارد (۲۵). مطالعات انجام شده روی اثر حفاظت‌کننده‌ی عصبی کوآنزیم Q_{10} بر اختلال عملکرد ادراکی در موش صحرایی نشان داده است که کوآنزیم Q_{10} به طور قابل توجهی نقص‌های ادراکی ایجاد شده در هیپوکامپ توسط تزریق استریپتوزوتوسین داخل بطنی را معکوس می‌کند (۲۶). بررسی Veerendra Kumar و همکاران نشان داد که درمان پیش‌گیرانه با کوآنزیم Q_{10} به طور اختصاصی تأثیر تغییرات اکسیداتیو دیده شده در موش‌های تحت تزریق

شکل ATP مهم است، کاهش استفاده از آن با اختلالات عملکرد ادراکی ارتباط دارد (۱۹). در این راستا مشاهده شده است عملکرد سلول‌های مغزی همچون یادگیری، حافظه و ادراک، دقیقاً وابسته به متابولیسم انرژی سلولی می‌باشد (۱۹). مطالعات نشان داده است که احتمال دارد کاهش انرژی در دسترس بتواند موجب اختلال در تولید پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید و در نتیجه تجمع پلاک‌های بتا-آمیلوئید گردد (۱۹).

همچنین مشخص شده است که فعالیت آنزیم استیل کولین ترانسفراز در هیپوکامپ موش‌های آلزایمری شده با استریپتوزوتوسین کاهش می‌یابد. این آنزیم مسئول سنتز استیل کولین، یکی از نوروترانسمیترهای مهم در حافظه و یادگیری، می‌باشد (۲۰).

آزمایشات ما برای اولین بار نشان داد که اسید فولیک می‌تواند به طور مؤثری موجب بهبود یادگیری و حافظه در بیماری آلزایمر گردد. مطالعات نشان داده است که اثرات اسید فولیک (B_9) محدود به دوره‌ی جنینی نبوده، می‌تواند بر مکانیسم‌های ترمیمی در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) بالغ نیز اثر بگذارد.

یک محل بالقوه برای تأثیر اسید فولیک، اسکار تولید شده در محل‌های زخم در CNS بالغ می‌باشد (۲۱). تحقیقات نشان داده است که سلول‌های گلیال در اسکارها می‌توانند مهارکننده‌ی قوی در بازسازی، ترمیم و رشد آکسون‌ها باشند (۱۴). بنابراین یک احتمال قوی این است که مصرف اسید فولیک شکل‌گیری اسکار گلیال و یا مولکول‌های حاضر مهارکننده‌ی رشد درون اسکار گلیال را کاهش دهد و یا به تأخیر اندازد؛ این عمل از طریق رشد مجدد آکسون‌ها و یا افزایش رشد و فعالیت جسم سلولی سلول‌های نرونی، که توسط تزریق

دارد. این مطالعات، در تست‌های رفتاری نیز یک ارسال کولینرژیک برای یادگیری و حافظه را لازم دانسته، تغییر آن را به عنوان یکی از علل اصلی نقص‌های ادراکی در بیماری آلزایمر در نظر می‌گیرند (۳۰-۲۸).

با توجه به موارد ذکر شده و این که میزان اسید فولیک، که مهم‌ترین پیش‌ساز برای سنتز کوآنزیم Q₁₀ در بدن است، در خون مبتلایان به آلزایمر کاهش می‌یابد، احتمال می‌رود مصرف این ماده بتواند اثرات مطلوبی بر بهبود آلزایمر داشته باشد.

استرپتوزوتوسین داخل بطنی را معکوس می‌کند که این یافته، پتانسیل آنتی‌اکسیدانی Q₁₀ را نشان می‌دهد (۲۷).

مطالعات قبلی نشان می‌دهد که درمان پیش‌گیرانه با Q₁₀ به طور عمده فعالیت استیل کولین استراز (آنزیم تجزیه‌کننده‌ی استیل کولین) را در موش‌های تحت تزریق استرپتوزوتوسین داخل بطنی کاهش می‌دهد؛ این یافته پیشنهادکننده‌ی این مطلب است که Q₁₀ یک اثر محافظت‌کننده‌ی عصبی روی نرون‌های کولینرژیک در موش‌های تحت تزریق استرپتوزوتوسین داخل بطنی

References

1. Flynn BL, Ranno AE. Pharmacologic management of Alzheimer disease, Part II: Antioxidants, antihypertensives, and ergoloid derivatives. *Ann Pharmacother* 1999; 33(2): 188-97.
2. Herring A, Ambree O, Tomm M, Habermann H, Sachser N, Paulus W, et al. Environmental enrichment enhances cellular plasticity in transgenic mice with Alzheimer-like pathology. *Exp Neurol* 2009; 216(1): 184-92.
3. Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci* 1998; 112(5): 1199-208.
4. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 177(1-2): 125-34.
5. Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Yousuf S, Ahmad M, Ansari MA, et al. Coenzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *Behav Brain Res* 2006; 171(1): 9-16.
6. Reisi P, Babri S, Alaei H, Sharifi MR, Mohaddes G, Lashgari R. Effects of treadmill running on short-term pre-synaptic plasticity at dentate gyrus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Brain Res* 2008; (1211): 30-6.
7. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12 Pt 2): 1819-28.
8. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1608-14.
9. Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, Yamamoto S, Hatano O, Kawahara N, et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell* 2002; 110(4): 429-41.
10. Rauscher FM, Sanders RA, Watkins JB, III. Effects of coenzyme Q10 treatment on antioxidant pathways in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2001; 15(1): 41-6.
11. Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002; 22(5): 1752-62.
12. Paxinos G, Franklin KB. The mouse brain in stereotaxic coordinates. Oxford: Gulf Professional Publishing; 2004.
13. Bothwell M, Giniger E. Alzheimer's disease: neurodevelopment converges with neurodegeneration. *Cell* 2000; 102(3): 271-3.
14. Grace EA, Rabiner CA, Busciglio J. Characterization of neuronal dystrophy induced by fibrillar amyloid beta: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2002; 114(1): 265-73.
15. Herring A, Ambree O, Tomm M, Habermann H, Sachser N, Paulus W, et al. Environmental enrichment enhances cellular plasticity in transgenic mice with Alzheimer-like pathology. *Exp Neurol* 2009; 216(1): 184-92.
16. Barkats M, Millecamps S, Abrioux P, Geoffroy MC, Mallet J. Overexpression of glutathione peroxidase increases the resistance of neuronal cells to Aβ-mediated neurotoxicity. *J Neurochem* 2000; 75(4): 1438-46.
17. Wenk GL. An hypothesis on the role of glucose in the mechanism of action of cognitive enhancers. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99(4): 431-8.

18. Hoyer S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A mini-review. *J Neural Transm* 2002; 109(7-8): 991-1002.
19. Hoyer S, Lee SK, Loffler T, Schliebs R. Inhibition of the neuronal insulin receptor. An in vivo model for sporadic Alzheimer disease? *Ann N Y Acad Sci* 2000; (920): 256-8.
20. Blokland A, Jolles J. Spatial learning deficit and reduced hippocampal ChAT activity in rats after an ICV injection of streptozotocin. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44(2): 491-4.
21. Davies SJ, Goucher DR, Doller C, Silver J. Robust regeneration of adult sensory axons in degenerating white matter of the adult rat spinal cord. *J Neurosci* 1999; 19(14): 5810-22.
22. D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 36(1): 60-90.
23. Streck EL, Matte C, Vieira PS, Rombaldi F, Wannmacher CM, Wajner M, et al. Reduction of Na⁺, K⁺ ATPase activity in hippocampus of rats subjected to chemically induced hyperhomocysteinemia. *Neurochem Res* 2002; 27(12): 1585-90.
24. Matte C, Monteiro SC, Calcagnotto T, Bavaresco CS, Netto CA, Wyse AT. In vivo and in vitro effects of homocysteine on Na⁺, K⁺-ATPase activity in parietal, prefrontal and cingulate cortex of young rats. *Int J Dev Neurosci* 2004; 22(4): 185-90.
25. Lass A, Sohal RS. Electron transport-linked ubiquinone-dependent recycling of alpha-tocopherol inhibits autooxidation of mitochondrial membranes. *Arch Biochem Biophys* 1998; 352(2): 229-36.
26. Lenaz G, Bovina C, Formiggini G, Parenti CG. Mitochondria, oxidative stress, and antioxidant defences. *Acta Biochim Pol* 1999; 46(1): 1-21.
27. Veerendra Kumar MH, Gupta YK. Effect of *Centella asiatica* on cognition and oxidative stress in an intracerebroventricular streptozotocin model of Alzheimer's disease in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30(5-6): 336-42.
28. Cummings JL. The role of cholinergic agents in the management of behavioural disturbances in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(7): 21-9.
29. Raghavendra V, Kulkarni SK. Possible antioxidant mechanism in melatonin reversal of aging and chronic ethanol-induced amnesia in plus-maze and passive avoidance memory tasks. *Free Radic Biol Med* 2001; 30(6): 595-602.
30. Aksenov MY, Aksenova MV, Butterfield DA, Geddes JW, Markesbery WR. Protein oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2001; 103(2): 373-83.

Effects of Folic Acid on Passive Avoidance Learning and Memory in Rat Alzheimer Model by Intracerebroventricular Injection of Streptozotocin

Hamid Reza Dehghani Dolatabadi¹, Parham Reisi PhD², Hamid Reza Azizi Malekabadi PhD³, Hojjatallah Alaei PhD⁴, Ali Asghar Pilehvarian PhD⁵

Abstract

Background: Alzheimer's disease is one of the most prevalent brain neurodegenerative diseases, in which neurons are destroyed especially in related areas to cognitive activities. One of the factors that play an effective role in pathogenesis of Alzheimer's disease is oxidative stress that is an imbalance between free radicals and antioxidant system. Co-enzyme Q10, as a very powerful antioxidant, has role in energy producing mechanisms inside the cell and in preventing of peroxidation of membrane lipid; and its positive effects on Alzheimer's disease has been demonstrated. According to the fact that folic acid is one of the precursors for synthesis of Q10 in the cell, and it has been demonstrated that its blood levels are decreased in Alzheimer's disease, this study aimed to evaluate effects of folic acid on passive avoidance learning and memory in rats.

Methods: Thirty male wistar rats (300 ± 50 g) were divided in three groups ($n = 10$): sham, Alzheimer and Alzheimer + folic acid. For Alzheimer induction, streptozotocin was injected intracerebroventricular (ICV) and after that, rats received folic acid daily (4 mg/kg, i.p.) for 21 days. To assess learning and memory in rats, the passive avoidance learning test was performed.

Findings: Intracerebroventricular streptozotocin impairs severely learning and memory in rats and folic acid can prevent these impairments.

Conclusion: Data showed that folic acid is probably helpful in alleviating cognitive impairments in Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer, Folic acid, Streptozotocin, Learning, Memory.

¹ Student, Department of Basic Sciences, Payam-e-Noor University, Isfahan, Iran.

² Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Assistant Professor, Department of Empirical Sciences, Khorasgan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

⁴ Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Payam-e-Noor University, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Parham Reisi PhD, Email: p_reisi@med.mui.ac.ir