Downloaded from journal.gums.ac.ir at 5:47 IRST on Thursday October 18th 2018

تاثیر ان‌استیل‌سیستئین بر فاکتورهای استرس اکسیداتیو، ذرات چربی و گلوکز در سرم خون رت‌های نر آلزایمری شده با استرپتوزوتوسین

*دکترنیلوفر دربندی(PhD)[1]- مهشید تاجیانی(M.Sc)[1]- دکترحمیدرضا مومنی(PhD)[1]

*نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، ایران

پست الکترونیک: N-Darbandi@araku.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله:۹۶/۰۳/۲۹ تاریخ ارسال جهت اصلاح:۹۶/۱۰/۱۹ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۲/۱۲

چکیده

مقدمه: آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو پیش‌رونده است که به اختلال حافظه، کاهش کارکردهای شناختی و تغییر رفتاری می‌انجامد. برخی پژوهش‌ها نشان داده که آنتی‌اکسیدان‌ها اثر مثبت بر کاهش اختلال آسیب نورونی در مغز دارند.

هدف: تعیین تاثیر ان‌استیل‌سیستئین به عنوان آنتی‌اکسیدانی نیرومند بر فاکتورهای استرس اکسیداتیو، میزان گلوکز و ذرات چربی در سرم خون رت‌های نر آلزایمری شده با استرپتوزوتوسین بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۲۴ سر رت نر بالغ با وزن تقریبی ۲۲۰-۲۵۰ گرم به ٤ گروه سالین، استرپتوزوتوسین، استرپتوزوتوسین به همراه ان‌استیل‌سیستئین و ان‌استیل‌سیستئین به تنهایی بخش شدند. تزریق استرپتوزوتوسین(۳mg/kg) به صورت داخل بطنی در روز اول و سوم پس از کانول‌گذاری و تزریق سالین(۱ ml/kg) یا ان‌استیل‌سیستئین(۳۰۰mg/kg) در روز چهارم پس از کانول‌گذاری به صورت داخل‌صفاقی انجام شد. حافظه جانوران با دستگاه یادگیری پرهیزی غیرفعال ارزیابی و سرم خون برای بررسی سطوح مالون‌دی‌آلدهید، آنتی‌اکسیدان کل و سوپراکسیددیسموتاز، گلوکز و ذرات چربی بررسی شد.

نتایج: استرپتوزوتوسین به طور معنی‌دار سبب کاهش بازخوانی حافظه(p<۰/۰۰۱)، کاهش میزان آنتی‌اکسیدان کل(p<۰/۰۰۱) و کاهش سطح سوپراکسیددیسموتاز(p<۰/۰۰۱) و افزایش سطح مالون‌دی‌آلدهید(p<۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل شد اما تاثیر معنی‌دار بر میزان گلوکز و ذرات چربی سرم خون در مقایسه با گروه کنترل نداشت. تزریق ان‌استیل‌سیستئین منجر به بهبود بازخوانی حافظه(p<۰/۰۰۱) و فاکتورهای استرس اکسیداتیو سرم نسبت به گروه استرپتوزوتوسین شد(p<۰/۰۰۱). تزریق ان‌استیل‌سیستئین به تنهایی نتوانست به‌طور معنی دار فاکتورهای اندازه گیری شده را نسبت به گروه کنترل بهبود دهد(p>۰/۰۵). همچنین، تزریق ان‌استیل‌سیستئین به کاهش سطح گلوکز (p<۰/۰۵)، تری‌گلیسرید(p<۰/۰۰۱)، LDL (p<۰/۰۰۱) و افزایش HDL (p<۰/۰۱) نسبت به گروه کنترل انجامید.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که ان‌استیل‌سیستئین به دلیل ویژگی آنتی‌اکسیدانی توان کاهش اثر STZ برکاستی حافظه را داشته و از راه تعدیل برخی فاکتورهای خطرساز مانند گلوکز، ذرات چربی و کاهش استرس اکسیداتیو در پیشگیری و درمان بیماری‌های نورودژنرتیو مانند آلزایمر موثر است.

کلید واژه‌ها: استرپتوزوسین/ استرس اکسیداتیو/ بیماری آلزایمر/ سیستئین/ گلوکز/ لپیدها

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و هفت، شماره ۱۰٦، صفحات: ٦٤-٥٤

مقدمه

آلزایمر با کمبود و کاهش انتقال‌دهنده‌های کولی‌نرژیک، اختلال در حساسیت انسولین مغزی، کاهش حافظه، اختلال در مصرف گلوکز و متابولیسم انرژی در انسان ایجاد می‌شود(۱). همه این عوامل باعث ایجاد مقاومت انسولینی، التهاب و استرس اکسیداتیو و به دنبال آن مرگ نورونی، ازبین رفتن اتصال سیناپسی و ایجاد پلاک‌های آمیلوئیدی خواهد شد(۲). در این بیماری همچنین کاهش و تحلیل نورون‌ها در نواحی مغزی مرتبط با یادگیری و حافظه مانند هیپوکامپ و کورتکس پیش‌پیشانی دیده می‌شود(۳و٤).

استرس اکسیداتیو که در نتیجه‌ی نبودن تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن با سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بوجود می‌آید، مهم‌ترین عامل ایجاد آلزایمر است(۵و٦). استرس اکسیداتیو در زمان پیشرفت بیماری وارد عمل شده و ارتباط تنگاتنگی با گردآمدن و ته نشینی آمیلوئید بتا در مغز دارد. نتیجه افزایش آمیلوئید بتا می‌تواند تولید دو برابر پراکسید هیدروژن و در پایان آسیب اکسیداتیو نورون‌ها و سلول‌های عروقی باشد(۷و۸) آمیلوئید بتا می‌تواند با کاهش تولید پروتئین‌های میتوکندریایی سیستم فسفوریلاسیون اکسیداتیو را در میتوکندری مهار کرده و سبب جهش‌هایی در ژنوم میتوکندری شود که سبب معیوب شدن زنجیره انتقال الکترون می‌شود. این زنجیره معیوب با تشدید آسیب اکسیداتیو به التهاب نورونی و سمی شدن اکسیداتیو در نورون‌ها بیانجامید(۹) افزون بر آن تجمع آمیلوئیدبتا آسیب‌هایی در غشاهای سلولی ایجاد کرده و کانال‌های یونی غیراختصاصی تشکیل می‌دهد که باعث افزایش تجمع کلسیم

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، ایران

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 5:47 IRST on Thursday October 18th 2018

داخل سلولی و نیز برانگیختگی بیشتر گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود(۱۰).

استرپتوزوتوسین(STZ) ترکیبی مشتق شده از گلوکزآمین است. در سال‌های پسین از این دارو برای ایجاد آلزایمر در الگوهای حیوانی از راه تزریق داخل مغزی استفاده می‌شود(۱۱). استرپتوزوتوسین با ایجاد مقاومت انسولینی در مغز ویژگی‌های اختصاصی بیماری آلزایمر تک‌گیر را نشان داده و باعث آسیب و التهاب نورونی، کاهش حجم هیپوکامپ، نقص عمل‌کردی حافظه و یادگیری می‌شود(۱۲). استرپتوزوسین سبب تشدید استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش تشکیل رادیکال‌های فعال اکسیژن در برخی از نواحی مغز مانند هیپوکمپ می‌شود(۱۱). این ترکیب با ایجاد تغییر بیوشیمی غیرطبیعی در مغز و ایجاد استرس اکسیداتیو و مهار سنتز ATP و سنتز استیل‌کوآنزیم A باعث آسیب میلین و در پایان اختلال شناختی می‌شود. به همین دلیل در مدل‌های حیوانی می‌توان از این ترکیب برای ایجاد آلزایمر استفاده کرد(۱۳).

اناستیل‌سیستئین (NAC) ترکیبی مشتق از اسیدآمینه سیستئین است. این ماده ترکیب آنتی‌اکسیدانتی نیرومندی است که به‌عنوان پادزهر شناخته شده و به‌طور گسترده در برابر مصرف بیش از حد استامینوفن از آن استفاده می‌شود. به تازگی از این دارو در درمان بیماری‌های نورولوژیک عروقی و غیرعروقی نیز استفاده می‌شود. اناستیل‌سیستئین به‌عنوان ماده پیش‌ساز آنتی‌اکسیدانتی در مسیرهای گلوتاماترژی، نوروتروفیک و مسیرهای التهابی عمل می‌کند(۱٤). اناستیل‌سیستئین منبع سولفیدریل درون سلول و از بین برنده رادیکال‌های آزاد اکسیژن مانند رادیکال OH و رادیکال H_2O_2 است. گلوتاتیون(GSH) هم اکنون یکی از شناخته شده‌ترین آنتی‌اکسیدان‌هاست که اساساً به طور درون‌زا و به کمک اناستیل‌سیستئین درون سلول سنتز می‌شود(۱۵). پژوهش‌ها نشان داده‌است که اناستیل‌سیستئین ممکن است اثر دارویی سودمندی در بیماری‌های نورونی مختلف داشته‌باشد. این جستار که سازوکار کنش اناستیل‌سیستئین با پاتوفیزیولوژی محدوده‌ی بیماری‌های نورونی مختلف دربرگیرنده اوتیسم، اعتیاد، افسردگی، شیزوفرنی، بیماری‌های دوگانه، بیماری پارکینسیون و آلزایمر هم‌پوشانی دارد، بسیار باارزش است(۱٦).مطالعات گذشته نشان داده‌است که تزریق اناستیل‌سیستئین در موش‌های تیمار شده با آمیلوئیدبتا از سویی باعث کاهش معنی‌دار میزان مالون‌دی‌آلدهید و استیل‌کولین‌استراز و از سوی دیگر افزایش معنی‌دار در سطوح گلوتاتیون، استیل‌کولین‌ترانسفراز و استیل‌کولین می‌شود(۱۷). همچنین تیمار با اناستیل‌سیستئین باعث کاهش معنی‌دار میزان سطوح مالون‌دی‌آلدهید و افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در کورتکس، مخچه و ساقه مغز در موش‌های آلزایمری در مقایسه با گروه کنترل شد(۱۸). در تحقیق دیگری تزریق اناستیل‌سیستئین باعث کاهش چشمگیر استرس اکسیداتیو در رت‌های تیمار شده با STZ شد، به طوری که کاهش میزان مالون‌دی‌آلدهید و بازیابی سطوح سوپراکسید دیسموتاز را به همراه داشت(۱۹).

در جوامع امروزی سبک نادرست زندگی افراد، نداشتن تحرک کافی، تغذیه‌ی نامناسب و استعمال دخانیات همه از عواملی هستند که خطر ابتلای به بیماری آلزایمر را بالا می‌برند. همچنین با افزایش تعداد افراد مسن بویژه در کشورهای توسعه یافته تعداد افراد دچار آلزایمر افزایش یافته‌است. اگرچه آلزایمر درمان صددرصد ندارد اما می‌توان از شتاب آغاز و پیشرفت بیماری کاست. در دو دهه‌ی اخیر تحقیقات گسترده‌ای برای دستیابی به روش‌های درمانی مناسب از یک سو و بررسی علل و عوامل ایجادکننده آلزایمر از سوی دیگر صورت گرفته و همچنان در حال انجام است. تحقیقات نشان داده که استرس اکسیداتیو یکی از نشانه‌های پیشرفت آلزایمر بوده و استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند در کاهش علایم این بیماری نقش مهمی ایفا کند. با توجه به بالا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی اناستیل‌سیستئین در پژوهش ما، به بررسی تاثیر این ترکیب بر فاکتورهای استرس اکسیداتیو، ذرات چربی و گلوکز در سرم خون رت‌های نر آلزایمری شده با استرپتوزوتوسین پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

جانوران آزمایشگاهی: در این پژوهش، رت‌های نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۲۰ گرم از انستیتو پاستور ایران

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 5:47 IRST on Thursday October 18th 2018

خریداری و در خانه جانوران دانشگاه اراک در شرایط استاندارد شامل دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، نور محیطی با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی، دسترسی آزاد به آب و غذا نگه‌داری شدند. جانوران یک هفته پیش از شروع آزمایش هر روز دست‌آموز می‌شدند تا در زمان آزمایش استرس ناشی از گرفتن و کار با آنها وجود نداشته باشد. آزمایش در زمان معینی از روز (۱۶-۱۱) انجام شد. همه آزمایش‌ها برپایه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت(کد طرح به شماره ۲۳۷۰۶۳٤).

داروها: کتامین و زایلزین(ساخت شرکت Alfasan- هلند) به صورت درون‌صفاقی برای بیهوش‌کردن حیوان بکار رفت. استرپتوزوتوسین(ساخت شرکت سیگما-آمریکا) با دوز (۳mg/kg) محلول در سالین به صورت درون بطن مغزی به کار برده شد(۱۱و۲۰). اناستیل‌سیستئین (ساخت شرکت سیگما-آمریکا) به صورت محلول در سالین، با دوز (۳۰۰mg/kg) به صورت درون صفاقی استفاده شد(۲۱).

کانول‌گذاری و تزریق در بطن‌های جانبی: جهت کانول‌گذاری در ناحیه بطن‌های جانبی نخست هر موش بر پایه وزن با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین(۵۰mg/kg) و زایلزین (۵mg/kg) بیهوش شد(۲۲). مختصات بطن‌های جانبی(۰/۸ میلی‌متر از برگما به سمت عقب، ۱/٤ میلی‌متر در طرفین شکاف ساژیتال و ۳/۵ میلی‌متر به طرف پایین از سطح جمجمه) براساس اطلس پاکسینوس و واتسون(۲۳) بدست آمد. در سطح جمجمه محل کانول‌گذاری توسط مته دندانپزشکی تا پرده مننژ سوراخ شد. کانول‌های راهنما به طول ۸ میلی‌متر از سرسوزن ۲۲ گیج تهیه و به صورت دوطرفه در محل‌های سوراخ شده، حدود ۱ میلی‌متر بالاتر از ناحیه مورد نظر به کمک آکریل دندانپزشکی ثابت شد(۲۲). برای تزریق درون بطن مغزی از سر سوزن دندانپزشکی ۲۷ گیج (که ۱میلی‌متر بلندتر از کانول راهنما بریده شده‌بود)، رابط پلی‌اتیلن و سرنگ‌ها میلتون ۲۵ میکرولیتری استفاده‌شد.(۲۲).

گروه‌های آزمایشی: همه گروه‌های آزمایشی شامل ٦ سر رت بودند. در همه گروه‌ها در تزریق درون مغزی از نرمال‌سالین یا استرپتوزوتوسین (۳mg/kg) به‌میزان ۱۰ میکرولیتر در هر بطن در روزهای اول و سوم پس از کانول‌گذاری و در تزریق درون صفاقی، از سالین(۱ml/kg) و یا اناستیل‌سیستئین (۳۰۰mg/kg) در روز چهارم پس از کانول‌گذاری استفاده شد. دوره تیمار برای کلیه گروه‌ها ١٤ روز بود و پس از آن گام آموزش و آزمون حافظه برای تایید و بی‌گمانی از آلزایمری شدن جانوران انجام شد.

روش ارزیابی حافظه: دستگاه سنجش حافظه (ساخت شرکت برج صنعت-تهران) دو سمت مجزا یکی به رنگ سیاه و دیگری به رنگ سفید دارد که توسط دری گیوتینی در دیواره میانی این دو بخش به یکدیگر راه دارند. در کف بخش سیاه رنگ، میله‌های فلزی دارد است. یادگیری اجتنابی غیرفعال به روش "گذر از یک بخش دستگاه به بخش دیگر" (Step through) برای بررسی حافظه در موش‌های آزمایشگاهی در دو روز پشت سر هم انجام شد(٢٤). در روز نخست یا آموزش، هر موش با احتیاط درون بخش سفید دستگاه قرار داده شد و پس از ۵ ثانیه در گیوتینی بالا می‌رفت. مدت زمانی که طی شد تا موش وارد خانه سیاه شود، نگاشته شد. جانورانی که بیش از ۱۰۰ ثانیه در خانه سفید باقی می‌ماندند از آزمایش حذف می‌شدند. سی دقیقه پس از آن دوباره حیوان درخانه سفید قرار داده می‌شد و پس از ۵ ثانیه در گیوتینی بالا رفته و مدتی که طول می‌کشید تا حیوان وارد خانه سیاه شود ثبت می‌شد. اما این بار بی‌درنگ پس از ورود کامل حیوان به خانه سیاه و پایین آوردن در گیوتینی با روشن کردن استیمولاتور، تحریک الکتریکی به شدت ۱میلی‌آمپر و به مدت ۳ ثانیه به پاهای موش وارد می‌شد. با توجه به بسته بودن سقف این بخش، موش نمی‌تواند از شوک الکتریکی اجتناب کند(شوک اجتناب ناپذیر). پس از ۲۰ ثانیه موش از این محیط خارج و به قفس نگهداری منتقل می‌شد. دو دقیقه پس از آن این مراحل تکرارمی‌شد. اگرحیوان پیش از۱۲۰ ثانیه وارد خانه سیاه می‌شد برای بار دوم تحریک الکتریکی(باشدت کمتر) دریافت می‌کرد، در غیر این صورت یادگیری اجتنابی غیرفعال در حافظه موش شکل گرفته بود. بنابراین، حیوان به قفس مربوطه منتقل می‌شد(٢٤). در روز دوم یا آزمون، حافظه ٢٤ساعت پس از آموزش انجام می‌شد. به این ترتیب که موش‌ها به صورت جداگانه و به ترتیب درخانه سفید قرار

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 5:47 IRST on Thursday October 18th 2018

می‌گرفتند و پس از ۵ثانیه در گیوتینی بالا می‌رفت و مدت درنگ حیوان در ورود به خانه سیاه یا(Step Through STL(Latency اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. در این مرحله هیچ‌گونه شوک الکتریکی به حیوان وارد نمی‌شد و بیشینه زمان برای ایست موش درخانه سفید یا زمان سقف (Cut off) ۳۰۰ ثانیه بود(۲٤).

خون‌گیری و تهیه سرم: پس از آزمون رفتاری، جانوران با دی‌اتیل‌اتر بی‌هوش و با سرنگ ۵ سی‌سی خون‌گیری از بطن راست قلب انجام می‌شد. خون در دستگاه سانتریفوژ (مدل universal ساخت آلمان) با دور۱۳۳۰۰ و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ می‌شد. سپس، با استفاده از سمپلر، سرم خون جدا و دوباره با دور ۱۳۳۰۰ و به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ می‌شد. سرم بدست آمده بر حسب مقادیر مورد نیاز تقسیم‌بندی و در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری می‌شد. در اندازه‌گیری میزان پراکسیداسیون لیپید از روش تیوباربیتوریک اسید استفاده‌شد(۲۵). برای سنجش توان آنتی‌اکسیدانی کل از روش بنزیک و همکاران استفاده شد(۲٦). اندازه‌گیری سطح آنزیم سوپراکسید دیسموتاز نیز با ترکیب پیروگالول اندازه‌گیری شد(۲۷).

آنالیزهای آماری: آنالیز داده‌های حاصل از آزمون‌های رفتاری و آنالیزهای سرم خون با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱٦ انجام شد و به روش آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way Anova) و آزمون توکی معنی‌دار بودن اختلاف آن تعیین شد. نتایج به صورت میانگین±SEM بیان شد. در این بررسی سطح P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

برای اطمینان از آلزایمری شدن جانوران با استرپتوزوتوسین داده‌های حاصل از آزمون رفتاری توسط دستگاه سنجش حافظه مدل Step through در همه گروه‌ها سنجیده شد.

نتایج این آزمون نشان داد مدت STL در گروه آلزایمری شده با استرپتوزوتوسین در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌دار کاهش یافته است(p<۰/۰۰۱) که نشان‌دهنده تخریب حافظه در گروه دریافت کننده استرپتوزوتوسین بود. مدت STL در گروه دریافت‌کننده اناستیل‌سیستئین به همراه استرپتوزوتوسین در مقایسه با گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین به طور معنی‌دار افزایش داشت(p<۰/۰۰۱) که به معنی بهبود به خاطرآوری حافظه است. در حالی که در گروه دریافت‌کننده اناستیل‌سیستئین به تنهایی تفاوت معنی‌دار در مدت زمان STL در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد(p>۰/۰۵)(جدول۱).

جدول۱. مقایسه داده‌های حاصل از آزمون رفتاری در گروه‌های آزمایشی*

گروه‌های آزمایشی	Step Through Latency (sec)
کنترل	۲۹۰±۱۲
استرپتوزوتوسین	۹±۴ [a]
استرپتوزوتوسین+ اناستیل‌سیستئین	۲۵۰±۱۸ [b]
اناستیل‌سیستئین	۲۷۵±۶ [b]

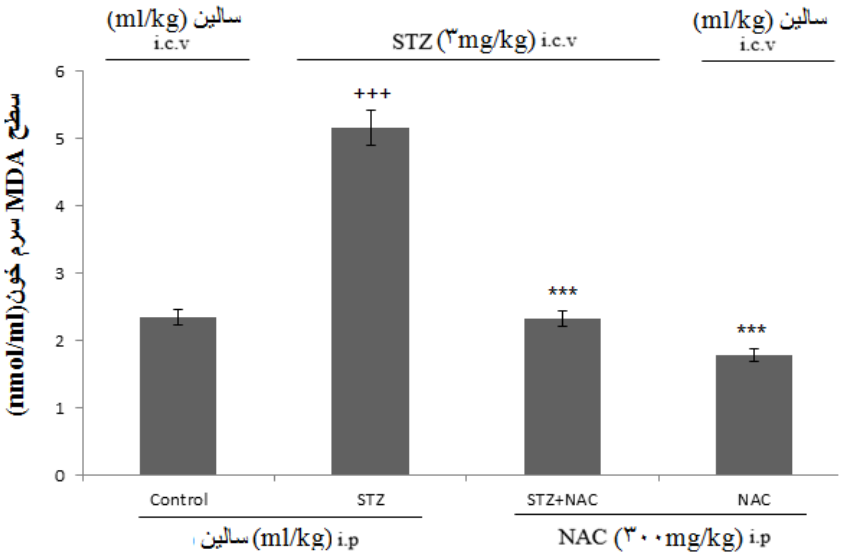
در هر گروه مقادیر به صورت (Mean±SEM) برای هشت سر حیوان بیان شده است. a: (p<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل، b: (p<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه STZ.

ارزیابی پراکسیداسیون لیپید (MDA) سرم در گروه‌های آزمایشی: نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه داده‌های حاصل از آنالیز سرم خون نشان داد که تزریق داخل بطن مغزی استرپتوزوتوسین سطح مالون‌دی‌آلدهید سرم خون را نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌دار افزایش داد(p<۰/۰۰۱). آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که در گروه دریافت‌کننده اناستیل‌سیستئین همراه با استرپتوزوتوسین سطح مالون‌دی‌آلدهید سرم نسبت به گروه استرپتوزوتوسین به طور معنی‌دار کاهش یافت(p<۰/۰۰۱). تزریق اناستیل‌سیستئین به‌تنهایی تاثیر معنی‌دار بر سطح مالون‌دی‌آلدهید سرم نسبت به گروه کنترل نداشت(p>۰/۰۵)[F=۷٤/ ۷۷, p<۰/۰۰۱ (۳,۲۰)](نمودار۱). مقادیر میانگین در گروه‌های مختلف در جدول شماره ۲ آمده است.

ارزیابی توان آنتی‌اکسیدانی کل سرم (FRAP) در گروه‌های آزمایشی: نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه داده‌های حاصل از آنالیز سرم خون نشان داد که تزریق داخل بطن مغزی استرپتوزوتوسین توان آنتی‌اکسیدانی کل سرم خون را نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌دار کاهش داد(p<۰/۰۰۱). آنالیز واریانس یک‌طرفه داده‌های حاصل از تزریق داروی استرپتوزوتوسین به همراه اناستیل‌سیستئین نشان داد که تزریق اناستیل‌سیستئین منجر به افزایش معنی‌دار توان آنتی‌اکسیدانی

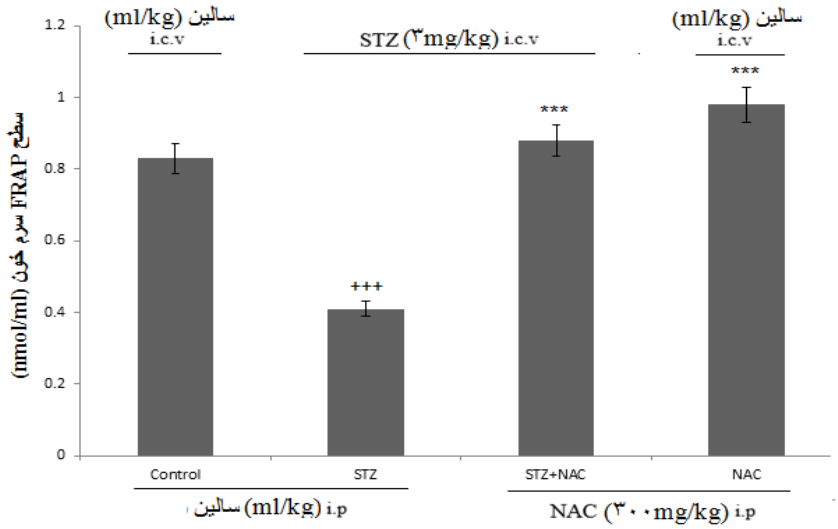
Downloaded from journal.gums.ac.ir at 5:47 IRST on Thursday October 18th 2018

کل سرم نسبت به گروه استرپتوزوتوسین می‌شود (p<۰/۰۰۱). تزریق اناستیل‌سیستئین به تنهایی تاثیر معنی‌داری بر قدرت آنتی‌اکسیدانی کل سرم نسبت به گروه کنترل نداشت (p>۰/۰۵)[F(۳,۲۰)=۸۶/۰۱, p<۰/۰۰۱] (نمودار ۲). مقادیر میانگین در گروه‌های مختلف در جدول شماره ۲ آمده است.



نمودار۱. مقایسه میزان پراکسیداسیون لیپید سرم در گروه‌های آزمایشی.

در هر گروه نتایج به‌صورت (Mean±SEM) برای شش سر حیوان انجام شده است. (+++p<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه دریافت کننده استرپتوزوتوسین و (***p<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌دار بین گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین و گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین به همراه اناستیل‌سیستئین و اناستیل سیستئین به تنهایی. STZ : استرپتوزوتوسین، NAC: اناستیل‌سیستئین، i.p: تزریق داخل صفاقی، i.c.v: تزریق داخل بطن‌مغزی



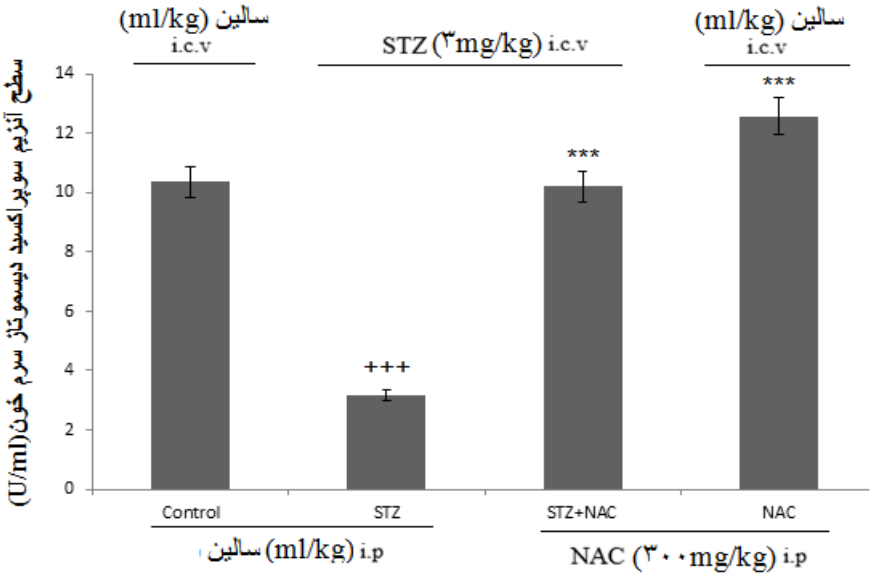
نمودار۲. مقایسه قدرت آنتی‌اکسیدانی کل سرم در گروه‌های آزمایشی.

در هر گروه نتایج به‌صورت(Mean±SEM) برای شش سر حیوان انجام شده است. (+++p<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه دریافت کننده استرپتوزوتوسین و (***p<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌دار بین گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین و گروه‌های دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین به همراه اناستیل‌سیستئین و اناستیل‌سیستئین به تنهایی.STZ : استرپتوزوتوسین، NAC: اناستیل‌سیستئین، i.p: تزریق داخل صفاقی، i.c.v: تزریق داخل بطن‌مغزی.

ارزیابی میزان فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز(SOD) در گروه‌های آزمایشی: نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه داده‌های حاصل از آنالیزهای سرم خون نشان داد که تزریق داخل بطن مغزی استرپتوزوتوسین فعالیت آنزیم

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 5:47 IRST on Thursday October 18th 2018

سوپراکسیددیسموتاز سرم خون را نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌دار کاهش داده است(p<۰/۰۰۱). آنالیز واریانس یک‌طرفه داده‌های حاصل از تزریق داروی استرپتوزوتوسین به همراه اناستیل‌سیستئین نشان داد که تزریق اناستیل‌سیستئین منجر به افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز سرم نسبت به گروه استرپتوزوتوسین می‌شود(p<۰/۰۰۱). اناستیل‌سیستئین به تنهایی تاثیر معنی‌دار بر فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز سرم نسبت به گروه کنترل نداشت (p>۰/۰۵)[F(۳,۲۰)=۱۵/۲٤, p<۰/۰۰۱] (نمودار۳). مقادیر میانگین در گروه‌های مختلف در جدول شماره ۲ آمده است.



نمودار۳. مقایسه میزان فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز سرم در گروه‌های آزمایشی.

در هر گروه نتایج به صورت(Mean±SEM) برای شش سر حیوان انجام شده است. (+++p<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین و(***p<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌دار بین گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین و گروه‌های دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین به همراه اناستیل‌سیستئین و اناستیل‌سیستئین به تنهایی. STZ: استرپتوزوتوسین، NAC: اناستیل‌سیستئین، i.p: تزریق داخل صفاقی، i.c.v: تزریق داخل بطن‌مغزی.

ارزیابی میزان گلوکز سرم خون در گروه‌های آزمایشی: آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تجویز درون صفاقی اناستیل‌سیستئین(۳۰۰mg/kg) به تنهایی یا همراه استرپتوزوتوسین سبب کاهش معنی‌دار در گلوکز سرم خون نسبت به گروه کنترل می‌شد [p<۰/۰۰۱ و F(۳و۲۰)=۱۲/۰٦] (جدول ۲).

ارزیابی میزان ذرات چربی سرم خون در گروه‌های آزمایشی

الف) تری گلیسرید: آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تجویز درون صفاقی اناستیل‌سیستئین(mg/kg ۳۰۰) به‌تنهایی یا همراه استرپتوزوتوسین موجب کاهش معنی‌دار در سطح تری‌گلیسرید موجود در سرم خون نسبت به گروه کنترل می‌شود[p<۰/۰۰۱ و F(۳و۲۰)=۱۸/٦٥] (جدول۲).

ب)LDL: آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد تجویز درون صفاقی اناستیل‌سیستئین(mg/kg ۳۰۰) سبب کاهش معنی‌داری در میزان LDL سرم نسبت به گروه کنترل می‌شود. این کاهش در میزان LDL در هر دو گروه دریافت‌کننده اناستیل‌سیستئین به تنهایی و یا همراه با استرپتوزوتوسین دیده شد.[p<۰/۰۰۱ F(۳و۲۰)=۲٥/٤۲] (جدول ۲).

ج)HDL: آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد تجویز درون صفاقی اناستیل‌سیستئین(mg/kg ۳۰۰) سبب افزایش معنی‌دار سطح HDL موجود در سرم خون نسبت به گروه کنترل می‌شود. این افزایش در هر دو گروه

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 5:47 IRST on Thursday October 18th 2018

اناستیل‌سیستئین به تنهایی یا همراه استرپتوزوتوسین دیده شد[F(۳و۲۰)=۱۱/۸۵ و p<۰/۰۰۱] (جدول ۲).

جدول۲. مقایسه میانگین فاکتورهای اندازه‌گیری شده در سرم خون در گروه‌های آزمایشی

گروه‌ها / فاکتور	کنترل	STZ	STZ+NAC	NAC
MDA (nmol/ml)	۲/۳۵±۰/۶۱۰	۵/۱۷±۰/۴ +++	۲/۳۲±۰/۴ ***	۱/۷۸±۰/۲۳ ***
FRAP (mmol/l)	۰/۸۳۷±۰/۰۸	۰/۰۲±۰/۴۱ +++	۰/۸۸±۰/۱ ***	۰/۱±۰/۹۸ ***
SOD (U/ml)	۱۰/۳۷±۱/۵۱	۳/۱۷±۲/۱۵ +++	۱۰/۲۱±۱/۲۵ ***	۱۲/۵۷±۱/۲۸ ***
Glu (mg/dl)	۱۰۰±۲/۸۸	۱۰۰±۱/۷۵	۹۳±۰/۶۸ +	۸۷±۱/۱۵ ++
TG (mg/dl)	۱۲۵/۵±۳/۹۲	۱۲۳±۴/۹۴	۸۹±۵/۲۷ +++	۸۷±۵/۱۱ +++
LDL (mg/dl)	۴۸/۲۵±۰/۹۷	۵۲/۵±۱/۵۱	۳۷/۲۵±۱/۴۴ +++	۴۲±۱/۲۹ ++
HDL (mg/dl)	۴۴/۷۵±۰/۷۴	۴۵±۱/۸۷	۵۳/۲۵±۱/۰۴ ++	۵۰/۷۵±۰/۸۲ +

در هر گروه مقادیر به صورت(Mean±SEM) برای شش سر حیوان بیان شده است. MDA: مالون‌دی‌آلدهید، FRAP: قدرت آنتی‌اکسیدانی کل، SOD: سوپراکسیددیسموتاز، Glu: گلوکز، TG: تری‌گلیسیرید، LDL: لیپوپروتئین با چگالی کم، HDL: لیپوپروتئین با چگالی زیاد. (+p<۰/۰۵، ++p<۰/۰۱، +++p<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل و (* p<۰/۰۵، ** p<۰/۰۱، *** p<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌دار با گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین.

بحث و نتیجه‌گیری

در تحقیق ما تزریق داخل بطن مغزی استرپتوزوتوسین(۳mg/kg) در روزهای اول و سوم پس از جراحی سطح مالون‌دی‌آلدهید سرم خون را به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل افزایش و قدرت آنتی‌اکسیدانی کل و میزان فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز سرم را کاهش داد. همچنین تزریق درون صفاقی اناستیل‌سیستئین(۳۰۰mg/kg) منجر به کاهش معنی‌دار سطح مالون‌دی‌آلدهید و افزایش معنی‌دار قدرت آنتی‌اکسیدانی کل و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز نسبت به گروه دریافت کننده STZ شد. همچنین اناستیل‌سیستئین به تنهایی یا همراه STZ سبب کاهش معنی‌دار میزان گلوکز، تری‌گلیسرید و LDL و افزایش معنی‌دار میزان HDL سرم نسبت به گروه کنترل شد. یافته‌های مطالعات گذشته نتایج این پژوهش را تایید می‌کند.

نتیجه تحقیقات گذشته نشان داد تزریق STZ(۳mg/kg) باعث افزایش استرس‌اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپید و کاهش معنی‌دار سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در رت می‌شود(۱۱و۲۸). بررسی Ling و همکاران نشان داد در موش‌هایی که طی تیمار ۱۱ روزه با تزریق درون بطنی آمیلوئیدبتا دچار نقص حافظه و یادگیری شدند میزان پراکسیداسیون لیپیدی افزایش یافت و فعالیت آنزیمی گلوتاتیون کاهش نشان داد. تزریق NAC در این موش‌ها باعث کاهش معنی‌دار در میزان مالون‌دی‌آلدهید و افزایش معنی‌دار سطوح گلوتاتیون شد(۱۷) مطالعات پیشین نشان داد فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز وکاتالاز در کورتکس مخچه، مخچه و ساقه مغز در موش‌های آلزایمری شده در مقایسه با گروه کنترل کاهش و میزان مالون‌دی‌آلدهید افزایش می‌یابد. تزریقNAC می‌تواند به افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز و کاهش سطح مالون‌دی‌آلدهید بیانجامد(۱۸). نتایج تحقیق دیگری افزایش چشمگیر در میزان پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش سطوح سوپراکسید دیسموتاز کورتکس و هیپوکامپ مغز موش‌های تیمار شده با STZ را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد(۱۹) گاواژ دهانی NAC (۲۰mg/kg) به مدت ٤٥ روز سبب کاهش معنی‌دار گلوکز پلاسما در رت‌های نر نژاد ویستار

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 5:47 IRST on Thursday October 18th 2018

شد(۲۹) همچنین استفاده از NAC (۱۰۰mg/kg) به مدت ٤ هفته به‌صورت خوراکی در رت‌های نر نژاد ویستار به‌طور معنی‌داری سبب کاهش گلوکز خون می‌شود(۳۰)

به نظر می‌رسد استرپتوزوتوسین با فعال کردن سلول‌های گلیال(میکروگلیا، آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها) باعث تولید فاکتورهای التهابی مانند سیتوکین‌ها، اینترلوکین‌ها، سوپراکساید، نیتریک‌اکساید و اینترفرون شده و با افزایش سطح استرس‌اکسیداتیو در نهایت منجر به آسیب و مرگ نورونی می‌شود. تغییر کارکرد نورون‌ها به‌واسطه ترکیب سمی تولید شده در فرآیندهای التهابی است(۱۱). افزایش رادیکال‌های آزاد و استرس‌اکسیداتیو با پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش گلوتاتیون، افزایش کربونیله‌شدن پروتئین‌ها و افزایش مرگ نورون‌ها در نهایت باعث گسترش بیماری‌های نورودژنراتیو می‌شود(۱۱). افزون بر آن استرپتوزوتوسین به DNA آسیب می‌رساند. این تاثیر نخست موجب افزایش فعالیت گوانیل‌سیکلاز می‌شود که در نهایت به افزایش نیتریک‌اکساید می‌انجامد. سلول‌هایی که سطح پائین رادیکال‌های آزاد را دارند در برابر نیتریک‌اکساید و رادیکال‌های آزاد به شدت آسیب‌پذیرند(۳۱).

اناستیل‌سیستئین ترکیبی با ویژگی آنتی‌اکسیدانی است که بخش عمده‌ای از تأثیر خود را از راه بازسازی یا پیشگیری از کاهش گلوتاتیون اعمال می‌کند. گلوتاتیون آنتی‌اکسیدان اصلی مغز و جاروکننده رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن است(۳۲). گلوتاتیون سلول را در برابر آسیب‌های سلولی ناشی از رادیکال‌های آزاد نگهداری می‌کند. گلوتاتیون‌پروکسیداز تخریب H_2O_2 و هیدروپراکسید را کاتالیز می‌کند. بنابراین، اناستیل‌سیستئین به عنوان آنتی‌اکسیدان منجر به تولید ترکیب اصلی در مسیرهای مقابله با استرس‌اکسیداتیو یعنی سنتز گلوتاتیون می‌شود(۳۳). از سویی سیستئین در هماهنگی تغییر داخل سلولی و خارج سلولی گلوتامات در نورون‌ها از طریق انتقال دهنده گلوتامات_ سیستئین پادرمیانی می‌کند. افزایش کنشگری انتقال‌دهنده سیستئین_گلوتامات در آستروسیت‌ها منجر به افزایش گلوتامات خارج سلولی می‌شود. گلوتامات بر گیرنده‌های NMDA (ان‌متیل‌دی‌آسپارتات) و AMPA (۲-آمینو۳-هیدروکسی ۵-متیل٤- ایزوکسازو پروپیانات) اثرگذار است. به‌این ترتیب از طریق اناستیل‌سیستئین تنظیم سطوح گلوتاماتی خارج سلولی انجام می‌شود. اناستیل‌سیستئین با تسهیل انتقال‌دهنده سیستئین_گلوتامات منجر به تولید گلوتاتیون در سلول‌های گلیال می‌شود(۳۲). اناستیل‌سیستئین با تغییر میزان کلسیم داخل میتوکندری و کاهش کلسیم داخل سلولی می‌تواند نقص میتوکندری و آسیب‌های سلولی ناشی از آن را کاهش دهد(۳٤). اناستیل‌سیستئین ویژگی‌های ضدالتهابی دارد. این ماده موجب کاهش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی شامل اینترلوکین٦ (IL-6) و اینترلوکین۱بتا (IL-1β) و فاکتور مرگ تومووری(TNF) می‌شود(۳٤). همچنین اناستیل‌سیستئین نورون‌زایی را به‌طور یک راست با افزایش پروتئین‌های محافظت کننده نورونی مثل فاکتور نوروتروفی برگرفته از مغز(BDNF) و غیرمستقیم با کاهش آپوپتوز با افزایش پروتئین‌های ضدآپوپتوز مانند سلول‌های بتای‌لنفوسیتی(BCL-2) برانگیخته می‌کند(۳۵).

استرس اکسیداتیو یکی از عوامل مهم در بیماری‌های نورودژنراتیواست. با توجه به یافته‌های بالا به نظر می‌رسد اناستیل‌سیستئین به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی با کاهش مالون‌دی‌آلدهید و افزایش آنتی‌اکسیدان کل و سوپراکسیددیسموتاز همچنین با کاهش فاکتورهای خطرساز مانند گلوکز، تری‌گلیسرید و LDL و افزایش میزان HDL سرم خون اثر بهبود دهنده بر آلزایمر داشته باشد.

سپاسداری و سپاسگزاری

این تحقیق با کمک مالی دانشگاه اراک انجام شده است. همچنین، از زحمت‌های کارشناسان و مسئولان آزمایشگاه تحقیقاتی فیزیولوژی جانوری دانشکده زیست شناسی دانشگاه اراک تشکر و قدردانی می‌شود. این مقاله بر گرفته از پایان نامه خانم مهشید تاجیانی دوره کارشناسی ارشد است. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند.

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 5:47 IRST on Thursday October 18th 2018

منابع

1. DelaMonte S. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: Mini-review. European Neuro psycho pharmacology 2014; 24: 1954–1960.
2. Khan J, Parsa N, Harada T, Meltzer P, Carter N. Detection of gains and losses in 18 meningiomas by comparative genomichybridization. Cancer Genet Cytogenet 1998; 103(2): 95-100.
3. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakivic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidant in oxidative stress – induced cancer. Chemo-biological interactions 2006; 160(1): 1-40.
4. Roriz-Filho J, Sá-Roriz T, Rosset I, Camozzato A, Santos A, Chaves M. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition .Biochim Biophys Acta 2009; 1792(5): 432-43.
5. Parsa N. Alzheimer's disease: A medical challenge of 21st century. Arak Medical University Journal (AMUJ) 2011; 14(55): 100-108.[Text in Persian]
6. Rukmini MS, Benedicta D 'Souza Vivian D. Superoxide dismutase and catalase activites and their correlation with malondialdehyde in schizophreni captients. Indian Journal of Clinical Biochemistry 2004; 19 (2): 114-118.
7. Mangialasche F, Polidori MC, Monastero R, Ercolani S, Camarda C, Cecchetti R, Mecocci P. Biomarkers of oxidative and nitrosative damage in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Ageing Res Rev 2009;8(4): 285–305.
8. Yan MH, Wang X, Zhu X**.** Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. Free Radic Biol Med 2013; 62: 90-101.
9. Kolhe SM, Khanwelkar CC. Oxidative Status and Effect of Metformin on Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Journal of Medical Education & Research 2012; 2(2): 16-20.
10. Agarwal A, Anandh Prabakaran S. Oxidative stress and antioxidants in male infertility: a difficult balance. Iranian Journal of reproductive medicine 2005; 3(1): 1-8.
11. Kamat P, Kalani A, Shivika Rai S, Santosh Kumar Tota SK, Kumar A, Ahmad AS. Streptozotocin Intracerebroventricular-Induced Neurotoxicity and Brain Insulin Resistance: a Therapeutic Intervention for Treatment of Sporadic Alzheimer's Disease (sAD)-Like Pathology. Molecular Neurobiology 2016;53(7):4548-62.
12. Salkovic-Petrisic M, Knezovic A, Hoyer S, Riederer P. What have we learned from the streptozotocin-induced animalmodel of sporadic Alzheimer`s disease, about the therapeuticstrategies in Alzheimer`s research. J Neural Transm 2013; 120(1): 233-52.
13. Eleazu C, Eleazu K, Chukwuma S, Essien U. Review of the mechanism of cell death resultingfrom streptozotocin challenge in experimentalanimals, its practical use and potential riskto humans. Journal of Diabetes Metabolic Disorders 2013; 12(1): 60.
14. Lavoie S. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine improves mismatch negativity in schizophrenia patients. Neuropsychopharmacology 2008; 33(9): 2187–2199.
15. Wang T, Qiao S, Lei S, Liu Y, Ng KF, Xu A, Lam KS, Irwin MG, Xia Z. N-acetylcysteine and allopurinol synergistically enhance cardiac adiponectin content and reduce myocardial reperfusion injury in diabetic rats. Top of Form
PLoS One 2011; 6(8):e23967.
16. Mayer G, Nitsch R, Hoyer S. Effects of changes inperipheral and cerebral glucose metabolism on locomotoractivity, learning and memory in adult rats. Brain Res 1990; 532: 95-100.
17. Ling F, Zhao-Hui D, Man-Ji S. Protective effect of N-acetyl-L-cysteine on amyloid β-peptide-induced learning and memory deficits in mice. Brain Researche 2006; 1109: 201 – 206.
18. Costa M, Bernardi J, Fiuza T, Costa L, Brand R, Maria E. N-acetylcysteine protects memory decline induced by streptozotocin in mice. Pereira Chemico-Biological Interactions 2016; 253: 10-17.
19. Prakash A, Kalra J, Kumar A. Neuroprotective effect of N-acetyl cysteine against streptozotocin-induced memory dysfunction and oxidative damage in rats. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2015;26(1):13-23.
20. Ejaz Ahmed M, Khan MM, Javed H, Vaibhav K, Khan A, Tabassum R, Ashafaq M, Islam F, Safhi M.M, Islam F. Amelioration of cognitive impairment and neurodegeneration by catechin hydrate in rat model of
streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. Neurochem Int 2013; 62(4):492-501.
21. Zaeri S, Emamghoreishi M. Acute and Chronic Effects of N-acetylcysteine on Pentylenetetrazole-induced Seizure and Neuromuscular Coordination in Mice. Iran J Med Sci March 2015; 40, 40(2): 118-124.
22. Darbandi N, Ramezani M, khodagholi F, Noori M. Kaempferol promotes memory retention and density of hippocampal CA1 neurons in intra-cerebroventricular STZ-induced experimental AD model in Wistarrats. Biologija 2016; 62(3): 157-168.
23. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stere otaxic (4th ed). San Diago; Academic Press, 1998: 21.
24. Ahmadi SH, Zarrindast, MR, Haeri-Rohani A, Rezayof A, Nouri M. Nicotine improves morphine-induced impairment of memory: Possible involvement of N -methyl- D -aspartate receptors in the nucleus accumbens. Developmental Neurobiology 2007; 67: 1112–1118.
25. Pintana H, Apaijai N, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn S. Effects of metformin on learning and memory behaviors and brain mitochondrial functions in high fat diet induced insulin resistant rats. Life Sciences 2012; 91: 409–414.
26. Gohari AR, Hajimehdipoor H, Saeidnia S, Ajani Y, Hadjiakhoondi A. Antioxidant Activity of some Medicinal Species using FRAP Assay. Journal of Medicinal Plants 2011; 10(37): 54-59.
27. Markklund S, Markklund G. Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 5:47 IRST on Thursday October 18th 2018

Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. Eur J Biochem1974; 47: 469-474.
28. Vishwakarma S, Goyal R, Gupta V. GABAergic effect of valeric acid from Valeriana wallichii inamelioration of ICV STZ induced dementia in rats. Kanaya Lal Dhar Revista Brasileira de Farmacognosia 2016;26(4):484-489.
29. Kaneto H, Katakami N, Kawamori D, Miyatsuka T, Sakamoto K, Matsuoka T.A, Matsuhisa M, Yamasaki Y. Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes. Antioxid Redox Signal 2007; 9(3):355-366.
30. Lei S, Liu Y, Ng KF, Xu A, Lam KS, Irwin MG, Xia Z. N-acetylcysteine and allopurinol synergistically enhance cardiac adiponectin content and reduce myocardial reperfusion injury in diabetic rats. PLoS One PLoS One. 2011;6(8):e23967. doi: 10.1371/journal.pone.0023967.
31. Esteghamati A, Eskandari D, Mirmiranpour H, Noshad S, Mousavizadeh M, Hedayati M, Nakhjavani M. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. A randomized clinical trial Clinical Nutrition 2013; 32: 179-185.
32. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine . Biochim Biophys Acta 2013;1830(8):4117-29.
33. Molecular Neurobiology Martinez M, Hernandez A, Martinez N. N-Acetylcysteinedelays age-associated memory impairment in mice: role in synaptic mitochondria. Brain Res 2000; 885: 100-16.
34. Molecular Neurobiology Farr SA, Poon HF, Dogrukol-Ak D, Drake J, Banks WA. The antioxidants a-lipoic acid and N-Acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. J Neurochem 2003; 84: 1173-1183.
35. Sharipour RB, Harrigan MR, Alexandrov AV. N-Acetylcysteine in neurological disorders: mechanism of action and therapeutic opportunities. Brain Behaw 2014; 4: 108-122.

Effect of N -acetyl-Cysteine on Serum Oxidative Stress Factors, lipid Particles and Glucose in Streptozotocin-Induced Alzheimeric Male Rats

*Darbandi N(PhD)[1]- Tajiani M(M.Sc)[1]- Momeni H R(PhD)[1]

***Corresponding Address:** Department of Biology, Faculty of Science, Arak university, Arak, Iran.

Email: N-Darbandi@araku.ac.ir

Received: 19/Jun/2017 Revised: 09/Jan/2018 Accepted: 03/Mar/2018

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 5:47 IRST on Thursday October 18th 2018

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is a progressive degenerative disease which causes memory disorders, decreases cognitive func tions and behavioural changes. Some studies have indicated that antioxidants have a positive effect on the reduction of neuronal dam age disorders in the brain.

Objective: In this study, the effects of N -acetyl-cysteine as a potent antioxidant on serum oxidative stress factors in Streptozotocin-induced Alzheimeric male rats were investigated.

Materials and Methods: In this experimental study, 24 rats were divided into 4 groups; divided into four groups (n=8): Saline, Streptozotocin (STZ), Streptozotocin in combination with N-acetyl-cysteine(NAC) and NAC alone. Intracerebroventricular administrations of STZ (3mg/kg) on the first and the third day of the surgery and Intraperitoneally administrations of saline(ml/kg) or NAC(300mg/kg) on the fourth day after the surgery was performed. The animals' memory was evaluated through passive task and Blood serums were used to measure the levels of malondialdehyde, total antioxidant, superoxide dismutase, glucose and lipid particles.

Results: STZ significantly reduced memory retrieval (p<0/001), decreased levels of total antioxidant (p<0/001) and superoxide dismutase (p<0/001) and increased lipid peroxidation level (p<0/001), compared with that in the control group. But no significant effect on Glucose level and lipid serum particles was observed, compared with the control group (p>0/05). Administration of NAC improved memory retrieval (p<0/001). The administration of NAC alone didn't have cause any significant difference, compared to the control group (p>0/05). Also, the injection of NAC led to decreased levels of glucose (p<0/05), Triglyceride (p<0/001), LDL(p<0/001) and increased HDL(p<0/01) compared with the control group.

Conclusion: It seems that NAC because of its antioxidant properties can reduce effect of memory impairment induced by STZ and it can be effective in prevention and treatment neurodegenerative diseases including Alzheimer disease by modulating some risk factors such as glucose, lipid particle and reducing of oxidative stress.

Conflict of interest: non declared

Key words: Alzheimer Disease\ Cysteine\ Glucose\ Lipids\ Oxidative Stress\ Streptozotocin

_____Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 106, Pages: 54-64

Please cite this article as: Darbandi N, Tajiani M, Momeni H R. The Effect of N-acetyl-Cysteine on Serum Oxidative Stress Factors, lipid particles and Glucose in Streptozotocin-Induced Alzheimeric Male Rats. J of Guilan Univ of Med Sci 2018; 27(106):54-64. [Text in Persian]

1. Department of Biology, Faculty of Science, Arak university, Arak, Iran.