

Effect of Vitamin E on Memory Damage Induced by Streptozotocin in Adult Male Wistar Rats

Fatemeh Hosseinzadeh¹, Akram Eidi^{1*}, Pejman Mortazavi², Ali Haeri Rohani¹

¹Department of Biology, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

²Department of Pathobiology, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

*Corresponding Author:
Akram Eidi, Department of Biology, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email:
akram_eidi@yahoo.com

Received: 11 Apr, 2016

Accepted: 14 Nov, 2016

Abstract

Background and Objectives: Vitamin E is a nutrient essential for the body. This vitamin as a natural antioxidant, scavenges free radicals in cell membranes and protects unsaturated fatty acids from lipid peroxidation. In the present study, the effect of vitamin E on neurodegeneration induced by intracerebroventricular (ICV) administration of streptozotocin (STZ), was investigated in mature adult male Wistar rats.

Methods: In this experimental study, the rats were randomly divided into 4 groups of normal control, Alzheimer control rats, and vitamin E (100 and 200mg/kg bw, oral daily) together with STZ. The animals received STZ at a dose of 3µl/cannula, 75mg/ml, ICV, bilaterally, on the 1st and 3rd days. Vitamin E treatment was started 1h before the first dose of STZ and continued for 14 days. Learning and memory behavior was evaluated using passive avoidance test. Data were analyzed by one-factor analysis of variance.

Results: STZ treatment decreased step-through latency and increased the time in the dark compartment. Moreover, vitamin E treatment attenuated these changes.

Conclusion: The results of this research showed that vitamin E treatment significantly improves STZ-induced cognitive impairment. Therefore, vitamin E can provide protection against aging-induced memory deficit and neuronal damage induced by STZ.

Keywords: Memory; Streptozotocin; Vitamin E.

تأثیر ویتامین E بر آسیب حافظه القاشده با استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار

فاطمه حسین‌زاده^۱، اکرم عیدی^{۱*}، پژمان مرتضوی^۲، علی حائری روحانی^۱

چکیده

زمینه و هدف: ویتامین E، یک ماده غذایی ضروری برای بدن می‌باشد. این ویتامین به‌عنوان آنتی‌اکسیدان طبیعی، جاروکننده رادیکال‌های آزاد در غشاهای سلولی بوده و از اسیدهای چرب اشباع‌نشده در مقابل پراکسیداسیون لیپیدی محافظت می‌کند. در تحقیق حاضر، تأثیر ویتامین E بر نورودژنراتیو القاشده به‌وسیله تزریق درون‌بطنی استرپتوزوتوسین در موش‌های نر بالغ نژاد ویستار بررسی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه شامل: کنترل سالم، کنترل آلزایمری، ویتامین E (دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، روزانه به‌صورت خوراکی) همراه با استرپتوزوتوسین تقسیم شدند. حیوانات استرپتوزوتوسین را با دوز ۳ میکرولیتر در هر کانولا و ۷۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر درون بطنی به‌صورت دوطرفه در روزهای یکم و سوم دریافت کردند. تیمار ویتامین E یک‌ساعت قبل از شروع اولین دوز استرپتوزوتوسین آغاز شد و تا روز چهاردهم ادامه داشت. حافظه و یادگیری با استفاده از آزمون یادگیری احترازی غیرفعال ارزیابی گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک عاملی تحلیل شدند.

یافته‌ها: تیمار استرپتوزوتوسین موجب کاهش تأخیر زمانی ورود به محفظه تاریک و افزایش مدت زمان قرارگیری در محفظه تاریک شد. همچنین تیمار ویتامین E منجر به تخفیف این تغییرات گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان داد تیمار ویتامین E به‌طور معنی‌داری موجب بهبود آسیب‌شناختی ناشی از تزریق استرپتوزوتوسین می‌شود. بنابراین، ویتامین E می‌تواند در فراهم‌آوردن حفاظت از نقص حافظه پیری و آسیب نورونی ناشی از استرپتوزوتوسین مؤثر باشد.

کلیدواژه‌ها: حافظه؛ استرپتوزوتوسین؛ ویتامین E.

^۱ گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

^۲ گروه پاتوبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

اکرم عیدی، گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
akram_eidi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۲۲

تاریخ پذیرش: ۹۵/۸/۲۳

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Hosseinzadeh F, Eidi A, Mortazavi P, Haeri Rohani A. Effect of vitamin E on memory damage induced by streptozotocin in adult male wistar rats. Qom Univ Med Sci J 2018;11(10):13-20. [Full Text in Persian]

مقدمه

ویتامین E به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان موجب حذف رادیکال‌های آزاد می‌شود. رادیکال‌های آزاد احتمالاً به پیشرفت فرآیندهای پاتولوژیکی اختلال شناختی مانند بیماری آلزایمر (Alzheimer disease, AD) کمک می‌کنند که این موضوع به تمایل استفاده از ویتامین E در درمان اختلال شناختی خفیف (Mild Cognitive Impairment, MCI) و زوال عقل منجر می‌شود (۱). ویتامین E، آنتی‌اکسیدان مهم طبیعی است. عمومی‌ترین شکل بیولوژیکی فعال آن α - توکوفرول می‌باشد (۲). توکوفرول‌ها، آنتی‌اکسیدان‌های مشتق‌شده از گیاهان هستند که از غشای پلاسمایی در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کنند و احتمالاً به‌وسیله بافر کردن متابولیسم آراشیدونات موجب تخفیف واکنش‌های التهابی می‌شوند (۳). توکوفرول‌ها به‌تنهایی به‌عنوان الکل‌های آزاد و یا در ترکیب با محصولات امولسیون چربی در روده کوچک جذب می‌شوند (۳). هرچند کمبود ویتامین E در انسان نادر است، اما نقص در ژن بیان‌کننده آلفا توکوفرول منجر به کمبود شدید ویتامین E شده که با اختلالات عصبی همراه است (۴). مغز دارای حجم عظیم مبادلات اکسیژن است (۵). بنابراین، مغز با دارا بودن کمتر از ۲٪ از وزن بدن، ۲۵-۲۰٪ از کل مصرف اکسیژن بدن را دربرمی‌گیرد (۶)، و تولید رادیکال‌های آزاد مرتبط با اکسیژن نیز در معرض استرس اکسیداتیو قرار دارد. همچنین مغز غنی از اسیدهای چرب اشباع‌نشده بوده که به شدت به خواص آنتی‌اکسیدانی محلول در چربی ویتامین E حساس هستند. این مواد قادر به عبور از سد خونی مغزی بوده و در بافت مغز تجمع می‌کنند (۵). بافت مغزی در مقایسه با سایر اندام‌ها، حاوی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان کمتری است (۶). رادیکال‌های آزاد که در طول استرس اکسیداتیو تولید می‌شوند، منجر به اختلالات عصبی از جمله AD می‌گردد (۱). از عوارض بیماری دیابت ملیتوس (Diabetes mellitus, DM)، می‌توان به اختلال در عملکرد شناختی و زوال عقل اشاره کرد. کاهش میزان انسولین، خطر ابتلا به زوال عقل، همچنین AD را افزایش می‌دهد (۷). ارتباط بین DM و استرس اکسیداتیو مشخص شده است. تزریق درون بطنی استرپتوزوتوسین (STZ) از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو موجب تغییر فعالیت میکروگلیاها و

اختلال در میلین‌سازی در نواحی درگیر در روند شناختی، یادگیری و حافظه می‌شود (۸). تیمار ویتامین E نیز موجب کاهش عیوب شناختی القاشده توسط مصرف رژیم غذایی سرشار از چربی‌های اشباع‌نشده می‌گردد (۹). هیپوکامپ یکی از اجزای اصلی سیستم لیمبیک بوده که نقش اساسی در تثبیت حافظه و تبدیل حافظه کوتاه‌مدت به درازمدت ایفا می‌کند. شکنج دندانه‌دار، سلول‌های هیلاری، سلول‌های هرمی CA₁-CA₃ هیپوکامپ در ایجاد حافظه نقش به‌سزایی دارند (۱۰). آسیب دوطرفه هیپوکامپ در بیماران مبتلا به آلزایمر و تخریب نورون‌های CA₁ هیپوکامپ در بیماری‌های مشابه، موجب بروز اختلالات بارزی در حافظه کوتاه‌مدت می‌شود (۱۱). بیماری آلزایمر به دلیل کاهش تعداد نورون‌ها و تشکیل کلاف‌های نوروفیبریلاری در مناطقی از مغز شامل نئوکورتکس و هیپوکامپ مشخص شده است (۱۲). پروتئین بتا آمیلوئید (A β 42) به‌شکل الیگومرهای محلول تجمع یافته که باعث اختلال حافظه در بیماری آلزایمر می‌شود (۱۳). Tau نیز پروتئین سیتوپلاسمی و از نوع رشته‌های مارپیچ زوج (Paired Helical Filaments, PHFs) است که در چندین بیماری عصبی مرتبط با پیری از جمله بیماری آلزایمر نقش دارد. تائو در روند پلیمریزاسیون میکروتوبول‌ها به توبولین متصل بوده و باعث پایداری میکروتوبول‌ها می‌گردد. در بیماری AD، تائو به‌صورت غیرطبیعی در باقیمانده‌های سرین و ترئونین فسفریله‌شده و موجب تولید کلاف‌های نوروفیبریلاری (Neurofibrillary Tangles, NFTs) در نورون‌ها می‌شود (۱۴، ۱۵). در مطالعات متعدد اثر تیمار ویتامین E به‌عنوان ترکیب آنتی‌اکسیدان بر مدل‌های مختلف آسیب حافظه مورد بررسی قرار گرفته (۹)، و اثرات آن بر بهبود حافظه گزارش شده است. از آنجایی که نوع مدل القا آسیب حافظه، نوع ماز مورد استفاده، بررسی نوع اثر حفاظتی، درمانی یا پیشگیری ماده مورد بررسی و مدت زمان تیمار می‌تواند بر نتایج تحقیق تأثیرگذار باشد؛ لذا در تحقیق حاضر حیوانات با استفاده از تزریق درون بطنی STZ آلزایمری شده و مورد بررسی قرار گرفتند تا مشخص گردد آیا تیمار خوراکی ویتامین E قادر به بهبود یادآوری حافظه با استفاده از روش احترازی غیرفعال درموش‌های صحرایی آلزایمری شده نر نژاد ویستار می‌باشد یا خیر؟

روش بررسی

این مطالعه تجربی، بعد از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه و رعایت کدهای اخلاقی حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. در این مطالعه، از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار بالغ (وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم) خریداری شده از انستیتو پاستور ایران استفاده شد. موش‌ها به اتاق حیوانات منتقل شده و در هر قفس ۷ سر موش قرار گرفت، سپس در شرایط استاندارد {دمای بین 2 ± 22 درجه سانتیگراد، رطوبت ۶۰-۵۰٪ و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (از ۷ صبح تا ۷ شب)} نگهداری شدند. در طول آزمایش آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها گذاشته شد و از هر حیوان فقط یک بار استفاده گردید. ابتدا حیوانات توزین، سپس با تزریق درون صفاقی کتامین هیدروکلراید (دوز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند (۱۶). به منظور انجام تزریق درون‌بطنی، دو عدد کانولای استیل ضدزنگ (ضخامت Gauge ۲۱) با استفاده از دستگاه استریوتاکسی در بطن‌های جانبی حیوانات کاشته شد. مختصات محل کانول گذاری، ۰/۸ میلی‌متر در سمت خلفی و ۱/۶ میلی‌متر در سمت جانبی با استفاده از اطلس Paxinos and Watson تعیین گردید (۱۷). با استفاده از مته، سوراخی در این محل ایجاد شد؛ به طوری که فقط استخوان جمجمه سوراخ شده و آسیبی به قسمت‌های زیرین آن وارد نشود، سپس کانولا به وسیله پیچ‌های مینیاتوری و آکریل دندانپزشکی در موقعیت خود تثبیت گردید.

پس از انجام جراحی، حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه به شرح زیر تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل سالم: حیوانات این گروه دست نخورده بودند؛
 ۲- گروه کنترل آزمایشی: حیوانات این گروه STZ را با دوز ۷۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در حجم ۳ میکرولیتر در هر کانولا، در ناحیه بطن جانبی مغز به صورت دوطرفه در روزهای یکم و سوم دریافت کردند؛

۳ و ۴- گروه‌های تجربی: شامل حیوانات آزمایشی شده که ویتامین E را در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از طریق خوراکی (گاواژ) به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. تیمار ویتامین E یک ساعت قبل از اولین دوز STZ انجام شد و تا

۱۴ روز متوالی طول کشید. از ویتامین E جهت تیمار خوراکی (شرکت داروپخش ایران) و از استرپتوزوتوسین برای آلازیمری کردن موش‌ها (شرکت سیگما آمریکا) استفاده شد. در روز چهاردهم به منظور بررسی حافظه به روش یادگیری احترازی غیرفعال، از دستگاه شاتل باکس استفاده گردید. ابعاد این دستگاه $18 \times 18 \times 60$ سانتی‌متر و متشکل از دو محفظه مساوی (یک بخش روشن و یک بخش تاریک) می‌باشد که به وسیله یک دیوار عرضی از هم جدا می‌شوند. در دیوار عرضی، یک در گیوتینی متحرک تعبیه شده است. روش آموزش حیوانات به این صورت است که ابتدا حیوان در بخش روشن دستگاه قرار می‌گیرد، سپس بعد از گذشت ۱۰ ثانیه دریچه گیوتینی باز شده تا حیوان به طور چهار پا وارد بخش تاریک شود. در ادامه، دریچه بسته شده و بدون اعمال شوک، حیوان از بخش تاریک دستگاه، خارج و در قفس مربوطه قرار می‌گیرد. ۳۰ دقیقه بعد، این عمل مجدداً تکرار می‌شود. بار سوم پس از ورود حیوان به بخش تاریک، بلافاصله شوکی با فرکانس ۵۰ هرتز و ولتاژ ۰/۵ میلی‌آمپر به مدت یک ثانیه از ناحیه پا به حیوان وارد و آنگاه حیوان به قفس مربوطه برگردانده می‌شود (۱۸).

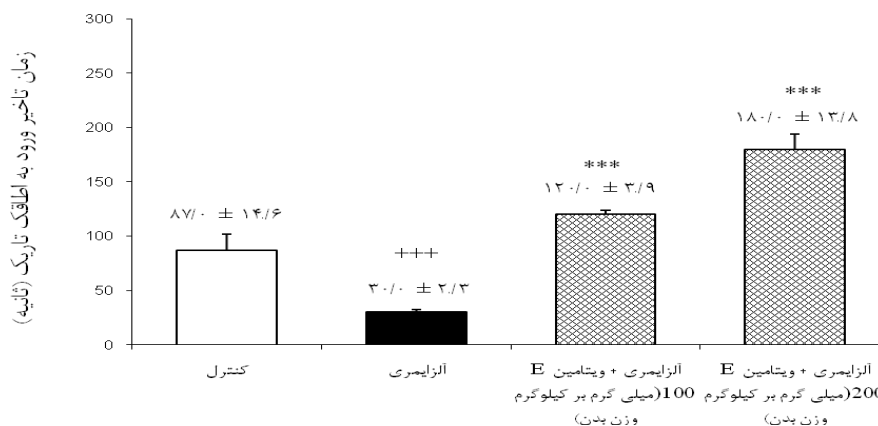
مرحله آزمون، ۲۴ ساعت بعد از مرحله آموزش انجام می‌شود. در جلسه آزمون، تحریک الکتریکی انجام نمی‌گیرد. برای بررسی حافظه، هر موش همانند روز اول در بخش روشن دستگاه قرار گرفته و درب گیوتینی بعد از ۱۰ ثانیه باز شده و مدت زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک (Step Through Latency, STL) ثبت می‌گردد. STL مدت زمان بر حسب ثانیه است که حیوان با چهار پا از بخش روشن وارد بخش تاریک دستگاه می‌شود. آنگاه برای تعیین مدت زمان حضور در بخش تاریک (Time in Dark Compartment, TDC)، به صورتی عمل می‌شود که موش در مدت ۳۰۰ ثانیه‌ای که مورد آزمون قرار گرفته، کل مدت زمان قرارگیری در محفظه تاریک به عنوان TDC ثبت گردد (۱۹، ۱۸).

نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS، آزمون واریانس یک طرفه و آزمون متعاقب توکی تجزیه و تحلیل شدند. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار (Mean \pm SEM) ارائه شدند. سطح معنی‌داری، $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

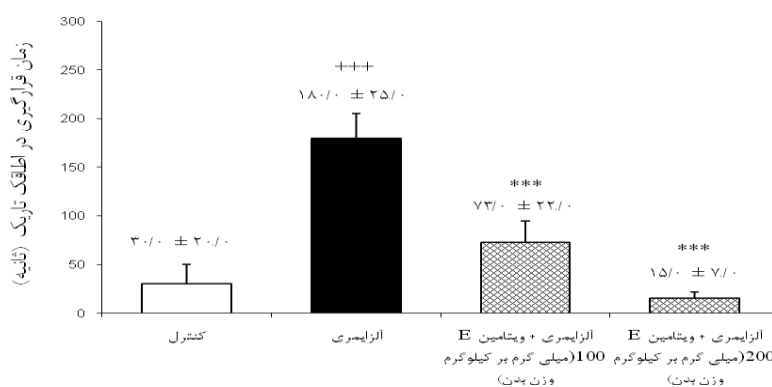
یافته‌ها

در مطالعه حاضر، حیوانات کنترل آزمایشی شده نسبت به گروه کنترل سالم، کاهش معنی‌داری را در میزان STL نشان دادند. تیمار خوراکی ویتامین E (دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، موجب افزایش معنی‌داری بر میزان STL گردید که بیشترین افزایش در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن

بدن بود ($p < 0/001$) (نمودار شماره ۱). همچنین حیوانات آزمایشی شده گروه کنترل نسبت به گروه کنترل سالم، افزایش معنی‌داری را در میزان TDC نشان دادند. تیمار خوراکی ویتامین E (با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، موجب کاهش معنی‌داری بر میزان TDC گردید ($p < 0/001$) (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱: اثر تیمار خوراکی ویتامین E بر میزان STL در موش‌های صحرایی نر آزمایشی شده. تیمار ویتامین E (دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن) به صورت خوراکی به مدت ۱۴ روز انجام شد. داده‌ها بر اساس میانگین ± خطای استاندارد (SEM ± Mean) هر گروه تنظیم شده‌اند. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ سر می‌باشد. $p < 0/001$ +++ اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p < 0/001$ *** اختلاف از گروه کنترل آزمایشی را نشان می‌دهد.



نمودار شماره ۲: اثر تیمار خوراکی ویتامین E بر میزان TDC در موش‌های صحرایی نر آزمایشی شده. تیمار ویتامین E (دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به صورت خوراکی به مدت ۱۴ روز انجام شد. داده‌ها بر اساس میانگین ± خطای استاندارد (SEM ± Mean) هر گروه تنظیم شده‌اند. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ سر می‌باشد. $p < 0/001$ +++ اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p < 0/001$ *** اختلاف از گروه آزمایشی را نشان می‌دهد.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد تیمار ویتامین E به صورت وابسته به دوز، آسیب حافظه ناشی از تزریق درون بطنی استرپتوزوتوسین را به صورت معنی‌داری بهبود می‌بخشد. همچنین ویتامین E موجب افزایش معنی‌داری بر میزان STL و کاهش معنی‌داری در میزان TDC می‌شود. آزمون احترازی غیرفعال دربردارنده نوعی از یادگیری است که پاسخ غریزی حیوان را به منظور اجتناب از یک محرک آزاردهنده مهار می‌کند. بنابراین، محرک آزاردهنده (که همان شوک الکتریکی است) باعث می‌شود تا حیوان رفتاری غیرفعال داشته و حرکات طبیعی و غریزی خود را (که رفتن به سوی تاریکی است) انجام ندهد. لذا هرچه میزان تأخیر در رفتن به سمت اطاقک تاریک یا مدت زمان قرار گرفتن در فضای تاریک در جلسه به یادآوری افزایش یابد، به این منزله خواهد بود که حیوان توانسته بین دو محرک نور و شوک ارتباط برقرار کند (۲۰). در تحقیق حاضر، ویتامین E با افزایش میزان STL و کاهش میزان TDC توانست با اثر آنتی‌اکسیدانی خود، از اثر تخریبی STZ بر روند به یادآوری حیوان جلوگیری کرده و حتی باعث بهبود و افزایش میزان به یادآوری حیوانات تیمار شده در مقایسه با گروه کنترل سالم شود.

ویتامین E مؤثرترین آنتی‌اکسیدان محلول در چربی موجود در سلول‌های پستانداران بوده که همراه با چربی‌ها در کبد و سایر بافت‌های بدن ذخیره می‌شود. مطالعات زیادی به طور قطعی نشان داده‌اند عمل اصلی ویتامین E، حمایت بافت‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو می‌باشد، اگرچه دیگر خواص بیولوژیکی آن نیز گزارش شده است (۲۱). تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر (Reactive Oxygen Species, ROS) و به وجود آمدن استرس اکسیداتیو، عامل شناخته شده‌ای در اختلال عملکرد مغزی بیماری‌های نوردژنراتیو است (۲۲). همچنین فعالیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین E، از طریق جلوگیری از آسیب اکسیداتیو بافتی ناشی از رادیکال‌های آزاد صورت می‌گیرد و از این طریق اثر حفاظتی خود را اعمال می‌کند (۲۳). ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدان مؤثر در کاهش استرس و بهبود توانایی یادگیری در حیوانات شناخته شده است (۲۴). ویتامین E از انتشار رادیکال‌های آزاد در غشا جلوگیری کرده و نسبت به اسیدهای چرب غیراشباع، واکنش

سریع‌تری در مقابل انتشار رادیکال‌های پراکسیدل تشکیل شده نشان می‌دهد. همچنین آنتی‌اکسیدان‌ها موجب جلوگیری از آسیب‌های ناشی از اکسیداسیون، کاهش ورود اسیدهای چرب اشباع نشده به داخل میتوکندری و دیگر اندامک‌های سلولی می‌شوند (۴). مطالعاتی در زمینه اثرات پیش‌تیمار ویتامین‌های E و C بر آسیب حافظه ناشی از هموسیستین انجام گرفته است. این مطالعات نشان داده‌اند هموسیستین به صورت معنی‌داری موجب کاهش اکتساب حافظه، تثبیت و بازیابی آن می‌گردد. این عوامل احتمالاً با واسطه استرس اکسیداتیو رخ داده و پیش‌تیمار با ویتامین E و C، اثرات هموسیستین را بهبود می‌بخشد (۲۵).

در مغز مبتلایان به AD، اختلالات کولینرژیک از جمله کاهش فعالیت آنزیم استیل‌کولین ترانسفراز و استیل‌کولین استراز، آزادسازی استیل‌کولین و سطوح گیرنده‌های نیکوتینی، موسکارینی و تحلیل نورون‌های کولینرژیک پیش‌مغز قاعده‌ای گزارش شده است (۱۲). آنتی‌اکسیدان‌های ویتامین E و C احتمالاً از طریق تأثیر بر مهارکننده‌های کولین‌استراز عمل می‌کنند. در بیماری آلزایمر، پراکسیداسیون لیپیدی افزایش می‌یابد. با استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های ویتامین E و C، مهار اکسیداسیون لیپوپروتئین‌های مایع مغزی - نخاعی مشاهده شده است. همچنین مصرف مکمل‌های ویتامین‌های E و C توسط بیماران آلزایمری موجب افزایش غلظت این ویتامین‌ها در مایع مغزی - نخاعی در شرایط آزمایشگاهی شده که باعث کاهش معنی‌داری در اکسیداسیون لیپوپروتئین در مایع مغزی - نخاعی می‌شود (۲۶). مطالعاتی با هدف تعیین اثرات ویتامین E و ورزش بر فعالیت سیستم کولینرژیک در مغز بر روی قشر مغز سالمندان انجام شده که میانگینش بین ویتامین E و سیستم کولینرژیک را در به یادآوری حافظه نشان می‌دهند (۲۷).

اثر حفاظتی ویتامین E به عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدان بر مدل‌های مختلف آسیب حافظه مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه‌ای اثر حفاظتی توکوترینول (نوعی از ایزوفرم ویتامین E)، در بهبود آسیب شناختی در شرایط استرس بررسی گردید، محققان دریافتند این ایزوفرم می‌تواند آسیب شناختی را از طریق سرکوب استرس نیتروژاتیو در رت‌ها بهبود بخشد (۲۸). در یک مطالعه دیگر با بررسی اثر آلفا توکوفرول بر آسیب حافظه القاشده

بر مدت زمان تأخیر ورود به محفظه تاریک و کاهش معنی‌دار بر مدت زمان قرار گرفتن در فضای تاریک موجب افزایش میزان به‌یادآوری در رت‌های نر با استفاده از شیوه احترازی غیرفعال می‌شود. همچنین ویتامین E با دارا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی، از طریق جلوگیری از انتشار رادیکال‌های آزاد در غشا می‌تواند موجب بهبود عملکرد حافظه و از طریق مدولاسیون سیستم‌های کولینرژیک باعث بهبود حافظه گردد.

به‌وسیله هیپرکلسترولمیا، مشخص گردید این مشتق ویتامین E باعث بهبود آسیب حافظه القاشده به‌وسیله هیپرکلسترولمیا می‌شود (۲۹). همچنین گزارش شده است ویتامین E بر آسیب حافظه القاشده به‌وسیله سرب، اثر حفاظتی دارد (۳۰).

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تیمار ویتامین E با افزایش معنی‌دار

References:

- Martire S, Fusco A, Rotili D, Tempera I, Giordano C, De Zottis I, et al. PARP-1 modulates amyloid beta peptide-induced neuronal damage. *PLoS One* 2013;8(9):e72169.
- Engin KN. Alpha-tocopherol: Looking beyond an antioxidant. *Mol Vis* 2009;15:855-60.
- Hensley K, Barnes LL, Christov A, Tangney C, Honer WG, Schneider JA, et al. Analysis of postmortem ventricular cerebrospinal fluid from patients with and without dementia indicates association of vitamin E with neuritic plaques and specific measures of cognitive performance. *J Alzheimers Dis* 2011;24(4):767-74.
- Lauridsen C, Jensen SK. α -Tocopherol incorporation in mitochondria and microsomes upon supranutritional vitamin E supplementation. *Genes Nutr* 2012;7(4):475-82.
- Harrison FE, Allard J, Bixler R, Usuh C, Li L, May JM, et al. Antioxidants and cognitive training interact to affect oxidative stress and memory in APP/PSEN1 mice. *Nutr Neurosci* 2009;12(5):203-18.
- Nunomura A, Honda K, Takeda A, Hirai K, Zhu X, Smith MA, et al. Oxidative damage to RNA in neurodegenerative diseases. *J Biomed Biotechnol* 2006;2006(3):82323.
- S Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves ML, et al. (Pre) diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792(5):432-43.
- Farid N, Inbal D, Nakhoul N, Evgeny F, Miller-Lotan R, Levy AP, et al. Vitamin E and diabetic nephropathy in mice model and humans. *World J Nephrol* 2013;2(4):111-24.
- Aiguo Wu, Zhe Ying, Gomez-Pinilla F. Vitamin E protects against oxidative damage and learning disability after mild traumatic brain injury in rats. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24(3):290-8.
- Jarrard LE. On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav Neural Biol* 1993;60(1):9-26.
- Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB. Brain changes in older adults at very low risk for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2013;33(19):8237-42.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(2):137-47.
- Izuo N, Kume T, Sato M, Murakami K, Irie K, Izumi Y, et al. Toxicity in rat primary neurons through the cellular oxidative stress induced by the turn formation at positions 22 and 23 of A β 42. *ACS Chem Neurosci* 2012;3(9):674-81.
- Bhaskar K, Hobbs GA, Yen SH, Lee G. Tyrosine phosphorylation of tau accompanies disease progression in transgenic mouse models of tauopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2010;36(6):462-77.

15. Reitz C. Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis. *Int J Alzheimers Dis* 2012;369808.
16. Cetin F, Dincer S. The effect of intrahippocampal beta amyloid (1-42) peptide injection on oxidant and antioxidant status in rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1100:510-7.
17. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 5th ed. California: Academic Press, Inc; 2004.
18. 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.
19. Ishrat T, Parveen K, Khan MM, Khuwaja G, Khan MB, Yousuf S, et al. Selenium prevents cognitive decline and oxidative damage in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Brain Res* 2009;1281:117-27.
20. Bermudez-Rattoni F, Introini-Collison I, Coleman-Mesches K, McGaugh JL. Insular cortex and amygdala lesions induced after aversive training impair retention: effects of degree of training. *Neurobiol Learn Mem* 1997;67(1):57-63.
21. Zou Y, Hong B, Fan L, Zhou L, Liu Y, Wu Q, et al. Protective effect of puerarin against beta-amyloid-induced oxidative stress in neuronal cultures from rat hippocampus: Involvement of the GSK-3 β /Nrf2 signaling pathway. *Free Radic Res* 2013;47(1):55-63.
22. 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.
23. Kluchová Z, Petrášová D, Joppa P, Dorková Z, Tkáčová R. The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD. *Physiol Res* 2007;56(1):51-6.
24. McDonald SR, Forster MJ. Lifelong vitamin E intake retards age-associated decline of spatial learning ability in apoE-deficient mice. *Age (Dordr)* 2005;27(1):5-16.
25. Tabet N, Birks J, Grimley Evans J. Vitamin E for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002854.
26. Reis EA, Zugno AI, Franzon R, Tagliari B, Matté C, Lammers ML, et al. Pretreatment with vitamins E and C prevent the impairment of memory caused by homocysteine administration in rats. *Metab Brain Dis* 2002;17(3):211-7.
27. Jolitha AB, Subramanyam MV, Asha Devi S. Age-related responses of the rat cerebral cortex: influence of vitamin E and exercise on the cholinergic system. *Biogerontology* 2009;10(1):53-63.
28. Tiwari V, Kuhad A, Bishnoi M, Chopra K. Chronic treatment with tocotrienol, an isoform of vitamin E, prevents intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive impairment and oxidative-nitrosative stress in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;93(2):183-9.
29. Gutierrez JM, Carvalho FB, Rosaa MM, Schmatza R, Rodrigues M, Vieiraa JM, et al. Protective effect of α -Tocopherol on memory deficits and Na⁺, K⁺-ATPase and acetylcholinesterase activities in rats with diet-induced hypercholesterolemia. *Biomed Aging Pathol* 2012;2(3):73-80.
30. Khodamoradi N, Komaki A, Salehi I, Shahidi S, Sarihi A. Effect of vitamin E on lead exposure-induced learning and memory impairment in rats. *Physiol Behav* 2015;144:90-4.