

تأثیر تتراسایکلین و ویتامین E بر حافظه فضایی، یادگیری و افسردگی در موش‌های رت نژاد ویستار

ندا نادری^{۱*}، مهدی محمدزاده^۲، صمد زارع^۳، مینو ایلخانی پور^۴

چکیده

زمینه و هدف: تتراسایکلین‌ها آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. تتراسایکلین به‌واسطه ساختار شیمیایی اختصاصی، به‌راحتی از سد خونی مغزی عبور کرده و باعث محافظت سیستم عصبی می‌شود. ویتامین E از ویتامین‌های محلول در چربی است. این ویتامین به جلوگیری از پیشرفت آلزایمر کمک می‌کند. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات تتراسایکلین و ویتامین E روی حافظه فضایی، یادگیری و افسردگی می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، به‌طور تصادفی از ۲۱ موش نر نژاد ویستار در ۳ گروه ۷تایی استفاده شد. تأثیر تتراسایکلین و ویتامین E بر روی حافظه، یادگیری و افسردگی با استفاده از ماز شعاعی ۸ بازویی و Elevated Plus Maze بررسی گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری واریانس یک‌طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح آماری معنی‌داری، $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: پس از ۲۱ روز تیمار نشان داده شد آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین، تأثیر معنی‌داری روی حافظه دارد. همچنین ویتامین E به‌طور معنی‌داری باعث کاهش افسردگی شد و با اثر محافظتی خود باعث کاهش اثر مضر تتراسایکلین گردید. در گروه تیمار ویتامین E همراه با تتراسایکلین روی کاهش حافظه اثر معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: طبق نتایج مطالعه حاضر، مصرف ویتامین E می‌تواند با اثر آنتی‌اکسیدانی و محافظتی خود باعث کاهش افسردگی گردد. تتراسایکلین نیز باعث افزایش معنی‌داری در حافظه شد. بنابراین، با توجه به نتایج پیشنهاد می‌گردد تتراسایکلین همراه با ویتامین E مصرف شود تا اثرات منفی دارو کاهش یابد.

کلیدواژه‌ها: تتراسایکلین؛ ویتامین E؛ حافظه؛ یادگیری؛ افسردگی؛ موش‌ها.

^۱ دانشجوی کارشناس ارشد فیزیولوژی
جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده
علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

^۲ استادیار بیوفیزیک، گروه
زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه
ارومیه، ارومیه، ایران.

^۳ دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه
زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه
ارومیه، ارومیه، ایران.

^۴ استادیار فیزیولوژی جانوری، گروه
زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه
ارومیه، ارومیه، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

ندا نادری، گروه زیست‌شناسی،
دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه،
ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

naderineda86@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۱/۵

تاریخ پذیرش: ۹۴/۲/۱۷

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Naderi N, Mohammadzadeh M, Zare S, Elkhanipoor M. Effect of tetracycline and vitamin E on spatial memory, learning, and depression in wistar rats. Qom Univ Med Sci J 2015;9(10):1-7. [Full Text in Persian]

مقدمه

امروزه از تتراسایکلین به عنوان محافظ سیستم عصبی استفاده می‌شود. به‌طور کلی نقش این آنتی‌بیوتیک در کاهش چند اختلال عصبی از جمله آلزایمر به رسمیت شناخته شده است (۱، ۲). تتراسایکلین در سال ۱۹۴۸ توسط گیاه‌شناس آمریکایی به نام بنجامین کشف شد. ثابت شده است این خانواده از آنتی‌بیوتیک‌ها مانع از سنتز پروتئین شده و با اتصال به زیر واحد ۳۰S ریبوزومی منجر به مسدود کردن اتصال ۳۰-RNA می‌شود (۳). بررسی‌ها نشان می‌دهد این آنتی‌بیوتیک‌ها در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر به‌طور کامل جذب شده و نفوذ بهتری به مایع مغزی نخاعی دارند. مطالعات متعدد نشان می‌دهد تتراسایکلین‌ها به راحتی از سد خونی مغزی عبور کرده و به عنوان محافظ نورونی در مقابل بیماری‌های عصبی و مغزی عمل می‌کنند. عوارض جانبی این آنتی‌بیوتیک‌ها شامل: تهوع، بی‌اشتهایی و کاهش جذب ویتامین B در ناحیه روده است (۴). امروزه از این آنتی‌بیوتیک‌ها در کاهش دادن سلول‌های عصبی حاوی استیل کولین در بیماران مبتلا به آلزایمر استفاده می‌شود. در طول سالهای اخیر نشان داده شده است مصرف این آنتی‌بیوتیک‌ها، باعث ایجاد افسردگی به سبب رها شدن اکسیژن انتشار یافته از رادیکال‌های آزاد می‌گردد (۵). ویتامین E در سال ۱۹۲۰ میلادی، کشف و در سال ۱۹۳۶ میلادی از جوانه گندم جدا و آلفاتوکروپول نامیده شد. این ویتامین محلول در چربی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است (۶). تحقیقات نشان می‌دهد ویتامین E با حفظ یک پارچگی سیستم عصبی، از بیماری عروق کرونر جلوگیری کرده و از مرگ زودرس بیماران مبتلا به آلزایمر نیز پیشگیری می‌کند (۷). پژوهش‌های گسترده نشان می‌دهد ویتامین E در تقویت، بهبود حافظه و مهارت‌های یادگیری نقش دارد. این ویتامین با ساختار شیمیایی اختصاصی می‌تواند با غلبه بر رادیکال‌های آزاد، فرآیند کاهش حافظه را به تأخیر انداخته و میزان افسردگی را کاهش دهد (۸). آلزایمر یک عامل پیر مغزی است که به سرعت باعث کاهش سلول‌های مغز در قشر مغز و هیپوکامپ می‌شود. به‌طور کلی ویتامین E این روند را به تأخیر انداخته و از زوال عقلی نیز جلوگیری می‌کند (۹). آزمایش‌ها نشان می‌دهد ویتامین E یک عامل افزایش دهنده سیستم ایمنی است که زوال شناختی و کاهش

حافظه را به تأخیر می‌اندازد، همچنین از تولید پراکسید هیدروژن کاسته و مرگ سلول را به تأخیر می‌اندازد (۱۰). برخی از مطالعات نشان می‌دهد در افرادی که آنتی‌اکسیدان و مکمل ویتامین E را مصرف می‌کنند امکان ابتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد. همچنین این ویتامین با ماهیت لیپیدی خود باعث افزایش پایداری زیستی و محافظت از غشا می‌شود و از پراکسیداسیون ترکیبات لیپیدی جلوگیری و در مهار رادیکال‌های آزاد و کاهش استرس اکسیداتیو نقش دارد (۱۱). پژوهش‌های دهه‌های اخیر نشان داده است ویتامین E از پیشرفت بعضی از بیماری‌ها مانند آلزایمر که باعث کاهش قدرت ذهنی و فیزیکی می‌شود، جلوگیری می‌کند. کمبود آن نیز باعث کاهش قدرت حافظه می‌شود، همچنین دارای اثرات حفاظتی از سیستم عصبی در برابر اختلال حافظه در افراد مسن است. به‌طور کلی، این ویتامین در روند حفظ حافظه سودمند است (۱۲). در این مطالعه اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظتی ویتامین E و تتراسایکلین به عنوان یک آنتی‌بیوتیک روی حافظه فضایی، یادگیری و افسردگی مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، از ۲۱ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی 20 ± 29 گرم خریداری شده از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی علوم پزشکی ارومیه استفاده شد. حیوانات در شرایط محیطی مناسب (دسترسی کافی به آب و غذا با دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد و روشنایی - تاریکی برابر حدود ۱۲ ساعت) قرار داشتند. در هنگام انجام آزمایش‌ها تمامی اصول اخلاقی و کار با حیوانات مطابق موازین اخلاقی کمیته پزشکی دانشگاه ارومیه رعایت گردید. موش‌های تحت تیمار به تعداد ۲۱ سر به‌طور تصادفی به ۳ گروه ۷ تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

- ۱- گروه کنترل یا شاهد، رژیم غذایی پلت را به میزان ۲۰ میلی گرم در روز دریافت کردند.
- ۲- گروه تیمار با تتراسایکلین، تتراسایکلین این دارو را با دوز ۵ میلی گرم در کیلوگرم به مدت ۲۱ روز دریافت کردند.
- ۳- گروه سوم، تتراسایکلین را با دوز ۵ میلی گرم در کیلوگرم و ویتامین E را با دوز ۱۷۵ میلی گرم در کیلوگرم به صورت تزریق داخل صفاقی، روزانه دریافت کردند (۱۳).

افسردگی نسبت به دو گروه دیگر، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. در گروه تیمار با تتراسایکلین، میزان افسردگی نسبت به دو گروه دیگر، به‌طور معنی‌داری افزایش نشان داد (جدول).

جدول: میانگین و انحراف معیار افسردگی، حافظه و یادگیری در گروه‌های مختلف حیوانات

گروه‌ها	افسردگی	حافظه و یادگیری
کنترل	۸۰±۹/۴	۶۲±۴/۵
تتراسایکلین و ویتامین E	۵۸/۸±۵/۴	۱۰۹±۱۱/۴
تتراسایکلین	۱۷۵/۶±۷	۲۸±۸/۴
جمع	۱۰۴/۸±۵/۳	۶۶/۳±۳۵/۳

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد افسردگی در گروه تیمار با تتراسایکلین، به‌طور معنی‌داری افزایش داشته است. در نتیجه می‌توان گفت افزایش افسردگی در این گروه می‌تواند به‌دلیل میزان دوز دریافتی تتراسایکلین و تعداد روزهای آزمایش باشد که با افزایش و یا کاهش آنها می‌توان افسردگی را بهبود داد. همچنین در گروه تیمار با تتراسایکلین و ویتامین E، افسردگی و اضطراب، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت، که این اثر با یافته‌های قبلی دانشمندان و تأثیر آنتی‌اکسیدانی و محافظتی ویتامین E همخوانی داشت. نتایج آزمایش روی حافظه نشان داد در گروه تیمار شده با تتراسایکلین، حافظه نسبت به دو گروه دیگر، به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است، این افزایش حافظه با یافته‌های دانشمندان و محافظت نورونی تتراسایکلین همخوانی داشت. در گروه تیمار با تتراسایکلین و ویتامین E، میزان حافظه و یادگیری به‌طور معنی‌داری نسبت به دو گروه دیگر کاهش نشان داد که این نتیجه با یافته‌های قبلی و اثر آنتی‌اکسیدانی، محافظتی و نورولوژیکی این ویتامین، همخوانی چندانی نداشت. می‌توان چنین نتیجه گرفت که این تضاد می‌تواند به دلیل شرایط آزمایش، زمان آزمایش و دوزهای دریافتی ویتامین E باشد. Gussen و همکاران (سال ۱۹۹۵) گزارش کردند تتراسایکلین، به‌عنوان یک روش مؤثر در یافتن درمان برای بیماری آلزایمر به‌کار می‌رود (۱۶). نتایج حاکی از آن است که مینوسیکلین نمونه‌ای از تتراسایکلین بوده و به‌عنوان یک مولکول حفاظتی سیستم عصبی از آن استفاده می‌شود و بیماری پارکینسون را در بیماران تا حدودی

روش سنجش حافظه فضایی و یادگیری: با استفاده از ماز شعاعی ۸ بازویی بعد از گذشت ۲۱ روز، حافظه فضایی و یادگیری موش‌ها در مدت ۳ روز اندازه‌گیری شد. بدین صورت که موش‌ها در روز اول، به‌منظور یادگیری و آشنایی با محیط ماز در داخل بازوها به مدت ۵ دقیقه رها شدند. در روز دوم، غذا به‌عنوان پاداش در داخل یکی از بازوهای ماز گذاشته می‌شد و وقتی حیوان غذا را پیدا می‌کرد اجازه داشت تا مقداری از غذا را خورده و سپس به قفس برگردد. بدین طریق حیوانات می‌فهمیدند که باید در ماز به دنبال غذا بگردند، همچنین روی دیوار، پوسترها و کاغذهای رنگی با اشکال مثلثی قرار داده شد. این علائم، حیوان را برای یافتن غذا کمک می‌کرد. در این آزمایش از رنگهای سبز، نارنجی، زرد و آبی استفاده شد. تمام این رفتار موش‌ها با دوربین ثبت و ضبط گردید. در روز سوم، زمان پیدا کردن غذا در مدت زمان ۵ دقیقه با کرونومتر اندازه‌گیری شد (۱۴).

روش سنجش افسردگی: برای سنجش افسردگی از دستگاه Elevated plus maze استفاده شد. این آزمایش در اتاق ساکت و تاریک انجام گرفت. در هنگام آزمایش، موش به آرامی و با احتیاط بر روی بخش مرکزی دستگاه طوری قرار داده شد که موش به‌سمت بازوی باز باشد و در مدت ۵ دقیقه به حیوان اجازه داده شد تا آزادانه حرکت کند. رفتارهای موش توسط یک دوربین دیجیتال ثبت و ضبط گردید. مدت زمان سپری‌شدن موش در بازوی باز به‌وسیله کرونومتر ثبت گردید. ارزیابی حافظه و افسردگی، ۳۰ دقیقه پس از تیمار با دارو انجام شد (۱۵).

تمامی داده‌ها به‌صورت میانگین±خطای معیار نشان داده شدند. برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون آماری واریانس یک‌طرفه و تست توکی استفاده گردید. سطح آماری معنی‌داری، $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در گروه یک، تیمار با تتراسایکلین به‌طور معنی‌داری باعث افزایش حافظه و یادگیری نسبت به دو گروه دیگر شد. در گروه تیمار شده با تتراسایکلین و ویتامین E، به‌طور معنی‌داری حافظه نسبت به دو گروه دیگر کاهش پیدا کرد. براساس نتایج سنجش افسردگی، در گروه تیمار با تتراسایکلین و ویتامین E، مقدار

کاهش می‌دهد. در گذشته از مینوسیکلین در دوزهای کم در برابر ایسکمی مغزی استفاده می‌شده است. Choi و همکاران (سال ۲۰۰۷) گزارش کردند در دوزهای بالا این آنتی‌بیوتیک باعث از دست دادن سلول‌های هرمی هیپوکامپ می‌شود (۱۷). مطالعه و آزمایش‌های نسبتاً کمی در زمینه اثر تتراسایکلین روی حافظه و افسردگی صورت گرفته است. در پژوهشی که Simonova و همکاران (سال ۲۰۰۳) بر روی اثر مینوسیکلین در حفاظت طولانی‌مدت در برابر آسیب‌های عصبی و رفتاری بر روی موش‌های بالغ انجام دادند نشان داد مینوسیکلین می‌تواند رشد جسمی و عملکرد رفتاری از جمله اضطراب و توانایی شناختی در موش‌ها را بهبود بخشد، همچنین استفاده از دوز بالای آن باعث عملکرد بهتر سیستم عصبی می‌شود (۱۸). Tikka و همکاران (سال ۲۰۰۱) اعلام کردند استفاده از مینوسیکلین مشتق از تتراسایکلین در موش صحرایی جهت درمان اختلالات یادگیری و حافظه در مدت ۳ هفته دوره درمان، به‌راحتی از سد خونی - مغزی عبور کرده و باعث محافظت نورونی و تا حدودی نیز بهبودی این اختلالات می‌شود (۱۹). در آزمایش‌های قبلی نشان داده شد استفاده از ویتامین E باعث کاهش زوال عقل می‌گردد. در پژوهشی که در یکی از ایالت‌های آمریکا انجام شد مشخص گردید ترکیبی از ویتامین C و E می‌تواند باعث کاهش ۷۶٪ بیماری شده و ۶۲٪ نیز از شیوع ابتلا به بیماری جلوگیری کند (۲۰). تحقیقات منتشرشده در مجله‌های پزشکی نشان می‌دهد ویتامین E با خواص اکسیدانی خود باعث کاهش افسردگی و مرگ در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌شود (۲۱). برخی از مطالعات نشان داده است افرادی که از آنتی‌اکسیدان‌ها و مکمل‌های ویتامین E استفاده می‌کنند شیوع پایین‌تری از آلزایمر دارند (۲۲). Petersen و همکاران (سال ۲۰۰۴) اعلام کردند استفاده از ویتامین E در درمان بیماری آلزایمر موجب کندشدن روند بیماری می‌شود (۲۳). همچنین ویتامین E در درمان بیماری عصبی، پارکینسون و آلزایمر مورد استفاده قرار گرفته و باعث کاهش روند این بیماری‌ها می‌شود (۲۴). در آزمایش‌ها نشان داده شده است استفاده از ویتامین E موجب کاهش زوال مغز شده و از کاهش ضخامت لوپ تمپورال داخل مغز نیز جلوگیری می‌کند (۲۵). در تحقیقی نشان داده شد افرادی که ویتامین E مصرف می‌کنند،

حافظه قوی‌تری نسبت به افرادی که مصرف ویتامین E در آنها کم است، دارند (۲۶). اعتقاد بر این است که مصرف ویتامین E باعث بهبود حافظه کوتاه‌مدت، عملکرد روانی و حافظه کلامی می‌شود (۲۷). Vedebech و همکاران (سال ۲۰۰۴) گزارش کردند ویتامین E علیه آسیب نورونی ناحیه هیپوکامپ در حیوانات افسرده، اثر حفاظتی داشته و مغز را از آسیب حفظ می‌کند، همچنین روند وخامت بیماری آلزایمر را در افراد کُند می‌کند (۲۸). در مطالعه‌ای که Morris و همکاران (سال ۲۰۰۲) در مدت ۳ سال روی حافظه انجام دادند نشان داد حافظه افرادی که در فاصله زمانی زیاد، ویتامین E را با دوز ۴۰۰ دریافت کرده‌اند، نسبت به افرادی که این ویتامین را مصرف نکرده‌اند بهبود یافته است (۲۹). همان‌طور که Dai و همکاران (سال ۲۰۰۷) بیان داشتند ویتامین E از نوروں ناحیه کورتکس اولیه حفاظت می‌کند. این آزمایش‌ها با استفاده از ماز شعایی ۸ بازویی برای ارزیابی یادگیری و حافظه انجام شد. در مدت ۳ ماه، نتایج نشان داد این ویتامین باعث تقویت، بهبود حافظه و مهارت‌های یادگیری شده است (۳۰). مطالعات متعدد نشان می‌دهد ویتامین E می‌تواند اثرات جانبی داروهای شیمیایی را کاهش داده و به‌طور کلی، باعث کاهش میزان نوروں نوروں‌های هیپوکامپی ناشی از افسردگی گردد (۳۱). در تحقیقات نشان داده شده است هیپوکامپ و قشر پیشین مغز که تحت تأثیر گونه‌های فعال اکسیژن آسیب می‌بینند، با مقادیر بالای ویتامین E بهبود می‌یابند (۳۲). Traber و همکاران (سال ۱۹۹۹) نیز مشاهده کردند فعالیت آنزیم‌های گلوکز-۶ فسفات دهیدروژناز و گلوکاتایون S ترانسفراز بسته به کمبود ویتامین E کاهش یافته که در نتیجه افسردگی تشدید می‌یابد (۳۳).

نتیجه‌گیری

در مجموع، می‌توان نتیجه گرفت مصرف قرص خوراکی ویتامین E در کاهش افسردگی سودمند است. این اثر احتمالاً به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی و محافظتی این ویتامین می‌باشد. همچنین این ویتامین می‌تواند با این خواص، اثرات منفی تتراسایکلین مانند افسردگی را تا حدودی بهبود بخشد. نتایج نشان می‌دهد استفاده از آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین، خود به تنهایی اثر معنی‌داری در افزایش حافظه دارد و استفاده طولانی‌مدت از این آنتی‌بیوتیک می‌تواند باعث ایجاد افسردگی گردد.

References:

1. Zakeri B, Wright GD. Chemical biology of tetracycline antibiotics. *Biochem Cell Biol* 2008;86(2):124-36.
2. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994;36(5):747-51.
3. Wang X. Minocycline inhibits caspase-independent and -dependent mitochondrial cell death pathways in models of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(8):10483-7.
4. Lai AY, Todd KG. Hypoxia-activated microglial mediators of neuronal survival are differentially regulated by tetracyclines. *Glia* 2006;53(8):809-16.
5. Coleman P, Federoff H, Kurlan R. A focus on the synapse for neuroprotection in Alzheimer disease and other dementias. *Neurology* 2004;63(7):1155-62.
6. Panemangalore M, Lee CJ. Evaluation of the indices of retinol and alpha-tocopherol status in free-living elderly. *J Gerontol* 1992;47(3):B98-104.
7. Brown BG, Crowley J. Is there any hope for vitamin E? *JAMA* 2005;293(11):1387-90.
8. Bhogade RB, Suryakar RN, Joshi NG, Patil RY. Effect of vitamin E supplementation on oxidative stress in hemodialysis patients. *Indian J Clin Biochem* 2008;23(3):233-7.
9. Meilandt WJ, Barea-Rodriguez E, Harvey SA, Martinez JL Jr. Role of hippocampal CA3 u-opioid receptors in spatial learning and memory. *J Neurosci* 2004;24(12):29-53.
10. Sullivan GP, Brown MR. Mitochondrial aging and dysfunction in Alzheimer's disease. *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psy* 2005;29(3):407-10.
11. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995;273(16):1274-8.
12. Qureshi AA, Qureshi N. Tocotrienols: Novel hypocholesterolemic agents with antioxidant properties, in Vitamin E in health and disease. In: Packer L, Fuchs J, Editors. New York: Mercel Decker; 1993:New York. p. 247-67.
13. Walters NJ, Estridge BH, Reynolds AP. Basic Medical Laboratory10 Techniques. New York: Demar Publishers Inc; 1986. p. 63-158.
14. Ichitani Y, Okaichi H, Yoshikawa T, Iyata Y. Learning behavior in chronic vitamin E-deficient and -supplemented rats: Radial arm maze learning and passive avoidance response. *Behav Brain Res* 1992;51(2):157-64.
15. Agmo A, Belzung C. The role of subtypes of the opioid receptor in the anxiolytic action of chlordiazepoxide. *Neuropharmacology* 1998;37(2):223-32.
16. Gossen M. Transcriptional activation by tetracyclines in mammalian cells. *Science* 1995;268(5218):1766-9.
17. Choi Y, Hye-Sun K, Ki YS, Eun-Mee K, Minji K, Hyun-Soo K, et al. Minocycline attenuates neuronal cell death and improves cognitive impairment in Alzheimer's disease models. *Neuropsychopharmacol* 2007;32(11):2393-404.
18. Simonova Z, Sterbova K, Brozek G, Komarek V, Sykova E. Postnatal hypobaric hypoxia in rats impairs water maze learning and the morphology of neurones and macroglia in cortex and hippocampus. *Behav Brain Res* 2003;141(2):195-205.
19. Tikka TM, Koistinaho JE. Minocycline provides neuroprotection against N-methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia. *J Immunol* 2001;166(12):7527-33.

20. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: The Cache County Study. *Arch Neurol* 2004;61(1):82-98.
21. Joshi YB, Pratico D. Vitamin E in aging, dementia, and Alzheimer's disease. *Biofactors* 2012;38(2):90-7.
22. Mecocci P, Polidori MC. Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(5):631-8.
23. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256(3):183-94.
24. Zhang HM, Nie JS, Xue CE, Zhao J, Ji XL, Li MQ. Influence of benzo[a]pyrene on learning and memory and content of amino acid neurotransmitters in hippocampus of rats. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2008;26(9):546-48. [Full Text in Chinese]
25. Smith AD. Imaging the progression of Alzheimer pathology through the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(7):4135-7.
26. Tuppo EE, Forman LJ. Free radical oxidative damage and Alzheimer's disease. *J Am Osteopath Assoc* 2001;101(12 Suppl Pt 1):11-5.
27. Kilander L, Ohrvall M. Alpha-tocopherol and Alzheimer's Disease. *New Engl J Med* 1997;337-572.
28. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004;161(11):1957-66.
29. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002;59(7):1125-32.
30. Dai X, Sun Y, Jiang Z. Protective effects of vitamin E against oxidative damage induced by Abetal •-Cu(II) complexes. *Acta Biochem Biophys Sin (Shanghai)* 2007;39:123-30.
31. Owen AJ, Batterham MJ, Probst YC, Grenyer BF, Tapsell LC. Low plasma Vitamin E levels in major depression: Diet or disease? *Eur J Clin Nutr* 2005;59(2):304-6.
32. Navarro A, Bandez MJ, Lopez-Cepero JM, Gómez C, Boveris A. High doses of vitamin E improve mitochondrial dysfunction in rat hippocampus and frontal cortex upon aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300(4):R827-34.
33. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic. Biol Med* 2007;43(1):4-15.

Effect of Tetracycline and Vitamin E on Spatial Memory, Learning, and Depression in Wistar Rats

Neda Naderi^{1*}, Mehdi Mohammadzadeh², Samad Zare³, Minoo Elkhani poor⁴

¹MSc Student of Physiology,
Department of Biology,
Faculty of Sciences, Urmia
University, Urmia, Iran.

²Assistant Professor of
Biophysics, Department of
Biology, Faculty of Sciences,
Urmia University, Urmia,
Iran.

³Associate Professor of
Animal Physiology,
Department of Biology,
Faculty of Sciences, Urmia
University, Urmia, Iran.

⁴Assistant Professor of
Animal Physiology,
Department of Biology,
Faculty of Sciences, Urmia
University, Urmia, Iran.

***Corresponding Author:**
Neda Naderi, Department of
Biology, Faculty of Sciences,
Urmia University, Urmia,
Iran.

Email:
naderineda86@yahoo.com

Received: 25 Jan, 2015

Accepted: 7 May, 2015

Abstract

Background and Objectives: Tetracyclines are antibiotics that are widely used. Tetracycline, easily passes the blood-brain barrier and protects the nervous system due to its specific chemical structure. Vitamin E is one of the fat-soluble vitamins. This vitamin helps prevent the progression of Alzheimer's disease. The purpose of the present study is to investigate the effects of tetracycline and vitamin E on spatial memory, learning, and depression.

Methods: In this experimental study, 21 male Wistar rats were randomly divided into 3 groups of 7 each. The effect of tetracycline and vitamin E on memory, learning, and depression was investigated using 8-arm radial maze and elevated plus maze. Data were analyzed by one-way ANOVA and Tukey's statistical tests. Statistical significance level was considered $p < 0.05$.

Results: After 21 days of treatment, it was shown that tetracycline antibiotic has a significant effect on memory. Also Vitamin E significantly reduced depression and its protective effect decreased the adverse effect of tetracycline. In the treatment group, vitamin E along with tetracycline had a significant effect on memory loss.

Conclusion: The results of the present study indicated that use of vitamin E can reduce depression by its antioxidant and protective effects. Tetracycline also significantly increases memory. Therefore, according to the results, it is suggested that tetracycline be used along with vitamin E to reduce negative effects of the drug.

Keywords: Tetracycline; Vitamin E; Memory; Learning; Depression; rats.