

مقاله پژوهشی

اثرات ریز تزریق اسید آسکوربیک بر حافظه فضایی و پراکسیداسیون لیپیدی در موش‌های آلزایمری شده از طریق استرپتوزوتوسین

مریم مظفری*، سیدمهدی بانان خجسته، حمیرا حاتمی

گروه زیست‌شناسی علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

پذیرش: ۸ خرداد ۱۳۹۷

دریافت: ۲۷ فروردین ۱۳۹۷

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر با اختلال در حافظه و آسیب عملکردهای شناختی همراه است. یکی از عوامل دخیل در بیماری آلزایمر استرس اکسیداتیو است. با توجه به اینکه اسید آسکوربیک دارای اثر آنتی‌اکسیدانی قوی بوده و در سیستم عصبی مرکزی به ویژه در هیپوکمپ با حافظه و یادگیری مرتبط است، در این مطالعه به بررسی اثرات ریزتزریق اسید آسکوربیک بر بهبود حافظه در مدل بیماری آلزایمر القا شده توسط تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین در موش صحرایی (رت) پرداختیم.

روش‌ها: جهت ایجاد مدل آلزایمری در رت‌ها داروی استرپتوزوتوسین به صورت دوطرفه به درون بطن‌های طرفی مغز تزریق گردید و دو هفته بعد به مدت پنج روز متوالی اسید آسکوربیک با دوز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به بطن‌های مغز تزریق شد. سپس مطالعه رفتاری ماز آبی موریس انجام شد. در پایان روز پنجم میزان فعالیت آنتی‌اکسیدانی هیپوکمپ اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین، حافظه فضایی رت‌ها دچار اختلال شده و استرس اکسیداتیو افزایش یافت ($p < 0/001$). در رت‌های آلزایمری بیمار شده با اسید آسکوربیک حافظه فضایی به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه آلزایمری بهبود یافت و استرس اکسیداتیو افزایش یافته ناشی از القای آلزایمر کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0/001$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد اسید آسکوربیک با کاهش استرس اکسیداتیو، تخریب حافظه فضایی ناشی از استرپتوزوتوسین در موش صحرایی را بهبود می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، اسید آسکوربیک، استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی

مقدمه

بیماری آلزایمر یکی از بیماری‌های شایع سیستم عصبی است که با زوال پیشرونده حافظه و فعالیت‌های مغزی و در نهایت با اختلال شدید شناختی و از کار افتادگی فرد همراه است. تغییراتی مانند کوچک شدن مغز، از بین رفتن سلول‌های مغزی، ایجاد پلاک‌های بتا آمیلوئیدی در اطراف سلول‌های عصبی و تجمع فیبرهای ظریف به دنبال هیپرفسفروریلاسیون پروتئین تائو در مغز از مهمترین علائم بیماری به شمار می‌روند [۱]. گیرنده‌های موسکاربینی

کولینرژیک مغز حافظه را افزایش می‌دهند و گیرنده‌های گابا از تحکیم حافظه جلوگیری می‌کنند. در مغز قدامی افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، تحلیل نورون‌های کولینرژیک و کاهش فعالیت کولین استیل ترانسفراز و استیل کولین در مکان‌های تجمع بتا آمیلوئیدها دیده می‌شود [۲].

مغز افراد مبتلا به آلزایمر در معرض افزایش استرس اکسیداتیو قرار دارند که با اندازه‌گیری پراکسیداسیون لیپیدی و اکسیداسیون پروتئین می‌توان میزان آسیب را مشخص نمود. پراکسیداسیون لیپیدی یکی از منابع عمده تولید رادیکال‌های آزاد است که به طور مستقیم غشای سلول‌ها را تخریب

رت‌ها به طور تصادفی به پنج گروه هفت‌تایی تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل (سالم)، (۲) گروه شاهد (سالمین)، (۳) گروه آلزایمر (دریافت کننده استرپتوزوتوسین ۳ mg/kg)، (۴) گروه آلزایمر به همراه اسیدآسکوربیک ۵ mg/kg، و (۵) گروه دریافت‌کننده اسیدآسکوربیک ۵ mg/kg.

رت‌ها با تزریق داخل صفاقی کتامین (۶۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بیهوش شده و در دستگاه استرئوتاکسی در موقعیت جمجمه مسطح مستقر گردیدند و براساس مختصات ذکر شده در اطلس پاکسینوس ناحیه مربوط به بطن جانبی (در موقعیت ۰/۸ میلی‌متر عقب برگما، $\pm 1/5$ میلی‌متر در طرفین شکاف طولی و $2/5$ میلی‌متر پایین تر از سطح جمجمه) به صورت دوطرفه کانول گذاری گردید.

از استرپتوزوتوسین (۳ mg/kg) جهت القای آلزایمر استفاده شد. حجم تزریق ۴ μ l به داخل هر بطن طرفی مغز بود که با استفاده از سرنگ همیلتون و پمپ انفوزیون و سرعت انفوزیون ۱ میکرولیتر در دقیقه تزریق انجام شد. استرپتوزوتوسین در روزهای اول و سوم و در ساعت دوازده ظهر تزریق شد. القای آلزایمر دو هفته طول کشید. در روز چهاردهم، اسید آسکوربیک (۵ mg/kg) به مدت پنج روز متوالی تزریق شد و نیم ساعت بعد از تزریق با روش ماز آبی مورس پارامترهای حافظه و یادگیری فضایی بررسی شد [۸]. ۲۴ ساعت بعد از آخرین تزریق، تمامی رت‌ها بیهوش شده و بلافاصله سر حیوان توسط گیوتین جدا و روی صفحه ای با دمای زیر صفر درجه، هیپوکمپ مغز به دقت جدا شد. هیپوکمپ جدا شده بلافاصله در نیتروژن مایع فریز گردید و تا زمان تهیه هموژن در فریزر دمای 80°C - نگهداری گردید. به منظور تهیه هموژن روی هر یک از نمونه‌ها محلول سرد پتاسیم کلراید ۱۵٪ اضافه گردید. بعد از سانتریفوژ کردن در دور ۱۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای 4°C محلول شفاف رویی جدا گردید تا برای آنالیز پراکسیداسیون لیپیدی مورد استفاده قرار گیرد.

مالون‌دی‌آلدئید حاصل تجزیه پلی‌اسیدهای چرب غیر اشباع می‌باشد. تولید این ماده به عنوان بیومارکری برای سنجش میزان پروکسیداسیون لیپیدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اساس روش اندازه‌گیری مالون‌دی‌آلدئید بر پایه واکنش با تیوباربیتوریک اسید است. ماده حاصله TBARS^۲ می‌باشد که در طول موج ۵۳۲ نانومتر دارای جذب نوری است. به محلول

می‌کند که به دلیل مصرف بالای اکسیژن در مغز، این بافت بیشتر در معرض این آسیب قرار دارد. پلاک‌های بتا‌آمیلوئیدی اغلب در میزان پراکسیداسیون لیپیدی غشاهای سلولی دخیل هستند و مواد آنتی‌اکسیدانی اغلب باعث مهار این فرایند می‌گردند [۳]. کمبود و کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها با پروتئولیز شدن آنزیم‌ها، ایجاد پروتئین‌های معیوب آمیلوئیدی و نیز تجمع پلاک‌های لیپیدی باعث تغییر عملکرد مغز می‌شوند [۴].

اسیدآسکوربیک به عنوان یک ماده آنتی‌اکسیدانی قوی است که از انتهای نورون‌های گلوتامینرژیک در مغز آزاد شده و فعالیت سیستم گلوتامینرژیک و کولینرژیک را تحت تاثیر قرار می‌دهد و از آنجایی که این دو سیستم اصلی‌ترین واسطه‌های عصبی در انواع مختلف یادگیری و حافظه می‌باشند بنابراین اسید آسکوربیک از طریق آن‌ها می‌تواند حافظه را تحت تاثیر قرار دهد [۵]. شکسته شدن سد خونی-مغزی به علت استرس اکسیداتیو ناشی از پلاک‌های بتا‌آمیلوئیدی از نشانه‌های بیماری آلزایمر است. اسید آسکوربیک علاوه بر اثرات آنتی‌اکسیدانی سبب جلوگیری از ایجاد تغییر در اتصالات کمربندی، افزایش تعداد پروتئین‌ها و کمک به انتقال مواد از سدخونی مغزی می‌گردد [۶].

تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین در رت^۱ با اختلال در حافظه فضایی و استرس اکسیداتیو همراه است [۷]. از آنجا که اسید آسکوربیک دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و نیز اثر بر روی نوروترانسمیترهای مغزی مرتبط با حافظه است، در این مطالعه اثر این ماده بر روند بیماری آلزایمر بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش رت‌های نر نژاد ویستار با وزن 250 ± 50 گرم بودند که از حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی تبریز خریداری و به مدت دو هفته برای رسیدن به حالت پایه و رفع استرس در شرایط آزمایشگاه و در شرایط سیکل روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعت و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی توصیه شده توسط دانشگاه تبریز در این مطالعه مورد ملاحظه قرار گرفت. مقاله حاضر دارای کد اخلاق IR.TBZ.MED.REC.1393.7 می‌باشد.

¹ Rat

² Thiobarbituric acid reactive substrate (TBARS)

استرپتوزوتوسین نسبت به گروه کنترل، افزایش معنی دار نشان داد ($p < 0/001$). مقایسه مسافت طی شده و زمان طی شده برای یافتن سکو در گروه آلزایمر تیمار با اسیدآسکوربیک با گروه آلزایمری کاهش معنی دار نشان داد ($p < 0/001$). مقایسه مسافت طی شده و زمان طی شده برای یافتن سکو در گروه دریافت کننده اسیدآسکوربیک با گروه آلزایمر تیمار با اسیدآسکوربیک تفاوت معنی دار نشان داد ($p < 0/05$).

با توجه به نمودار ۳، بررسی پراکسیداسیون لیپیدی کل نیز نشان دهنده کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در گروه دریافت کننده اسیدآسکوربیک نسبت به گروه کنترل ($p < 0/001$)، افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی در گروه آلزایمری نسبت به گروه کنترل ($p < 0/001$) و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در گروه آلزایمری دریافت کننده اسیدآسکوربیک است ($p < 0/001$). در بررسی پراکسیداسیون لیپیدی گروه دریافت کننده اسیدآسکوربیک با گروه آلزایمر تیمار با اسیدآسکوربیک نیز تفاوت معنی دار مشاهده شد ($p < 0/05$).

بحث

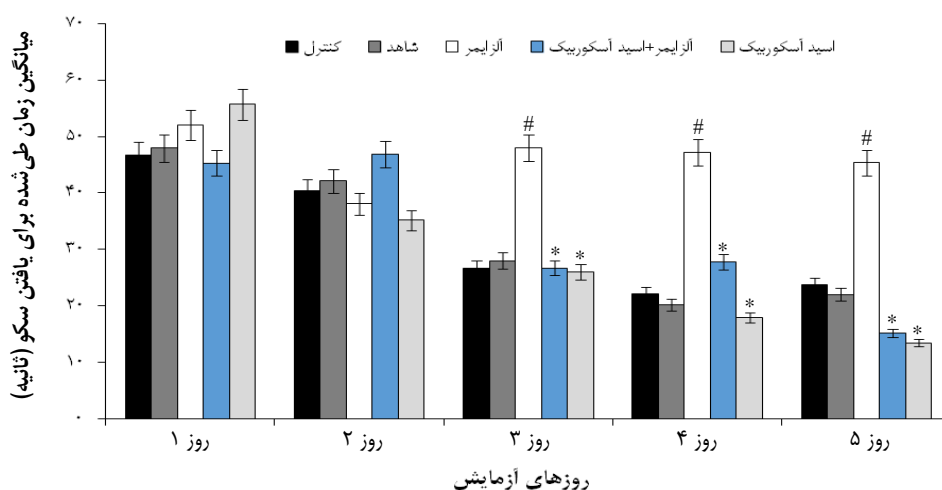
در این مطالعه تاثیر اسیدآسکوربیک برحافظه فضایی و استرس اکسیداتیو در موش های مبتلا بیماری آلزایمر توسط استرپتوزوتوسین بررسی شد. داده ها نشان دهنده بهبود حافظه فضایی و کاهش استرس اکسیداتیو در رت های مبتلا به آلزایمر

شفاف بدست آمده از سانتیفریژ، اسید تری کلرواستیک و TBARS اضافه شد و در حرارت 100°C به مدت ۴۵ دقیقه قرار گرفت. مخلوط حاصل پس از سرد شدن، به مدت ۳۰ دقیقه در دور g ۱۰۰۰۰ سانتیفریژ شده و جذب نوری آن در طول موج ۵۳۲ نانومتر در دستگاه اسپکترومتر خوانده شد. غلظت های TBARS با استفاده از منحنی استاندارد مالون دی آلدئید محاسبه شد که بر حسب nmol/mg پروتئین بیان شده است [۹]. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار میانگین محاسبه گردید و اختلاف معنی دار توسط آنالیز واریانس یک طرفه مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

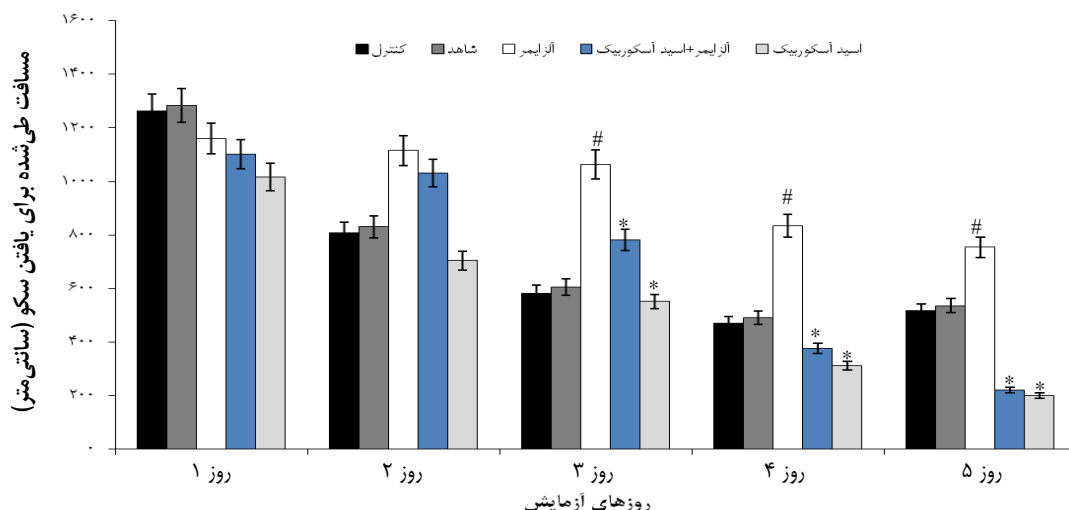
یافته ها

جهت بررسی فرایند یادگیری و حافظه فضایی در طی روزهای آزمایش، میانگین زمان سپری شده برای یافتن سکو و میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در حیوانات گروه های مختلف طی روزهای آزمایش مورد بررسی قرار گرفت.

همانطور که در نمودارهای ۱ و ۲ دیده می شود مسافت طی شده و زمان طی شده برای یافتن سکو در گروه دریافت کننده اسید آسکوربیک نسبت به گروه کنترل کاهش معنی دار نشان داد ($p < 0/001$). همچنین مسافت طی شده و زمان طی شده برای یافتن سکو در گروه تیمار با



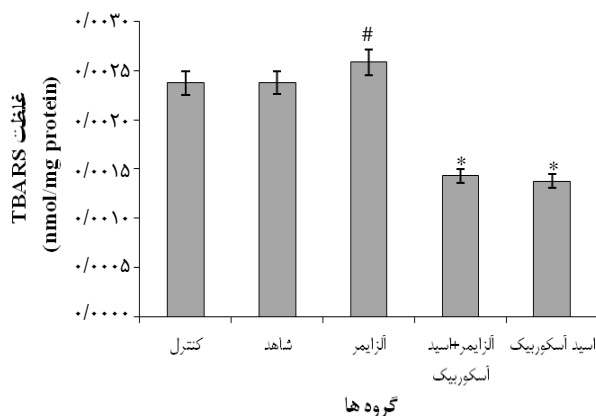
نمودار ۱- زمان طی شده برای یافتن سکو در طی روزهای آموزش بین گروه های آلزایمر و آلزایمر تیمار با اسیدآسکوربیک. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار میانگین بیان شده است. #: اختلاف معنی دار با گروه آلزایمر با $p < 0/001$. *: اختلاف معنی دار با کنترل با $p < 0/001$.



نمودار ۲- مسافت طی شده برای یافتن سکو در طی روزهای آموزش بین گروه‌های آلزایمر و آلزایمر تیمار با اسیدآسکوربیک. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار میانگین بیان شده است. #: اختلاف معنی‌دار با گروه آلزایمر با $p < 0.001$. *: اختلاف معنی‌دار با کنترل با $p < 0.001$.

آلزایمر اثر قابل توجهی دارد [۱۳]. اسید آسکوربیک به عنوان یک آنتی‌اکسیدان حیاتی در مغز عمل می‌کند و بیماری‌های عصبی به طور معمول سطح بالایی استرس اکسیداتیو دارند و اسیدآسکوربیک نقصان یادگیری و رفتاری را با کاهش استرس اکسیداتیو و نیز با کاهش پلاک‌های بتا آمیلوئیدی، در موش‌های آلزایمری بهبود می‌دهد [۱۴].

اسماعیل پور و همکاران نشان دادند تزریق داخل هیپوکمپی اسیدآسکوربیک بعضی از شاخص‌های یادگیری و حافظه فضایی مانند مسافت طی شده و زمان سپری شده تا رسیدن به سکوی پنهان را در به صورت معنی‌دار افزایش می‌دهد و نتیجه گرفتند اسیدآسکوربیک روی یادگیری و حافظه فضایی اثر



نمودار ۳- پراکسیداسیون لیپیدی در گروه‌های آزمایشی. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار میانگین بیان شده است. #: اختلاف معنی‌دار با گروه آلزایمر با $p < 0.001$. *: اختلاف معنی‌دار با کنترل با $p < 0.001$.

بودند که با نتایج به دست آمده توسط هریسون^۳ و همکارانش سازگاری داشت. هریسون و همکاران عنوان کردند اسیدآسکوربیک در رت‌ها باعث بهبود یادگیری شده و نیز افزایش حافظه فضایی در تست ماز آبی را باعث می‌شود و عنوان کردند موش‌های فاقد اسیدآسکوربیک افزایش شدیدی در میزان استرس اکسیداتیو نشان می‌دهند [۱۰]. تزریق داخل بطنی اسیدآسکوربیک منجر به کاهش رادیکال‌های آزاد شده و این مکانیسم حفاظت نورونی از طریق اثر آنتاگونیزه‌کننده اسیدآسکوربیک برگیرنده‌های NMDA^۴ اعمال می‌شود. اسیدآسکوربیک تعداد و میل اتصال گیرنده‌های کولینرژیک و نیز سطوح استیل کولین استراز در داخل بدن را تحت تاثیر قرار می‌دهد. اثرات حفاظت از اختلالات شناختی اسیدآسکوربیک ممکن است به طور مستقیم به خواص آنتی‌اکسیدانی آن مربوط باشد و یا ممکن است عملکرد شناختی را توسط تغییر در انتقال نوروترانسمیترها و یا مسیرهای سیگنالینگ تحت تاثیر قرار دهد [۱۱].

زندگی و همکاران گزارش کردند استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها از جمله اسیدآسکوربیک خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را کاهش می‌دهد [۱۲]. تزریق و تیمار اسیدآسکوربیک به طور قابل توجهی میزان تولید و ذخیره پلاک‌های بتا آمیلوئیدی را کاهش می‌دهد بدین ترتیب در کاهش ابتلا و نیز بهبود بیماری

³ Harrison

⁴ N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)

غشاء سلول در برابر آسیب‌های استرس اکسیداتیو که ناشی از رادیکال‌های آزاد است، گردید که نتایج بدست آمده در یک تحقیق قبلی نیز این یافته را تایید می‌نماید [۱۹].

نتیجه‌گیری

اسیدآسکوربیک به واسطه اثر آنتی‌اکسیدانی و نقش حفاظتی، باعث بهبود اختلال یادگیری ناشی از آلزایمر در موش‌ها می‌گردد.

ملاحظات مالی

مطالعه حاضر بخشی از پایان‌نامه مصوب دانشگاه تبریز می‌باشد و از دانشگاه تبریز بابت تامین هزینه مالی قدرانی می‌گردد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م.م: انجام مطالعه، نگارش مقاله، طراحی و آنالیز آماری؛
س.م.ب.خ و ح.ح: نظارت بر حسن اجرای مقاله.

کاهش‌ی دارد [۱۵]. همچنین، تعدادی دیگر از محققین ارتباط بین دریافت خوراکی اسیدآسکوربیک و احتمال ابتلا به بیماری آلزایمر در انسان را بررسی کردند و عنوان کردند با وجود این که اسیدآسکوربیک دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی است ولی در جلوگیری از ابتلا به آلزایمر نقش تاثیرگذاری ندارد. نتایج تحقیق حاضر با مطالعه صورت گرفته توسط موریس ناسازگار است [۱۶].

شهیدی و همکارانش نشان دادند که تزریق داخل صفاقی اسیدآسکوربیک از طریق تقویت فعالیت پتانسیل تحریکی و تغییر فعالیت نورون‌های هیپوکمپ منجر به اثرات تسهیلی بر یادگیری می‌گردد. یکی از مکانیسم‌های احتمالی عملکرد اسید آسکوربیک بر یادگیری و حافظه، نقش تعدیلی آن در سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی مانند کولینرژیک و سروتونرژیک است. علاوه بر این اسیدآسکوربیک فعالیت استیل کولین استراز را که دارای نقش اساسی در پلاستیسیته سیناپسی، فرایندهای یادگیری و حافظه است بازیابی می‌نماید [۱۷].

گزارش شده که تجویز خوراکی اسیدآسکوربیک در رت‌های نژاد ویستار منجر به تقویت یادگیری و حافظه و جلوگیری از اختلال حافظه در شرایط مختلف آزمایشگاهی می‌گردد که ناشی از اثر مفید اسیدآسکوربیک در حفظ فعالیت استیل کولین استراز مغز در سطح نرمال می‌باشد [۱۸]. فعالیت آنتی‌اکسیدانی اسیدآسکوربیک سبب حفظ لیپوپروتئین‌های

فهرست منابع

- [1] Ali AA, Khalil MA, Elariny HA, Abu-Elfotuh K, Study on social isolation as a risk factor in development of Alzheimer's disease in rats. *Brain Disord Ther* 6 (2017) 1000230.
- [2] Contestabile A, The history of the cholinergic hypothesis. *Behav Brain Res* 221 (2011) 334–340.
- [3] Butterfield DA, Lauderback CM, Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 32 (2002) 1050-1060.
- [4] Hong HS, Hwang JY, Son SM, Kim YH, Moon M, Inhee MJ, FK506 reduces amyloid plaque burden and induces MMP-9 in A β PP/PS1 double transgenic mice. *J Alzheimers Dis* 22 (2010) 97–105.
- [5] Murakami K, Murata N, Ozawa Y, Kinoshita N, Irie K, Shirasawa T, Vitamin C restores behavioral deficits and amyloid-beta oligomerization without affecting plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 26 (2011) 7-18.
- [6] Parle M, Dhingra D, Ascorbic Acid: a promising memory-enhancer in mice. *J Pharmacol Sci* 93 (2003) 129-135.
- [7] Prakash A, Kalra J.K, Kumar A, Neuroprotective effect of N-acetyl cysteine against streptozotocin-induced memory dysfunction and oxidative damage in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 26 (2015) 13–23.
- [8] Palizvan MR, Rajabian H, Mirzazadeh E, Jand Y, Ghaznavi Rad E, Effect of progesterone administration in newborns rats on Morris Water Maze learning susceptibility after adolescence. *J Arak Univ Med Sci* 11 (2008) 23-31 [in Persian].
- [9] Roberto C, Balboa A, Graziona P, Characterization of brain neurons that express enzymes mediating neurosteroid biosynthesis. *Brain Res* 934 (2006) 125-131.
- [10] Harrison FE, Hosseini AH, McDonald MP, May JM, Vitamin C reduces spatial learning deficits in middle-aged and very old APP/PSEN1 transgenic and wild-type

- mice. *Pharmacol Biochem Behav* 93 (2009) 443-450.
- [11] Dhingra D, Parle M, Kulkarni SK, Comparative brain cholinesterase-inhibiting activity of *Glycyrrhiza glabra*, *Myristica fragrans*, ascorbic acid, and metrifonate in mice. *J Med Food* 9 (2006) 281-283.
- [12] Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC, Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 61 (2004) 82-88.
- [13] Oakley H, Cole SL, Logan S, Maus E, Shao P, Craft J, Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *J Neurosci* 26 (2006) 10129-10140.
- [14] Kook S-Y, Lee K-M, Kim Y, Cha M-Y, Kang S, Baik SH, Lee H, Park R, Mook-Jung I, High-dose of vitamin C supplementation reduces amyloid plaque burden and ameliorates pathological changes in the brain of 5XFAD mice. *Cell Death Dis* 5 (2014) e1083.
- [15] Esmailpour KH, Abbasnejad M, Esmaeili S, Soumi Y, The effect of intrahippocampal injection of ascorbic acid on spatial learning and memory in adult male rats. *Physiol Pharmacol* 13 (2010) 353-361 [in Persian].
- [16] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Wilson RS, Scherr PA, Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer's disease in a biracial community study. *JAMA* 287 (2002) 3230-3237.
- [17] Hasanein P, Shahidi S, Effects of combined treatment with vitamins C and E on passive avoidance learning and memory in diabetic rats. *Neurobiol Learn Mem* 93 (2010) 472-478.
- [18] Sharma M, Gupta YK, Effect of chronic treatment of melatonin on learning, memory and oxidative deficiencies induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 70 (2001) 310-325.
- [19] Miura S, Shida A, Nakajima W, Ohmura A, Kawamura M, Takada G, Interaventricular ascorbic acid administration decrease hypoxic-ischemic brain injury in newborn rats. *Brain Res* 1095 (2006) 159-166.

Research paper

Effect of ascorbic acid microinjection on spatial memory and oxidative stress in an experimental model of Alzheimer's disease induced by streptozotocin

Maryam Mozafari*, Seyed Mahdi Banan Khojasteh, Homeira Hatami

Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Received: 16 April 2018

Accepted: 29 May 2018

Abstract

Background and aims: Alzheimer's disease (AD) is characterized by loss of memory and an impairment of multiple cognitive functions. One of the factors that play an effective role in the pathogenesis of Alzheimer's disease and memory impairment is oxidative stress. Ascorbic acid has high antioxidant activity and is involved in memory and learning. In this study we assessed the impact of ascorbic acid on the memory improvement in an animal model of Alzheimer's disease induced by streptozotocin in rats.

Methods: Streptozotocin was injected into cerebral lateral ventricles of rats bilaterally. After two weeks, ascorbic acid (5mg/kg) was microinjected into brain lateral ventricles for five days. The Morris water maze test was then performed to examine spatial memory of rats. At the end of behavioral test, hippocampal antioxidant activity was measured.

Results: Streptozotocin significantly impaired spatial memory of rats compared to control group ($p < 0.001$). The level of oxidative stress significantly increased by streptozotocin compared to control group ($p < 0.001$). Ascorbic acid improved spatial memory and decreased the level of oxidative stress in streptozotocin-received rats ($p < 0.001$).

Conclusion: It seems that ascorbic acid improves memory impairment of streptozotocin-received rats by diminishing the oxidative stress.

Keywords: Alzheimer's disease, Ascorbic acid, Oxidative stress, Lipid peroxidation

Please cite this article as follows:

Mozafari M, Banan Khojasteh SM, Hatami H, Effect of ascorbic acid microinjection on spatial memory and oxidative stress in an experimental model of Alzheimer's disease induced by streptozotocin. *Iran J Physiol Pharmacol* 3 (2019) 18-24.

*Corresponding author: mozafari.m68@gmail.com (ORCID ID: 0000-0002-7116-8316)