

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

* دکترینیوفر دربندی (PhD)^۱ - مهشید تاجیانی (M.Sc)^۱ - دکتر حمیدرضا مومنی (PhD)^۱

* نویسنده مسئول: گروه زیست‌شناسی، 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 تأثیر ان‌استیل‌سیستین 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 نر بالغ با وزن تقریبی ۲۲۰-۲۵۰ گرم به ۴ گروه سالی، استرپتوزوتوسین، استرپتوزوتوسین به همراه ان‌استیل‌سیستین و ان‌استیل‌سیستین به تنهایی بخش شدند. تزریق استرپتوزوتوسین (۳mg/kg) به صورت داخل‌بطنی در روز اول و سوم پس از کانول‌گذاری و تزریق سالی (۱ ml/kg) یا ان‌استیل‌سیستین (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 سوپراکسید دیسموتاز، گلوکز و ذرات چربی بررسی شد.

نتایج: استرپتوزوتوسین به طور معنی‌دار سبب کاهش بازخوانی حافظه ($p < 0/001$)، کاهش میزان آنتی‌اکسیدان کل ($p < 0/001$) و کاهش سطح سوپراکسید دیسموتاز ($p < 0/001$) و افزایش سطح مالون‌دی‌آلدهید ($p < 0/001$) نسبت به گروه کنترل شد اما تأثیر معنی‌دار بر میزان گلوکز و ذرات چربی سرم خون در مقایسه با گروه کنترل نداشت. تزریق ان‌استیل‌سیستین منجر به بهبود بازخوانی حافظه ($p < 0/001$) و فاکتورهای استرس اکسیداتیو سرم نسبت به گروه استرپتوزوتوسین شد ($p < 0/001$). تزریق ان‌استیل‌سیستین به تنهایی نتوانست به طور معنی‌دار فاکتورهای اندازه‌گیری شده را نسبت به گروه کنترل بهبود دهد ($p > 0/05$). همچنین، تزریق ان‌استیل‌سیستین به کاهش سطح گلوکز ($p < 0/05$)، تری‌گلیسرید ($p < 0/001$) LDL ($p < 0/001$) و افزایش HDL ($p < 0/01$) نسبت به گروه کنترل انجامید.

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

کلید واژه‌ها: استرپتوزوتوسین / استرس اکسیداتیو / بیماری آلزایمر / سیستین / گلوکز / لیپیدها

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و هفت، شماره ۱۰۶، صفحات: ۶۴-۵۴

مقدمه

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 (۸ و ۷). 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 بیانجامد (۹). افزون بر آن تجمع آمیلوئید بتا آسیب‌هایی در غشاهای سلولی ایجاد کرده و کانال‌های یونی غیراختصاصی تشکیل می‌دهد که باعث افزایش تجمع کلسیم

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، از بین 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 (۳ و ۴).

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 (۵ و ۶). استرس اکسیداتیو در زمان پیشرفت بیماری وارد

پارکینسون و آلزایمر هم‌پوشانی دارد، بسیار باارزش است (۱۶). مطالعات گذشته نشان داده‌است که تزریق اناستیل سیستین در موش‌های تیمار شده با آمیلوئیدبتا از سویی باعث کاهش معنی‌دار میزان مالون‌دی‌آلدهید و استیل‌کولین‌استراز و از سوی دیگر افزایش معنی‌دار در سطوح گلوٹاتیون، استیل‌کولین‌ترانسفراز و استیل‌کولین می‌شود (۱۷). همچنین تیمار با اناستیل سیستین 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 اناستیل سیستین 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، تغذیه 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 صددرد 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 علائم این بیماری نقش مهمی ایفا کند. با توجه به بالا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی اناستیل سیستین 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

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

استرپتوزوتوسین (STZ) ترکیبی مشتق شده از گلوکز آمین 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). استرپتوزوتوسین سبب تشدید استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش تشکیل رادیکال‌های فعال اکسیژن در برخی از نواحی مغز مانند هیپوکامپ 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).

اناستیل سیستین (NAC) ترکیبی مشتق از اسید آمینه سیستین 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. اناستیل سیستین به‌عنوان ماده پیش‌ساز آنتی‌اکسیدانتی در مسیرهای گلوٹاماترزی، نوروتروفیک و مسیرهای التهابی عمل می‌کند (۱۴). اناستیل سیستین منبع سولفیدریل درون سلول و از بین برنده رادیکال‌های آزاد اکسیژن مانند رادیکال OH و رادیکال H₂O₂ است. گلوٹاتیون (GSH) هم اکنون یکی از شناخته شده‌ترین آنتی‌اکسیدان‌هاست که اساساً به طور درون‌زا و به کمک اناستیل سیستین درون سلول سنتز می‌شود (۱۵). پژوهش‌ها نشان داده‌است که اناستیل سیستین ممکن است اثر دارویی سودمندی در بیماری‌های نورونی مختلف داشته‌باشد. این جستار که سازوکار کنش اناستیل سیستین با پاتوفیزیولوژی محدوده‌ی بیماری‌های نورونی مختلف دربرگیرنده اوتیسم، اعتیاد، افسردگی، شیزوفرنی، بیماری‌های دوگانه، بیماری

بطن در روزهای اول و سوم پس از کانول گذاری و در تزریق درون صفاقی، از سالیین (1ml/kg) و یا اناستیل سیستین (300mg/kg) در روز چهارم پس از کانول گذاری استفاده شد. دوره تیمار برای کلیه گروه‌ها ۱۴ روز بود و پس از آن گام آموزش و آزمون حافظه برای تایید و بی‌گمانی از آرایمری 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 (۲۴). 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 می‌مانند از آزمایش حذف می‌شدند. سی دقیقه پس از آن دوباره حیوان در خانه 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 ۱ میلی‌آمپر 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 تکرار می‌شد. اگر حیوان پیش از ۱۲۰ 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 (۲۴). در روز دوم یا آزمون، حافظه ۲۴ ساعت پس از آموزش انجام می‌شد. به این ترتیب که موش‌ها به صورت جداگانه و به ترتیب در خانه سفید قرار

خریداری و در خانه جانوران دانشگاه اراک در شرایط استاندارد شامل دمای 22 ± 2 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 ۶۳۴/۲۳۷۰).

داروها: کتامین و زایلین (ساخت شرکت Alfasan- هلند) به صورت درون‌صفاقی برای بیهوش کردن حیوان بکار رفت. استرپتوزوتوسین (ساخت شرکت سیگما-آمریکا) با دوز (3mg/kg) محلول در سالیین به صورت درون بطن مغزی به کار برده شد (۱۱ و ۲۰). اناستیل سیستین (ساخت شرکت سیگما-آمریکا) به صورت محلول در سالیین، با دوز (300mg/kg) به صورت درون صفاقی استفاده شد (۲۱).

کانول گذاری و تزریق در بطن‌های جانبی: جهت کانول گذاری در ناحیه بطن‌های جانبی نخست هر موش بر پایه وزن با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین (50mg/kg) و زایلین (5mg/kg) بیهوش شد (۲۲). مختصات بطن‌های جانبی (۰/۸ میلی‌متر از برگما به سمت عقب، ۱/۴ 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 کانول گذاری 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 ۱ میلی‌متر بلندتر از کانول راهنما بریده شده بود)، رابط پلی‌اتیلن و سرنگ‌ها میلون ۲۵ میکرولیتری استفاده شد (۲۲).

گروه‌های آزمایشی: همه گروه‌های آزمایشی شامل ۶ سر رت بودند. در همه گروه‌ها در تزریق درون مغزی از نرمال سالیین یا استرپتوزوتوسین (3mg/kg) به میزان ۱۰ میکرولیتر در هر

در مقایسه با گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین به طور معنی‌دار افزایش داشت ($p < 0/001$) که به معنی بهبود به خاطر آوری حافظه است. در حالی که در گروه دریافت‌کننده ان استیل سیستین به تنهایی تفاوت معنی‌دار در مدت زمان STL در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد ($p > 0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه داده‌های حاصل از آزمون رفتاری در گروه‌های آزمایشی*

گروه‌های آزمایشی	Step Through Latency (sec)
کنترل	290±12
استرپتوزوتوسین	9±4 ^a
استرپتوزوتوسین + ان استیل سیستین	250±18 ^b
ان استیل سیستین	275±6 ^b

در هر گروه مقادیر به صورت (Mean±SEM) برای هشت سر حیوان بیان شده است. a: ($p < 0/001$) در مقایسه با گروه کنترل، b: ($p < 0/001$) 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 ($p < 0/001$). آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که در گروه دریافت‌کننده ان استیل سیستین همراه با استرپتوزوتوسین سطح مالون‌دی‌آلدهید سرم نسبت به گروه استرپتوزوتوسین به طور معنی‌دار کاهش یافت ($p < 0/001$). تزریق ان استیل سیستین به تنهایی تاثیر معنی‌دار بر سطح مالون‌دی‌آلدهید سرم نسبت به گروه کنترل نداشت ($p > 0/05$) [$F(3,20) = 74/77, p < 0/001$].

[F (نمودار ۱)]. 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 ($p < 0/001$). آنالیز واریانس یک‌طرفه داده‌های حاصل از تزریق داروی استرپتوزوتوسین به همراه ان استیل سیستین نشان داد که تزریق ان استیل سیستین منجر به افزایش معنی‌دار توان آنتی‌اکسیدانی

می‌گرفتند و پس از ۵ ثانیه 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 در خانه سفید یا زمان سقف (Cut off) ۳۰۰ ثانیه بود (۲۴).

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 دور ۱۳۳۰۰ 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 تیوباربتوریک اسید استفاده شد (۲۵). برای سنجش توان آنتی‌اکسیدانی کل از روش بنزیک و همکاران استفاده شد (۲۶). اندازه‌گیری سطح آنزیم سوپراکسید دیسموتاز نیز با ترکیب پیروگالول اندازه‌گیری شد (۲۷).

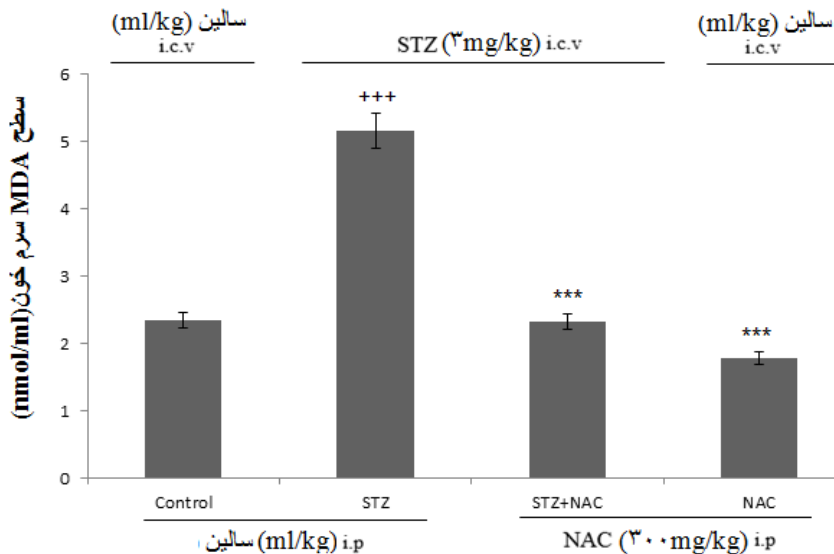
آنالیزهای آماری: آنالیز داده‌های حاصل از آزمون‌های رفتاری و آنالیزهای سرم خون با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد و به روش آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way Anova) و آزمون توکی معنی‌دار بودن اختلاف آن تعیین شد. نتایج به صورت میانگین \pm SEM بیان شد. در این بررسی سطح $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

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 ($p < 0/001$) که نشان‌دهنده تخریب حافظه در گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین بود. مدت STL در گروه دریافت‌کننده ان استیل سیستین به همراه استرپتوزوتوسین

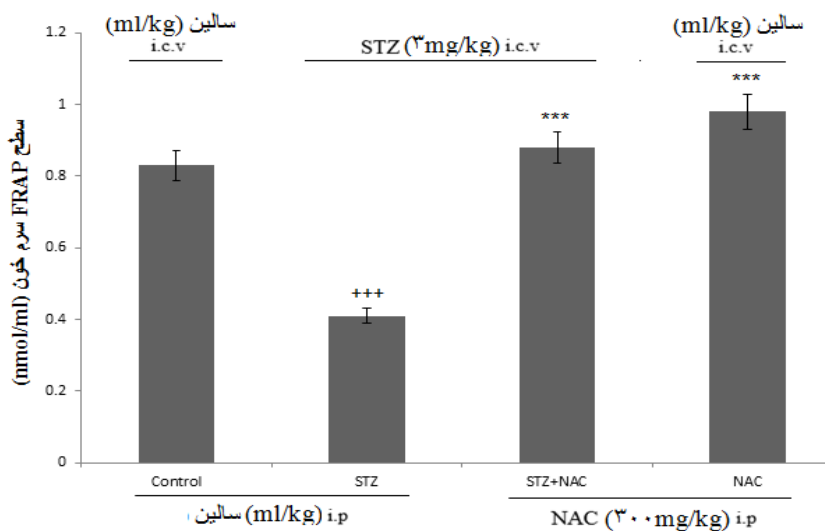
کنترل نداشت ($p > 0.05$) [$F(3,20) = 86.01, p < 0.001$] (نمودار ۲). مقادیر میانگین در گروه‌های مختلف در جدول شماره ۲ آمده است.

کل سرم نسبت به گروه استرپتوزوتوسین می‌شود ($p < 0.001$). تزریق آن‌استیل‌سیستئین به تنهایی تاثیر معنی‌داری بر قدرت آنتی‌اکسیدانی کل سرم نسبت به گروه



نمودار ۱. مقایسه میزان پراکسیداسیون لیپید سرم در گروه‌های آزمایشی.

در هر گروه نتایج به صورت (Mean±SEM) برای شش سر حیوان انجام شده است. ($p < 0.001$ ***) تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین و ($p < 0.001$ ***) تفاوت معنی‌دار بین گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین و گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین به همراه آن‌استیل‌سیستئین و آن‌استیل‌سیستئین به تنهایی. STZ: استرپتوزوتوسین، NAC: آن‌استیل‌سیستئین، i.p: تزریق داخل صفاقی، i.c.v: تزریق داخل بطن مغزی



نمودار ۲. مقایسه قدرت آنتی‌اکسیدانی کل سرم در گروه‌های آزمایشی.

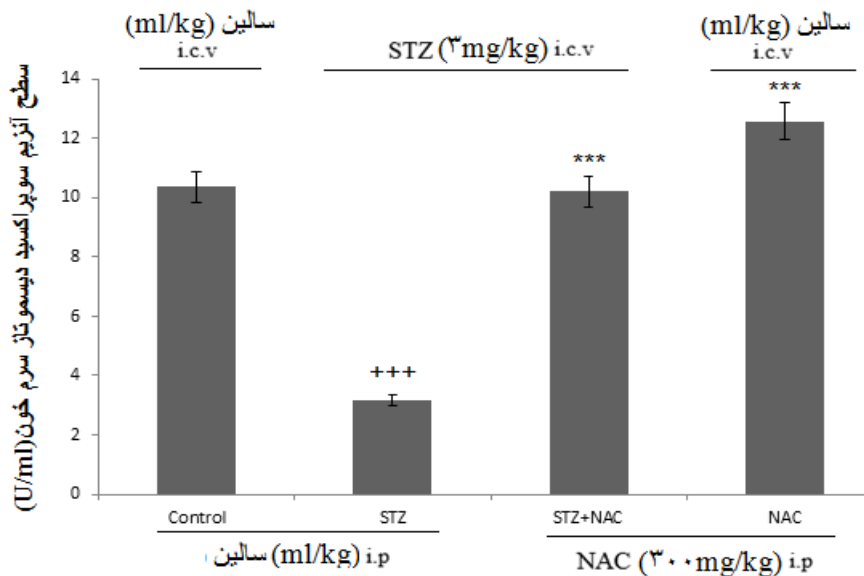
در هر گروه نتایج به صورت (Mean±SEM) برای شش سر حیوان انجام شده است. ($p < 0.001$ ***) تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین و ($p < 0.001$ ***) تفاوت معنی‌دار بین گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین و گروه‌های دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین به همراه آن‌استیل‌سیستئین و آن‌استیل‌سیستئین به تنهایی. STZ: استرپتوزوتوسین، NAC: آن‌استیل‌سیستئین، i.p: تزریق داخل صفاقی، i.c.v: تزریق داخل بطن مغزی.

داده‌های حاصل از آنالیزهای سرم خون نشان داد که تزریق داخل بطن مغزی استرپتوزوتوسین فعالیت آنزیم

ارزیابی میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در گروه‌های آزمایشی: نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه

نسبت به گروه استرپتوزوتوسین می‌شود ($p < 0.001$).
 اناستیل سیستئین به تنهایی تأثیر معنی‌دار بر فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز سرم نسبت به گروه کنترل نداشت ($p > 0.05$) [$F(3,20) = 15/24, p < 0.001$] (نمودار ۳). مقادیر میانگین در گروه‌های مختلف در جدول شماره ۲ آمده است.

سوپراکسیددیسموتاز سرم خون را نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌دار کاهش داده است ($p < 0.001$). آنالیز واریانس یک‌طرفه داده‌های حاصل از تزریق داروی استرپتوزوتوسین به همراه اناستیل سیستئین نشان داد که تزریق اناستیل سیستئین منجر به افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز سرم



نمودار ۳. مقایسه میزان فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز سرم در گروه‌های آزمایشی.

در هر گروه نتایج به صورت (Mean±SEM) برای شش سر حیوان انجام شده است. تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین و ($p < 0.001$ ***) تفاوت معنی‌دار بین گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین و گروه‌های دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین به همراه اناستیل سیستئین و اناستیل سیستئین به تنهایی. STZ، استرپتوزوتوسین، NAC: اناستیل سیستئین، i.p: تزریق داخل صفاقی، i.c.v: تزریق داخل بطن مغزی.

به گروه کنترل می‌شود [$F(3,20) = 18/65, p < 0.001$] (جدول ۲).

ب) LDL: آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد تجویز درون صفاقی اناستیل سیستئین (300 mg/kg) سبب کاهش معنی‌داری در میزان LDL سرم نسبت به گروه کنترل می‌شود. این کاهش در میزان LDL در هر دو گروه دریافت‌کننده اناستیل سیستئین به تنهایی و یا همراه با استرپتوزوتوسین دیده شد. [$F(3,20) = 25/42, p < 0.001$] (جدول ۲).

ج) HDL: آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد تجویز درون صفاقی اناستیل سیستئین (300 mg/kg) سبب افزایش معنی‌دار سطح HDL موجود در سرم خون نسبت به گروه کنترل می‌شود. این افزایش در هر دو گروه

ارزیابی میزان گلوکز سرم خون در گروه‌های آزمایشی: آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تجویز درون صفاقی اناستیل سیستئین (300 mg/kg) به تنهایی یا همراه استرپتوزوتوسین سبب کاهش معنی‌دار در گلوکز سرم خون نسبت به گروه کنترل می‌شد [$p < 0.001$] و [$F(3,20) = 12/06$] (جدول ۲).

ارزیابی میزان ذرات چربی سرم خون در گروه‌های آزمایشی

الف) تری گلیسرید: آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تجویز درون صفاقی اناستیل سیستئین (300 mg/kg) به تنهایی یا همراه استرپتوزوتوسین موجب کاهش معنی‌دار در سطح تری گلیسرید موجود در سرم خون نسبت

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

جدول ۲. مقایسه میانگین فاکتورهای اندازه‌گیری شده در سرم خون در گروه‌های آزمایشی

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

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

بحث و نتیجه‌گیری

می‌شود (۲۸ و ۱۱). 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 و کاتالاز در کورتکس منخچه، منخچه و ساقه مغز در موش‌های آلزایمری شده در مقایسه با گروه کنترل کاهش و میزان مالون‌دی‌آلدهید افزایش می‌یابد. تزریق NAC 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). گاوژ دهانی NAC (۲۰ mg/kg) به مدت ۴۵ روز سبب کاهش معنی‌دار گلوکز پلاسما در رت‌های نر نژاد ویستار

در تحقیق ما تزریق داخل بطن مغزی استرپتوزوتوسین (۳ mg/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 سوپراکسید دیسموتاز سرم را کاهش داد. همچنین تزریق درون صفاقی ان‌استیل سیستین (۳۰۰ mg/kg) منجر به کاهش معنی‌دار سطح مالون‌دی‌آلدهید و افزایش معنی‌دار قدرت آنتی‌اکسیدانی کل و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز نسبت به گروه دریافت‌کننده STZ شد. همچنین ان‌استیل سیستین 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 (۳ mg/kg) باعث افزایش استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپید و کاهش معنی‌دار سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در رت

شد (۲۹) همچنین استفاده از NAC (۱۰۰ mg/kg) به مدت ۴ هفته به صورت خوراکی در رت‌های نر نژاد ویستار به طور 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 ایتروفون شده و با افزایش سطح استرس اکسیداتیو در نهایت منجر به آسیب و مرگ نورونی می‌شود. تغییر کارکرد نورون‌ها به واسطه ترکیب سمی تولید شده در فرآیندهای التهابی است (۱۱). افزایش رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو با پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش گلوکوتائین، افزایش کربونیل‌شدن پروتئین‌ها و افزایش مرگ نورون‌ها در نهایت باعث گسترش بیماری‌های نورودژنراتیو می‌شود (۱۱). افزون بر آن استرپتوزوتوسین به DNA آسیب می‌رساند. این تأثیر 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).

اناستیل سیستین ترکیبی با ویژگی آنتی‌اکسیدانی است که بخش عمده‌ای از تأثیر خود را از راه بازسازی یا پیشگیری از کاهش گلوکوتائین اعمال می‌کند. گلوکوتائین آنتی‌اکسیدان اصلی مغز و جاروکننده رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن است (۳۲). گلوکوتائین سلول را در برابر آسیب‌های سلولی ناشی از رادیکال‌های آزاد نگهداری می‌کند. گلوکوتائین پروکسیداز تخریب H_2O_2 و هیدروپراکسید را کاتالیز می‌کند. بنابراین، اناستیل سیستین به عنوان آنتی‌اکسیدان منجر به تولید ترکیب اصلی در مسیرهای مقابله با استرس اکسیداتیو یعنی سنتز گلوکوتائین می‌شود (۳۳). از سویی سیستین در هماهنگی تغییر داخل سلولی و خارج سلولی گلوکوتامات در نورون‌ها از طریق انتقال دهنده گلوکوتامات_سیستین پادرمیانی می‌کند. افزایش کنشگری انتقال‌دهنده سیستین_گلوکوتامات در آستروسیت‌ها منجر به

افزایش گلوکوتامات خارج سلولی می‌شود. گلوکوتامات بر گیرنده‌های NMDA (ان‌متیل‌دی‌آسپاراتات) و AMPA (۲-آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل-۴-ایزوکسازو پروپیانات) اثرگذار است. به این ترتیب از طریق اناستیل سیستین تنظیم سطوح گلوکوتاماتی خارج سلولی انجام می‌شود. اناستیل سیستین با تسهیل انتقال‌دهنده سیستین_گلوکوتامات منجر به تولید گلوکوتائین در سلول‌های گلیال می‌شود (۳۲). اناستیل سیستین با تغییر میزان کلسیم داخل میتوکندری و کاهش کلسیم داخل سلولی می‌تواند نقص میتوکندری و آسیب‌های سلولی ناشی از آن را کاهش دهد (۳۴). اناستیل سیستین ویژگی‌های ضدالتهابی دارد. این ماده موجب کاهش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی شامل اینترلوکین ۶ (IL-6) و اینترلوکین ۱بتا (IL-1 β) و فاکتور مرگ توموری (TNF) می‌شود (۳۴). همچنین اناستیل سیستین نورون‌زایی را به‌طور یک راست با افزایش پروتئین‌های محافظت‌کننده نورونی مثل فاکتور نوروتروفی برگرفته از مغز (BDNF) و غیرمستقیم با کاهش آپوپتوز با افزایش پروتئین‌های ضدآپوپتوز مانند سلول‌های بتای لئفوسیتی (BCL-2) برانگیخته می‌کند (۳۵).

استرس اکسیداتیو یکی از عوامل مهم در بیماری‌های نورودژنراتیو است. با توجه به یافته‌های بالا به نظر می‌رسد اناستیل سیستین به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی با کاهش مالون‌دی‌آلدهید و افزایش آنتی‌اکسیدان کل و سوپراکسیددیسموتاز همچنین با کاهش فاکتورهای خطر ساز مانند گلوکز، تری‌گلیسرید و LDL و افزایش میزان HDL سرم خون اثر بهبود دهنده بر آلیزایمر داشته باشد.

سپاسداری و سپاسگزاری

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

www.SID.ir

1. DelaMonte S. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: Mini-review. *European Neuro 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 activities and their correlation with malondialdehyde in schizophrenic patients. *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 animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies 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 resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to 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 in peripheral and cerebral glucose metabolism on locomotor activity, 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 Research* 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 Chemo-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 Pentylene tetrazole-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 Wistar rats. *Biologija* 2016; 62(3): 157-168.
23. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic (4th ed)*. San Diego; 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

Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. *Eur J Biochem* 1974; 47: 469-474.

28. Vishwakarma S, Goyal R, Gupta V. GABAergic effect of valeric acid from *Valeriana wallichii* in amelioration 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* 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-Acetylcysteine delays 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 α -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 Behav* 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

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is a progressive degenerative disease which causes memory disorders, decreases cognitive functions and behavioural changes. Some studies have indicated that antioxidants have a positive effect on the reduction of neuronal damage 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]