

Original Paper

Effect of atorvastatin on spatial memory in high-fat dietary rats

Mohammad Nosrati, General medical student, Student Research Committee, Neuroscience Research Center, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ORCID ID: 0000-0003-4566-6861

***Hamid Sepehri (Ph.D)**, Corresponding Author, Associate Professor, Neuroscience Research Center, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. hamsep49@yahoo.com ORCID ID: 0000-0003-0319-3867

Abstract

Background and Objective: Atorvastatin is a member of the statin family with lipophilic character and anti-hyperlipidemic effect. There is many evidence that atorvastatin has protective effect on cognitive function. This study was done to evaluate the effect of atorvastatin on spatial memory in rats following a high-fat diet.

Methods: This experimental study was performed on 35 male Wistar male rats. Animals were randomly allocated into 5 groups including control, control plus atorvastatin and sham (received high-fat diet for 4 weeks) and high-fat diet plus atorvastatin (10 and 50 mg/kg, for 4 weeks). Learning and spatial memory were measured using Morris water maze for a 6-day period including 5 days training and the last day, test day (probe day).

Results: High-fat diet reduced learning and poor memory performance during training and probe compared to the control group, and also on the probe day, the high-fat group spent less time in the target quarter ($P<0.05$). Administration of atorvastatin after a high-fat diet improvement spatial memory in compared to high-fat group ($P<0.05$).

Conclusion: Short-term treatment (4 weeks) with atorvastatin in high-fat dietary rats can improve spatial memory.

Keywords: Atorvastatin, Spatial memory, Morris Water Maze, High-fat diet, Rat

Received 6 Feb 2018

Revised 26 Sep 2018

Accepted 27 Oct 2018

Cite this article as: Mohammad Nosrati, Hamid Sepehri. [Effect of atorvastatin on spatial memory in high-fat dietary rats]. J Gorgan Univ Med Sci. 2019 Spring; 21(1): 23-30. [Article in Persian]

اثر آتورواستاتین بر حافظه فضایی موش‌های صحرایی دریافت کننده رژیم غذایی پرچرب

محمد نصرتی، دانشجوی دکتری عمومی رشته پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

ORCID ID: 0000-0003-4566-6861

ORCID ID: 0000-0003-0319-3867

* دکتر حمید سپهری، دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: آتورواستاتین یک عضو چربی دوست خانواده استاتین است که جز داروهای ضدهیپرلیپیدمیک است. شواهد زیادی دال بر اثر محافظتی آتورواستاتین بر روی اعمال شناختی مغز وجود دارد. این مطالعه به منظور تعیین اثر آتورواستاتین بر حافظه فضایی موش‌های دریافت کننده رژیم غذایی پرچرب انجام گردید.

روش بررسی: این مطالعه تجربی روی ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (سن 6 ± 2 هفته) انجام شد. موش‌ها در ۵ گروه ۷ تایی تقسیم شدند. گروه‌ها شامل کنترل، کنترل- آتورواستاتین و شم (دریافت رژیم غذایی پرچرب برای ۸ هفته) و گروه‌های دریافت کننده رژیم پرچرب + آتورواستاتین (با دوزهای ۵۰ و ۱۰ mg/kg/bw به مدت ۴ هفته) بود. یادگیری و حافظه فضایی با استفاده از ماز آبی موریس در یک دوره شش روزه شامل ۵ روز آموزش و روز آخر، روز آزمون (روز probe) اندازه‌گیری شد.

یافته ها: رژیم غذایی پرچرب باعث کاهش یادگیری و عملکرد ضعیف حافظه در دوره آموزش و probe نسبت به گروه کنترل گردید و همچنین در روز probe نیز گروه پرچرب مدت زمان کمتری را در ربع هدف سپری نمود ($P < 0/05$). تیمار با آتورواستاتین بعد از دریافت رژیم غذایی پرچرب باعث بهبود حافظه نسبت به گروه پرچرب گردید ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: درمان کوتاه مدت (۴ هفته) با آتورواستاتین در موش‌های صحرایی دریافت کننده رژیم غذایی پرچرب می‌تواند حافظه فضایی آنها را بهبود ببخشد.

کلید واژه‌ها: آتورواستاتین، حافظه فضایی، ماز آبی موریس، رژیم غذایی پرچرب، موش صحرایی

* نویسنده مسؤول: دکتر حمید سپهری، پست الکترونیکی hamsep49@yahoo.com

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، تلفن و نمابر ۰۱۷-۳۲۴۵۳۵۱۵

وصول مقاله: ۱۳۹۶/۱۱/۱۷، اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۷/۴، پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۸/۵

مقدمه

در بیماران مبتلا به اختلالات چربی خون ممکن است اختلالات شناختی به‌طور قابل توجهی افزایش یابد (۱). بیماری آلزایمر یک اختلال مزمن مغزی است که به‌وسیله اختلال شناختی - اختلال عملکرد کولینرژیک - التهاب و آسیب عروقی مشخص شده است. سطح کلسترول بالا با آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر مرتبط است (۲). اختلالات چربی خون با متابولیسم مختل لیپوپروتئین مرتبط است که باعث افزایش سطح کلسترول و تری‌گلیسرید در خون می‌شود (۳). استاتین‌ها اولین خط درمانی در پایین آوردن سطح چربی خون هستند (۴). داروهای خانواده استاتین به‌صورت شایعی برای مقابله با بیماری‌های قلبی تجویز می‌شوند. مطالعات نشان‌دهنده تاثیر این داروها روی التهاب بافت مغز است (۵). آتورواستاتین یک عضو چربی دوست استاتین است که جزء داروهای ضدهیپرلیپیدمیک است. آتورواستاتین در درمان هیپرکلسترولمی و کاهش چربی خون استفاده می‌شود و تاثیر اصلی آن در کاهش کلسترول خون است و

به میزان کمتری تری‌گلیسرید خون را نیز کاهش می‌دهد (۶). آتورواستاتین به عنوان داروی کمکی همراه با رژیم غذایی در درمان زیادی کلسترول خون ناشی از افزایش کلسترول در بیماران که در معرض خطر بیماری شریان کرونر هستند و به درمان با رژیم غذایی پاسخ نمی‌دهند؛ مصرف می‌شود (۷). استاتین سبب کاهش مواد شیمیایی خطرناک التهاب‌زا در بدن می‌شود. استاتین‌ها با مهار آنزیم (اچ ام جی کوآنزیم ردوکتاز) در کبد عمل می‌کنند. این آنزیم تعیین کننده سرعت سنتز کلسترول است. مهار این آنزیم منجر به کاهش سنتز کلسترول در کبد و کاهش غلظت درون سلولی کلسترول می‌شود و این امر باعث افزایش (LDL) موجود در سطح هپاتوسیت‌ها شده و کلیرانس از جریان خون را افزایش می‌دهد. پیوند این دارو به پروتئین پلاسما بسیار زیاد است. آتورواستاتین در بافت‌ها هیدرولیز شده و عمدتاً از طریق مدفوع دفع می‌شود (۵).

استفاده از استاتین‌ها باعث اثر حفاظتی قابل توجهی پس از خونریزی داخل مغزی و آسیب نخاعی است و آسیب‌های مغزی را

به مدت چهار هفته و بعد دریافت‌کننده آتورواستاتین با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت چهار هفته به همراه ادامه رژیم غذایی پرچرب از طریق گاواژ.

جیره غذایی استفاده شده در گروه‌های دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب با تغییر اندکی بر اساس مطالعه Sirinivasan و همکاران (۱۲) بود و چربی خوک استفاده شده آن مطالعه با چربی دنبه چرخ شده جایگزین شد و به نسبت ۲۰ درصد به غذای معمولی اضافه گردید.

رژیم غذایی پرچرب به مدت ۴ هفته به موش‌های صحرایی داده شد و سپس تیمار با داروی آتورواستاتین به مدت ۴ هفته دیگر همراه با رژیم پرچرب ادامه یافت (۱۳).

برای سنجش یادگیری و حافظه فضایی از ماز آبی موریس استفاده شد (۱۱ و ۱۴). ماز آبی مورد استفاده در این تحقیق، یک استخر دایره‌ای شکل سیاه‌رنگ (قطر ۱۶۰ سانتی‌متر، ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر) بود که تا ارتفاع ۳۰ سانتی‌متری با آب (دمای 24 ± 2 درجه سانتی‌گراد) پر شده بود. این استخر به چهار ربع مساوی شمال شرقی، شمال غربی، جنوب شرقی و جنوب غربی تقسیم شد. یک سکو به ابعاد 10×10 سانتی‌متر در مرکز ربع شمال غربی و یک سانتی‌متر در زیر سطح آب قرار داشت. این ربع به عنوان ربع هدف در نظر گرفته شد. همچنین در فضای خارج ماز یکسری علائم وجود داشت که در طول آزمایش ثابت و برای حیوان قابل دید بود تا با استفاده از آنها موقعیت سکو را به‌خاطر بسپارد.

حرکت و رفتار حیوان توسط یک دوربین که در ارتفاع ۱۵۲ سانتی‌متری بالای سطح آب قرار داشت؛ ردیابی و کنترل شد و از طریق اتصال به کامپیوتر اطلاعات مربوط به آزمایش در حال انجام ذخیره گردید. این ماز برای تحقیق در جنبه‌های خاصی از حافظه فضایی مورد استفاده واقع شد. اساس این ماز بر این پایه استوار بود که حیوانات استراتژی مناسبی را برای جستجوی محیط خود و فرار از خطر (در این مورد آب) پیدا کردند و طی آن با حداقل تلاش و با استفاده از کلیدهای فضایی محیطی به نتیجه مطلوب برسند.

برای سنجش یادگیری و حافظه فضایی از پروتکل ۶ روزه استفاده شد. مرحله یادگیری طی ۵ روز انجام شد. در این مرحله، هر حیوان از جهات چهارگانه و رو به سوی دیواره ماز آبی رها شدند و حیوان بلافاصله شروع به شنا کردن نمود. در روزهای اول آموزش حیوان برای فرار از آب به سمت دیواره و از کنار شنا کرد. در این مرحله حداکثر زمان برای یافتن سکو ۶۰ ثانیه است. اگر در این مدت نتوانست به‌طور تصادفی سکو را پیدا کند؛ اجازه داده شد ۱۵-۱۰ ثانیه روی آن بماند تا با علائم بینایی خارج از ماز موقعیت سکو را به‌خاطر بسپارد. اگر حیوان نتوانست در این مدت سکو را پیدا کند؛ با دست به سمت سکو هدایت شد و اجازه داده شد تا

بهبود می‌بخشد. همچنین این داروها می‌توانند از سد خونی مغزی به راحتی عبور کنند (۸). استاتین‌ها ممکن است پاسخ‌سیتوکین التهابی که همراه ایسکمی مغزی است را کاهش دهند. همچنین آنها دارای خواص آنتی‌اکسیدان هستند که به احتمال زیاد باعث بهبود استرس اکسیداتیو ایسکمیک در مغز می‌شوند. علاوه بر کاهش سکنه مغزی استاتین‌ها جزء مواد دارویی طبقه‌بندی می‌شوند که دارای خواص محافظت نوروئی هستند که به احتمال زیاد باعث کاهش اثرات ایسکمی در عروق مغز و پارانشیم می‌شوند (۹). سیمواستاتین سنتز کلسترول در مغز خو کچه هندی و نیز سطح کلسترول را در غشای پلاسمایی (synaptosomal: SPM) کاهش می‌دهد. سیمواستاتین هموستاز کلسترول غشایی در مغز را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۰).

در مطالعه قبلی ما اثر مثبت سیمواستاتین بر روی حافظه فضایی موش‌های دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب مشاهده شد (۱۱). سیمواستاتین برخلاف آتورواستاتین محلول در چربی است و به راحتی از سد خونی و مغزی عبور می‌کند. این مطالعه به منظور تعیین اثر آتورواستاتین بر حافظه فضایی موش‌های دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب انجام گردید.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (سن 60 ± 2 هفته) با وزن تقریبی ۳۰۰-۲۵۰ گرم در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ انجام شد. حیوانات از حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی گلستان تهیه شدند. موش‌ها تحت سیکل ۱۲ ساعت تاریکی - روشنایی در شرایط دمایی کنترل شده (23 ± 1 درجه سانتی‌گراد) نگهداری شدند. آزمایشات براساس مجوز کمیته اخلاق (IR.GOUMS.REC.1396.25) انجام گردید.

حیوانات به صورت تصادفی به ۵ گروه ۷ تایی به شرح زیر تقسیم شدند. دوزهای مصرفی مطابق مطالعه Can و همکاران (۸) استفاده گردید.

۱) گروه کنترل: هیچ مداخله‌ای انجام نشد.
۲) گروه کنترل - آتورواستاتین: دریافت‌کننده آتورواستاتین با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴ هفته از طریق گاواژ.

۳) گروه شم: دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب به مدت هشت هفته از طریق گاواژ.

۴) گروه آزمایشی اول: دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب به مدت چهار هفته و بعد دریافت‌کننده آتورواستاتین با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت چهار هفته به همراه ادامه رژیم غذایی پرچرب از طریق گاواژ.

۵) گروه آزمایشی دوم: دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب

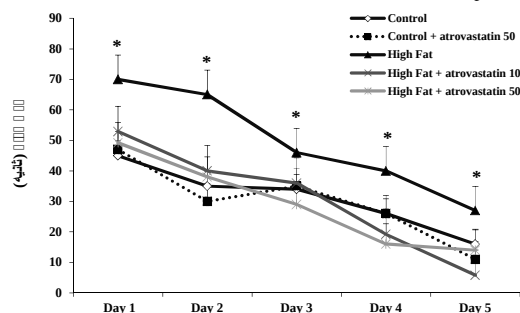
جدول ۱: میانگین و خطای معیار تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C و LDL-C در گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	کنترل	کنترل + آتورواستاتین	پرچرب	پرچرب + آتورواستاتین ۱۰	پرچرب + آتورواستاتین ۵۰
تری گلیسرید (mg/dl)	65±5/3	61±4/38	66±5/31	63±5/76	62±5/52
کلسترول تام (mg/dl)	73±4/23	74±5/21	115±5/71 ***	93±5/88 **	71±4/3 *
HDL-C (mg/dl)	47±4/75	43±4/71	42±3/86	45±4/15	45±4/2
LDL-C (mg/dl)	15±2/66	13±2/43	65±4/53 ***	43±4/35 **	31±3/35 *

* P<0/05 در مقایسه با گروه کنترل، ** P<0/01 در مقایسه با گروه کنترل، *** P<0/001 در مقایسه با گروه کنترل

شاخص‌های بیوشیمیایی خون: در نتایج حاصل از اندازه‌گیری عوامل خونی بین گروه‌ها هیچ تفاوت آماری معنی‌داری از نظر تری گلیسرید و HDL-C مشاهده نشد. در اثر مصرف رژیم پرچرب، کلسترول تام و LDL-C این گروه نسبت به گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌دار یافت ($P<0/05$) و مصرف هر دو دوز آترواستاتین منجر به کاهش این دو متغیر گردید ($P<0/05$). بین این گروه‌ها با گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌داری از این نظر وجود داشت (جدول یک).

ماز آبی: در نمودار ۲ مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی پنهان طی ۵ روز آموزش نمایش داده شده است. با گذشت زمان در تمام گروه‌های آزمایشی میزان یادگیری آنها افزایش یافت و مدت زمان کمتری برای یافتن سکوی پنهان صرف نمودند که نشان‌دهنده یادگیری فضایی آنها است. تجویز چربی به مدت دو ماه سبب کاهش یادگیری در گروه پرچرب شد و در تمام روزهای آزمایش زمان بیشتری برای یافتن سکوی پنهان سپری نمودند ($P<0/05$). تجویز آترواستاتین با دوزهای ۵۰ و ۱۰ mg/kg/bw سبب شد تا میزان زمان صرف شده برای یافتن سکوی پنهان به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه پرچرب کمتر شود ($P<0/05$). تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های درمان شده با آترواستاتین با گروه کنترل مشاهده نشد و بین گروه‌های درمان شده با دوز ۵۰ و ۱۰ mg/kg/bw آترواستاتین، گروه دریافت‌کننده دوز ۵۰ mg/kg/bw عملکرد بهتری داشت؛ ولی تفاوت آماری معنی‌داری بین این دو گروه وجود نداشت (نمودار ۲).



نمودار ۲: اثر دوزهای مختلف آترواستاتین بر میانگین و خطای معیار مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی پنهان توسط موش‌های صحرایی طی ۵ روز آموزش ($n=7$)
* P<0/05 در مقایسه با گروه کنترل

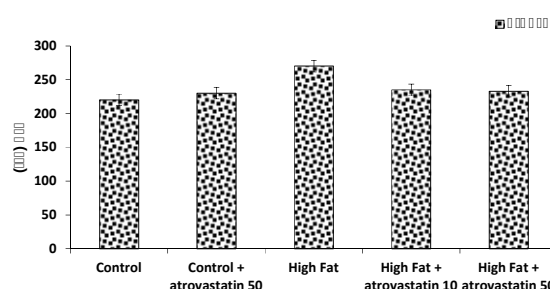
۱۵-۱۰ ثانیه روی آن بماند و سپس حیوان برداشته شد و به قفس برگردانده شد. آزمایش با فاصله‌ای ۱۰ دقیقه‌ای دوباره تکرار شد با این تفاوت که محل رها شدن متفاوت بود. این مرحله در ۵ روز و هر روز در چهار جهت برای تمامی موش‌ها اجرا شد. در مجموع به هر موش ۲۰ بار آموزش داده شد.

در مرحله یادآوری، ۲۴ ساعت پس از مرحله آموزش یعنی در روز ششم انجام شد. در این مرحله سکو از ماز برداشته شد و حداکثر زمان در این مرحله هم مانند مرحله یادگیری ۶۰ ثانیه بود. شاخص‌های مدت زمان رسیدن به سکوی پنهان (latency)، سرعت شنا کردن، طول مسیر شنا و مدت زمان سپری شده در ربع هدف توسط نرم‌افزار Maze router ثبت گردید. حیوانات در روز اول و آخر مطالعه، با استفاده از ترازوی دیجیتالی توزین شدند. تری گلیسرید (mg/dl)، کلسترول تام (mg/dl)، HDL-C (mg/dl) و LDL-C (mg/dl) با استفاده از کیت پارس آزمون اندازه‌گیری شدند.

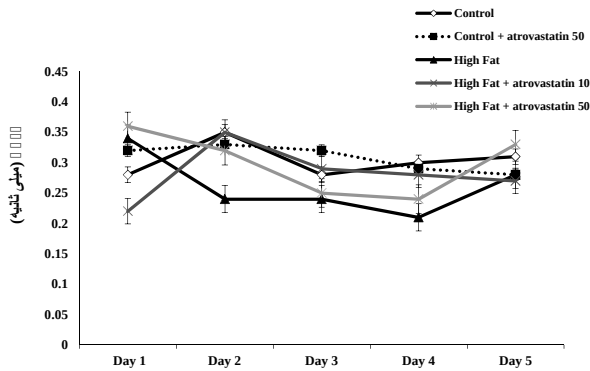
داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 و آزمون‌های آماری واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و تست تکمیلی Tukey در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

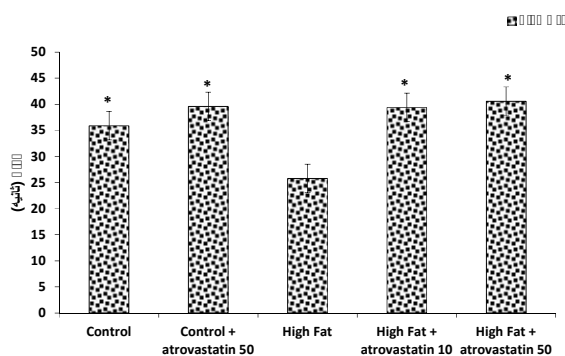
اثر رژیم پرچرب و سیمواستاتین بر وزن: نتایج حاصل از وزن موش‌های صحرایی نشان داد که بین گروه پرچرب با سایر گروه‌ها تفاوت آماری معنی‌داری وجود دارد ($P<0/05$) و مصرف هر دو دوز سیمواستاتین موجب بهبود وزن گردید. بین وزن این گروه‌ها با گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت (نمودار یک).



نمودار ۱: اثر رژیم غذایی پرچرب و آترواستاتین بر میانگین و انحراف معیار وزن موش‌ها در پایان ماه دوم ($n=7$)
* P<0/05 در مقایسه با گروه کنترل



نمودار ۲: اثر دوزهای مختلف آتورواستاتین بر میانگین سرعت شنای موش‌های صحرایی طی ۵ روز آموزش (n=۷)



نمودار ۳: اثر دوزهای مختلف آتورواستاتین بر میانگین و خطای معیار زمان سپری شده در ربع هدف در روز probe توسط موش‌های صحرایی (n=۷)
* $P < 0.05$ در مقایسه با گروه پرچرب

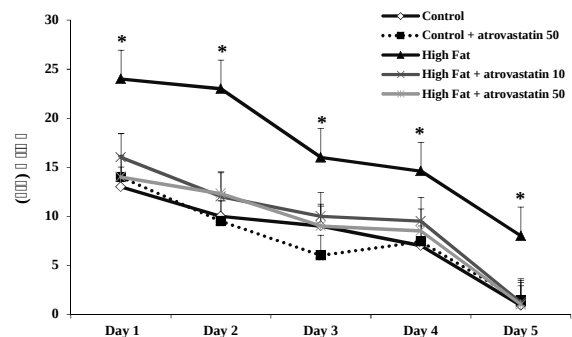
بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر تجویز غذای پرچرب به مدت ۸ هفته سبب افزایش میزان سطح کلسترول، تری گلیسرید و LDL-C گردید که مشابه یافته‌های سایر محققین بود (۱۲ و ۱۱). از طرف دیگر این تغییرات با یافته Can و همکاران برای سیمواستاتین متفاوت است. در گزارش آنان تغییر تری گلیسرید معنی دار و کلسترول معنی دار نبود (۸). احتمالاً این اختلاف به نوع رژیم غذایی مربوط می‌شود. از طرف دیگر این تغییرات با یافته Can و همکاران (۸) برای سیمواستاتین متفاوت است. در گزارش آنان همانند نتایج ما میزان تری گلیسرید افزایش پیدا کرده بود. در حالی که میزان کلسترول خون تغییر معنی‌داری پیدا نکرده بود.

نتایج آزمایش رفتاری این مطالعه نشان می‌دهد که بین یادگیری موش‌ها در ماز آبی موریس و مصرف رژیم غذایی پرچرب ارتباط معنی‌داری وجود دارد. زیرا تجویز چربی به مدت دو ماه باعث عملکرد ضعیف حافظه فضایی در موش‌های با رژیم غذایی پرچرب گردید. همچنین تیمار با آتورواستاتین (برای ۴ هفته) در موش‌های میانسال با رژیم غذایی پرچرب می‌تواند حافظه فضایی آنها را بهبود

نتایج مربوط به مسافت طی شده برای پیدا کردن سکوی پنهان طی ۵ روز آموزش در نمودار ۳ نمایش داده شده است. در گروه‌های آزمایشی با گذشت زمان میزان یادگیری افزایش یافت و مسافت کمتری برای پیدا نمودن سکوی پنهان طی شد. تجویز چربی به مدت دو ماه سبب کاهش یادگیری در گروه پرچرب شد و در تمام روزهای آزمایش مسافت بیشتری را نسبت به سایر گروه‌ها برای پیدا نمودن سکوی پنهان طی نمودند ($P < 0.05$). در حالی که تجویز آتورواستاتین با دوزهای ۵۰ و ۱۰ mg/kg/bw سبب شد تا مسافت طی شده کمتر شده و اختلاف آماری معنی‌داری با گروه پرچرب در تمام روزهای آزمایش مشاهده شود ($P < 0.05$). تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های تیمار شده با آتورواستاتین با گروه کنترل مشاهده نشد. میزان سرعت شنای موش‌ها در گروه‌های مختلف نیز مورد بررسی قرار گرفت که شاید مدت متفاوت زمان طی مسیر ناشی از عملکرد حرکتی آنها باشد. همان‌طور که در نمودار ۴ مشاهده می‌شود؛ در روزهای آزمایش و بین گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری در سرعت شنا کردن مشاهده نشد.

در روز یادآوری، گروه رژیم غذایی پرچرب $25/8 \pm 4$ ثانیه ربع هدف را طی کردند که نسبت به زمان گروه کنترل (35 ± 3 ثانیه) به‌طور معنی‌داری مدت سپری شده در ربع هدف کاهش پیدا کرد ($P < 0.05$) (نمودار ۵). تجویز آتورواستاتین با دوزهای ۵۰ و ۱۰ mg/kg/bw مدت زمان سپری شده در ربع هدف را به ترتیب به $40/6 \pm 4$ ثانیه و $39/4$ ثانیه رساند که نسبت به گروه کنترل افزایش آماری معنی‌داری یافت ($P < 0.05$). این یافته تفاوت آماری معنی‌داری با گروه کنترل (35 ± 3 ثانیه) نداشت. از طرفی گروه تیمار شده با آتورواستاتین ۵۰ mg/kg/bw مدت زمان بیشتری را در ربع هدف گذراندند؛ ولی تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های تیمار شده با دوزهای ۵۰ و ۱۰ mg/kg/bw آتورواستاتین یافت نشد.



نمودار ۴: اثر دوزهای مختلف آتورواستاتین بر میانگین و خطای معیار مسافت طی شده برای یافتن سکوی پنهان توسط موش‌های صحرایی طی ۵ روز آموزش (n=۷)
* $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل

این نژاد از موش‌ها شده است. در حالی که حافظه فضایی گروه پرچرب در ماز آبی نشان از اختلال بیشتری نسبت به سایر گروه‌ها داشت. مطالعات تجربی ارتباط بین مصرف کلسترول و سنتز آمیلوئید را پشتیبانی می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که بیماران دریافت‌کننده استاتین‌ها با کاهش خطر زوال عقل مواجه هستند (۱۶). همچنین ذکر شده که آتورواستاتین هموستاز کلسترول غشایی در مغز را تحت تاثیر قرار می‌دهد. یکی از علت‌های آن این است که آتورواستاتین سبب کاهش سطح سرمی کلسترول شده و میزان غلظت کلسترول مغز به وسیله کلسترول سرم تنظیم می‌شود (۱۷).

آتورواستاتین بعد از انسداد شریان مغزی میانی و برقراری مجدد جریان خون عصبی در موش بالغ می‌تواند در درمان پیشگیرانه از سکته مغزی ایسکمیک در نوزادان مفید باشد. در موش بالغ، استاتین‌ها با بهبود جریان خون مغز، احتمالاً توسط نیتریک اکساید سنتز اندوتلیال تاثیر می‌گذارند. علاوه بر این، استاتین‌ها می‌توانند بقاء اندوتلیال سلول، تولید نیتریک اکساید و رگ‌زایی در داخل بدن را زیاد کنند. درمان پیشگیرانه با آتورواستاتین محافظت نورونی را در پی دارد (۱۸).

یکی از اثرات احتمالی محافظتی که برای آتورواستاتین پیشنهاد شده؛ اثرات آنتی‌اکسیدانی آن است. به طوری که میزان تولید کاتالازها را در سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی زیاد می‌کند و برعکس میزان تولید ROS را کاهش می‌دهد (۱۹).

بعد از چهار هفته مصرف آتورواستاتین با دوز ۱۰ mg/kg/bw نتایج ضعیف‌تری در حافظه فضایی نسبت به گروه دریافت‌کننده دوز ۵۰ mg/kg/bw نشان داد. یک توضیح احتمالی ممکن است این باشد که آتورواستاتین در دوز بالاتر میزان کلسترول را به میان بیشتری کاهش داده است و این کاهش کلسترول است که سبب بهبود حافظه می‌گردد. به خصوص آن که خود آتورواستاتین محلول در چربی نیست و نمی‌تواند از سد خونی - مغزی عبور نماید. لذا این احتمال وجود دارد که اثر آتورواستاتین به طور غیرمستقیم و از طریق کاهش سطح کلسترول باشد. از طرفی تغییر در سطح کلسترول می‌تواند سبب تغییر میزان کلسترول مغزی گردد. به طوری که گزارشاتی دال بر اثر آتورواستاتین بر سطح کلسترول synaptosomal غشای پلاسمایی وجود دارد (۲۰). تجویز آتورواستاتین در گروه کنترل بدون آن که میزان کلسترول کاهش پیدا کرده باشد؛ سبب بهبود حافظه گردید که می‌تواند بیانگر مسیری جدای از کلسترول باشد. سوای سطح پایین کلسترول نشان داده شده که استاتین‌ها دارای اثر آنتی‌ترومبین و ضدالتهابی هستند و سبب بهبودی عملکرد سلول‌های اندوتلیال می‌شوند و از تشکیل پلاک‌ها جلوگیری نموده و در نتیجه سبب بهبود گردش خون

بیخشد. از آنجایی که موش‌ها روزی چهار بار آموزش دیدند؛ در تمام گروه‌ها به تدریج زمان لازم برای یافتن پلت فرم کاهش یافت که نشان‌دهنده وجود یادگیری است؛ ولی میزان زمان لازم برای رهایی در گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود که می‌توان نتیجه گرفت رژیم غذایی پرچرب یادگیری را کاهش می‌دهد. در روز پنج آنقدر آموزش تکرار شده بود که فاصله زمانی یادگیری بین گروه پرچرب و معمولی کمتر شد؛ ولی باز هم گروه کنترل زودتر سکوی نجات را پیدا کرد.

به طور مشابه Granholm و همکاران به دنبال تغذیه موش‌های میانسال با روغن نارگیل به مدت دوماه مشاهده کردند که میزان حافظه کاری موش‌ها در ماز آبی کاهش پیدا کرده است و با مطالعه رنگ‌آمیزی علت آن را کاهش دندریت‌های هیپوکمپ عنوان نمودند (۱). علاوه بر این Can و همکاران به طور مشابهی در موش‌های سوری مشاهده کردند که رژیم غذایی سبب کاهش حافظه در ماز بالارونده می‌گردد و آتورواستاتین سبب بهبود آن می‌گردد (۸). در آزمایشی دیگر نیز گزارش شده رژیم غذایی غنی از کلسترول باعث کاهش یادگیری فضایی و توانایی ذخیره حافظه بلند مدت در ماز شعاعی شده است. مکانیسم اثر چربی در رژیم غذایی بر عملکرد شناختی به طور کامل درک نشده با این حال، این امکان به نظر می‌رسد که رژیم غذایی پرچرب ممکن است عدم تحمل گلوکز و یا مقاومت به انسولین در مغز موش را باعث شود (۲). در مجموع، نتایج مطالعات اخیر تقویت ارتباط بین چاقی و رژیم غذایی، همچنین کاهش عملکرد شناختی و نقش بالقوه برای مقادیر بالای چربی در رژیم غذایی و افزایش التهاب مغز را نشان می‌دهند. به طوری که مصرف رژیم بسیار پرچرب (با ۶۰ درصد چربی)، اما نه رژیم Western (با ۴۱ درصد چربی)، مخدوش‌کننده شناخت و التهاب مغز است. حتی اگر هر دو رژیم به طور قابل توجهی سبب افزایش وزن بدن شود. با این حال روشن است که هر دو رژیم، چاقی قابل توجهی در موش به دنبال دارد. در حالی که تنها رژیم بسیار پرچرب افزایش التهاب مغز و کاهش شناختی را سبب می‌شود. بنابر این، افزایش چاقی به تنهایی ممکن است برای توضیح التهاب مغز و یا اختلال شناختی کافی نباشد. این گزارش نشان می‌دهد ارتباطی بین اختلال شناختی و افزایش التهاب مغز برقرار است (۱۵).

نتایج مطالعه ما نیز حاکی از آن است که گروه دریافت‌کننده آتورواستاتین با دوز بالاتر، حافظه فضایی بهتری را نشان دادند. گروه کنترل که غذای نرمال مصرف نمودند و داروی آتورواستاتین نیز به آنها داده شد؛ حافظه فضایی کمی بهتر نسبت به گروه کنترل داشتند. در این خصوص می‌توان گفت حتی بدون در نظر گرفتن رژیم پرچرب آتورواستاتین باعث بهبود عملکرد حافظه فضایی در

آتورواستاتین بر روی مغز باشد (۲۵).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که درمان کوتاه مدت ۸ هفته‌ای با آتورواستاتین در موش‌های صحرایی دریافت‌کننده رژیم غذایی پر چرب می‌تواند سبب بهبود حافظه فضایی گردد. همچنین مصرف آتورواستاتین در گروه کنترل حاکی از نقش مثبت این دارو بر عملکرد شناختی بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه (شماره ۷۶۰) آقای محمد نصرتی برای اخذ درجه دکتری عمومی در رشته پزشکی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان و نیز نتیجه طرح مرکز تحقیقات علوم اعصاب (شماره ۹۶۰۲۲۶۰۳۴) مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود و با حمایت مالی آن معاونت به انجام رسید. بدین‌وسیله از آن معاونت محترم به‌خاطر حمایت مالی و نیز از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی گلستان به‌خاطر همکاری در انجام آزمایشات تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. Granholm AC, Bimonte-Nelson HA, Moore AB, Nelson ME, Freeman LR, Sambamurti K. Effects of a saturated fat and high cholesterol diet on memory and hippocampal morphology in the middle-aged rat. *J Alzheimers Dis*. 2008 Jun; 14(2): 133-45.
2. Ullrich C, Pirchl M, Humpel C. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. *Mol Cell Neurosci*. 2010 Dec; 45(4): 408-17. doi: 10.1016/j.mcn.2010.08.001
3. Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, Bhutada C, Tawari S, Dixit P, Mundhada D. Ameliorative effect of quercetin on memory dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2010 Oct; 94(3): 293-302. doi: 10.1016/j.nlm.2010.06.008
4. Jakulj L, Vissers MN, Groen AK, Hutten BA, Lutjohann D, Veltri EP, et al. Baseline cholesterol absorption and the response to ezetimibe/simvastatin therapy: a post-hoc analysis of the ENHANCE trial. *J Lipid Res*. 2010 Apr; 51(4): 755-62. doi: 10.1194/jlr.M001487
5. Youssef S, Stüve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature*. 2002 Nov; 420(6911): 78-84. doi: 10.1038/nature01158
6. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec; 12: CD008226. doi: 10.1002/14651858
7. Lu Y, Cheng Z, Zhao Y, Chang X, Chan C, Bai Y, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: A Bayesian network meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016 Nov; 254: 215-27. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.025
8. Can ÖD, Ulupınar E, Özkay ÜD, Yegin B, Öztürk Y. The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters, cognitive performance, and hippocampal morphology in rats fed a standard

می‌شوند. بعضی از گزارشات برعکس گزارش دادند که استاتین‌ها سبب کاهش حافظه می‌گردند (۲۱). به‌طوری که استاتین سبب کاهش وابسته به دوز آنزیم کیوتن می‌شود که نقش مهمی در حافظه دارد. در نتیجه سبب کاهش تولید چربی‌های غیراشباع در غشا می‌گردد. تمام این‌ها در نهایت سبب اختلال در تولید میلین می‌شود (۲۲). قبلاً تأکید شده مصرف آتورواستاتین باعث تغییر در میزان دوپامینرژیک و کولینرژیک در سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۲۳). درمان مزمن با دوز بالای آتورواستاتین ممکن است سطح بافت‌های دوپامین را در قشر جلوی مغز تحت تأثیر قرار دهد. این موضوع به خوبی شناخته شده که دوپامین همراه با استیل‌کولین نیز نقش حیاتی در عملکرد حافظه بازی می‌کند (۲۴). از آنجایی که موش‌ها به‌طور آزادانه رژیم غذای پرچرب دریافت می‌کردند و در بافت چربی سبب سیری می‌گردد؛ می‌تواند محدودیت در سطح لیپیدهای خونی ایجاد نماید. در حالی که سایر محققان که چربی را به صورت گاوآژ تجویز کردند نیز میزان کلسترول مشابه با نتایج ما بود (۱۲). تجویز آتورواستاتین سبب کاهش جذب چربی در دستگاه گوارش می‌گردد و به‌دنبال آن سبب کاهش جذب ویتامین‌ها می‌گردد که می‌تواند مخدوش‌کننده بررسی اثر مستقیم

or a high-fat diet. *Behav Pharmacol*. 2012 Sep; 23(5-6): 582-92. doi: 10.1097/FBP.0b013e328356c3f2

9. Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke*. 1999 Sep; 30(9): 1969-73.

10. Baytan SH, Alkanat M, Okuyan M, Ekinci M, Gedikli E, Ozeren M, et al. Simvastatin impairs spatial memory in rats at a specific dose level. *Tohoku J Exp Med*. 2008 Apr; 214(4): 341-49.

11. Ashrafpour M, Parsaei S, Sepehri H. Quercetin improved spatial memory dysfunctions in rat model of intracerebroventricular streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2015; 5(5): 411-15. doi: 10.5455/njppp.2015.5.2308201563

12. Srinivasan K, Patole PS, Kaul CL, Ramarao P. Reversal of glucose intolerance by pioglitazone in high fat diet-fed rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2004 Jun; 26(5): 327-33.

13. Mazza F, Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Fraone N, Mazzarella B, et al. Effects of low-dose atorvastatin and rosvastatin on plasma lipid profiles: a long-term, randomized, open-label study in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008; 8(4): 265-70. doi: 10.2165/00129784-200808040-00006

14. Margdari A, Ebrahimi S, Sepehri H. Effect of Simvastatin on Spatial Memory of Rats Receiving a High-Fat Diet. *Journal of Clinical and Basic Research*. 2017; 1(2): 21-28.

15. Pistell PJ, Morrison CD, Gupta S, Knight AG, Keller JN, Ingram DK, et al. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J Neuroimmunol*. 2010 Feb; 219(1-2): 25-32. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.11.010

16. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2003 Jul; 23(7): 871-80.

17. Parle M, Singh N. Reversal of memory deficits by Atorvastatin

and Simvastatin in rats. *Yakugaku Zasshi*. 2007 Jul; 127(7): 1125-37.

18. Balduini W, De Angelis V, Mazzoni E, Cimino M. Simvastatin protects against long-lasting behavioral and morphological consequences of neonatal hypoxic/ischemic brain injury. *Stroke*. 2001 Sep; 32(9): 2185-91.

19. Wagner AH, Köhler T, Rückschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jan; 20(1): 61-69.

20. Kirsch C, Eckert GP, Mueller WE. Statin effects on cholesterol micro-domains in brain plasma membranes. *Biochem Pharmacol*. 2003 Mar; 65(5): 843-56.

21. Prajapati S, Desai CK, Dikshit RK. An evaluation of the effect of atorvastatin on memory and psychomotor functions in hypertensive patients. *J Postgrad Med*. 2011 Oct-Dec; 57(4): 291-97. doi: 10.4103/0022-3859.90078

22. Willis RA, Folkers K, Tucker JL, Ye CQ, Xia LJ, Tamagawa H. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Nov; 87(22): 8928-30.

23. Sehar N, Agarwal NB, Vohora D, Raisuddin S. Atorvastatin prevents development of kindling by modulating hippocampal levels of dopamine, glutamate, and GABA in mice. *Epilepsy Behav*. 2015 Jan; 42: 48-53. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.11.011

24. Kalayci R, Kaya M, Elmas I, Arican N, Ahishali B, Uzun H, et al. Effects of atorvastatin on blood-brain barrier permeability during L-NAME hypertension followed by angiotensin-II in rats. *Brain Res*. 2005 May; 1042(2): 184-93. doi: 10.1016/j.brainres.2005.02.044

25. Thabit A, Alhifany A, Alsheikh R, Namnqani S, Al-Mohammadi A, Elmorsy S, et al. Effect of simvastatin and Atorvastatin on serum Vitamin D and bone mineral density in hypercholesterolemic patients: A Cross-Sectional Study. *Journal of Osteoporosis*. Volume 2014, Article ID 468397. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/468397>