

تأثیر روغن کنجد (sesame oil) بر بهبود حافظه فضایی در بیماران آلزایمر

فاطمه فتحی (MSc)^۱، حمیرا حاتمی (PhD)^{۱*}، علیرضا علی همتی (PhD)^۲، سیدمهدی بانان خجسته (PhD)^۱

۱- گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز

۲- گروه علوم تشریح و بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۹۲/۴/۱۰، اصلاح: ۹۲/۶/۱۳، پذیرش: ۹۲/۸/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: بیماری آلزایمر از شایع ترین بیماری های نورودژنراتیو مغز می باشد. با توجه به اثرات مثبت اسیدهای چرب غیراشباع روغن کنجد بر غشاء نورون ها و ایجاد سد دفاعی در برابر رادیکال های آزاد، این مطالعه به منظور بررسی اثرات تقویتی روغن کنجد روی حافظه فضایی در موش های آلزایمری پیش تیمار با روغن کنجد انجام شد.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی، تعداد ۳۵ سر رت نر با وزن تقریبی 50 ± 200 گرم به صورت تصادفی در ۵ گروه شامل: کنترل، شاهد (دریافت کننده سالیین)، آلزایمری (تزریق I.C.V استرپتوزوتوسین) و ۲ گروه آلزایمری+ پیش تیمار روغن کنجد (۵ ml/kg و ۸ ml/kg و به مدت زمان ۲۸ روز به صورت درون صفاقی دریافت نمودند) تقسیم شدند. ایجاد مدل آلزایمری با تزریق درون بطنی مغزی استرپتوزوتوسین (۱/۵) mg/kg صورت گرفت. جهت ارزیابی یادگیری و حافظه از آزمون ماز آبی موریس استفاده شد.

یافته ها: تزریق I.C.V استرپتوزوتوسین موجب آسیب شدید حافظه شد (مدل آلزایمر). در رت های آلزایمری پیش تیمار با روغن کنجد (۲۸ روز با دوز ۸ ml/kg و ۵ ml/kg) در مقایسه با رت های آلزایمری، به طور معنی داری ($p < 0.05$) از کاهش حافظه فضایی پیشگیری شد.

نتیجه گیری: براساس نتایج این مطالعه پیش تیمار بلند مدت رت ها با روغن کنجد از کاهش حافظه فضایی در طی بیماری آلزایمر پیشگیری می کند.

واژه های کلیدی: آلزایمر، روغن کنجد، حافظه فضایی.

مقدمه

فضایی می باشد (۷). کاهش میزان استیل کولین در نتیجه آزاد شدن زیاد آنزیم استیل کولین استراز نیز که از دلایل بروز آلزایمر می باشد، حافظه فضایی را مختل می کند. پیشرفت بیماری با اختلال در گفتار و دیگر فعالیت های شناختی نیز همراه است (۸). در این بیماری که اغلب به صورت دیررس (پس از ۶۵ سالگی) بروز می نماید، حافظه وقایع گذشته دور، نسبتاً سالم مانده ولی حافظه وقایع جدید شدیداً آسیب می بیند (۹). در بیماری آلزایمر آسیب به هیپوکامپ مغز موجب اختلال عمده ای در اجرای آزمون های حافظه فعال می شود. نواحی حافظه کاری درون مغز با هیپوکامپ و قسمت های مجاور پاراهیپوکامپی در قشر گیجگاهی داخلی در ارتباط هستند. در انسان ها تخریب دو طرفه هیپوکامپ یا ابتلای به بیماری آلزایمر و فرایندهای بیماری زایی مشابه که نورون های CA1 هیپوکامپ صدمه می بینند، موجب بروز اختلالات بارزی در حافظه کوتاه مدت می شوند (۱۰). علایم آلزایمر با اختلال در حافظه شروع می شود و در نهایت به اختلالات شدید شناختی می انجامد، به طوری که در انتها سبب از کار افتادگی و وابستگی کامل فرد مبتلا می شود (۱۱). به دلیل نیاز مغز به مقدار قابل توجه انرژی و

آلزایمر نوعی بیماری مغزی پیشرونده می باشد که به طور معمول در دوران پیری ایجاد می شود (۱). در آلزایمر ساختار سلولی نورون ها تخریب می شود و بر حافظه و رفتار تأثیر می گذارد (۲). تشکیل پلاک های آمیلوئیدی در اطراف سلول های عصبی و نیز فیلامنت های نوروفیبریلاری درون سلول های مغزی از جمله علت های این بیماری به شمار می روند (۳). پلاک های آمیلوئیدی در اثر پردازش ناقص پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا Precursor Protein (APP) Amyloid به وسیله خانواده آنزیمی سكرتازها به خصوص بتا سكرتاز تشکیل می شود (۴). از جمله صدمات وارد شده به مغز در اثر تشکیل پلاک ها ایجاد التهاب در بافت مغز، آزاد شدن آنزیم استیل کولین استراز از پلاک ها و اثر سمیتی رسوب آمیلوئیدی بر سلول های مغزی می باشد. نوروفیلامنت ها در اثر از هم گسستگی ساختار اسکلت نورون ها و نیز هایپرفسفریلاسیون پروتئین تائو تشکیل می شوند (۵). نقش پروتئین تائو در حالت فسفریله، حفظ ثبات میکروتوبول های تشکیل دهنده مسیرهای عصبی و در نتیجه عدم از هم گسستگی آنها می باشد (۶). علایم اولیه بیماری آلزایمر مختل شدن تدریجی حافظه به خصوص حافظه

این مقاله حاصل پایان نامه فاطمه فتحی دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی دانشگاه تبریز می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر حمیرا حاتمی

e-mail: homeirahatami@yahoo.com

آدرس: تبریز، بلوار ۲۹ بهمن، دانشگاه تبریز، دانشکده علوم طبیعی، گروه زیست شناسی جانوری، تلفن: ۳۳۲۷۴۰-۴۱۱

دستگاه عصبی مهره داران) می باشد و همین طور تعدیل کننده اثرات سمیتی روی نوروبلاست ها بوده و اثر تحریک کننده در تکثیر سلول های شوان دارد (۲۳).

در کل می توان گفت اسیدهای چرب غیر اشباع موجود در روغن کنجد با کاهش کلسترول باعث افزایش سیالیت غشاء سلول های مغزی بویژه در نواحی هیپوکامپی که از نواحی مهم و شرکت کننده در فرآیند یادگیری فضایی است، می شود و احتمالا از این طریق می تواند اثر تعدیلی روی فرآیند یادگیری فضایی داشته باشد (۲۴) و از آنجایی که روغن کنجد حاوی مقادیر زیادی اسید های چرب چند غیراشباع چندانگانه (poly unsaturated Fatty Acid, PUFA) است که برای بدن مناسب و از طرفی حاوی لیگان های با خاصیت آنتی اکسیدانی و ویتامین E و مقادیر قابل توجهی از اسید چرب تک غیراشباعی (Mono Unsaturated Fatty Acid, MUFA) است که نسبت به اکسیداسیون لیپیدی مقاوم و به عنوان یک آنتی اکسیدان برای دفع رادیکال های هیدروکسی، پروکسی و در نتیجه کنترل کردن پراکسیداسیون لیپیدی می شود (۲۵)، لذا در این مطالعه تاثیر روغن کنجد در بهبود حافظه فضایی در رت های آلزایمری پیش تیمار با روغن کنجد بررسی شد.

مواد و روشها

حیوانات: در این مطالعه تجربی از ۳۵ سر موش صحرانی نر با محدوده وزنی 20.0 ± 5.0 گرم استفاده شد. که به طور تصادفی در پنج گروه هفت تایی قرار داده شدند. همه موش ها دارای شرایط یکسان دمایی 22 ± 3 درجه سانتی گراد و دوره ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی بودند.

گروه های آزمایشی:

- ۱- گروه کنترل (هیچ تیماری روی آن ها صورت نمی گیرد).
- ۲- گروه شاهد (به دنبال جراحی، تزریق محلول نرمال سالین درون بطن های مغزی انجام می گیرد).
- ۳- گروه آلزایمری (به دنبال جراحی، جهت القای آلزایمر ماده استرپتوزوتوسین ($1/5 \text{ mg/kg}$) داخل بطنهای مغزی تزریق (i.c.v.) می گردد).
- ۴- گروه پیش تیمار موش های آلزایمری با روغن کنجد (با دوز 8 ml/kg) به مدت ۲۸ روز به صورت درون صفاقی (بعد از اتمام ۲۸ روز تزریق درون صفاقی روغن کنجد، جراحی و کانول گذاری و تزریق i.c.v. استرپتوزوتوسین، جهت ایجاد مدل آلزایمری صورت می گیرد).
- ۵- گروه پیش تیمار موش های آلزایمری با روغن کنجد (با دوز 5 ml/kg) به مدت ۲۸ روز به صورت درون صفاقی (بعد از اتمام ۲۸ روز تزریق درون صفاقی روغن کنجد، جراحی و کانول گذاری و تزریق i.c.v. استرپتوزوتوسین، جهت ایجاد مدل آلزایمری صورت می گیرد) (۲۶).

تهیه داروها: روغن کنجد از شرکت گل داروی اصفهان و استرپتوزوتوسین از شرکت سیگما خریداری شد.

روش القاء آلزایمر به شیوه جراحی: حیوانات با استفاده از کلرال هیدرات به شیوه درون صفاقی (400 mg/kg i.p.) بی هوش شدند (۲۶). سپس سر آن ها در دستگاه استریوتاکسیک جراحی مغز ثابت شد و با ایجاد شکاف طولی در بخش خلفی سر، جمجمه نمایان گردید. بعد از مشخص کردن مختصات

اکسیژن، این بافت مستعد آسیب های اکسیداتیو بوده و افزایش استرس اکسیداتیو مغز در سنین بالا، زمینه ساز ابتلا به بیماری آلزایمر می باشد (۱۲). استرس اکسیداتیو، در نتیجه عدم تعادل بین تشکیل و تخریب پرواکسیدان ها و کاهش مکانیسم های محافظتی ضد اکسیداسیون سلولی می باشد که ممکن است به افزایش آسیب سلولی و آپوپتوز و در نتیجه کاهش حافظه منجر گردد (۱۳).

روغن کنجد یکی از بهترین منابع غذایی اسید های چرب دارای چند پیوند دو گانه است. اسید های چرب تشکیل دهنده روغن کنجد شامل اسید اولئیک (۴۳٪)، اسید لینولئیک (۴۳٪)، اسید پالمیتیک (۹٪) و اسید استئاریک (۴٪) می باشند. لیگانهای موجود در روغن کنجد مسئول بسیاری از خواص فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی منحصر به فرد روغن مانند خواص آنتی اکسیدانی، ضد موتازنی و ضد التهابی می باشند (۱۴) و در پیشگیری از آسیب اکسیداتیو DNA که در سیستم داخل بدن ایجاد می شود، نقش دارند (۱۵). همچنین روغن کنجد حاوی ۱٪ لسیتین می باشد که می تواند باعث کاهش کلسترول گردد. به دلیل وجود ویتامین E (توکوفرول) به میزان ۷۰۰-۵۰۰ میلی گرم در روغن کنجد، نوعی سد دفاعی در برابر آسیب ناشی از رادیکال های آزاد اسیدهای چرب غیراشباع روغن کنجد ایجاد می کند (۱۶). وجود اسیدهای چرب غیر اشباع در این روغن باعث افزایش تعداد خارهای دندریتی، انشعابات سیناپسی و تعداد سیناپس های نورونی می شود (۱۷).

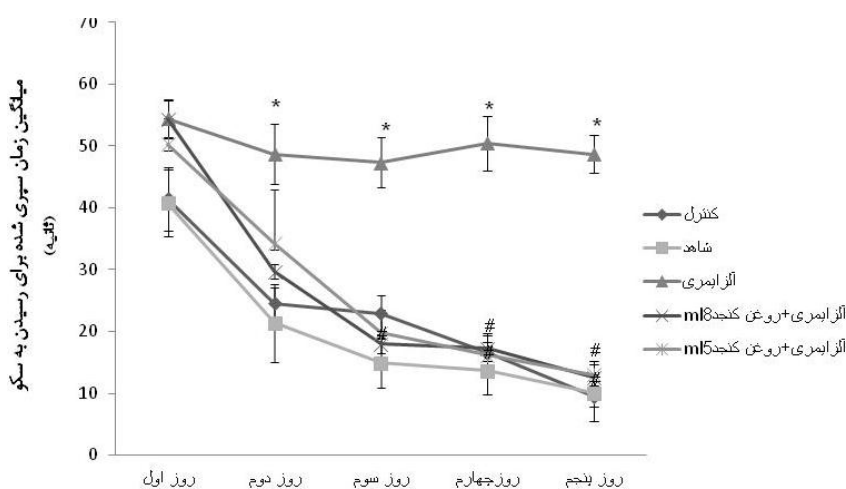
Tamura و همکاران و Suzuki و همکاران در تحقیق خود نشان دادند که تجویز فسفاتیدیل کولین (لسیتین) غلظت استیل کولین مغز را افزایش داده و حافظه را بهبود می بخشد لسیتین موجود در روغن کنجد با افزایش عملکرد سیستم کولینرژیک باعث افزایش یادگیری می شود و اسید لینولئیک باعث کاهش کلسترول می شود (۱۹ و ۱۸) و با توجه به گزارشی که Ychuda و همکاران در مورد کاهش سیالیت غشا در اثر کلسترول اعلام کرده است (۲۰) به نظر می رسد اسید لینولئیک با کاهش کلسترول بر روند یادگیری تاثیر گذار باشد. استفاده از داروهای کاهش دهنده کلسترول نیز باعث افزایش یادگیری می شود (۲۱).

Das گزارش نمود که مصرف اسیدهای چرب غیراشباع با زنجیره بلند از جمله اسید لینولئیک و اسید لینولئیک در دوره قبل از زایمان رشد و نمو مغز جنین را بهبود داده و فعالیت و غلظت نیتریک اکساید، انسولین، نوروترانسمیترهای مختلف و سیتوکین ها را در سطح فیزیولوژیکی نگه داشته و بنابراین حافظه را بهبود بخشیده و از نقایص یادگیری ممانعت می کنند (۲۲). Tanaka گزارش کردند که اسیدهای چرب غیر اشباع مانند اسید آراشیدونیک، اسید اولئیک و اسید لینولئیک فعالیت گیرنده های نیکوتینی استیل کولین در هیپوکامپ را از طریق پروتئین کیناز C در نورون پیش سیناپسی افزایش می دهند. گیرنده های نیکوتینی استیل کولین نیز سبب آزاد سازی نوروترانسمیتر گلوتامات می شوند. بنابراین افزایش گلوتامات باعث تسهیل طولانی مدت (Long lasting facilitation) انتقال سیناپسی در هیپوکامپ می شود. تسهیل طولانی مدت یک مدل سلولی یادگیری و حافظه مشابه تقویت طولی مدت می باشد. حضور اسید اولئیک در رژیم غذایی ضروری است زیرا حضور اسید اولئیک می تواند بر انتقال سیگنالها از طریق فعال کردن پروتئین کیناز C و فسفریلاسیون پروتئین ها در هیپوکامپ موثر باشد. همچنین اسید اولئیک تعدیل کننده تقابلات بین گیرنده بنزودیازپین ها و گاما آمینو بوتیریک اسید (یک میانجی عصبی مهمی اصلی در

یافته ها

القای مدل تجربی آلزایمر با استفاده از تزریق درون بطنی استرپتوزوتوسین ($1/5\text{mg/kg}$) سبب کاهش حافظه و یادگیری در موش های مورد مطالعه شد. نتایج آزمایشات انجام شده در ماز آبی موریس در طی ۵ روز متوالی از مرحله یادگیری، نشان داد که بین رت های گروه کنترل، شاهد، آلزایمری و گروه پیش تیمار موش های آلزایمری با روغن کنجد با دو دوز متفاوت 8 ml/kg و 5 ml/kg در زمان های ۲۸ روز تفاوت معنی داری از نظر میزان یادگیری مشاهده می شود ($p < 0.05$). تفاوت معنی داری بین گروه های مورد مطالعه از نظر سن، وزن و میانگین سرعت شنا کردن مشاهده نشد، اما تفاوت معنی داری در پارامتر مسافت طی شده و مدت زمان لازم برای یافتن سکو، در گروه های مختلف نشان داده شد، به طوری که رت های گروه کنترل، شاهد و رت های دریافت کننده روغن کنجد با دوز 8 ml/kg و 5 ml/kg به مدت ۲۸ روز مسافت کمتری را نسبت به رت های آلزایمری برای پیدا کردن سکو طی کردند ($p < 0.05$). در روز اول آموزش تفاوت معنی داری بین گروه های آزمایش در متوسط زمان یافتن سکو مشاهده نشد (نمودار ۱).

اختلاف معنی داری بین گروه های کنترل و شاهد و گروه آلزایمری پیش تیمار با روغن کنجد با دو دوز 8 ml/kg و 5 ml/kg به مدت ۲۸ روز مشاهده نشد، در حالی که این زمان برای رت های آلزایمری نسبت به رت های کنترل، شاهد به شکل معنی داری بیشتر بود ($p < 0.05$). در روز دوم آموزش این مدت زمان برای رت های آلزایمری پیش تیمار با روغن کنجد با دو دوز 8 ml/kg و 5 ml/kg به مدت ۲۸ روز با اینکه از لحاظ آماری معنی دار نبود ولی نسبت به گروه آلزایمری کمتر بود (نمودار ۱). نتایج نشان داد که رت های کنترل، شاهد و پیش تیمار با روغن کنجد با دوز 8 ml/kg به مدت ۲۸ روز به شکل معنی داری به مدت زمان کمتری برای پیدا کردن سکو نسبت به رت های آلزایمری نیاز دارند ($p < 0.05$). در روز سوم آموزش این مدت زمان برای رت های آلزایمری پیش تیمار با روغن کنجد با دوز 8 ml/kg و 5 ml/kg با اینکه از لحاظ آماری معنی دار نبود ولی نسبت به گروه آلزایمری کم تر بود (نمودار ۱).



روز های آزمایش

نمودار ۱. مقایسه میانگین زمان سپری شده برای رسیدن به سکو در کل گروه ها در ۵ روز آموزش

تعداد حیوانات در هر گروه ۷ سر می باشد. داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD) نشان داده شده است. گروه های آزمایش شامل کنترل، شاهد، آلزایمری، گروه آلزایمری پیش تیمار با روغن کنجد 8 ml/kg به مدت ۲۸ روز و گروه آلزایمری پیش تیمار با روغن کنجد 5 ml/kg به مدت ۲۸ روز. $P < 0.05$ بیانگر اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل می باشد. $p < 0.05$ بیانگر اختلاف معنی داری نسبت به گروه آلزایمری می باشد.

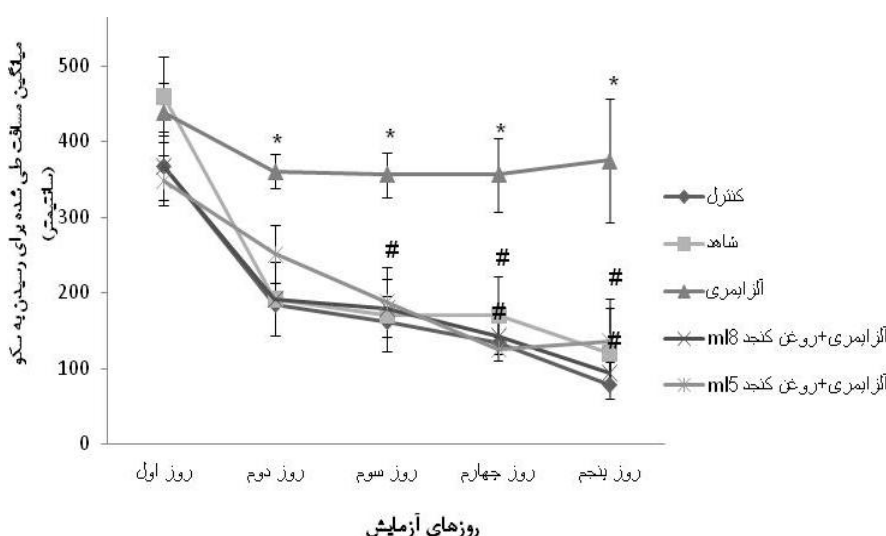
استرپتوتاکس طبق اطلس پاکسینوس (۲۷) و مطالعات پایلوت برای بطن های جانبی مغزی، (موقعیت جلویی، عقبی 0.8 mm ، جانبی 1.6 mm ، پشتی-شکمی 2 mm)، با کمک دریل دو سوراخ در جمجمه ایجاد گردید و کانول مخصوص تزریق به آرامی وارد بطن ها شد. تزریق استرپتوزوتوسین ($1/5\text{ mg/kg}$) در گروه های آلزایمری با استفاده از سرنگ همیلتون با حجم ۵ میکرولیتر در هر جایگاه انجام شد. گروه شاهد نیز به همین روش تحت جراحی قرار گرفتند ولی به جای استرپتوزوتوسین حجم مساوی از سالین حلال دریافت کردند (۲۸).

روش مطالعه یادگیری فضایی در ماز آبی موریس: جهت ارزیابی آلزایمر القا شده توسط استرپتوزوتوسین و نیز اثرات حفاظتی روغن کنجد بر حافظه و یادگیری فضایی، روش ماز آبی موریس استفاده شد. این دستگاه از یک حوضچه استوانه ای شکل سیاه رنگ تشکیل شده که تا ارتفاع ۲۵ سانتی متر آن با آب 1 ± 20 درجه سانتی گراد پر شد. یک سکوی کوچک از جنس فلز تیره رنگ با قطر ۱۰ سانتی متر، و یک سانتی متر زیر سطح آب در مرکز ربع دایره جنوب غربی قرار دارد. موش به طور تصادفی از یکی از ربع های حوضچه آزاد شد و زمان پیدا کردن سکو توسط آزمایشگر ثبت شد.

هر موش به مدت ۵ روز و هر روز یک نوبت (هر نوبت شامل ۴ تجربه) از ۴ ربع حوضچه به طور تصادفی تحت آزمایش قرار گرفت. یک تجربه زمانی به اتمام می رسید که موش بر روی سکو رفته و یا ۹۰ ثانیه می گذشت. سپس ۳۰ ثانیه به حیوان فرصت داده می شد و پس از آن تجربه بعدی شروع می گردید. موشهایی که محل سکو را پیدا نمی کردند توسط آزمایشگر به روی سکو منتقل شده و اجازه می یافتند ۳۰ ثانیه در آن جا بمانند. پس از اتمام تجربه چهارم موش ها از حوضچه خارج می شدند (۲۹). در این مطالعه از ماز آبی موریس برای سنجش حافظه ی فضایی استفاده شد زیرا انجام فعالیت های لازم در این سیستم، نیازمند عملکرد درست حافظه است (۳۰).

روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها: جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey استفاده و $P < 0.05$ از لحاظ آماری معنی دار تلقی شد.

چند از لحاظ آماری معنی دار نبود. در روز چهارم و پنجم آموزش مسافت طی شده توسط رت های کنترل، شاهد، رت های آلزایمری پیش تیمار با روغن کنجد با دوز ۸ و ۵ میلی لیتر به مدت ۲۸ روز به طور معنی داری کمتر از مسافت طی شده توسط رت های آلزایمری بود ($p < 0.05$) (نمودار ۲). پیش تیمار رت های آلزایمری با روغن کنجد با دوز ۸ ml/kg ۸ تاثیر بهتری در پیشگیری از کاهش حافظه فضایی نسبت به پیش تیمار با روغن کنجد ۵ ml/kg داشت.



نمودار ۲. مقایسه میانگین مسافت سپری شده در کل گروه ها در ۵ روز آموزش

تعداد حیوانات در هر گروه ۷ سر رت می باشد. داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD) نشان داده شده است. گروه های آزمایش شامل کنترل، شاهد، آلزایمری، گروه آلزایمری پیش تیمار با روغن کنجد ۸ ml/kg ۸ و مدت ۲۸ روز. $P < 0.05$ * بیانگر اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل می باشد. $p < 0.05$ # بیانگر اختلاف معنی داری نسبت به گروه آلزایمری می باشد.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه کاهش مسافت و زمان طی شده در گروه های پیش تیمار با روغن کنجد در یافتن سکو در مقایسه با گروه آلزایمری مشاهده شد. با توجه به کاهش معنی دار زمان لازم برای پیدا کردن سکو در رت های پیش تیمار با روغن کنجد با دوز ۸ ml/kg و ۵ ml/kg به مدت ۲۸ روز نسبت به گروه آلزایمری کاهش معنی دار مسافت طی شده برای یافتن سکو در رت های پیش تیمار با روغن کنجد با دوز ۸ ml/kg و ۵ ml/kg به مدت ۲۸ روز نسبت به گروه آلزایمری، می توان نتیجه گرفت که روغن کنجد در تخفیف بیماری آلزایمر می تواند موثر باشد. با توجه به اینکه حضور گسترده اسیدهای چرب غیر اشباع بخصوص اسید لینولئیک، اسید اولئیک، اسید پالمیتیک و سایر اسیدهای چرب در روغن کنجد به اثبات رسیده است، این اسیدهای چرب به علت حضورشان در غشا می توانند تاثیرات بسزایی در اعمال یادگیری و حافظه مربوط به غشا داشته باشند. Marbois گزارش دادند گروهی از موش های نوزادی که در دوره رشد مغزی با شیر حاوی اسید پالمیتیک تغذیه شدند نسبت به گروهی که به عنوان گروه شاهد از شیر مادرشان (شیر معمولی) استفاده کردند دارای رشد مغزی موثرتری بودند وی اعلام کرد که رژیم غذایی اسید پالمیتیک در دوره رشد مغزی اهمیت دارد (۳۱). Tanaka گزارش کردند که اسیدهای چرب غیر اشباع مانند اسید آراشیدونیک، اسید اولئیک و اسید لینولئیک فعالیت گیرنده های نیکوتینی استیل

کولین در هیپوکامپ را از طریق پروتئین کیناز C در نورون پیش سیناپسی افزایش می دهند. گیرنده های نیکوتینی استیل کولین نیز آزاد سازی نوروترانسمیتر گلوتامیت را افزایش می دهند بنابراین افزایش گلوتامیت باعث تسهیل طولانی مدت انتقال سیناپسی در هیپوکامپ می شود. حضور اسید اولئیک در رژیم غذایی ضروری است زیرا حضور اسید اولئیک می تواند بر انتقال سیگنالها از طریق فعال کردن پروتئین کیناز C و فسفریلاسیون پروتئین ها در هیپوکامپ موثر باشد. همچنین اسید اولئیک تعدیل کننده تقابلات بین گیرنده بنزودیازپین ها و گاما آمینو بوتیریک اسید می باشد و همین طور تعدیل کننده اثرات سمیتی روی نوروبلاست ها بوده و اثر تحریک کننده در تکثیر سلول های شوان دارد (۳۳). Das گزارش نمود که مصرف اسیدهای چرب غیراشباع با زنجیره بلند از جمله اسید لینولئیک و اسید لینولئیک در دوره قبل از زایمان رشد و نمو مغز جنین را بهبود داده و فعالیت و غلظت، نیتریک اکساید، انسولین و نوروترانسمیترهای مختلف و سیتوکین ها را در سطح فیزیولوژیکی نگه داشته و بنابراین حافظه را بهبود بخشیده و از نقایص یادگیری ممانعت می کند (۳۳). Palizvan اثر تزریق پروسترون به موش های صحرایی تازه متولد شده بر یادگیری فضایی آنها پس از بلوغ را بررسی کرده و به این نتیجه رسیدند که تجویز روغن کنجد به موش های ماده تازه متولد شده (ولی نه موش های نر)

سبب افزایش میزان حافظه فضایی در آنها نسبت به گروه کنترل و پروژسترون گردید. اضافه کردن پروژسترون به روغن کنجد سبب شد یادگیری آنها تا سطح کنترل کاهش یابد (۳۲).

Mohammad pur kargar و همکاران نشان دادند که تزریق داخل صفاقی روغن کنجد باعث افزایش حافظه گردید (۳۳). Bourre و همکاران نشان دادند اسیدهای چرب غیر اشباع لینوئیک و لینولنیک میزان یادگیری موش های سفید آزمایشگاهی را تغییر می دهند (۳۴). به نظر می رسد اسید لینولنیک با کاهش کلسترول بر روند یادگیری تاثیر گذار باشد (۲۱). Wain wright نشان دادند موش هایی که در رژیم غذایی آنها نقص اسیدهای چرب غیراشباع وجود دارد هنگامی که با اسیدهای چرب ضروری تقویت شوند یک افزایش در تعداد خارهای سیناپسی، درجه انشعابات و دندریتی و تعداد سیناپس های نورونی نشان دادند. اینها همگی با افزایش یادگیری در دستگاه موریس واترمز همراه بوده است (۳۵).

Moazed و همکاران گزارش دادند که مصرف روغن ذرت به مدت سه و چهار هفته سبب افزایش یادگیری موش های صحرایی در دستگاه ماز T شکل می شود و این نشان دهنده این است که افزایش زمان مصرف روغن ذرت که نظیر روغن کنجد حاوی اسیدهای چرب غیراشباع می باشد موجب بهبود کیفیت یادگیری می شود (۳۶).

در مطالعه ای که shafahi و همکاران انجام دادند نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که یادگیری فضایی در موشهای پیری که به مدت دو، سه و چهار هفته از رژیم غذایی حاوی روغن کنجد استفاده کردند به صورت وابسته به مدت زمان مصرف رژیم غذایی افزایش می یابد، بنظر می رسد که اسیدهای چرب غیراشباع موجود در این روغن با شرکت در ساختار غشاء سلول مستقیماً در اعمال غشاهای مغزی شرکت می کنند (۳۷).

پیشنهاد شده افزایش و تقویت حافظه و یادگیری توسط روغن کنجد توسط چند مکانیسم صورت می گیرد:

- ۱) بنظر می رسد احتمالاً اسیدهای چرب موجود در روغن کنجد می تواند با تغییر سیالیت غشا، بر عملکرد کانالها و رستپور ها اثر گذارد (۳۳).
- ۲) احتمال می رود اسید چرب رژیم غذایی حاوی روغن کنجد، با مهار آنزیم پروسستاگلاندین سنتتاز E_2 و قابل القاء و نیز کاهش PGE_2 یا تعدیل فعالیت استیل کولین استراز حافظه را افزایش دهد (۳۳).

۳) احتمالاً لسیتین روغن کنجد با تسهیل سنتز استیل کولین و آزادی آن و در نتیجه فعال شدن گیرنده های نیکوتینیک، باعث تقویت حافظه و یادگیری می شود (۳۳).

با توجه به نتایج این مطالعه می توان فهمید که تزریق داخل بطن مغزی استرپتوزوتوسین با القاء آلزایمر سبب اختلال پیش رونده در حافظه و یادگیری، گلوکز مغزی و متابولیسم انرژی می شود. با وجود اینکه علت مرگ نوروں ها در آلزایمر به طور دقیق مشخص نیست، ولی مطالعات نشان داده است که پپتید بتا-آمیلوئید از طریق افزایش استرس اکسیداتیو می تواند آپوپتوز نوروں ها را افزایش دهد (۳۸). با توجه به اینکه استرپتوزوتوسین با متابولیسم انرژی در ارتباط است احتمال دارد کاهش انرژی در دسترس بتواند موجب اختلال در تولید پروتئین های پیش ساز آمیلوئید و در نتیجه تجمع پلاک های بتا-آمیلوئید، در نهایت افزایش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز نوروں ها شود (۳۹).

نتایج این مطالعه نشان داد که استرپتوزوتوسین با دوز $1/5 \text{ mg/kg}$ در موش های صحرایی نر سبب اختلال در حافظه و یادگیری شده و بر پارامترهای اکتساب حافظه تاثیر گذاشته است. همچنین پیش تیمار بلند مدت (۲۸ روز با دوز 8 ml/kg و 5 ml/kg) موش های آلزایمری با روغن کنجد خود می تواند اثر استرپتوزوتوسین را در کاهش حافظه فضایی در طی بیماری آلزایمر کم تر کند. با وجود اینکه علت مرگ نوروں ها در آلزایمر به طور دقیق مشخص نیست، مطالعات نشان داده است که پپتید بتا-آمیلوئید با افزایش استرس اکسیداتیو می تواند آپوپتوز نوروں ها را افزایش دهد و سبب کاهش حافظه فضایی گردد (۲۲). بنابراین به نظر می رسد روغن کنجد در دوره زمانی بلند مدت می تواند در پیشگیری و تخفیف بیماری آلزایمر موثر باشد. در مطالعه حاضر آنزیم های دخیل در استرس اکسیداتیو اندازه گیری نشد. در اکثر موارد به اثرات آنتی اکسیدانی روغن کنجد تاکید گردیده است. از آنجایی که مصرف بلند مدت روغن کنجد در تخفیف آلزایمر و تقویت حافظه موثرتر است لذا گنجاندن روغن کنجد در رژیم غذایی روزانه توصیه می گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری محترم دانشگاه تبریز در تامین اعتبار لازم تشکر و قدردانی می گردد.

Effects of Sesame Oil on Improving Spatial Memory in Alzheimer's Disease

F. Fathi (MSc)¹, H. Hatami (PhD)^{1*}, A.R. Ali Hemmati (PhD)², S.M. Banan Khojasteh (PhD)¹

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

3. Department of Anatomy and Histology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(2); Feb 2014; pp: 34-41

Received: Jul 1st 2013, Revised: Sep 4th 2013, Accepted: Nov 6th 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative diseases. According to the positive effects of unsaturated fatty acids of sesame oil on neurons membrane and causing defense against free radicals, the aim of this study was to investigate the reinforcing effects of sesame oil on spatial memory in Alzheimer's rat.

METHODS: In this experimental study, 35 male rats weighing approximately 200±50 gram were divided in five equal groups: control, sham (salin recipient), Alzheimer's model (ICV injection of streptozotocin) and 2 groups of Alzheimer's model + sesame oil pretreatment (8 and 5 ml/kg by IP for 28days). Alzheimer's model was induced by ICV injection of streptozotocin (1.5 mg/kg). The Morris Water maze was used for studying the spatial learning memory.

FINDINGS: Intraventricular injection of streptozotocin damaged the spatial memory. Pretreatment of sesame oil (5 and 8 ml/kg; 28 days by ip injection) significantly ($p<0.05$) improved the reduced spatial memory in Alzheimer's rat.

CONCLUSION: Long-term pretreatment of rats with sesame oil prevents from reduced spatial memory in Alzheimer's rat

KEY WORDS: Alzheimer, Sesame Oil, Spatial memory.

Please cite this article as follows:

Fathi F, Hatami H, Ali Hemmati AR, Banan Khojasteh SM. Effects of sesame oil on improving spatial memory in Alzheimer's disease. J Babol Univ Med Sci 2014;16(2): 34-41.

*Corresponding Author; H. Hatami (PhD)

Address: Department of Animal Biology, Faculty of Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran, Zip code: 5166616471

Tel: + 98 411 3392740

E-mail: homeirahatami@yahoo.com

References

1. Ho L, Sharma N, Blackman L, Festa E, Reddy G, Pasinetti GM. From proteomics to biomarker discovery in Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2005;48(2):360-9.
2. Adersen A, Gauguin B, Gudiksen L, Jager AK. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. *J Ethnopharmacol* 2006;104(3):418-22.
3. Resende R, Moreira PI, Proenca T. Brain oxidative stress in a triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Free Radical Bio Med* 2008;44(12):2051-7.
4. Howlett DR, Simmons DL, Dingwall C, Christie G. In search of an enzyme: the β -secretase of Alzheimer's disease is an aspartic proteinase. *Trends Neurosci* 2000;23(11):565-70.
5. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 2005;120(4):545-55.
6. Vepsäläinen S. A molecular genetic study and expression-based analysis of risk factors of Alzheimer's disease. Department of Neurology Series of Reports No 90, 2007.
7. Guariglia CC. Spatial working memory in Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol* 2007;1(4):392-5.
8. Dinamarca MC, Arrazola M, Toledo E, Cerpa WF, Hancke J, Inestrosa NC. Release of acetylcholine esterase (AChE) from β -amyloid plaque assemblies improves the spatial memory impairment in APP-transgenic mice. *Chem Biol Interact* 2008;175(1-3):142-9.
9. Goodman G, Limbird L, Hardman J. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. London: McGraw-Hill 2001; pp: 560-2.
10. Kesner RP, Adelstein T, Crutcher KA. Equivalent spatial location memory deficits in rats with medial septum or hippocampal formation lesions and patients with dementia of the Alzheimer's type. *Brain Cogn* 1989; 9: 289-300.
11. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani ML. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A double blind, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2003;28(1):53-9.
12. Victor M, Ropper A. Adams and victors principles of neurology. 7th ed. London: McGraw-Hill 2001; pp:158-65.
13. Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, Bégin M, Féart C, Barberger-Gateau P. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res* 2009;48(5):239-56.
14. Rong Chen P, Liong Chen K, Chen Su T, et al. Dietary sesame reduces serum cholesterol and enhances antioxidant capacity in hypercholesterolemia. *Nutr Res* 2005;25(6):559-67.
15. Kang MH, Natio M, Tsujihara N, Osawa T. Sesamol inhibits lipid peroxidation in rat liver and kidney. *J Nutr* 1998;128(6):1018-22.
16. Moazedi AA, Moosavi M, Chinipardaz R. The effect of estrogen on passive avoidance memory in an experimental model of Alzheimer's disease in male rats. *Physiol Pharmacol* 2011;14(4):416-25.
17. Bendich A, Brock PE. Rationale for the introduction of long chain polyunsaturated fatty acids and for concomitant increase in the level of vitamin E in infant formulas. *J Vitamin Nutr Res* 1997;67(4):213-31.
18. Suzuki S, Kataoka A, Furushiro M. Effect of intracerebroventricular administration of soy bean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserin on scopolamine-induced amnesic mice. *JPN J Pharmacol* 2000;84(1):86-8.
19. Tamura M, Suzuki H. Effect of docosahexaenoic acid and linoleic acid diets on the ultrastructure of liver cells in adult mice. *Int J Vitamin Nutr Res* 1997;67(2):134-5.
20. Yehuda S, Brandys Y, Biumenfeld A. Essential fatty acid preparation reduces cholesterol and fatty acid in rat cortex. *Int J Neurosci* 1996;86(3-4):249-56.
21. Parsa M. Behavioral effects of cholesterol-lowering drugs on histologic report physiological butter and hippocampus of rats (RAT), MSc Thesis, Ahwaz, Shahid Chamran University, Faculty of Science 2000. [in Persian]

- 22.Das UN. Can memory be improved? A discussion on the role of ras, GABA, acetylcholine, NO, insulin, TNF- α , and long- chain polyunsaturated fatty acids in memory formation and consolidation. *Brain Develop* 2003;25(4):251-61.
- 23.Tanaka A, Nishiizaki T. The newly synthesized linoleic acid derivative FR236924 induces a long lasting facilitation of hippocampal neurotransmission by targeting nicotinic acetyl choline receptors. *Bioorg Med Chem Lett* 2003;13(6):1037-40.
- 24.Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990;280(1):1-8.
- 25.Bendich A, Brock PE. Rational for the introduction of long chain polyunsaturated fatty acid and concomitance increase in the level of vitamin in infant formulas. *Int J Vitam Nutr Res*1997;67(4):213-31.
- 26.Wagne R, Oehlert W. Morphological effects of intraperitoneal oily fatty acids on the intestine and peritoneum of rats. *Beitr Pathol* 1975;154(3):281-92.
- 27.Paxinos G, Franklin KB. The mouse brain in stereotaxic coordinates. 3rd ed. Oxford: Gulf Professional Publishing 2004; pp: 45-89.
- 28.Deighani Dolatabadi HR, Reisi P, Azizi Malekabadi HR, Alaei H, Pilehvarian A. Effects of folic acid on passive avoidance learning and memory in rat alzheimer model by intracerebroventricular injection of streptozotocin. *J Isfahan Med Sch* 2010;28(12):648-52. <http://jims.mui.ac.ir/index.php/jims/article/view/470> [in Persian]
- 29.Giralt A, Saavedra A, Carretón O, Xifró X, Alberch J, Pérez-Navarro E. Increased PKA signaling disrupts recognition memory and spatial memory: role in Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2011;20(21):4232-47.
- 30.McNamara R, Skelton RW. The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water Maze. *Brain Res Brain Res Rev* 1993;18(1):33-49.
- 31.Marbois BN, Ajie HO, Korsak RA, Sensharma DK, Edmond J. The origin of palmitic acid in brain of the developing rat. *Lipids* 1992;27(8):587-92.
- 32.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* 2009;11(4):23-31. [in Persian]
- 33.Mohammad Pour Kargar H, Ahmadi M, Kesmati M. The effect of intraperitoneal injection sesame oil on fear conditioning in the female mice. *Res J Animal Biol* 2009;1(4):33-7.
- 34.Bourre JM, Frantcois M, Youyou, A, et al. The effect of dietary alpha linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiology parameters, resistance to poisons and performance of learning task in rats. *J Nutr* 1989;119(12):1880-92.
- 35.Wainwright PE, Huang YS, Bulman-Fleming B, Levesque S, D. McCutcheon D. The effects of dietary fatty acid composition combined with environmental enrichment on brain and behavior in mice. *Behav Brain Res* 1994;60:125-36.
36. Moazedi AA, Solhjoui KA, Rashidi H, Chinipardaz R. The effects of corn oil on spatial learning in rat. *Ahvaz Jundishapur Sci Med J* 2001;29:26-34. [in Persian]
- 37.Shafahi M, Moazedi A. Effect of sesame oil on spatial learning in aged male rats. *J Sci (Islamic Azad University)* 2009;70(1):10-16.
- 38.Barkats M, Millecamps S, Abrioux P, Geoffroy MC, Mallet J. Overexpression of glutathione peroxidase increases the resistance of neuronal cells to Abeta-mediated neurotoxicity. *J Neurochem* 2000;75(4):1438-46.
- 39.Hoyer S, Lee SK, Loffler T, Schliebs R. Inhibition of the neuronal insulin receptor. An in vivo model for sporadic Alzheimer disease? *Ann N Y Acad Sci* 2000;920:256-8.