Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Effect of Magnesium Oxide Nanoparticles on Oxidative Stress Parameters to Treat Alzheimer's Disease in Adult Male Wistar Rats

Tara Aminoleslamzadeh[1], Akram Eidi[1*], Pejman Mortazavi[2], Shahrbanoo Oryan[3]

[1] Dept of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Dept of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3] Dept of Biology, Kharazmi University, Tehran, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 09 October 2021
Revised: 08 January 2022
Accepted: 20 April 2022
Published Online: 23 November 2022

**** Correspondence to:***
Akram Eidi
Dept of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
Email:
eidi@srbiau.ac.ir

A B S T R A C T

Introduction: Many factors affect memory and learning. One of the most important ones is magnesium, which is essential for the proper functioning of our memory. Magnesium is the fourth most important cation and the second most important intracellular cation after potassium in the body. Magnesium plays an important role in neurotransmission. This study aimed to examine magnesium oxide nanoparticles' effect on the parameters of oxidative stress to treat memory deficit in the rat model of Alzheimer's disease with the help of Amyloid-β.

Material & Methods: In this experimental study, 54 adult male rats were divided randomly into nine groups, such as 1. Healthy control group, 2. Alzheimer's control group (rats that underwent stereotactic surgery and received 2nmol/µl of Amyloid-β by intracerebroventricular injection [ICVI]), 3. Sham group (rats that underwent stereotactic surgery and received saline as an Amyloid-β's solvent), 4, 5, and 6. The healthy experimental groups (healthy rats receiving 2.5, 5, and 10 mg/kg body-weight doses of magnesium oxide nanoparticles by intraperitoneal injection), 7, 8, and 9. Alzheimer's experimental group (Alzheimer's rats receiving 2.5, 5, and 10 mg/kg body-weight doses of magnesium oxide nanoparticles by intraperitoneal injection). The duration of oral treatment of nanoparticles was 30 days. At the end of the treatment period (30 days), oxidative stress parameters, including superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX), catalase (CAT), and malondialdehyde (MDA) were measured in neural (brain tissue), and all data were analyzed by one-Factor ANOVA and Tukey post hoc test in SPSS software (version 21) considering a significance level of $P<0.05$.
(Ethic code: IR.IAU.SRB.REC.1398.126)

Findings: The results showed that magnesium oxide nanoparticles at 2.5, 5, and 10 mg/kg body-weight doses caused a significant reduction in malondialdehyde levels in Alzheimer's rats. Moreover, the number of antioxidant enzymes including GPX, SOD, and CAT in rats that received 2.5, 5, and 10 mg/kg body-weight doses of magnesium oxide nanoparticles increased significantly.

Discussion & Conclusion: The effect of oxidative stress on the progression of Alzheimer's disease and the antioxidant and inhibitor role of magnesium nano oxide in reducing the progression of this disease and on the neurophysiological brain functioning were confirmed. Furthermore, pathways involved in memory mechanisms are improved by mechanisms associated with Amyloid-β disorders.

Keywords: Alzheimer's disease, Magnesium oxide nanoparticles, Oxidative stress, Rat

➢ **How to cite this paper**

Aminoleslamzadeh T, Eidi A, Mortazavi P, Oryan Sh. Effect of Magnesium Oxide Nanoparticles on Oxidative Stress Parameters to Treat Alzheimer's Disease in Adult Male Wistar Rats. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(5): 78-88.

© The Author(s) Publisher: Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-20]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

اثر نانوذرات اکسید منیزیم بر مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو برای بهبود بیماری آلزایمر در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار

تارا امین‌الاسلام‌زاده[۱]، **اکرم عیدی**[۱*]، **پژمان مرتضوی**[۲]، **شهربانو عریان**[۲]

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه ، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
[۲] گروه آسیب‌شناسی، دانشکدهٔ علوم دامپزشکی تخصصی، ، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
[۳] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۷/۱۷
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۰/۱۰/۱۸
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۱/۳۱
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۹/۰۲

نویسنده مسئول:
اکبر عیدی
گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران.

Email: eidi@srbiau.ac.ir

چکیده

مقدمه: عوامل متعددی بر حافظه و یادگیری تأثیر می‌گذارد. منیزیم یکی از مهم‌ترین این عوامل است که برای عملکرد طبیعی حافظه ضروری است. منیزیم چهارمین کاتیون مهم بدن و دومین کاتیون مهم داخل سلولی پس از پتاسیم به‌شمار می‌آید. منیزیم در انتقال پیام در دستگاه عصبی نقش مهمی دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر نانوذرهٔ اکسید منیزیم بر مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو برای بهبود حافظه در موش‌های آلزایمری توسط بتا آمیلویید است.

مواد و روش ها: در این مطالعهٔ تجربی، ۵۴ موش صحرایی بالغ نر در ۹ گروه تصادفی به‌صورت ذیل تقسیم شدند:۱. گروه کنترل سالم؛ ۲. گروه کنترل آلزایمری (موش‌هایی بودند که تحت جراحی استریوتکس قرار گرفتند و بتا آمیلویید را با دوز ۲ nmol/µl به‌صورت درون بطنی دریافت کردند)؛ ۳. گروه شم (موش‌هایی بودند که تحت جراحی استریوتکس قرار گرفتند و سالین را به‌عنوان حلال بتا آمیلویید دریافت کردند)؛ ۴، ۵ و ۶. گروه تجربی سالم (حیوانات سالم و دریافت‌کنندهٔ نانوذرهٔ اکسید منیزیم در دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت تزریق درون‌صفاقی)؛ ۷، ۸ و ۹. گروه تجربی آلزایمری (حیوانات آلزایمری‌شده و دریافت‌کنندهٔ نانوذرهٔ اکسید منیزیم در دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت تزریق درون‌صفاقی). مدت تیمار خوراکی نانوذره ۳۰ روز بود. پس از پایان دورهٔ تیمار (۳۰ روز)، مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو ازجمله سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)، کاتالاز (CAT) و مالون دی‌آلدئید (MDA) در بافت مغز اندازه‌گیری و همهٔ داده‌ها به روش آنالیز واریانس یک‌عاملی و آزمون تعقیبی توکی در نرم‌افزار SPSS vol.21، با سطح معنی‌دار بودن $P<0.05$ بررسی شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که نانوذرهٔ اکسید منیزیم در دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث کاهش معنی‌دار میزان مالون دی‌آلدئید در موش‌های آلزایمری گردید؛ همچنین میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان ازجمله SOD، GPX و CAT در موش‌هایی که نانوذرهٔ اکسید منیزیم با دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کرده بودند، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت.

بحث و نتیجه‌گیری: تأثیر استرس اکسیداتیو بر روند پیشرفت بیماری آلزایمر و نقش آنتی‌اکسیدانی و مهاری نانو اکسید منیزیم در کاهش پیشرفت این بیماری و بر فرایندهای نوروفیزیولوژیک مغز مشخص شد؛ همچنین در مسیرهای حافظه، بروز سازوکارهای مرتبط با اختلالات ناشی از بتا آمیلویید بهبوددهنده است.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، بیماری آلزایمر، موش صحرایی، نانوذرهٔ اکسید منیزیم

استناد: امین الاسلام زاده، تارا؛ عیدی، اکرم؛ مرتضوی، پژمان؛ عریان، شهربانو. اثر نانوذرات اکسید منیزیم بر مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو برای بهبود بیماری آلزایمر در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دی ۱۴۰۱؛۳۰(۵): ۸۸-۷۸.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-20]

حق‌مؤلف © نویسندگان
ناشر: دانشگاه علوم پزشکی ایلام

مقدمه

انسان در طول زندگی خود، گاه‌گاهی دچار اختلالات و یا ناراحتی‌های روانی می‌شود که این امر به بروز بسیاری از مشکلات در زندگی وی می‌انجامد. از میان این اختلالات می‌توان بیماری آلزایمر را نام برد که ازجملهٔ شایع‌ترین علل بروز زوال عقل است؛ همچنین به‌عنوان یک بیماری مغزی پیش‌رونده و نورودژنراتیو در دوران میان‌سالی و پیری شناخته‌شده است. نخستین بار روان‌پزشک آلمانی به نام آلویز آلزایمر در سال ۱۹۰۶، این بیماری را معرفی کرد (۲، ۱). بیماری آلزایمر مناطق خاصی از مغز مانند لوب‌های گیجگاهی، هیپوکامپ، بخشی از کورتکس و بخش کوچک‌تری از لوب پیشانی را درگیر می‌کند (۳). در سال ۲۰۱۰، تعداد افراد مبتلا به بیماری آلزایمر و افراد مبتلا به زوال عقل ۳۵/۶ میلیون نفر تخمین زده شد (۶-۴). با توجه به مطالعات فراوان انجام‌شده دربارهٔ درمان بیماری آلزایمر، تاکنون درمان مؤثری برای آن صورت نگرفته است؛ زیرا سد خونی-مغزی به‌عنوان مهم‌ترین عامل بازدارنده در به‌کارگیری انواع داروها معرفی‌شده است.

تولید نانوذرات در فناوری نانو امیدهای تازه‌ای را در درمان بیماری‌های مختلف ایجاد کرده است. این نانوذرات ویژگی‌هایی مانند حلالیت بیشتر، عبور راحت‌تر از سد خونی مغزی و واکنش‌پذیری بالا دارند (۷). اخیراً از نانوذرات اکسیدهای فلزی برای اهداف مختلف در علم پزشکی استفاده می‌شود؛ اما تحقیقات محدودی در زمینهٔ آثار فیزیولوژیک این نانوذرات در بدن صورت گرفته است (۸).

نانوذرات ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی منحصربه‌فردی دارند که آن‌ها را به‌طور اختصاصی از ذرات با ابعاد میکرو و ماکرو متمایز کرده است. از مهم‌ترین خواص نانوذرات، نسبت سطح به حجم بالای آن‌ها است؛ بنابراین، این نسبت به همراه اندازه و شکل تقریباً یکنواخت، باعث ایجاد ویژگی‌های کاملاً متفاوت نانوذره در مقایسه با ذرات ماکرو شده است. افزایش نسبت سطح به حجم نانوذرات سبب می‌گردد که اتم‌های واقع در سطح، اثر بسیار بیشتری نسبت به اتم‌های درون حجم ذرات، بر خواص فیزیکی ذرات داشته باشند. این ویژگی واکنش‌پذیری نانوذرات را به‌شدت افزایش می‌دهد. علاوه بر این، افزایش سطح ذرات فشار سطحی را تغییر می‌دهد و به تغییر فاصلهٔ میان ذرات یا فاصلهٔ میان اتم‌های ذرات منجر می‌شود (۱۰، ۹). نانوذرات به علت اندازهٔ کوچک، توانایی بالایی در نفوذ به غشاهای سلولی و سدهای بیولوژیکی دارند. نانوذرات می‌توانند از میان سلول‌ها در مسیرهای ویژه‌ای عبور کنند. آن‌ها قادر به تولید رادیکال‌های آزاد هستند (۱۱). در ده سال گذشته، فناوری نانو به‌سرعت در جهان رشد کرده است. پیش‌بینی‌ها بیانگر آن است که رشد در این زمینهٔ پژوهشی در آینده با سرعت چشمگیر و فزاینده‌ای ادامه خواهد داشت (۱۲، ۹).

در میان انواع نانوذرات مطالعه‌شده، نانوذرهٔ اکسید منیزیم (MgO) فعالیت های ضدباکتری در برابر پاتوژن‌های غذایی دارد. سمیت سلولی، نفوذپذیری و التهاب نانوذرهٔ MgO در سلول‌های اندوتلیال قلب و عروقی انسان مطالعه شده است. در سال ۲۰۱۶، آجیت کاوشیک و همکاران به مطالعهٔ نانو بیوسنسورها برای تشخیص بتا آمیلویید، به‌منظور مدیریت بیماری آلزایمر پرداختند. نتایج مطالعات آنان نشان داد، در فناوری‌های حسگر الکتروشیمیایی بتا آمیلویید می‌تواند به‌عنوان یک شناساگر و در عین حال، یک عامل کنترل‌کننده در میزان پیشرفت این بیماری استفاده شود (۳)؛ همچنین در مطالعه‌ای دیگر، کشماتی و همکاران در سال ۲۰۱۶، به مقایسهٔ اثر اکسید روی و نانوذرهٔ اکسید منیزیم در حافظهٔ طولانی‌مدت موش‌های نر بالغ پرداختند که نتایج این بررسی آثار متفاوتی از نانوذرات و MgO در طول مدت نگهداری با آثار مختلف Zn و MgO بر گیرنده‌های (NMDA) درگیر در فرایند یادآوری را نشان داد. سمی بودن و یا ماندگاری بالای نانوذرات در بدن یکی دیگر از

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-20]

علل است (۱۳). با توجه به مطالعات انجام‌شده تاکنون، در این پژوهش مطالعهٔ خاصیت دارویی نانوذرات اکسید منیزیم در درمان بیماری آلزایمر برای اولین بار ارزیابی می‌شود که در صورت تأیید می‌تواند به‌عنوان یک منبع قابل‌دسترس برای درمان آلزایمر و عوارض وخیم ناشی از آن استفاده گردد.

مواد و روش ها

در این مطالعهٔ تجربی، از ۵۴ موش صحرایی بالغ نر نژاد ویستار در محدودهٔ وزنی ۲۳۰-۲۰۰ گرم تهیه‌شده از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران استفاده شد. حیوانات در اتاق مخصوص حیوانات با شرایط استاندارد با دمای ۲±۲۳ درجهٔ سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰-۵۵ درصد نگه‌داری گردیدند. در هر قفس پنج حیوان نگهداری شد و چرخهٔ ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی به همراه آب و غذای کافی برای آن‌ها رعایت شد (کد اخلاق: IR.IAU.SRB.REC.1398.126). پیش از شروع آزمایش‌ها، به‌منظور آشنایی با محیط آزمایشگاه، موش‌ها در قفس‌های جداگانه و به مدت ۱ هفته نگهداری گردیدند.

برای القای مدل آلزایمر، ابتدا موش‌های صحرایی توسط تزریق داخل صفاقی کتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. پس از بیهوشی، سر موش‌ها در دستگاه استریو تاکسی (Stoelting co. USA) ثابت گردید؛ سپس بر اساس اطلس پاکسینوس کانولا راهنما در موقعیت AP2=3.8 mm، DV1=2.6 mm و ML=2 mm در بطن جانبی موش‌ها قرار داده شد (۱۵، ۱۴). بتا آمیلویید (1-40) (Sigma CA. USA) با غلظت nmol/µl ۲ (۰/۰۰۱ میلی‌گرم بتا آمیلویید) با استفاده از سرنگ هامیلتون به‌صورت دوطرفه، درون بطن جانبی حیوانات تزریق گردید (۳۹). در این مطالعه از سالین به‌عنوان حلال بتا آمیلویید استفاده شد. حجم تیمار در هر کانولا ۱ میکرولیتر (ترکیب بتا آمیلویید و سالین نرمال) بود که با کمک سرنگ همیلتون به ناحیهٔ مشخص‌شده به‌صورت درون بطنی در دو طرف بطن تزریق گردید. پس از پایان تزریق، پوست سر حیوان بخیه زده شد و با بتادین ضدعفونی گردید. حیوانات پس از عمل ضدعفونی، به قفس برگردانده شدند و آب و غذای کافی دریافت کردند. گفتنی است که همهٔ مقادیر نانوذرهٔ منیزیم در ۱۰ میلی‌لیتر سالین حل شد و سوسپانسیون به‌دست‌آمده که روزانه تهیه می‌گردید، پیش از تزریق به مدت ۲۰ دقیقه در حمام اولتراسونیک سونیکه شد (۴۰).

در این پژوهش، حیوانات در ۹ گروه به‌صورت تصادفی قرار گرفتند. در هر گروه ۶ سر حیوان قرار داشت:

۱. گروه کنترل سالم: حیوانات سالم بودند و تیماری دریافت نکردند؛

۲. گروه شم: موش‌هایی بودند که تحت جراحی استریوتکس قرار گرفتند و سالین را به‌صورت درون بطنی و دوطرفه دریافت کردند؛

۳. گروه کنترل آلزایمری: حیوانات تحت جراحی قرار گرفتند و بتا آمیلویید دریافت کردند؛

۴، ۵ و ۶. گروه تجربی سالم: حیوانات سالمی که نانواکسید منیزیم را در دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، برای مطالعه و مقایسه با گروه آلزایمر دریافت کردند؛

۷، ۸ و ۹. گروه تجربی آلزایمری: حیوانات آلزایمری‌شده‌ای که نانواکسید منیزیم را در دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند (۱).

مدت تیمار خوراکی نانواکسید منیزیم ۳۰ روز بود (۱۶). پیش از تزریق دارو و آغاز درمان، ابتدا نانواکسید منیزیم وزن گردید و از سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد به‌عنوان حلال نانواکسید منیزیم، برای سهولت در تزریق استفاده شد. پس از پایان دورهٔ تیمار، حیوانات بیهوش گردیدند و بافت مغز خارج شد، بافت مغز هموژن گردید و سپس سنجش مؤلفه‌های استرس اکسیداتیو شامل مالون دی‌آلدئید (Malondialdehyde, MDA)، گلوتاتیون پراکسیداز (Glutathione peroxidase, GPX)،

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-20]

سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase, SOD) و کاتالاز (Catalase, CAT) در بافت مغز بررسی شد. گفتنی است برای سنجش‌های آنزیمی یادشده از دستگاه اسپکتروفتومتر (Unico مدل UV-2100) استفاده گردید. برای سنجش شاخص MDA یا سطح پراکسیداسیون لیپید با استفاده از شاخص مالون دی‌آلدهید، از روش لدوزیو و همکاران در سال ۱۹۸۶ استفاده شد (۱۷)؛ همچنین برای سنجش GPx از کیت تجاری Ransel شرکت راندوکس انگلستان (با شماره کیت 505؛ Cat.No.RS) و برای سنجش آنزیم CAT از روش Goth استفاده گردید (۱۸). درنهایت، برای سنجش SOD از کیت تجاری Ransod ساخت شرکت راندوکس انگلستان (با شماره کیت 125؛Cat.No.SD) استفاده شد که با کمک دستگاه اتوآنالایزر Alcyon 300 ساخت کشور آمریکا اندازه‌گیری انجام گرفت. در این روش، کاهش جذب نوری در دستگاه اسپکتروفتومتر در طول‌موج ۴۲۰ نانومتر، میزان این کاهش را ارزیابی کرد.

همهٔ نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار (S.E. ±) ارائه گردیدند. تفاوت میان گروه‌ها توسط تست آنالیز واریانس یک‌عاملی و تست تعقیبی توکی در نرم‌افزار SPSS vol.21 مشخص شد. ملاک استنتاج آماری $P<0.05$ بود.

یافته ها

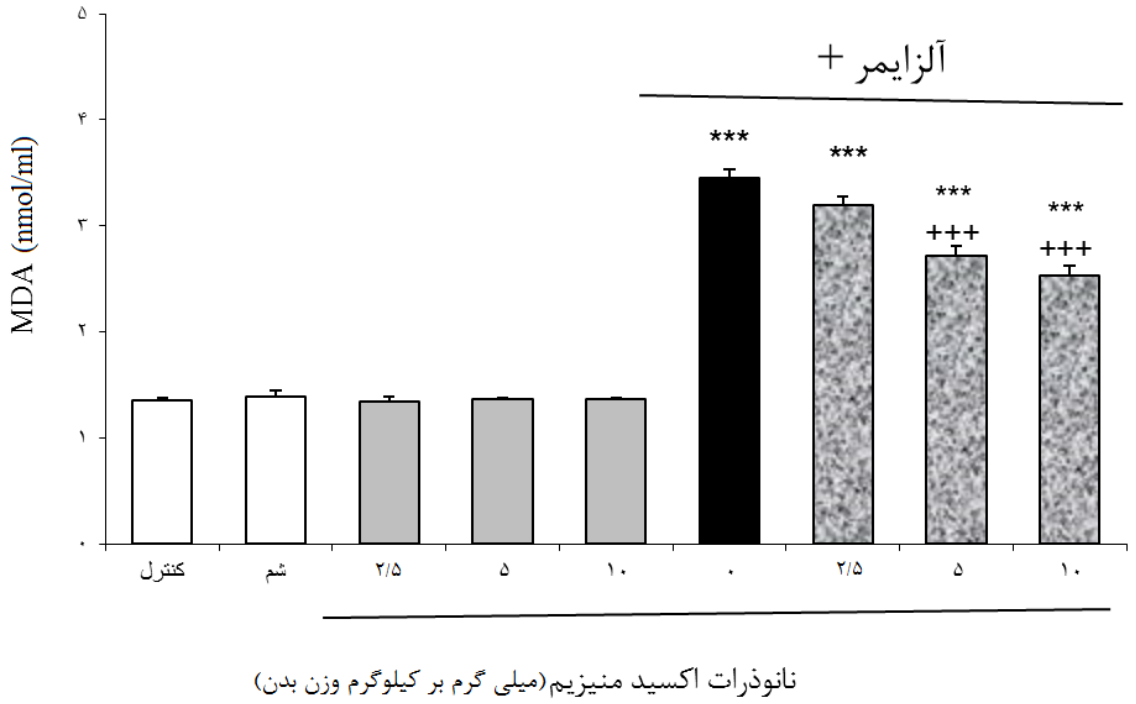
نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان مالون دی‌آلدئید در حیوانات کنترل آلزایمری به‌صورت معنی‌داری، نسبت به موش‌های گروه کنترل سالم افزایش‌یافته است ($P<0.001$). تیمار نانوذرهٔ اکسید منیزیم به حیوانات سالم در دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تغییر معنی‌داری در میزان مالون دی‌آلدئید نسبت به گروه کنترل سالم ایجاد نکرده است. تیمار نانوذرهٔ اکسید منیزیم به حیوانات آلزایمری در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش معنی‌داری در میزان مالون دی‌آلدئید نسبت به گروه کنترل آلزایمری شده است (نمودار شمارهٔ ۱).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در حیوانات کنترل آلزایمری به‌صورت معنی‌داری، نسبت به موش‌های گروه کنترل سالم کاهش‌یافته است ($P<0.001$). تیمار نانوذرهٔ اکسید منیزیم به حیوانات سالم در دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تغییر معنی‌داری در میزان گلوتاتیون پراکسیداز نسبت به گروه کنترل سالم ایجاد نکرده است. تیمار نانوذرهٔ اکسید منیزیم به حیوانات آلزایمری در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش معنی‌داری در میزان گلوتاتیون پراکسیداز نسبت به گروه کنترل آلزایمری شده است (نمودار شمارهٔ ۲).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان آنزیم کاتالاز در حیوانات کنترل آلزایمری به‌صورت معنی‌داری، نسبت به موش‌های گروه کنترل سالم کاهش‌یافته است ($P<0.001$). تیمار نانوذرهٔ اکسید منیزیم به حیوانات سالم در دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تغییر معنی‌داری در میزان کاتالاز نسبت به گروه کنترل سالم ایجاد نکرده است. تیمار نانوذرهٔ اکسید منیزیم به حیوانات آلزایمری در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش معنی‌داری در میزان کاتالاز نسبت به گروه کنترل آلزایمری شده است (نمودار شمارهٔ ۳).

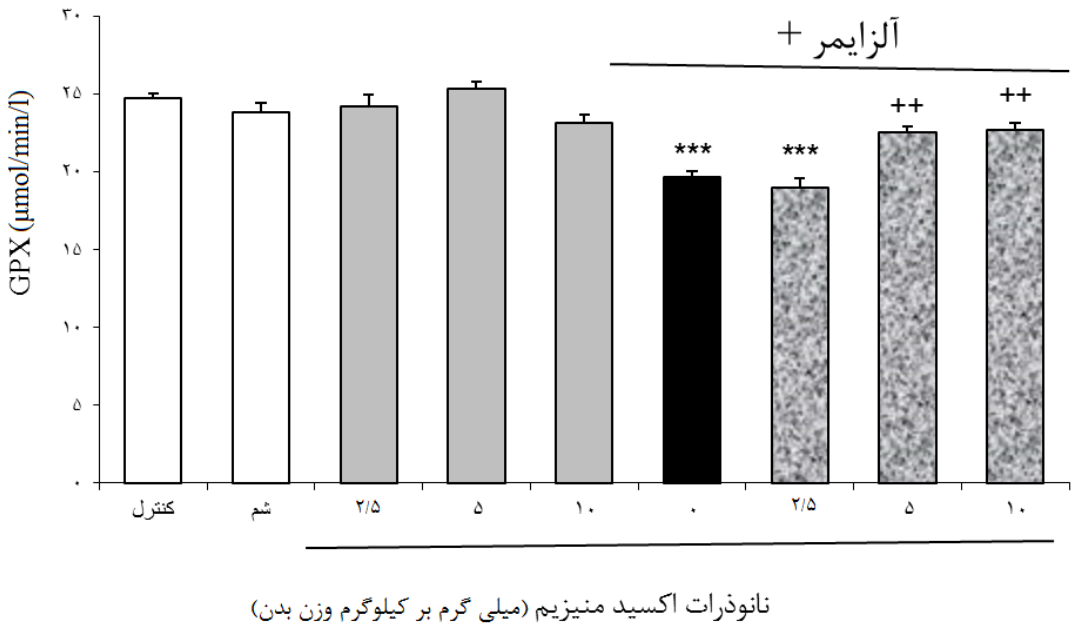
نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در حیوانات کنترل آلزایمری به‌صورت معنی‌داری، نسبت به موش‌های گروه کنترل سالم کاهش‌یافته است ($P<0.001$). تیمار نانوذرهٔ اکسید منیزیم به حیوانات سالم در دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تغییر معنی‌داری در میزان سوپراکسید دیسموتاز نسبت به گروه کنترل سالم ایجاد نکرده است. تیمار نانوذرهٔ اکسید منیزیم به حیوانات آلزایمری در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش معنی‌داری در میزان سوپراکسید دیسموتاز نسبت به گروه کنترل آلزایمری شده است (نمودار شمارهٔ ۴).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-20]



نمودار شمارهٔ ۱. اثر تیمار نانوذرات اکسید منیزیم با دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر میزان MDA در بافت مغز موش‌های سالم و موش‌های آلزایمری القاشده با بتا آمیلویید. نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار ارائه‌شده است.

*** P<0.001 اختلاف از گروه کنترل سالم و +++ P<0.001 اختلاف از گروه کنترل آلزایمری را نشان می‌دهد.

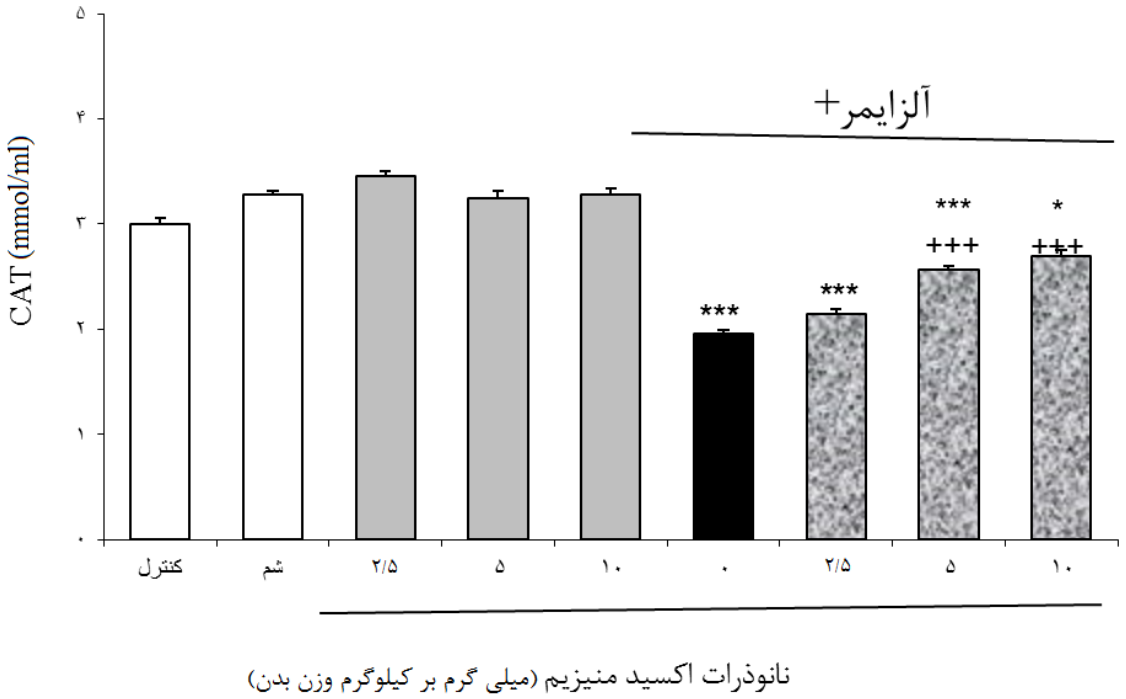


شکل

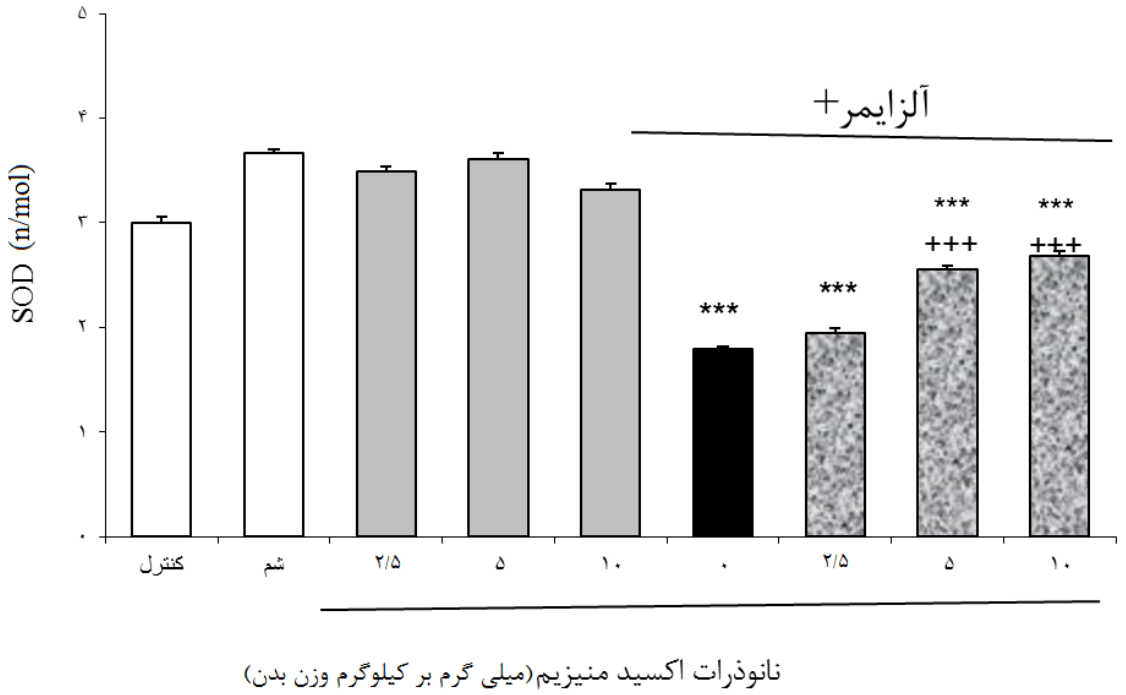
نمودار شمارهٔ ۲. اثر تیمار نانوذرات اکسید منیزیم با دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بر میزان فعالیت آنزیم GPX در بافت مغز موش‌های سالم و موش‌های آلزایمری القاشده با بتا آمیلویید. نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار ارائه‌شده است.

*** P<0.001 اختلاف از گروه کنترل سالم و ++ P<0.01 اختلاف از گروه کنترل آلزایمری را نشان می‌دهد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-20]



نمودار شمارهٔ ۳. اثر تیمار نانوذرات اکسید منیزیم با دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بر میزان فعالیت آنزیم CAT در بافت مغز موش‌های سالم و موش‌های آلزایمری القاشده با بتا آمیلویید. نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار ارائه‌شده است.
P<0.001 *** و P<0.05 * اختلاف از گروه کنترل سالم و P<0.001 +++ اختلاف از گروه کنترل آلزایمری را نشان می‌دهد.



نمودار شمارهٔ ٤. اثر تیمار نانوذرات اکسید منیزیم با دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بر میزان فعالیت آنزیم SOD در بافت مغز موش‌های سالم و موش‌های آلزایمری القاشده با بتا آمیلویید. نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار ارائه‌شده است.
P<0.001 *** اختلاف از گروه کنترل سالم و P<0.001 +++ اختلاف از گروه کنترل آلزایمری را نشان می‌دهد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-20]

بحث و نتیجه‌گیری

در بیماری آلزایمر، دستگاه عصبی تحلیل و به‌تدریج حافظه و مهارت‌های شناختی از بین می‌رود. تجمع پلاک‌های بتا آمیلویید در مغز عامل مهمی در ایجاد بیماری آلزایمر است. یکی از نشانه‌های اصلی بالینی، سنجش بتا آمیلویید است (۲). از شاخص‌های نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر، تجمع وسیع فیلامان‌های tau در کلافه‌های نوروفیبریلاری، تجمع گستردهٔ پلاک‌های بتا آمیلویید و تخریب وسیع نورون‌ها است (۸). این بیماری موجب کاهش تعداد نورون‌ها در منطقهٔ حافظه و یادگیری هیپوکامپ می‌شود (۱۹). در بیماری آلزایمر، بتا آمیلویید توسط سلول‌های میکروگلیا جذب می‌گردد که به تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌دهنده (ROS) منجر می‌شود؛ درنتیجه، تعادل میان سامانهٔ آنتی‌اکسیدانی و استرس‌های اکسیداتیو به‌هم می‌خورد که سبب آسیب نورون‌ها و پیشرفت بیماری آلزایمر می‌گردد (۲۰).

استرس‌های اکسیداتیو نقش بسیار مهمی در پیشبرد بیماری آلزایمر دارند. بررسی‌ها نشان داده است که پپتید بتا آمیلویید از راه افزایش استرس اکسیداتیو، آپوپتوز نورون‌ها را افزایش می‌دهد؛ پس عوامل آنتی‌اکسیدان می‌توانند با مهار استرس‌های اکسیداتیو در بهبود بیماری آلزایمر مؤثر باشند (۲۱). فرضیهٔ آبشاری بتا آمیلویید بیش از چند دهه است که این مولکول را عامل اصلی بیماری آلزایمر می‌داند و جهش در ژن‌های مرتبط با نوع خانوادگی بیماری آلزایمر نیز این فرضیه را تأیید می‌کند. به دنبال آن فرضیه، الیگومرهای بتا آمیلویید مطرح شد و با بیش از چندین دهه تحقیقات در این زمینه، پیشرفت‌های چشمگیری دربارهٔ فهم سازوکارهای تخریب سیناپس و مرگ نورونی مرتبط با آن حاصل‌شده است. بر اساس مطالعات انجام‌شده، پلاک‌های آمیلوییدی در اثر پردازش ناقص پروتئین پیش‌ساز آمیلویید، به‌وسیلهٔ خانوادهٔ آنزیمی سکرتاز به‌ویژه بتاسکرتاز تشکیل شوند (۲۳، ۲۲).

مطالعات گذشته نشان دادند که اضافه کردن پپتید بتا آمیلویید به کشت سلول‌های عصبی باعث مرگ آن‌ها می‌گردد (۲۴)؛ همچنین از بتا آمیلویید برای ایجاد مدل‌های حیوانی آلزایمر استفاده کردند (۲۵، ۱۶). نتایج ما همسو با نتایج مطالعات پیشین نشان داد که بتا آمیلویید سبب افزایش میزان مالون دی‌آلدئید در موش‌های صحرایی شده است. مطالعات متعددی نشان دادند که ایجاد پلاک‌های بتا آمیلویید موجب القای استرس اکسیداتیو در دستگاه عصبی می‌شود. در بیماران مبتلا به آلزایمر، نشانگرهای استرس اکسیداتیو ازجمله مالون دی‌آلدئید در خون این بیماران نسبت به افراد سالم افزایش معنی‌داری دارد (۲۶). نتایج این مطالعه نیز نشان داد که در موش‌های صحرایی مدل آلزایمری، میزان مالون دی‌آلدئید نسبت به موش‌های گروه سالم به‌طور معنی‌داری افزایش‌یافته است که مطالعات پیشین نتایج ما را تأیید می‌کند؛ بنابراین، مهار استرس‌های اکسیداتیو یا جلوگیری از تولید مالون دی‌آلدئید می‌تواند در درمان بیماری آلزایمر مفید باشد. لذا ترکیبات آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان یک راهکار درمانی در درمان سمیت عصبی القاشده به‌وسیلهٔ پپتید بتا آمیلویید و بهبود نتایج عصبی در بیماری آلزایمر معرفی‌شده است (۲۸، ۲۷). منیزیم نقش مهمی در فعالیت‌ها عصبی و آزادسازی نورترانسمیترها و تحریک‌پذیری نورون‌ها دارد. نقش اصلی منیزیم در مغز، تعدیل بلوک وابسته به ولتاژ گیرنده‌های NMDA است (۲۹).

افزایش غلظت منیزیم مایع خارج سلولی می‌تواند انعطاف‌پذیری سیناپسی نورون‌های هیپوکامپ کشت‌شده را افزایش دهد و متعاقب آن، آزمایش‌ها نشان داد که در شرایط طبیعی در بدن افزایش منیزیم مغزی، تسهیل سیناپسی کوتاه‌مدت و تقویت بلندمدت را به‌خوبی در حافظه تخریب‌شده افزایش می‌دهد(۳۰).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-20]

منیزیم می‌تواند با اتصال به جایگاه خود در کانال کاتیونی گیرندهٔ NMDA سبب مهار این گیرنده در پتانسیل استراحت شود که می‌توان گفت این گیرنده، تنها در مدت‌زمان کوتاهی از پتانسیل سلولی، یعنی پتانسیل استراحت، توسط منیزیم بلوکه می‌گردد و با دپلاریزه شدن سلول پس سیناپسی، سریعاً این مهار برداشته می‌شود. منیزیم با افزایش رهاسازی گلوتامات از پایانهٔ عصبی می‌تواند سبب فعال شدن این گیرنده‌ها و ورود کلسیم و سدیم از طریق آن‌ها و دپولاریزاسیون پس سیناپسی و فعال شدن سلول گردد که در نگهداری حافظهٔ طولانی‌مدت نقش دارد (۳۱). نانوذرهٔ اکسید منیزیم باعث بهبود حافظه درازمدت می‌شود و اثر معنی‌داری در جلوگیری از فراموشی حاصل از مورفین دارد (۳۲). همسو با مطالعات پیشین، نتایج این تحقیق نشان داد که استفاده از نانوذرهٔ اکسید منیزیم آثار معنی‌داری بر افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان ازجمله سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز در مدل موش صحرایی آلزایمری دارد و در بهبود حافظهٔ مدل‌های موش صحرایی آلزایمری مؤثر بوده است. نتایج بهبودی مشاهده‌شده در تحقیق حاضر نیز به‌احتمال بسیار با عبور نانوذره از سد خونی-مغزی و دخالت در مسیرهای حافظه، از بروز سازوکارهای مرتبط با اختلالات ناشی از بتا آمیلویید پیشگیری می‌کند.

معمولاً یک جنبهٔ مخرب واکنش‌های استرس‌های اکسیداتیو، تولید ROS است که شامل رادیکال‌های آزاد و پراکسیدها می‌شود و کاهش آن‌ها سبب افزایش طول عمر می‌گردد. ROS ازجمله محصولات حاصل از متابولیسم اکسیژن در ارگانیسم‌های هوازی است و نقش فیزیولوژیکی بسیار مهمی را در انتقال پیام‌های سلولی بر عهده دارد (۳۳). تحقیقات نشان داده‌اند که نبودِ تعادل میان ROS و آنتی‌اکسیدان‌ها به ایجاد استرس اکسیداتیو منجر می‌شود که درنتیجه، به تغییرات اکسیداتیو ماکرومولکول‌های زیستی می‌انجامد (۳۴). سازوکار عمل ROS به این صورت است که به غشای سلول حمله و لیپیدها را اکسید می‌کند و باعث به وجود آمدن MDA، لیپید هیدروکسی پراکسیدها، ایزوپروستان‌ها و TBARS می‌شود. درنهایت ROS به پروتئین‌ها حمله می‌کند و سبب شکل‌گیری کربونیل‌های پروتئین می‌گردد و موجب از بین رفتن عملکرد آن‌ها می‌شود (۵۳). گلوتاتیون پراکسیداز یک آنزیم حاوی سلنیوم است که با حذف هیدروپروکسیدازها و پروکسیدهای لیپیدی نیز سلول‌ها را در برابر رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کند؛ همچنین آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز مانع از آپوپتوز القاشده توسط رادیکال‌های در نورون‌ها می‌گردد (۳۶).

مطالعات اخیر تأیید می‌کند که افزایش مداوم در شیوع بیماری آلزایمر برای جمعیت سالمندان تا سال ۲۰۵۰ بیش از ۳ برابر خواهد بود. داروها و درمان‌های موجود و تأییدشده از مواد غذایی و داروی (FDA) بسیار مؤثر نیستند و حتی پیشرفت بیماری آلزایمر را نیز کاهش نمی‌دهند؛ بنابراین، راهبردهای جدید برای پیشگیری و درمان آلزایمر از اهمیت فراوانی برای تشخیص، اهمیت درمانی و مدیریت AD برخوردار است (۳۸، ۳۷). در این تحقیق از نانوذرهٔ اکسید منیزیم استفاده شد که نتایج به‌دست‌آمده از تجزیه‌وتحلیل آماری مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد، میزان مالون دی‌آلدئید در القای بیماری آلزایمر در مغز افزایش‌یافته است. نانواکسید منیزیم باعث کاهش مقدار مالون دی‌آلدئید در موش‌های صحرایی مدل آلزایمری شده است و در مقابل، مقادیر آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز افزایش‌یافته است. به‌طورکلی می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تزریق نانوذرهٔ اکسید منیزیم باعث کاهش میزان مالون دی‌آلدئید و افزایش میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در گروه‌های آلزایمری به‌طور معنی‌داری شده است؛ بنابراین، با توجه نتایج می‌توان گفت که

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-20]

نانوذرات فلزی ازجمله نانو اکسید منیزیم می‌توانند آثار استرس‌های اکسیداتیو را مهار کنند و مانع پیشرفت بیماری آلزایمر شوند. بر اساس نتایج این تحقیق، نانوذرهٔ اکسید منیزیم در مواردی خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد و می‌تواند در بهبود بیماری آلزایمر مؤثر باشد.

نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که نانوذرهٔ اکسید منیزیم می‌تواند نقش آنتی‌اکسیدانی داشته باشد؛ همچنین مشاهده شد که میزان MDA در مدل موش‌های صحرایی آلزایمر که نانوذره دریافت کرده بودند، کاهش‌یافته است؛ بنابراین، نانوذرهٔ اکسید منیزیم در بهبود بیماری آلزایمر می‌تواند نقش مؤثر داشته باشد. علاوه بر این، نانوذرهٔ اکسید منیزیم باعث افزایش میزان آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز، آنزیم کاتالاز و آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در گروه‌هایی آلزایمری شده است و افزایش این آنزیم می‌تواند به بهبود موش‌های مدل آلزایمری کمک کند. نتایج نشان می‌دهد که نانوذرهٔ اکسید منیزیم در موش‌های مدل آلزایمری از طریق مهار فرایندهای استرس اکسیداتیو می‌تواند در بهبود حافظه در این موش‌ها مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامهٔ «بررسی اثر نانوذرات اکسید منیزیم بر پارامترهای استرس اکسیداتیو جهت بهبود بیماری آلزایمر در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار» در مقطع دکتری است که با حمایت دانشگاه اجرا شده است.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچگونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

کد اخلاق: IR.IAU.SRB.REC.1398.126

References

1. Abdolahzadeh Dashty M, Kesmati M, Khaje Por L, Najafzadeh Varzi H. The preventative role of MgO nanoparticles in amnesia induced by morphine in male mouse. Iran Vet J 2014;10:55-64. (Persian).
2. Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majdi A, Talebi M, Farhoudi M, Mahmoudi J. Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. Med Princ Pract 2015; 24:1-10..doi:10.1159/000369101.
3. Ajeet K, Rahul DJ, Sneham T, Arti V, Madhavan N. Nano-biosensors to detect beta-amyloid Alzheimer's disease management. Biosense Bioelectron 2016; 15:80:273-8. doi:10.1016/j.bios.2016.01.065.
4. Calabrò M, Rinaldi C, Santoro G, Crisafulli C. The biological pathways of Alzheimer disease: A review. AIMS Neurosci 2021; 8; 86-132. doi:10.3934/Neuroscience.2021005.
5. Aksenova MY, Aksenov MY, Mactutus CF, Booze RM. Cell culture models of oxidative stress and injury in the central nervous system. Curr Neurovasc Res 2005;2:73-89. doi:10.2174/1567202052773463.
6. Alvarez XA, Miguel-Hidalgo JJ, Lagares R, et al. Protective effects of anapsos in rats with hippocampal neurodegeneration. Eur Neuropsychopharmacol 1996; 6:75.
7. Bindhu MR, Umadevi M, Kavin MM, Arasu MV, Al-Dhabi NA. Structural, morphological and optical properties of MgO nanoparticles for antibacterial applications. Mater Lett 2016; 166:19-22. doi:10.1016/j.matlet.2015.12.020.
8. Bothwell M, Giniger E. Alzheimer's disease: neurodevelopment converges with neurodegeneration. Cell 2000 ;102:271-3. doi:10.1016/s0092-8674(00)00032-5.
9. Thal DR, Walter J, Saido TC, Fandrich M. Neuropathology and biochemistry of Aβ and its aggregates in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 2015; 129: 167-82. doi:10.1007/s00401-014-1375-y.
10. Shankar GM, Walsh DM. Alzheimer's disease: synaptic dysfunction and Abeta. Mol Neurodegener 2009; 4: 48. doi:10.1186/1750-1326-4-48.
11. Chavali MS, Nikolova MP. Metal oxide nanoparticles and their applications in nanotechnology. SN Appl. Sci 2019; 1: 607. doi:10.107/s42452-019-0592-3.
12. Kesmati M, Sargholi Notarki Z, Issapareh N, Torabi M. Comparison the Effect of Zinc Oxide and Magnesium Oxide Nano Particles on Long Term Memory in Adult Male Mice. Zahedan J Res Med Sci 2016; 18: 1-5.doi:10.17795/zjrms-3473.
13. Paxinos, G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press 1986. ISBN:978-0-12-547620-1.
14. Amiri S, Azadmanesh K, Naghdi N. The maintenance effect of β-amyloid injection in the CA1 region of hippocampus on learning and spatial memory in adult male rats. Feyz J Kashan Uni Med Sci 2018; 22; 1: 1-14. (Persian).
15. Fernagut P, Diguet E, Stefanova N, Biran M,

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-20]

Wenning G, Canioni P, et al. Subacute Systemic 3-Nitropropionic Acid Intoxication Induces A Distinct Motor Disorder In Adult C57bl/6 Mice: Behavioural And Histopathological Characterisation. Neuroscience 2002; 114: 1005-17. doi:10.1016/s0306-4522(02)00205-1.
16. Ledwożyw A, Michalak J, Stpień A, Kadziołka A. The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. Clinica Chimica Acta 1986; 155: 275-83. doi:10.1016/0009-8981(86)90247-0.
17. Góth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range; Clinica Chimica Acta 1999; 196(2): 143-151. doi:10.1016/0009-8981(91)90067-m.
18. Herring A, Ambrée O, Tomm M, Habermann H, Sachser N, Paulus W. Environmental enrichment enhances cellular plasticity in transgenic mice with Alzheimer-like pathology. Exp Neurol 2009;216: 184-92. doi:10.1016/j.expneurol.2008.11.027.
19. Aksenova MY, Aksenov MY, Mactutus CF, Booze RM. Cell culture models of oxidative stress and injury in the central nervous system. Curr Neurovasc Res 2005;2:73-89. doi:10.2174/1567202052773463.
20. Fujita T, Maturana AD, Ikuta J, Hamada J, Walchli S, Suzuki T, et al. Axonal guidance protein FEZ1 associates with tubulin and kinesin motor protein to transport mitochondria in neurites of NGF-stimulated PC12 cells. Biochem Biophys Res Commun 2007;361:605-10. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.050.
21. Guner YS, Ochoa CJ, Wang J, Zhang X, Steinhauser S, Stephenson L, et al. Upperman JS. Peroxynitrite-Induced P38 Mapk Pro-Apoptotic Signaling In Enterocytes. Biochem Biophys Res Commun 2009; 384: 221-25. doi:10.1016/j.bbrc.2009.04.091.
22. Greilberger J, Koidl C, Greilberger M, Lamprecht M, Schroecksnadel K, Leblhuber F, et al. Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Free Radic Res 2008; 42:633-38. doi:10.1080/10715760802255764.
23. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? Neurology 2007; 68(5): 326-37. doi:10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3.
24. Kamata H, Oka Si, Shibukawa Y, Kakuta J, Hirata H. Redox regulation of nerve growth factor-induced neuronal differentiation of PC12 cells through modulation of the nerve growth factor receptor, TrkA. Arch Biochem Biophys 2005;434:16-25. doi:10.1016/j.abb.2004.07.036.
25. Khashan KS, Sulaiman GM, Abdulameer FA. Synthesis and antibacterial activity of CuO nanoparticles suspension induced by laser ablation in liquid. J Sci Eng 2016; 41:301-10. doi:10.1007/s13369-015-1733-7.
26. Li Y, Yang J, Liu H, Yang J, Du L, Feng H, et al. Tuning the stereo-hindrance of a curcumin scaffold for the selective imaging of the soluble forms of amyloid beta species. Chem Sci 2017; 8: 7710-17. doi:10.1039c7sc02050c.
27. Mohammadzadeh E, Alipour F, Khallaghi B. Evaluation of spatial memory impairment after Intracerebroventricular streptozocin injection in adult rats. Shefaye Khatam 2014; 2: 40-5. doi:10.18869/acadpub.shefa.2.1.40.
28. Ochiishi T, Kaku M, Kiyosue K, Doi M, Urabe T, Hattori N, et al. new Alzheimer’s disease model mouse specialized for analyzing the function and toxicity of intraneuronal Amyloid β oligomers. Sci Rep 2019; 9:1-15. doi:10.1038/s41598-019-53415-8.
29. Po-Chou L, Cheng-Loong L, Kang L, San-Nan Y, Meng-Tsang H, Yi-Cheng T, et al. Population-based study suggests an increased risk of Alzheimer’sdisease in Sjögren’s syndrome. Clin Rheumatol 2018; 37:935-41. doi:10.1007/s10067-017-3940-y.
30. Poon CH, Wang Y, Fung ML, Zhang C, Lim LW. Rodent models of amyloid-beta feature of Alzheimer’s disease: development and potential treatment implications. Aging Dis 2020; 11:1235. doi:10.14336/AD.2019.1026.
31. Ryan DA, Narrow WC, Federoff HJ, Bowers WJ. An improved method for generating consistent soluble amyloid-beta oligomer preparations for in vitro neurotoxicity studies. J Neurosci Methods 2011; 190; 171-79. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.05.001.
32. Sharman MJ, Gyengesi E, Liang H, Chatterjee P, Karl T, Li QX, et al. Assessment of diets containing curcumin, epigallocatechin-3-gallate, docosahexaenoic acid and α-lipoic acid on amyloid load and inflammation in a male transgenic mouse model of Alzheimer’s disease: Are combinations more effective? Neurobiol Dis 2019; 124; 505-19. doi: 10.1016/j.nbd.2018.11.026.
33. Slutsky I, Nashat A, Long-Jun W, Chao H, Ling Z, Bo L, et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. Cell press 2010; 65:165-77. doi: 10.1016/j.neuron.2009.12.026.
34. Rushworth JV, Asif A, Heledd Haf JG, Niall MP, Nigel MH, Paul AM. A label-free electrical impedimetric biosensor for the specific detectionof Alzheimer0s amyloid-beta oligomers. Biosens Bioelectron 2014; 15; 56: 83-90. doi: 10.1016/j.bios.2013.12.036.
35. Vink R, Nechifor M. Magnesium in the Central Nervous System. Neurol Clin Neurophysiol 2011; 10: 1-12. doi:10.1017/Upo9780987073051.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-20]