The Effects of Sodium Valproate on Learning and Memory Prossesses in Trimethyltin Model of Alzheimer's Disease

Shima Golestani[1], Mohammad Amin Edalatmanesh[1], Mahmoud Hosseini[2*]

[1] Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

[2] Neurocognitive Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Article Info:

Received: **6 Jul 2014** ***Accepted:*** **23 Jul 2014**

ABSTRACT

Introduction: Trimethyltin (TMT) acts as a potent neurotoxic compound, especially in the hippocampus and therefore, it induces cognitive and memory impairments in both human and animals. The beneficial effects of sodium valproate (VPA) on cognitive functions of the brain have been suggested. In the present study, the effect of VPA on learning and memory deficits induced by trimethyltin was investigated in rats using Morris water maze test. ***Materials and Methods:*** Twenty three male Wistar rats were divided into control, TMT and TMT+VPA groups. TMT was injected as a single dose (12 mg/kg) in the TMT as well as TMT+VPA groups. Animals of the TMT+VPA group were treated by 10 mg/kg of the VPA daily for 2 weeks. Then, Morris water maze test was performed for all groups. ***Results:*** The escape latency and traveled path to reach the platform in the TMT group were significantly higher than control group. Treatment with VPA 10 mg/kg prevented prolongation of escape latency and traveled path induced by TMT application. There were no significant differences between TMT+VPA and control groups. ***Conclusion:*** The results of the present study showed that valproic acid prevented TMT-induced memory deficits. Further investigations are needed to elucidate the mechanism of neuroprotective action of VPA in TMT model.

Key words:

1. Valproic Acid
2. Memory
3. Learning
4. Alzheimer Disease
5. Brain

**** Corresponding Author:*** Mahmoud Hosseini

E-mail: *hosseinim@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.19]

اثرات والپروات سدیم بر روند یادگیری و حافظه در مدل تری متیل تینی بیماری آلزایمر

شیما گلستانی[۱]، محمد امین عدالت منش[۱]، سید محمود حسینی[۲*]

[۱] گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم ، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.
[۲] مرکز تحقیقات علوم شناختی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۱۵ تیر۱۳۹۳
تاریخ پذیرش: ۱ مرداد ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: تری متیل تین (TMT) به عنوان یک ترکیب نوروتوکسیک به خصوص در هیپوکامپ عمل می‌کند و در نتیجه موجب اختلالات شناختی و حافظه در انسان و حیوانات می‌شود. اثرات مفید والپروات سدیم (VPA) در عملکردهای شناختی مغز نیز پیشنهاد شده است. در مطالعهٔ حاضر اثر VPA در نقایص یادگیری و حافظهٔ ناشی از تری متیل تین در موش‌های صحرایی، با استفاده از ماز آبی موریس مورد بررسی قرار گرفت. **مواد و روش‌ها:** ۲۳ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به گروه‌های کنترل، TMT و TMT+VPAتقسیم شدند. TMT به صورت تک دوز (۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) در گروه‌های TMT و نیز TMT+VPA تزریق شد. حیوانات گروه TMT+VPA، ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم VPA به صورت روزانه به مدت دو هفته دریافت کردند. سپس تست ماز آبی موریس برای همه گروه‌ها انجام شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد مقیاس تأخیر و مسیر پیموده شده برای رسیدن به سکوی پنهان در گروه TMT به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود. درمان با ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از VPA، از افزایش زمان تأخیر و مسیر پیموده شده ناشی از TMT جلوگیری کرد. تفاوت معنی‌داری بین گروه TMT+VPA با گروه کنترل وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که VPA از نقایص حافظهٔ ناشی از TMT جلوگیری می‌کند. تحقیقات بیشتری جهت توضیح دادن مکانیسم فعالیت محافظت نورونی VPA در مدل TMT نیاز است.

کلید واژه‌ها:
۱. والپرویک اسید
۲. حافظه
۳. یادگیری
۴. بیماری آلزایمر
۵. مغز

* **نویسنده مسئول:** سید محمود حسینی
آدرس الکترونیکی: *hosseinim@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.19]

مقدمه

تری متیل تین کلراید[1] یک مادۀ نوروتوکسیک است که به طور انتخابی سبب القاء مرگ نورونی در سیستم لیمبیک و بخصوص تشکیلات هیپوکامپ می‌گردد (۱). شواهد نشان می‌دهد که TMT غلظت میانجی‌های عصبی دخیل در حافظه از قبیل استیل کولین و گلوتامات را تغییر می‌دهد (۲). شواهدی نیز وجود دارد که این ماده از طریق ایجاد آسیب اکسیداتیو مغزی سبب ایجاد اختلال حافظه می‌گردد (۳). در بعضی از مطالعات برای تخریب نورون‌های هیپوکامپ و ایجاد مدل آلزایمر وابسته به هیپوکامپ از داروی TMT استفاده شده است (۴).

شواهد نشان می‌دهد که این نوروتوکسین به صورت اختصاصی نورون‌های نواحی مختلف هیپوکامپ را دچار آپوپتوز می‌نماید. TMT همچنین نکروز نورونی را نیز در نواحی هیپوکامپ و کورتکس ایجاد می‌کند (۴). علاوه بر این اثرات TMT به عنوان ایجاد کنندۀ اثرات مهم رفتاری نشان داده شده است (۵) به طوری که این ماده منجر به نقایص رفتاری عمیق و کاهش درک شناختی در انسان و موش آزمایشگاهی می‌گردد (۶). در افرادی که به واسطۀ شغل خود در صنایع کشاورزی و در کارخانه‌های تولید قلع، در معرض TMT قرار دارند سندرمی مشاهده می‌شود که با پرخاشگری، اختلال شناختی، از دست دادن شنوایی، عدم تعادل، نیستاگموس و تشنج عضلانی همراه است (۷). مطالعات نشان می‌دهد که TMT بر روی کانال‌های یونی و گیرنده‌های مختلف درگیر در مراحل مختلف انتقال سیناپسی نیز تأثیر منفی دارد (۳).

مطالعات نشان داده‌اند که والپروات سدیم (VPA)[2]، دارویی ضد تشنج که برای درمان صرع استفاده می‌شود بر حافظه نیز احتمالاً مؤثر است (۸). خصوصیات ضد صرعی VPA که یک اسید چرب با زنجیره کوتاه است، به طور کاملاً تصادفی در سال ۱۹۶۳ کشف شد (۹، ۱۰). از آن زمان تا کنون، خصوصیات درمانی VPA، افزایش پیدا کرد که شامل درمان اختلال دو قطبی و پیشگیری از سردردهای میگرنی می‌باشد (۸). اخیراً پیشنهاد شده که VPA، در درمان آلزایمر نیز مؤثر است (۸). خصوصیات درمانی متعدد، باعث شده تا داروی VPA را یک نوشدارو یا اکسیر (داروی همه درد) بنامند (۸، ۱۰). VPA علاوه بر افزایش سطوح میانجی عصبی گابا و همچنین فعالیت گیرنده‌های[3] این میانجی عصبی، بر گلوتامات و گیرنده‌های آن نیز اثر دارد (۸).

اخیراً دیده شده که هم VPA و هم لیتیوم، مهار کنندۀ تولید پپتیدهای بتا آمیلوئیدی در مدل‌های ترانسژنیک بیماری آلزایمر در موش‌ها می‌باشند (۸). همچنین دیده شده که VPA سبب مهار آپوپتوز و مرگ نورونی می‌گردد (۱۱). همچنین VPA برای درمان بیماری هانتینگتون نیز پیشنهاد شده است (۱۲). درمان با VPA، سبب حفاظت نورونی در برابر استرس اکسیداتیو در شرایط In vitro می‌شود (۱۳). همچنین زمانی که VPA، تحت شرایط In vivo تزریق می‌شود، سبب پیشگیری معنی‌دار از مرگ نورون‌های حرکتی می‌گردد (۱۴). همچنین دیده شده که VPA دارای پتانسیل درمانی برای بیماری آتروفی عضلانی -نخاعی می‌باشد (۱۵).

با توجه به اثرات محافظت نورونی VPA و اثرات مفید در بیماری‌های عصبی و با توجه به اینکه TMT آسیب نورونی بخصوصی روی نورون‌های کولینرژیک ناحیۀ هیپوکامپ ایجاد می‌کند در مطالعۀ حاضر اثرات تجویز VPA بر اختلال حافظۀ فضایی در مدل حیوانی بیماری آلزایمر القاء شده با TMT بررسی شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌های آزمایشی

در این تحقیق از ۲۳ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدودۀ وزن ۲۶۰-۱۸۰ گرم و سن ۸ هفته استفاده شد. موش‌های صحرایی در مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشکدۀ پزشکی مشهد پرورش یافتند. موش‌های صحرایی در حیوانخانه در شرایط یکسان با دمای ۱ ± ۲۴ درجۀ سانتی‌گراد و سیستم روشنایی خاموشی ۱۲ ساعته و با دسترسی آزاد به آب و غذا در قفس‌های مخصوص نگهداری شدند. موش‌های صحرایی به ۳ گروه تقسیم بندی شدند.

- **گروه کنترل:** این گروه شامل ۷ سر موش بودند که به آن‌ها به جای VPA و TMT، سالین تزریق شده (۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم، داخل صفاقی) و سپس تست‌های رفتاری انجام گردید.
- **گروه TMT:** این گروه شامل ۸ سر موش بود که یک تک دوز (۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) TMT به روش درون صفاقی به آن‌ها تزریق گردید (۱۶) و پس از مدت زمان ۱۴ روز برای تأثیرگذاری کامل بر هیپوکامپ تست‌های رفتاری در آن‌ها آغاز گردید. موش‌های صحرایی این گروه به جای VPA، سالین (۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم، داخل صفاقی) دریافت کردند.
- **گروه TMT+VPA:** این گروه شامل ۸ سر موش بود که به مدت ۱ هفته تحت تزریق داروی VPA (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بودند تا غلظت معناداری از دارو در آن‌ها ایجاد گردد. سپس تزریق TMT انجام شد. پس از این تزریق تا مدت ۱۴ روز، هر روز VPA با دوز فوق به موش‌های صحرایی تزریق گردید.

روش عملی آزمون یادگیری و حافظه با مازآبی موریس

حوضچه‌ای سیاه رنگ با قطر ۱۳۶ سانتی‌متر و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر، تقریباً تا ارتفاع ۲۵ سانتی‌متری و با آبی با درجۀ حرارت ۱ ± ۲۴ درجۀ سانتی‌گراد پر شده بود. یک سکو با قطر ۱۰ سانتی‌متر در حدود یک سانتی متر زیر سطح آب در مرکز یکی از ربع‌های دایره قرار داشت. در هر بلاک آزمایش هر موش چهار بار مورد آزمایش (چهار تریال) قرار می‌گرفت که موقعیت سکو و مختصات آن در همان روز برای همۀ گروه‌های آزمایشی یکسان بود اما نقطۀ شروع در هر بار آزمایش می‌توانست یکی

[1] Trimethyltin chloride (TMT)
[2] Valproic acid (VPA)
[3] Receptors

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.19]

از چهار جهت شمال، جنوب، شرق و یا غرب باشد که به طور تصادفی توسط نرم‌افزار ردیاب تعیین می‌شد. سپس تمام مسیرهای پیموده شده توسط دوربین و نرم‌افزار کامپیوتری ثبت می‌شد که این فیلم توسط برنامهٔ نرم‌افزاری ردیاب مورد پردازش قرار می‌گرفت. از هر فیلم پردازش شده یک میانگین عددی برای شاخص‌های طول مسافت و مدت زمان تأخیر در یافتن سکو استخراج می‌گردید. برای تثبیت یادگیری و آموزش ۴ بلاک متوالی (هر بلاک نیز شامل چهار بار آزمایش از جهات مختلف برای هر موش می‌باشد) انجام می‌گرفت و سپس در روز بعد یک آزمون به خاطرآوری[4] انجام می‌شد. در این آزمون سکویی که طی ۴ بلاک آزمون یادگیری به طور ثابت در یکی از ربع‌های حوضچه قرار داشت از داخل حوضچه برداشته می‌شد و مدت زمانی که موش در ربع هدف (Q1) و ربع‌های غیر هدف (Q2، Q3 و Q4) شنا می‌کرد، به عنوان شاخص به خاطرآوری در نظر گرفته می‌شد.

آنالیز آماری

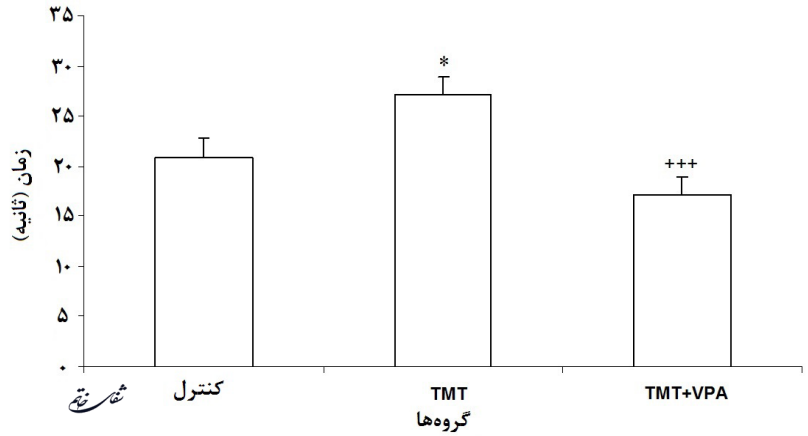
کلیه داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. برای مقایسهٔ داده‌ها بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یکطرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شده است. در کلیهٔ موارد $P<0/05$ تفاوت معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

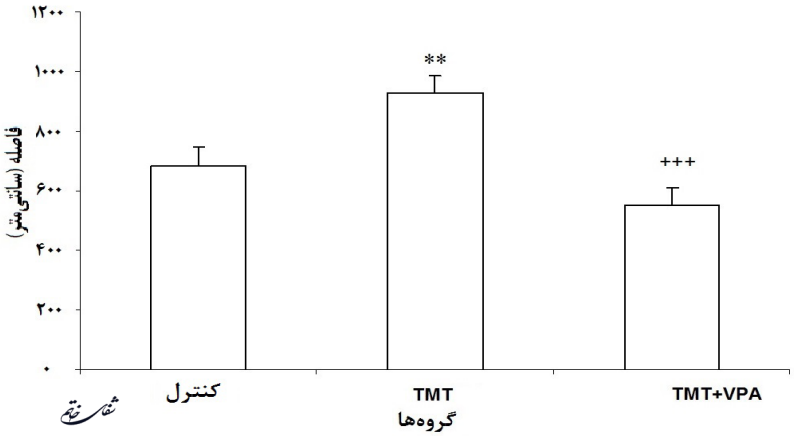
نتایج شامل ۲ قسمت می‌باشد و به صورت الف) نتایج حاصل از ۴ بلاک آزمون یادگیری و ب) نتایج حاصل از روز به خاطرآوری گزارش می‌شود.

الف) نتایج حاصل از ۴ بلاک آزمون یادگیری

در این قسمت، نتایج آزمون یادگیری به صورت دو شاخص اندازه‌گیری شده یعنی مسافت پیموده شده و مدت زمان سپری شده جهت رسیدن به سکو ارائه شده است.



نمودار ۱- مقایسهٔ زمان سپری شده (برحسب ثانیه) برای رسیدن به سکو در ۴ بلاک آزمایش بین گروه‌های کنترل، TMT و همچنین بین گروه‌هایTMT+VPA و TMT. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. تعداد موش‌های صحرایی در هر گروه ۸-۷ سر بوده است. موش‌های صحرایی در گروهTMT، یک نوبت TMT دریافت کردند و ۱۴ روز بعد تست شدند. گروه TMT+VPA به مدت یک هفته قبل و ۱۴ روز بعد از TMT، VPA دریافت کردند. گروه کنترل به جای هر ۲ داروی TMT و VPA سالین دریافت کردند. $^{*}P<0/05$ در مقایسه با گروه کنترل و $^{+++}P<0/001$ در مقایسه با گروه TMT.



نمودار۲- مقایسهٔ مسافت پیموده شده (برحسب سانتی‌متر) برای رسیدن به سکو در ۴ بلاک آزمایش بین گروه‌های کنترل و TMT و همچنین بین گروه‌های TMT+VPA و TMT. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. تعداد موش‌های صحرایی در هر گروه۸ - ۷ سر بوده است. موش‌های صحرایی گروه TMT یک نوبت TMT دریافت کردند و ۱۴ روز بعد تست شدند. گروه TMT+VPA به مدت یک هفته قبل و ۱۴ روز بعد از TMT، VPA دریافت کردند. گروه کنترل به جای هر ۲ داروی TMT و VPA، سالین دریافت کردند. $^{**}P<0/01$ در مقایسه با گروه کنترل و $^{+++}P<0/01$ در مقایسه با گروه TMT.

[4] Probe Test

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.19]

زمان سپری شده برای پیدا کردن سکو در گروه TMT، ۱/۸۳ ± ۲۷/۰۶ ثانیه بود و نسبت به گروه کنترل (۱/۹۷ ± ۲۰/۷۸ ثانیه) بیشتر بود ($P<0/05$)-(نمودار ۱). همچنین مسافت طی شده در طی ۴ بلاک آزمایش در گروه TMT، ۵۷/۵۴ ± ۹۲۸/۰۱ سانتی‌متر بود و به طور معناداری از گروه کنترل (۶۶/۳۴ ± ۶۸۰/۸۶ سانتی‌متر) بیشتر بود ($P<0/01$)-(نمودار ۲). در گروه‌های TMT+VPA زمان سپری شده برای رسیدن به سکو ۱/۸ ± ۱۷/۰۹ ثانیه بود و به طور معناداری نسبت به گروه TMT کمتر بود ($P<0/001$)-(نمودار ۱). همان‌طور که نمودار ۲ نشان می‌دهد طول مسافتی که گروه TMT+VPA برای رسیدن به سکو شنا کردند ۵۹/۱۵ ± ۵۴۹/۱ سانتی‌متر بود و نسبت به گروه TMT کمتر بود ($P<0/001$).

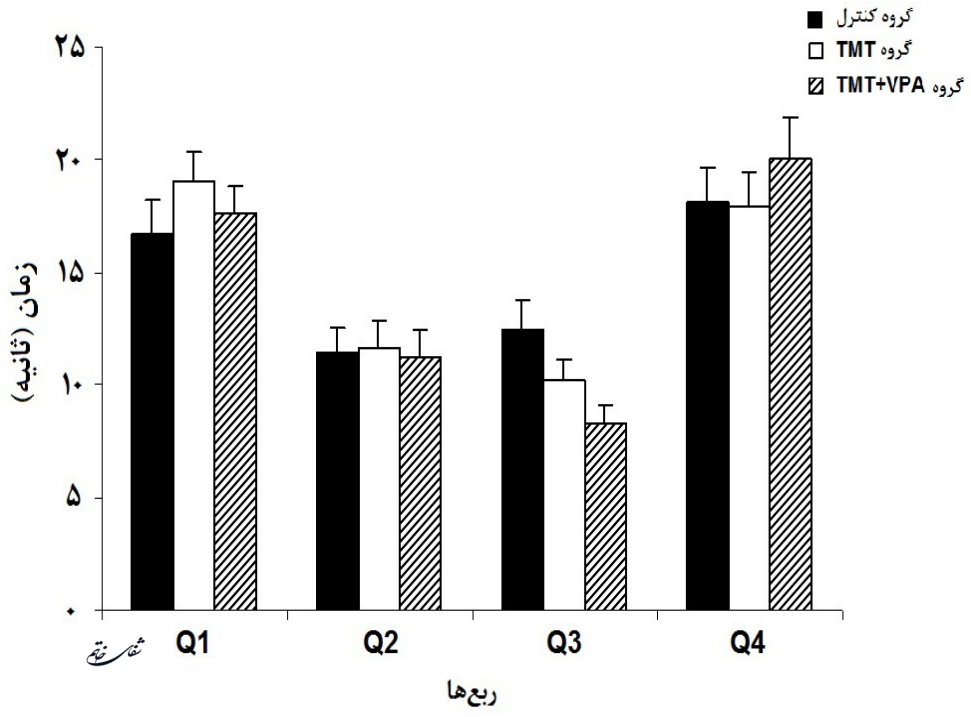
ب) نتایج حاصل از روز آزمون به خاطرآوری

تفاوت معنی‌داری در مدت زمان سپری شده در ربع هدف یعنی Q1 بین گروه‌های TMT و کنترل مشاهده نشد. همچنین تفاوت معنی‌داری در زمان سپری شده در ربع‌های غیر هدف یعنی Q2، Q3 و Q4 وجود نداشت (نمودار ۳). تفاوت معنی‌داری در مدت زمان سپری شده در ربع هدف یعنی Q1 بین گروه‌های TMT و TMT+VPA مشاهده نشد. همچنین تفاوت معنی‌داری در زمان سپری شده در ربع‌های غیر هدف یعنی Q2، Q3 و Q4 وجود نداشت (نمودار ۳).

بحث و نتیجه‌گیری

بیماری آلزایمر، شایع‌ترین بیماری تحلیل روندهٔ عصبی وابسته به سن است که با از دست رفتن پیشروندهٔ عملکرد شناختی و حافظه مشخص می‌شود (۱۷). دیدگاه‌های مربوط با روند بیماری‌زایی آلزایمر، به میزان قابل توجهی در طول چند دههٔ اخیر، تکامل پیدا کرده‌اند. به طور کلی توافق بر این است که اختلال در متابولیسم آمیلوئید بتا (Aβ) نقش حیاتی در پیشروی بیماری آلزایمر دارد (۱۸). شواهد روشنی نیز وجود دارد که در بیماران مبتلا به آلزایمر ۵۰ تا ۸۸ درصد نورون‌های کولینرژیک از بین می‌روند (۱۹).

اگرچه مدل‌های حیوانی متعددی برای مطالعهٔ بیماری آلزایمر استفاده شده‌اند اما به نظر می‌رسد با توجه به اهمیت سیستم کولینرژیک، استفاده از مدل‌هایی با اختلال این سیستم نوروترانسمیتری دارای اهمیت می‌باشد. طی مطالعات انجام شده بر روی موش‌های صحرایی که تحت تأثیر TMT قرار گرفته بودند مشاهده شده است که این مادهٔ سمی با اثرگذاری بر مغز، نورودژنراسیون هیپوکامپ ایجاد کرده و از این طریق سبب اختلال حافظه در موش‌های صحرایی می‌گردد (۱). شواهدی نیز وجود دارد که سیستم کولینرژیک نواحی متعدد مغز بخصوص ناحیهٔ هیپوکامپ به صورت اختصاصی به این ماده بسیار آسیب‌پذیر می‌باشد (۲۲-۲۰). در مطالعهٔ حاضر به منظور ایجاد مدل آلزایمر



نمودار ۳- مقایسهٔ زمان سپری شده برحسب ثانیه در هر ربع در آزمون به خاطرآوری بین گروه‌های کنترل و TMT و همچنین بین گروه‌های TMT+VPA و TMT داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. تعداد موش‌های صحرایی در هر گروه ۸-۷ سر بوده است. موش‌های صحرایی گروه TMT یک نوبت TMT دریافت کردند و ۱۴ روز بعد تست شدند. گروه TMT+VPA به مدت یک هفته قبل و ۱۴ روز بعد از VPA، TMT دریافت کردند. گروه کنترل به جای هر ۲ داروی TMT و VPA سالین دریافت کردند.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.19]

وابسته به هیپوکامپ از داروی TMT استفاده شد.

نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که تزریق TMT به صورت تک دوز و به میزان ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم سبب اختلال یادگیری فضایی می‌گردد. در طی انجام تست‌های رفتاری کاملاً واضح بود که موش‌های صحرایی که تحت تأثیر مادهٔ TMT قرار گرفته‌اند قدرت یادگیری در آن‌ها به شدت کاهش یافته است. به نحوی که گروه TMT مدت زمان خیلی بیشتری را نسبت به سایر گروه‌ها برای پیدا کردن سکو نیاز داشتند.

تحقیقات زیادی در رابطه با اثر TMT بر روی مغز و فرایندهای مغزی مثل هیپوکامپ از جمله یادگیری و حافظه انجام شده و هنوز هم توجه زیادی به این موضوع تحقیقاتی می‌شود. نتیجهٔ این تحقیقات نشان می‌دهد که TMT نقش خود را بر روی حافظه به ویژه از طریق اثر بر روی انواعی از حافظه که هیپوکامپ در آن نقش دارد ایفاء می‌کند (۱). پس از در معرض TMT قرار گرفتن، قسمت‌هایی از نواحی هیپوکامپ تغییرات گسترده‌ای می‌کند و بطن‌های مغزی بزرگتر می‌گردند (۱).

شواهد زیادی وجود دارد که TMT اثرات منفی خود را بخصوص بر روی یادگیری و حافظهٔ فضایی اعمال می‌کند که در مطالعهٔ حاضر نیز با ماز آبی موریس نشان داده شد. شواهد روشنی وجود دارد که هیپوکامپ قسمتی از مغز است که در یادگیری و حافظهٔ فضایی نقش اساسی را ایفاء می‌کند و وجود آن برای ایجاد و تثبیت حافظه‌های جدید فضایی مهم و ضروری هستند (۲۳). در واقع هیپوکامپ محتوی نقش ادراکی و شناختی از محیط فضایی است که حیوان در آن حرکت می‌کند (۲۳).

یک هیپوکامپ موش صحرایی حدود یک میلیون سلول هرمی دارد که هر یک از این سلول‌ها یک سلول مکانی نامیده می‌شود و یک موقعیت را در فضا رمزگذاری می‌کند و موقعیت یک حیوان در یک فضای خاص به صورت الگوی شلیک همزمان این سلول‌های هرمی رمزگذاری می‌شوند (۲۳). وجود این سلول‌های مکانی و تشکیل زمینه‌های مکانی چند دقیقه پس از اولین برخورد حیوان با یک فضای جدید و سپس حفظ و دوام این زمینه‌ها برای مدت زمان طولانی، اساس ایجاد یادگیری و حافظهٔ فضایی را تشکیل می‌دهد. به طوری که اگر بنا به دلایلی این زمینه‌های مکانی تشکیل نشده و یا تثبیت نشود یادگیری و حافظهٔ فضایی رخ نمی‌دهد (۲۳). این نکته بسیار حائز اهمیت است که در افرادی که به هر عنوان در معرض TMT قرار دارند نیز حافظه و یادگیری آن‌ها کاهش یافته و سریع‌تر از سایر افراد دچار بیماری‌هایی نظیر زوال عقل[5] و آلزایمر می‌گردند (۲۵-۲۳).

نتایج مطالعهٔ حاضر همچنین نشان داد که VPA نقش مؤثری را در جلوگیری از تخریب حافظه داشته است. به نحوی که در تست ماز آبی موریس موش‌های صحرایی گروه TMT+VPA مدت زمان بسیار کمتری برای رسیدن به سکو را نسبت به گروه TMT داشتند. همچنین مسافت طی شدهٔ آن‌ها برای پیدا کردن سکو بسیار کمتر بود. این آزمون‌ها نشان می‌داد که موش‌های صحرایی که تحت تجویز VPA قرار گرفته‌اند سرعت یادگیری در آن‌ها بالا رفته و از روند تخریب حافظه جلوگیری می‌گردد. اگرچه که به نظر می‌رسد که VPA تأثیری بر به یادآوری محل سکو در ماز آبی موریس نداشته است. VPA یک شاخهٔ کوچک و کوتاه متغیر از زنجیرهٔ اسید چرب است که در اصل به عنوان عصارهٔ والریک اسید از والریانا افیسنالیس سنتز شده بود (۹).

شواهد نشان می‌دهد که VPA موجی از انفعالات آنزیمی که در انباشت پروتئین بتا آمیلوئید نقش دارند را مهار می‌کند (۲۶). گزارش‌های قبلی نشان داده است که VPA انشعابات آکسونی و تشکیل آکسون‌های منشعب را افزایش می‌دهد (۲۷). VPA انتقال وابسته به گیرندهٔ NMDA را نیز به طور معنی‌داری افزایش داده و از طریق افزایش بیان انتخابی زیرواحدهای گیرنده‌های NMDA، به اضافهٔ پروتئین کیناز ۲ وابسته به کلسیم -کالمودولین، سبب افزایش انعطاف‌پذیری سیناپس‌ها در قشر می‌گردد (۸). همچنین VPA بر استرس اکسیداتیو نیز اثر می‌گذارد و این عمل را از طریق مهار لیپید پراکسیداسیون و پروتئین اکسیداسیون، روی سلول‌های قشری موش‌های صحرایی، اعمال می‌نماید (۲۸). همچنین درمان مزمن با VPA، به طور معنی‌داری سبب مهار افزایش کلسیم آزاد داخل سلولی وابسته به گلوتامات، و نیز مهار قطعه قطعه شدن DNA و مرگ سلولی در سلول‌های قشری موش‌های صحرایی در محیط کشت می‌شود (۱۰).

در نهایت به طور خلاصه می‌توان گفت که VPA با مکانیسم‌های متعدد اثرات مفیدی را بر اختلالات حافظه و یادگیری اعمال می‌کند که هریک از این مکانیسم‌ها می‌توانند در نتایج مشاهده شده در مطالعهٔ حاضر نقش داشته باشند. VPA از اختلال یادگیری ناشی از TMT جلوگیری می‌کند. همچنین به نظر می‌رسد که VPA دارای اثرات حفاظت کنندهٔ عصبی در هیپوکامپ می‌باشد.

منابع

1. Geloso MC, Corvino V, Michetti F. Trimethyltin-induced hippocampal degeneration as a tool to investigate neurodegenerative processes. Neurochem Int. 2011; 58(7): 729-38.

2. Park HJ, Shim HS, Ahn YH, Kim KS, Park KJ, Choi WK. Tremella fuciformis enhances the neurite outgrowth of PC12 cells and restores trimethyltin-induced impairment of memory in rats via activation

[5] Dementia

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.19]

of CREB transcription and cholinergic systems. Behav Brain Res. 2012; 229(1): 82-90.

3. Huong NQ, Nakamura Y, Kuramoto N, Yoneyama M, Nagashima R, Shiba T. Indomethacin ameliorates trimethyltin-induced neuronal damage in vivo by attenuating oxidative stress in the dentate gyrus of mice. Biol Pharm Bull. 2011; 34(12): 1856-63.

4. Shuto M, Higuchi K, Sugiyama C, Yoneyama M, Kuramoto N, Nagashima R. Endogenous and exogenous glucocorticoids prevent trimethyltin from causing neuronal degeneration of the mouse brain in vivo: involvement of oxidative stress pathways. J Pharmacol Sci. 2009; 110: 424-36.

5. Ishida N, Akaike M, Tsutsumi S, Kanai H, Masui A, Sadamatsu M, et al. Trimethyltin syndrome as a hippocampal degeneration model: temporal changes and neurochemical features of seizure susceptibility and learning impairment. Neuroscience. 1997; 81(4): 1183-91.

6. Messing RB, Devauges V, Sara SJ. Limbic forebrain toxin trimethyltin reduces behavioral suppression by clonidine. Pharmacol Biochem Behav. 1992; 42(2): 313-6.

7. Corvino V, Marchese E, Michetti F, Geloso MC. Neuroprotective strategies in hippocampal neurodegeneration induced by the neurotoxicant trimethyltin. Neurochem Res. 2013; 38(2): 240-53.

8. Whittle N, Singewald N. HDAC inhibitors as cognitive enhancers in fear, anxiety and trauma therapy: where do we stand? Biochem Soc Trans. 2014; 42(2): 569-81.

9. Terbach N, Williams RS. Structure-function studies for the panacea, valproic acid. Biochem Soc Trans. 2009; 37(Pt 5): 1126-32.

10. Monti B, Polazzi E, Contestabile A. Biochemical, molecular and epigenetic mechanisms of valproic acid neuroprotection. Curr Mol Pharmacol. 2009; 2(1): 95-109.

11. Jin G, Liu B, You Z, Bambakidis T, Dekker SE, Maxwell J, et al. Development of a novel neuroprotective strategy: combined treatment with hypothermia and valproic acid improves survival in hypoxic hippocampal cells. Surgery. 2014; 156(2): 221-8.

12. Zádori D, Geisz A, Vámos E, Vécsei L, Klivényi P. Valproate ameliorates the survival and the motor performance in a transgenic mouse model of Huntington's disease. Pharmacol Biochem Behav. 2009; 94(1): 148-53.

13. Wang J, Feng H, Zhang J, Jiang H . Lithium and valproate acid protect NSC34 cells from H2O2-induced oxidative stress and upregulate expressions of SIRT3 and CARM1. Neuro Endocrinol Lett. 2013; 34(7): 648-54.

14. Lee JY, Maeng S, Kang SR, Choi HY, Oh TH, Ju BG, et al. Valproic acid protects motor neuron death by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-mediated cytochrome C release after spinal cord injury. J Neurotrauma. 2014; 31(6): 582-94.

15. Brichta L, Holker I, Haug K, Klockgether T, Wirth B. In vivo activation of SMN in spinal muscular atrophy carriers and patients treated with valproate. Ann Neurol. 2006; 59(6): 970-5.

16. Brown AW, Aldridge WN, Street BW, Verschoyle RD. The behavioral and neuropathologic sequelae of intoxication by trimethyltin compounds in the rat. Am J Pathol. 1979; 97(1): 59-82.

17. Qiu C, Kivipelto M, Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants and strategies toward intervention. Dialogues Clin Neurosci. 2009; 11: 111-28.

18. Conn D, Thorpe L. Assessment of behavioral and psychological symptoms associated with dementia. Can J Neurol Sci. 2007; 34(1): 67-71.

19. Parikh V, Bernard CS, Naughton SX, Yegla B. Interactions between Aβ oligomers and presynaptic cholinergic signaling: Age-dependent effects on attentional capacities. Behav Brain Res. 2014; 274: 30-42.

20. Balaban CD, O'Callaghan JP, Billingsley ML. Trimethyltin- induced neuronal damage in the rat brain: comparative studies using silver degeneration stains, immunocytochemistry and immunoassay for neuronotypic and gliotypic proteins. Neuroscience. 1988; 26: 337-361.

21. Boyer IJ. Toxicity of dibutyltin, tributyltin and others organotin compounds to humans and to experimental animals. Toxicology. 1989; 55(3): 253-98.

22. Trabucco A, Di Pietro P, Nori SL, Fulceri F, Fumagalli L, Paparelli A, et al. Methylated tin toxicity a reappraisal using rodents models. Arch Ital Biol. 2009; 147: 141-53.

23. Bird CM, Bisby JA, Burgess N. The hippocampus and spatial constraints on mental imagery. Front Hum Neurosci. 2012; 6: 142.

24. Funk JA, Gohlke J, Kraft AD, McPherson CA, Collins JB, Jean Harry G. Voluntary exercise protects hippocampal neurons from trimethyltin injury: possible

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.19]

role of interleukin-6 to modulate tumor necrosis factor receptor-mediated neurotoxicity. Brain Behav Immun. 2011; 25(6): 1063-77.

25. Squire LR, Wixted JT. The cognitive neuroscience of human memory since. Annu Rev Neurosci. 2011; 34: 259-88.

26. Guo JP, Yu S, McGeer PL. Simple in vitro assays to identify amyloid-beta aggregation blockers for Alzheimer's disease therapy. J Alzheimers Dis. 2010; 19(4):1359-70.

27. Hasan MR, Kim JH, Kim YJ, Kwon KJ, Shin CY, Kim HY, et al. Effect of HDAC inhibitors on neuroprotection and neurite outgrowth in primary rat cortical neurons following ischemic insult. Neurochem Res. 2013; 38(9): 1921-34.

28. Suda S, Katsura K, Kanamaru T, Saito M, Katayama Y. Valproic acid attenuates ischemia-reperfusion injury in the rat brain through inhibition of oxidative stress and inflammation. Eur J Pharmacol. 2013; 707(1-3): 26-31.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.3.19]