

## مطالعه اثر نرولیدول بر بیماری آلزایمر در موش‌های صحرایی نژاد ویستار

پیمان طاهری<sup>۱</sup>، پریچهره یغمایی<sup>۱\*</sup>، زهرا حاج ابراهیمی<sup>۲</sup>، کاظم پریور<sup>۱</sup>

### چکیده

بیماری آلزایمر مهمترین دلیل زوال عقلی در جوامع بشری و افراد پیر است. از مهمترین نشانه‌های این بیماری پلاک‌های آمیلوئیدی در ناحیه هیپوکامپ می‌باشد، التهاب و استرس اکسیداتیو نقش مهمی در ایجاد بیماری آلزایمر دارد. نرولیدول از متابولیت‌های بسیاری گیاهان است و دارای خواص آنتی‌اکسیدانتی و ضد التهابی می‌باشد. از این رو، پژوهش حاضر با هدف تأثیر نرولیدول بروی رت‌های آلزایمری شده توسط بتا آمیلوئید، انجام شد. تعداد ۴۸ سر رت نر ویستار به ۸ گروه شامل کنترل، شام، مدل آلزایمری با استرپتوزوتوسین، حلال دارو، آلزایمر و تیمار با دونپزیل، آلزایمر و تیمار با نرولیدول دوز ۵۰، آلزایمر و تیمار با نرولیدول دوز ۱۰۰ و گروه محافظتی (تیمار با نرولیدول قبل از القای آلزایمر) تقسیم شدند. وزن رت‌ها، فعالیت آنزیم کاتالاز، شمارش پلاک‌های آمیلوئیدی و مطالعات هیستولوژیک با رنگ آمیزی فلوروستی صورت گرفت. استرپتوزوتوسین موجب افزایش پلاک‌های آمیلوئیدی، کاهش وزن و کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز شد. دونپزیل و نرولیدول به ویژه در دوز ۱۰۰ و گروه محافظتی، موجب کاهش علائم آلزایمر از طریق افزایش وزن، افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز و کاهش پلاک‌های آمیلوئیدی شد. این یافته‌ها نشان دادند، نرولیدول می‌تواند در بهبود بیماری آلزایمر و آسیب‌های ناشی از آن موثر باشد و احتمالاً می‌تواند در پیشگیری آلزایمر در افراد مستعد و با سابقه فامیلی آلزایمر موثر باشد.

واژگان کلیدی: آلزایمر، نرولیدول، بتا آمیلوئید، استرس اکسیداتیو

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۳/۳۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۶/۳

### مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease) شایع‌ترین بیماری تخریب‌کننده سیستم عصبی است که با از دست دادن حافظه و زوال شناختی در سالمندان همراه است و احتمالاً تا سال ۲۰۵۰ میلادی تعداد مبتلایان به آلزایمر حدود ۱۳۰ میلیون نفر در جهان افزایش یابد (۱). تاکنون درمان قطعی برای آلزایمر پیدا نشده است اما دانشمندان معتقدند

ورزش و فعالیت‌های فیزیکی و همچنین فعالیت‌های ذهنی در کنار اجتناب از چاق شدن می‌تواند ابتلا به آلزایمر را کاهش و یا دست کم سرعت پیشرفت بیماری را کاهش دهد (۲). این بیماری با کاهش توجه شناختی مشخص می‌شود که می‌تواند منجر به اختلال در انجام فعالیت‌های روزمره فرد مبتلا شود و در نتیجه کیفیت زندگی فرد را کاهش دهد (۳). از اصلی‌ترین علائم ایجاد آلزایمر می‌توان به ایجاد پلاک‌های بتا آمیلوئید در خارج سلول‌های عصبی و همچنین در هم‌تیدگی نوروفیبریلاری در داخل سلول‌های عصبی در طی فرآیندهای عصبی اشاره کرد (۴). با توجه به مفروضات بالا و فرضیه تجمع بیش از حد بتا آمیلوئید مغزی، اکثر تحقیقات برای درمان بیماری آلزایمر بروی کاهش بتا آمیلوئید در ناحیه هیپوکامپ متمرکز دارد (۵). هیپوکامپ ناحیه‌ای است که دارای هسته و مراکز اختصاص یافته برای یادگیری و حافظه می‌باشد (۶). تحقیقات مشخص کرده تریاق آمیلوئید بتا در هیپوکامپ موش‌های صحرایی سبب بروز اختلال در یادگیری و حافظه آنها می‌شود که این موضوع به دلیل اختلال عملکرد و نورودژنراسیون سلول‌های عصبی در ناحیه هیپوکامپ است (۷). امروزه می‌دانیم پاک‌سازی نواحی مختلف مغزی از بتا آمیلوئید می‌تواند سبب بهبود وضعیت بیماری در افراد مبتلا به آلزایمر شود (۸). میتوکندری بعنوان یکی از اندامک‌های درون سلولی است که محل اصلی تولید گونه‌های اکسیژن فعال یا ROS (Reactive oxygen species) می‌باشد که تجمع این مواد در مغز و مخصوصاً در ناحیه هیپوکامپ سبب استرس اکسیداتیو می‌شود که عامل اصلی بیماری آلزایمر گزارش شده است (۹). برای حذف استرس اکسیداتیو، سیستم‌های حفاظتی توسط بدن تعریف شده

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران.

ایران yaghmaei\_p@srbiau.ac.ir

۲- پژوهشگاه هوافضا، وزارت علوم تحقیقات و فناوری، تهران، ایران

است که شامل آنتی اکسیدان هایی نظیر: گلوکاتینون، تیوردوکسین، سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز و پراکسیداز است (۱۰).

نرولیدول (nerolidol) با فرمول شیمیایی ۳،۷،۱۱-trimethyl-1,6,10-dodecatrien-3-ol یک روغن زرد رنگ است که در گیاهانی از جمله زنجبیل، نارنج و گل لوندرو یاسمن یافت می گردد (۱۱). از لحاظ شیمیایی جز سزکویی ترین ها دسته بندی می شود (۱۲). محققان دریافتند نرولیدول دارای فعالیت های آنتی اکسیدانی، ضد درد، ضد التهابی و همچنین آنتی کولین استرازی (۱۳) است که می تواند در درمان بیماری های نورو دژنرتیو بسیار کار آمد باشد (۱۴). یکی از انواع داروهای موثر در درمان آلزایمر دونپزیل (donepezil) است که به عنوان یک آنتی کولین استراز شناخته می شود (۱۵). از این رو نرولیدول شبیه به مکانیسم دونپزیل عمل می نماید.

از آنجا که استرس اکسیداتیو، التهاب و اختلال در فعالیت آنزیم های کولین استراز در ایجاد و پیشرفت بیماری آلزایمر موثر است؛ هدف از پژوهش حاضر بررسی اثرات نرولیدول بر پلاک های آمیلوئیدی بتا و استرس اکسیداتیو در موش های مبتلا به آلزایمر می باشد.

## مواد و روش کار

### حیوانات

در این مطالعه از ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. تمامی حیوانات از انیسیتو پاستور تهران خریداری شد و در حیوان خانه آزمایشگاه زیست شناسی و فیزیولوژی جانوری دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران در شرایط ۱۲ ساعت نور ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی گراد نگهداری شدند و آب و غذا بصورت آزادانه در

دسترس حیوانات قرار گرفت. در کلیه ی مراحل آزمایش ملاحظات اخلاقی در رابطه با کار با حیوانات آزمایشگاهی در نظر گرفته می شد. پژوهش حاضر همچنین به تایید کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی وابسته به دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، با شناسه اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1398.185 مصوب گردیده است.

گروه بندی حیوانات بصورت تصادفی در ۸ گروه انجام شد. گروه اول (کنترل control): حیواناتی که آب و غذای معمولی دریافت می کنند و تحت جراحی یا تیمار دارو قرار نمی گیرند. گروه دوم (شم sham): حیواناتی که تحت جراحی قرار می گیرند اما بجای بتا آمیلوئید، حلال بتا آمیلوئید یعنی بافر فسفات (PBS) را به میزان ۲ میکرولیتر دریافت می کنند. گروه سوم (مدل آلزایمر AD): حیواناتی که تحت جراحی قرار گرفتند و بتا آمیلوئید را به میزان ۲ میکرولیتر و به صورت دو طرفه (تزریق داخل هیپوکمپی) دریافت کردند. گروه چهارم (حلال دارو Solv): حیواناتی که تحت جراحی قرار گرفتند و بتا آمیلوئید را به میزان ۲ میکرولیتر و به صورت دو طرفه (تزریق داخل هیپوکمپی) دریافت کردند، سپس به مدت ۴ هفته حلال نرولیدول (توئین) را بصورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. گروه پنجم (دونپزیل DNPZ: donepezil): حیوانات آلزایمری شده که به مدت ۴ هفته داروی دونپزیل را با دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم بصورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. گروه ششم (نرولیدول ۵۰, NRD-50): حیوانات آلزایمری شده که به مدت ۴ هفته نرولیدول با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم را بصورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. گروه هفتم (نرولیدول ۱۰۰, NRD-100): حیوانات آلزایمری شده که به مدت ۴ هفته نرولیدول با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم را بصورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. گروه هشتم (محافظتی Prot): حیواناتی که

واضحی ایجاد می کند. بدین منظور ابتدا ۲ تا ۳ قطره از رنگ تیوفلاوین را روی نمونه ریخته و بعد از گذشت زمان ۵ دقیقه با آب جاری شستشو داده می شود (۱۶). سپس بوسیله میکروسکوپ فلوروسنتی پلاکهای آمیلوئید مشاهده شد و توسط برنامه گرافیکی Image J آنالیز تصاویر پلاک های آمیلوئیدی صورت گرفت.

### سنجش استرس اکسیداتیو

آنزیم کاتالاز قادر به تبدیل پراکسید هیدروژن به آب واکسیژن می باشد. آماده سازی طبق روش کار کیت سنجش فعالیت آنزیم کاتالاز ساخت شرکت نوند سلامت (ارومیه، ایران) انجام گرفت. ابتدا ۱۰۰ میلی گرم از مغزی در ناحیه هیپوکامپ را جداسازی کرده و پس از شستشوی کامل با بافر فسفات، به میزان ۱ میلی لیتر بافر لیز کننده (Lysing) اضافه شد و هموژن شد سپس به مدت ۱۰ دقیقه در سانتریفیوژ با دور ۸۰۰۰ قرار داده شد و مایع رویی به منظور انجام ادامه مراحل جمع آوری شد. پس از انجام مراحل بافر سازی محلول سازی طبق روش کار مندرج در دفترچه، نهایتاً تغییرات جذب در دستگاه اسپکتوفتومتر و در طول موج ۵۴۰ نانومتر به مدت ۲ دقیقه و در دمای ۲۰ درجه سانتی گراد صورت گرفت، میزان فعالیت آنزیم کاتالاز بر اساس مقدار تجزیه شدن  $H_2O_2$  و بر حسب میلی گرم بر پروتئین مشخص شد.

### آنالیز آماری

تمامی داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One-Way ANOVA: Analysis of Variance) و آزمون توکی (Tukey's post-hoc) تجزیه و تحلیل شدند.

### نتایج

با بررسی وزن رت ها در زمان قبل از شروع آزمایشات و همچنین بعد از اتمام آزمایشات، دریافتیم وزن رت ها در

۴ هفته نرولیدول را در دوز بالا بصورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند و سپس تحت جراحی بتا آمیلوئید دریافت کردند.

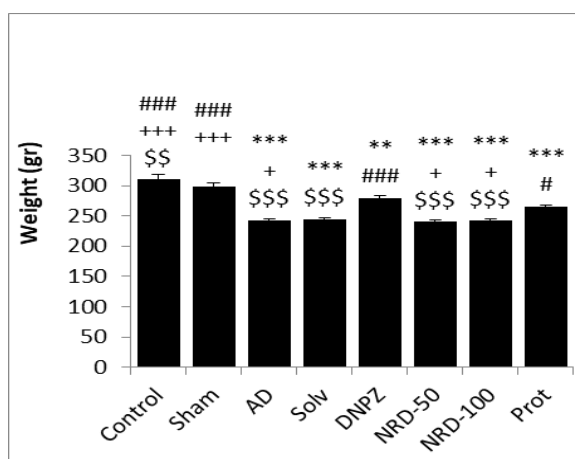
### ایجاد مدل آلزایمری

در این پژوهش ابتدا تمام رت ها وزن شدند، سپس از کتامین (100 mg/kg) گزیلازین (10 mg/kg) بصورت تزریق درون صفاقی برای بیهوشی استفاده شد و پس از ثابت کردن در استریوتاکس، بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون در ناحیه CA1 هیپوکامپ با مختصات، قدامی-خلفی ۳،۸، طرفی ۲،۴ و پشتی ۳،۲-۳،۹ میلی متر تزریق ۲ میکرولیتر بتا آمیلوئید با غلظت ۱ میکروگرم در هر میکرولیتر و با سرعت ۱ میکرولیتر در دقیقه به صورت دوطرفی (تزریق ۲ میکرو لیتر بتا آمیلوئید به هر سمت از هیپوکامپ) انجام شد. پس از بیداری کامل، رت ها به قفس های انفرادی و سپس به قفس های گروهی برای طی کردن دوره کامل بهبودی و ریکاوری به مدت یک هفته منتقل شدند.

### تهیه و رنگ آمیزی بافت

پس از اتمام تیمار، بار دیگر حیوانات توزین شدند و اختلاف وزن آنها نسبت به زمان ورود به آزمایشگاه سنجیده شد. برای مطالعات هیستولوژیکی ابتدا بافت هیپوکامپ به جهت تثبیت به مدت ۲۴ ساعت در فرمالین قرار داده شد و سپس در الکل های ۷۰، ۸۰، ۹۵ و ۱۰۰ درصد آبگیری شد و سپس توسط محلول گزیلول شفاف سازی شد و در نهایت در پارفین مذاب شده قرار داده شد. سپس بوسیله دستگاه میکروتوم برش هایی به ضخامت ۶ میکرومتر گرفته شد و به کمک چسب آلومین بروی لام چسبانده شد. در ادامه از تیوفلاوین اس به عنوان نشانه دار کردن پلاکهای آمیلوئید استفاده شد. تیوفلاوین اس با اتصال به فیبرهای آمیلوئید در مواجه با فلوروسانس درخشندگی

دونپزیل، نرولیدول ۵۰، نرولیدول ۱۰۰ و گروه محافظتی شد ( $P<0.001$ ,  $P<0.05$ ,  $P<0.001$  و  $P<0.001$ : به ترتیب). اثر نرولیدول بر پاکسازی پلاک های آمیلوئیدی در دوز ۱۰۰ بیشتر از دوز ۵۰ بود. تعداد پلاکهای آمیلوئیدی در گروه تیمار با دونپزیل و گروه محافظتی با نرولیدول هیچ اختلاف آماری معنا داری با یکدیگر نداشتند که این موضوع نشان دهنده تاثیر نرولیدول بر پاکسازی پلاک های آمیلوئیدی دارد.

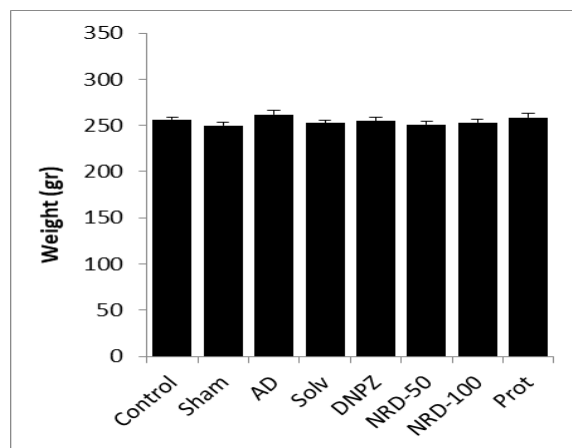


نمودار ۲. اندازهگیری وزن رت ها بعد از اتمام آزمایش. \*\*\*تفاوت معنی داری با گروه کنترل  $P<0.01$ , #تفاوت معنی داری با گروه آلزایمری  $P<0.001$ , \$\$ تفاوت معنی داری با گروه تیمار شده با دانپزیل  $P<0.05$ , \$\$\$ تفاوت معنی داری با گروه تیمار شده با دانپزیل  $P<0.01$ , + تفاوت معنی داری با گروه محافظتی نرولیدول  $P<0.05$ , +++ تفاوت معنی داری با گروه محافظتی نرولیدول  $P<0.001$ .

از طرفی مقایسه گروه های محافظتی و نرولیدول در دوز بالا و پایین نشان داد تیمار با نرولیدول قبل ابتلا به بیماری آلزایمر اثر بخشی بیشتری در پاکسازی پلاک ها دارد.

مطالعات بافتی (شکل ۱) نشان دادند میزان پلاکهای آمیلوئیدی در گروه آلزایمری بسیار زیاد و همچنین بافت هیپوکامپ دارای سلول های هستند که دچار آپوپتوز شده اند که این موضوع به دلیل اثرات بتا آمیلوئید تزریق شده

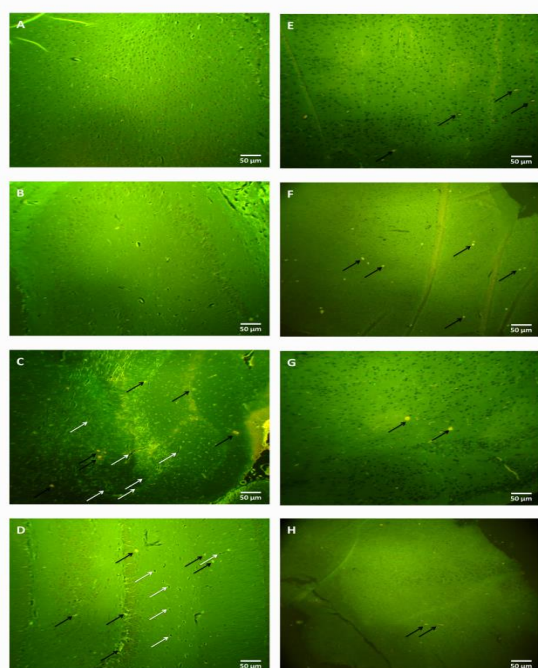
موقع شروع آزمایشات (نمودار ۱) بین ۲۴۰ تا ۲۷۰ گرم بوده با این حال در زمان اتمام آزمایشات (نمودار ۲)، گروه آلزایمری شده توسط بتا آمیلوئید دارای بیشترین اختلاف معنی داری ( $P<0.001$ ) با گروه کنترل بود و رت های این گروه تحت تاثیر بتا آمیلوئید دچار کاهش وزن نسبت به دیگر گروهها شده بودند و گروه تیمار شده با دونپزیل و گروه محافظتی با نرولیدول به ترتیب با ( $P<0.001$ ) و ( $P<0.05$ ) بعد از گروه کنترل بیشترین تفاوت را با گروه آلزایمری شده داشتند. در واقع نرولیدول سبب بهبود شرایط بیماری در این گروه ها شد. با این حال گروه محافظ شده با نرولیدول نسب به گروه های تیمار شده با نرولیدول بعد از بیماری نتایج بهتری را نشان می دهد، همچنین گروه محافظتی با نرولیدول و دونپزیل با وجود اختلاف در نمودار اما هیچ تفاوت معنی داری از لحاظ آماری با هم نداشتند.



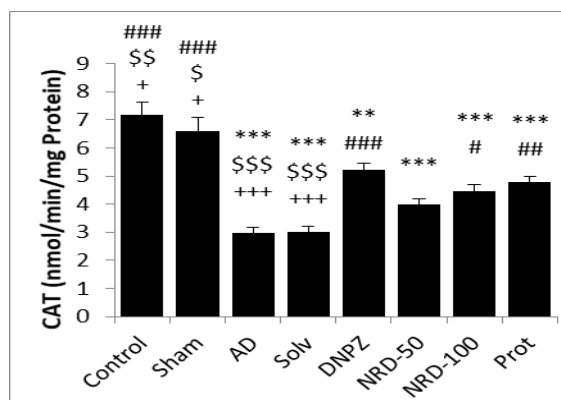
نمودار ۱. اندازهگیری وزن رت ها قبل از شروع آزمایش. هیچ اختلاف معنی داری بین گروهها وجود ندارد.

بررسی پلاک های آمیلوئیدی و محاسبه تعداد آنها (نمودار ۳) نشان داد که بتا آمیلوئید موجب ایجاد پلاک های آمیلوئیدی در گروه آلزایمر و حلال در مقایسه با گروه کنترل و شم شد ( $P<0.001$ ). تیمار با دونپزیل و نرولیدول موجب کاهش تعداد پلاک های آمیلوئیدی در گروه های

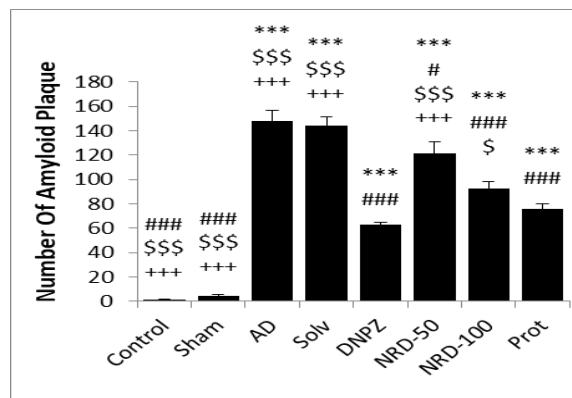
آلزایمری و حلال می شود ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$  و  $P < 0.01$ ؛ به ترتیب).



شکل ۱ - تصویر میکروسکوپ فلوروسنتی از برش ناحیه هیپوکامپ در گروه سالم (A)، شام (B)، گروه آلزایمری (C)، گروه حلال دارو (D)، گروه تیمار شده با دونپزیل (E) گروه تیمار شده با نرولیدول ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم (F)، گروه تیمار شده با نرولیدول ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم (G)، گروه محافظت شده با نرولیدول ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم (H) پیکان های سفید نشان دهنده آپوپتوز سلولی، پیکان های سیاه نشان دهنده پلاک های آمیلوئید.



نمودار ۴. بررسی فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت هیپوکامپ.  $P < 0.01$  تفاوت معنی داری با گروه کنترل  $P < 0.001$  تفاوت معنی داری با گروه کنترل  $P < 0.001$  تفاوت معنی داری با گروه آلزایمری



نمودار ۳. شمارش تعداد پلاک های آمیلوئیدی.  $P < 0.001$  تفاوت معنی داری با گروه کنترل  $P < 0.001$  تفاوت معنی داری با گروه آلزایمری  $P < 0.05$  تفاوت معنی داری با گروه آلزایمری  $P < 0.001$  تفاوت معنی داری با گروه تیمار شده با دونپزیل  $P < 0.05$  تفاوت معنی داری با گروه تیمار شده با دونپزیل  $P < 0.001$  تفاوت معنی داری با گروه محافظتی نرولیدول  $P < 0.001$

می باشد. همچنین مشاهده شد در گروه تیمار شده با دونپزیل مرگ سلولی کمترین میزان می باشد و پلاکهای آمیلوئید کمتری دیده شد. این در حالی بود که در گروههای تیمار شده با نرولیدول بصورت وابسته به دوز پلاکهای آمیلوئید کاهش پیدا کرده بود. با این حال مقایسه گروه محافظت شده با نرولیدول و گروههای تیمار شده با نرولیدول در دوز بالا و پایین نشان می داد مرگ سلولی و پلاک های آمیلوئیدی در گروه محافظتی به کمترین مقدار خود رسیده است.

با توجه به نتایج آماری حاصل از بررسی فعالیت آنزیم کاتالاز (نمودار ۴) دریافتیم تزریق بتا آمیلوئید موجب کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه آلزایمری و گروه حلال در مقایسه با گروه کنترل و شام می شود ( $P < 0.001$ ) که بیانگر افزایش استرس اکسیداتیو در این گروه ها می باشد. تیمار با دونپزیل و نرولیدول موجب افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز (کاهش استرس اکسیداتیو) در گروه های دونپزیل، نرولیدول ۱۰۰ و گروه محافظتی در مقایسه با گروه های

افرادی که دارای سابقه فامیلی ابتلا به این بیماری هستند و در آنها ریسک ابتلا به بیماری وجود دارد استفاده نمود.

در مطالعه ایی مشخص شد که تزریق بتا آمیلوئید بصورت دو طرفه داخل هیپوکامپ در رت ها سبب اختلال در حافظه و یادگیری می شود و این رت ها در آزمون تست های رفتاری از جمله یادگیری احترازی غیر فعال و آزمون ماز آبی موریس دچار اختلال هستند (۱۷). احتمالا همین موضوع سبب اختلال در مسیریابی رت ها برای دسترسی به آب و غذا شده است و در نتیجه رت های آلزایمری دچار کاهش وزن شده اند. تیمار با دونپزیل و یا نرولیدول قبل از القای آلزایمر (گروه محافظتی) احتمالا موجب بهبود در حافظه فضایی و دسترسی به آب و غذا و در نتیجه افزایش وزن رت ها شده است.

یکی از نشانه های اصلی بیماری آلزایمر وجود بتا آمیلوئید در تجمعات خارج سلولی و همچنین در هم تنیدگی پروتیین تائو در داخل سلول های عصبی است. هیپوکامپ جزء اولین نواحی در مغز است که با این مشکلات روبرو می شود و تحت تاثیر این تغییرات پاتولوژیک قرار می گیرد (۱۸). طبق یافته های ما نیز تزریق بتا آمیلوئید در ناحیه هیپوکامپ سبب ایجاد پلاک های آمیلوئیدی شد بطوری که در بین گروه ها، گروه آلزایمری شده بیشترین تعداد پلاک با بیشترین درجه معنی داری را دارا بود و گروه های تیمار شده با نرولیدول ۵۰ و ۱۰۰ بطور وابسته به دوز دچار کاهش در تعداد پلاک های آمیلوئید و همچنین تخریب بافتی بودند. همچنین گروه محافظت شده با نرولیدول هیچ تفاوت معنی داری با گروه دونپزیل نداشت و در مقایسه با گروه های نرولیدول ۵۰ و ۱۰۰ موجب کاهش بیشتر پلاک های بتا آمیلوئیدی شد. این امر می تواند ناشی از خواص آنتی اکسیدانتی نرولیدول باشد. بنابراین نرولیدول با داشتن خواص آنتی اکسیدانتی و ضد التهابی (۱۹) به شدت دارای پتانسیل درمانی برای بیماری

###P<0.05 تفاوت معنی داری با گروه آلزایمری P<0.01, ### تفاوت معنی داری با گروه آلزایمری P<0.001, \$ تفاوت معنی داری با گروه تیمار شده با دانپزیل P<0.05, \$\$ تفاوت معنی داری با گروه تیمار شده با دانپزیل P<0.01, \$\$\$ تفاوت معنی داری با گروه تیمار شده با دانپزیل P<0.001, + تفاوت معنی داری با گروه محافظتی نرولیدول P<0.05, +++ تفاوت معنی داری با گروه محافظتی نرولیدول P<0.001.

### بحث

در این پژوهش، اثرات نرولیدول بر پلاک های آمیلوئیدی و استرس اکسیداتیو در رت های آلزایمری شده توسط بتا آمیلوئید بررسی شد. نرولیدول ترکیبی است که سبب افزایش فعالیت آنتی اکسیدان های بدن از جمله کاتالاز می شود. با توجه به اینکه نرولیدول توانایی عبور از سد خونی-مغزی را داراست احتمالا این اثرات آنتی اکسیدانتی را در تمام نواحی مغز از جمله هیپوکامپ اعمال می نماید (۱۳). مطالعات نشان داده است که استرس اکسیداتیو و التهاب نقش به سزایی در ایجاد و پیشرفت بیماری آلزایمر دارد (۹). در واقع میتوکندری ها در تمام سلول های بدن از جمله نرون های مغز و مخصوصا هیپوکامپ ترکیبات استرس اکسیداتیو تولید می کنند که در صورت افزایش این تولیدات سبب ایجاد اختلال در فعالیت های نورونی می شود و همین عامل منجر به ایجاد بیماری آلزایمر و پلاک های آمیلوئیدی خواهد شد (۹). از این رو نتایج حاصل از بررسی فعالیت آنزیم کاتالاز مشخص کرد نرولیدول سبب بهبود عملکرد آنزیم کاتالاز شده و در گروه های تیمار شده با نرولیدول بصورت وابسته به دوز، بهبود حاصل شده و فعالیت آنزیم افزایش پیدا کرده است. همچنین در گروه محافظت شده با نرولیدول این اثربخشی بیشتر ملاحظه شد که بیانگر این نکته می باشد که احتمالا از نرولیدول می توان برای پیشگیری از آلزایمر و یا با تاخیر انداختن آن در

- Colom LV, Castañeda MT, Bañuelos C, Puras G, García-Hernández A, Hernandez S, Mounsey S, Benavidez J, Lehker C. Medial septal  $\beta$ -amyloid 1-40 injections alter septo-hippocampal anatomy and function. *Neurobiology of Aging*. 2010 Jan 1;31(1):46-57.
- Liu PP, Xie Y, Meng XY, Kang JS. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2019 Aug 23;4(1):1-22.
- Silva MV, Loures CD, Alves LC, de Souza LC, Borges KB, Carvalho MD. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*. 2019 Dec;26(1):1-1.
- Tsuda L, Lim YM. Alzheimer's disease model system using *Drosophila*. *Drosophila Models for Human Diseases*. 2018:25-40.
- Müller M, Cheung KH, Foskett JK. Enhanced ROS generation mediated by Alzheimer's disease presenilin regulation of InsP3R Ca<sup>2+</sup> signaling. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011 Apr 1;14(7):1225-35.
- Behl C. Oxidative stress in Alzheimer's disease: implications for prevention and therapy. *Alzheimer's Disease*. 2005:65-78.
- Pacifico S, D'Abrosca B, Golino A, Mastellone C, Piccolella S, Fiorentino A, Monaco P. Antioxidant evaluation of polyhydroxylated nerolidols from redroot pigweed (*Amaranthus retroflexus*) leaves. *LWT-Food Science and Technology*. 2008 Nov 1;41(9):1665-71.
- Silva MP, Oliveira GL, De Carvalho RB, De Sousa DP, Freitas RM, Pinto PL, de Moraes J. Antischistosomal activity of the terpene nerolidol. *Molecules*. 2014 Mar 24;19(3):3793-803.
- Nogueira Neto JD, de Almeida AA, da Silva Oliveira J, Dos Santos PS, de Sousa DP, de Freitas RM. Antioxidant effects of nerolidol in mice hippocampus after open field test. *Neurochemical Research*. 2013 Sep;38(9):1861-70.

های عصبی ناشی از التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو از جمله آلزایمر است و استفاده از آن قبل از ایجاد بیماری آلزایمر در افراد دارای ریسک ابتلا به آلزایمر (افرادی با سابقه فامیلی برای بیماری آلزایمر) ممکن است موجب به تاخیر انداختن بیماری و یا مانع از ایجاد بیماری گردد. در مجموع نتایج حاصل از بررسی های سنجش میزان فعالیت آنزیم کاتالاز و هیستوپاتولوژیک نشان داد نرولیدول با توجه به خواص آنتی اکسیدانسی و همچنین ضد التهابی در مغز احتمالاً می تواند سبب بهبود تظاهرات بیماری آلزایمر شود و با توجه به اینکه بیماری آلزایمر یکی از انواع بیماری های التهاب عصبی ناشی از استرس اکسیداتیو است امید است بتواند سبب بهبود بیماری آلزایمر باشد. همچنین این احتمال وجود دارد که مصرف آن در افراد مستعد به بیماری آلزایمر مانع از ایجاد بیماری و یا به تاخیر انداختن شروع بیماری گردد و روند پیشرفت بیماری را کند کند.

#### فهرست منابع

- Nguyen TT, Van Giau V, Vo TK. Current advances in transdermal delivery of drugs for Alzheimer's disease. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(2):145.
- Alves L, Correia AS, Miguel R, Alegria P, Bugalho P. Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. *Frontiers in Neurology*. 2012 Apr 20;3:63. 2011;377(9770):1019-31.
- Wu C, Yang L, Li Y, Dong Y, Yang B, Tucker LD, Zong X, Zhang Q. Effects of exercise training on anxious-depressive-like behavior in Alzheimer rat. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2020 Jul;52(7):1456.
- Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-beta and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017 Jan 1;57(4):975-99..

14. De Carvalho RB, De Almeida AA, Campelo NB, Lellis DR, Nunes LC. Nerolidol and its pharmacological application in treating neurodegenerative diseases: a review. *Recent Patents on Biotechnology*. 2018 Sep 1;12(3):158-68.
15. Francis PT, Parsons CG, Jones RW. Rationale for combining glutamatergic and cholinergic approaches in the symptomatic treatment of Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2012 Nov 1;12(11):1351-65.
16. Liu L, Drouet V, Wu JW, Witter MP, Small SA, Clelland C, Duff K. Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo. *PloS one*. 2012 Feb 1;7(2):e31302..
17. Cheng YF, Wang C, Lin HB, Li YF, Huang Y, Xu JP, Zhang HT. Inhibition of phosphodiesterase-4 reverses memory deficits produced by A $\beta$ 25–35 or A $\beta$ 1–40 peptide in rats. *Psychopharmacology*. 2010 Oct;212(2):181-91.
18. Peng D, Pan X, Cui J, Ren Y, Zhang J. Hyperphosphorylation of tau protein in hippocampus of central insulin-resistant rats is associated with cognitive impairment. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2013;32(5):1417-25.
19. Javed H, Azimullah S, Abul Khair SB, Ojha S, Haque ME. Neuroprotective effect of nerolidol against neuroinflammation and oxidative stress induced by rotenone. *BMC Neuroscience*. 2016 Dec;17(1):1-2.