دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال بیست و یکم، شماره ۳، صفحه ۲۰۸ - ۱۹۷ (مرداد و شهریور ۱۳۹۷)

Iran South Med J 2018;21(3): 197-208

اثر لوواستاتین بر یادگیری و حافظهٔ فضایی در موش صحرائی نر بالغ

آزاده اسکندری (MSc)[1*]، احمدعلی معاضدی (PhD)[1]، نسترن زمانی (MSc)[2]

[1] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
[2] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

(دریافت مقاله: ۹۶/۶/۲۲- پذیرش مقاله: ۹۶/۹/۱۴)

چکیده

زمینه: مطالعات پیشین نشان داده است که استاتین‌ها دارای اثرات حافظت کنندهٔ نورونی می‌باشند. هدف از مطالعهٔ حاضر، بررسی اثر تیمار با لوواستاتین در موش‌های صحرائی نر بالغ بدون آسیب مغزی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعهٔ تجربی، ۳۵ موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار به طور تصادفی به ۵ گروه هفت تایی تقسیم شدند: ۱) گروه کنترل بدون هیچ گونه تزریق. گروه‌های ۲، ۳ و ۴ تیمار داروی لوواستاتین را به ترتیب با مقادیر ۱، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن به مدت ۵ روز به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه حلال (۵ درصد DMSO)، حیواناتی که DMSO را به عنوان حلال لوواستاتین دریافت نمودند. در پایان تیمار با داروی لوواستاتین و حلال، برای ارزیابی حافظه و یادگیری از تست‌های ماز شعاعی هشت بازویی و ماز Y استفاده شد.

یافته‌ها: آنالیز آماری یافته‌ها نشان داد که لوواستاتین (۲۰، ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) منجر به کاهش خطاهای حافظهٔ کارکردی و مرجع و مدت زمان سپری شده در ماز شعاعی هشت بازوئی در آزمون اکتساب ($P<۰/۰۵$) و همچنین کاهش این عملکردها در آزمون یادآوری ($P<۰/۰۵$) نسبت به گروه کنترل گردید؛ میزان بروز رفتار تناوبی در آزمون Y-maze در گروه تزریقی ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد ($P<۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش حاضر پیشنهاد داد که لوواستاتین در دوزهای بالا منجر به بهبود حافظهٔ فضایی می‌گردد؛ گرچه مکانیسم دقیقی که لوواستاتین از طریق آن حافظه را متأثر می‌نماید مشخص نیست و نیازمند بررسی بیشتر می‌باشد.

واژگان کلیدی: لوواستاتین، یادگیری، حافظه، موش صحرائی نر

* اهواز، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

Email: azade.eskandary@gmail.com
***ORCID: 0000-0003-4692-8923**

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

مقدمه

استاتین‌ها، مهار کننده ۳- هیدروکسی ۳-متیل گلوتاریل کوآنزیم A (HMG-coA) ردوکتاز، به عنوان داروهای پائین آورندهٔ کلسترول پلاسما شناخته شده‌اند که به طور گسترده‌ای در بیماران با اختلالات لیپیدی استفاده می‌شوند. استاتین‌ها با مهار آنزیم HMG-coA ردوکتاز در کبد به وسیلهٔ تنظیم افزایشی رسپتورهای LDL در هپاتوسیت‌ها، منجر به افزایش کلیرانس LDL در حال گردش و کاهش سطح پلاسمایی LDL- کلسترول می‌شوند (۱).

استاتین‌ها نه تنها به عنوان داروهای پائین آورندهٔ کلسترول عمل می‌نمایند بلکه دارای عملکردهای مستقل از کلسترول می‌باشند. به عنوان مثال، بررسی‌ها نشان داده است که استاتین‌ها دارای فعالیت‌های ضد التهابی (۲)، آنتی اکسیدانی (۳) و حفاظت کننده نورونی می‌باشند (۴). به دلیل اثرات مثبت استاتین‌ها، این داروها به عنوان درمان‌های ممکن برای اختلالاتی از جمله بیماری‌های عروق کرونری، سرطان، دیابت قندی، آلزایمر، پوکی استخوان، افسردگی و چندین بیماری دیگر کاربرد دارند (۵). این دسته از داروها همچنین به طور مطلوبی عملکرد اندوتلیال (۶)، پلاکت‌ها (۷) و پاسخ‌های ایمنی (۸) را متأثر می‌نمایند. لوواستاتین یکی از اعضای لیپوفیلیک خانوادهٔ استاتین‌ها می‌باشد.

استاتین‌های لیپوفیلیک (لوواستاتین و سیموواستاتین) دارای توانایی نفوذ از سد خونی مغزی‌اند و بنابراین می‌توانند بیشترین ارگان غنی از کلسترول، مغز، را متأثر نمایند (۹). در دهه‌های گذشته یافته‌هایی برای اثرات محافظت کننده نورونی استاتین‌ها انتشار یافت (۱۰). همچنین بررسی‌ها نشان داده است که تیمار با استاتین‌ها منجر به کاهش فعالیت آنزیم کولین استیل استراز می‌گردد به طوری که ژودک (Ghodke) و همکاران گزارش کردند که تیمارطولانی مدت با سیموواستاتین (لیپوفیلیک) و پاراواستاتین (هیدروفیلیک) منجر به کاهش معنی‌دار سطح کلسترول سرم و فعالیت آنزیم کولین استیل استراز می‌شود (۱۱).

بررسی‌های کلینیکی گزارش کردند که استاتین درمانی در بیماران آلزایمری کاهش عملکرد شناختی در بیماری را کند (۱۲) و خطر دمانس در بزرگسالی را کاهش می‌دهند (۱۳ و ۱۴). گرچه تعدادی از مطالعات اخیر ثابت کردند که استاتین‌ها دارای اثرات مثبت بر روی عملکردهای شناختی در مدل‌های حیوانی دمانس عروقی، فراموشی و آسیب ترومای مغزی می‌باشند (۱۵) اما تعدادی از مطالعات بیانگر اثرات منفی استاتین‌ها بر عملکردهای شناختی می‌باشند. مولدم (Muldoon) و همکاران در یک مطالعه بر روی ۳۰۸ فرد مبتلا به هایپرکلسترولمیا گزارش کردند که درمان با سیموواستاتین منجر به کاهش عملکردهای شناختی می‌گردد (۱۶). از طرف دیگر ترومپت (Trompet) و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۵۸۰۴ فرد مبتلا به مشکلات قلبی عروقی گزارش کردند که دریافت پاراواستاتین در طول ۴۲ ماه بررسی، اثر افزایشی یا کاهشی بر روی عملکردهای شناختی اعمال نکرد (۱۷). با توجه به اثرات متناقض استاتین‌ها بر روی عملکردهای شناختی، هدف از مطالعهٔ حاضر بررسی اثرات تیمار با لوواستاتین بر روی فرآیندهای یادگیری و حافظه در موش‌های صحرائی بدون آسیب مغزی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعهٔ تجربی تعداد ۵۶ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدودهٔ وزنی ۲۰±۲۰۰ در شروع

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

آزمایش از مرکز تکثیر دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تهیه شد. حیوانات تحت شرایط کنترل شدهٔ دمایی ۳±۲۳ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۰-۴۰ درصد و در یک چرخهٔ روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. آب و غذا آزادانه در اختیار موش‌ها قرار گرفت. لوواستاتین و دی متیل سولفوکساید از شرکت سیگما تهیه شدند. در روند اجرای آزمایش، کلیه ضوابط منشور اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی (شماره ۳/۲۵۰/۹/۱۳، مورخ ۹۰/۱۲/۳ (کد: ۱۳۹۰ ۹ الف ۹ ج Q ۱۸۰/۵۵/)) در مورد حیوانات رعایت گردید.

حیوانات

موش‌ها به طور تصادفی به ۵ گروه (n=۷) تقسیم شدند:

گروه ۱: کنترل، موش‌های سالمی که دارو یا حلال آن رادریافت نکردند.

گروه ۲: موش‌هایی که داروی لوواستاتین را با مقدار ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به مدت ۵ روز دریافت نمودند.

گروه ۳: موش‌هایی که داروی لوواستاتین را با مقدار ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به مدت ۵ روز دریافت نمودند.

گروه ۴: داروی لوواستاتین را با مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به مدت ۵ روز دریافت نمودند (۱۸).

گروه ۵: موش‌هایی که دی متیل سولفوکساید ۵ درصد (حلال دارو) را به مدت ۵ روز به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند.

دستگاه ماز شعاعی هشت بازویی

ماز شعاعی هشت بازویی، از جنس پلاکسی گلاس برای بررسی حافظهٔ فضایی مورد بررسی قرار گرفت. این ماز، متشکل از یک سکوی مرکزی (با قطر ۲۶ سانتی‌متر) و ۸ بازو با فواصل یکسان (طول ۵۰ سانتی‌متر، عرض ۱۰ سانتی‌متر) بود. علائم نشانه در محیط اطراف ماز وجود داشت که در طول دورهٔ آزمایش، در مکان‌های ثابتی قرار گرفته بودند. عملکرد بررسی حافظه فضایی در ماز ۸ بازویی شعاعی، به رابطه‌ای که موش‌ها بین نشانه‌ها در محیط و جایگاه پاداش برقرار می‌کنند، متکی است. (۱۹). قبل از شروع آموزش، با محدود کردن غذا، وزن موش‌ها به ۸۵ درصد وزن اولیه رسید و این ۸۵-۸۰ درصد وزن طبیعی بدن در طول آزمون، با محدود کردن مقدار غذا حفظ شد. برای کمک به رشد موش‌ها، اجازه داده شد تا هر هفته ۵ گرم اضافه وزن داشته باشند (۲۰). موش‌ها به خوردن تکه‌های کوچک طعمه (شکلات)، ابتدا در قفس انفرادی در طول مرحلهٔ کاهش وزن عادت داده شدند و سپس در طول آزمون ماز شعاعی هشت بازویی، تکه‌های کوچک طعمه به صورت روزانه و با وزن ۴۵ میلی‌گرم آماده شد (۲۰ و ۲۱).

آزمون ماز شعاعی هشت بازویی، در ۳ مرحلهٔ آشنایی، اکتساب و یادآوری که در مجموع شامل ۲۰ دور بود، انجام شد؛ به این ترتیب که مرحلهٔ آشنایی و اکتساب دو بار در روز به فاصلهٔ ۲ ساعت و مرحلهٔ یادآوری ۳ بار در یک جلسه برای هر موش انجام شد. در مرحلهٔ آشنایی که در دو روز انجام گرفت، همهٔ بازوها با غذا طعمه‌گذاری شدند. این مرحله ابتدا به شکل گروهی و سپس انفرادی انجام گرفت. در آشنایی گروهی، روز اول اجازه داده شد ۳ موش هم زمان به مدت ۱۰ دقیقه ماز طعمه‌گذاری شده را جستجو کنند تا به دستگاه عادت کنند. در آشنایی انفرادی، روز دوم به هر موش ۵ دقیقه زمان داده شد تا همهٔ بازوهای طعمه‌گذاری شده را جستجو کند. دومین مرحله، اکتساب به دنبال مرحله آشنایی است. در طول ۵ روز دورهٔ آموزش، ۴ بازو از ۸

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

بازو طعمه‌گذاری شد. الگوی طعمه‌گذاری به گونه‌ای انتخاب شد که سطح دشواری آن برای همهٔ موش‌ها یکسان باشد. این الگو، در دوره‌های آموزش و یادآوری برای هر موش باقی می‌ماند. اتمام هر دور، زمانی بود که موش وارد هر ۴ بازو شده باشد. در فاصلهٔ بین دوره‌ها، غذا جایگزین و ماز تمیز گردید. مرحله سوم، آزمون یادآوری بود که ۷ روز بعد از اکتساب انجام گرفت. برای آزمون‌های اکتساب و یادآوری الگوی داخل شدن برای خطای حافظه مرجع، خطای حافظه کارکردی و مدت زمان سپری شده در ماز مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در ماز شعاعی هشت بازویی، موش‌ها باید یاد بگیرند که حرکت کنند و جهت‌های خاصی را دنبال نمایند که غذا در انتهای آن بازو یافت می‌شود و اگر آنها به انتهای بازوی مورد نظر رسیدند و غذا را خوردند، دیگر غذایی جایگزین آن نمی‌شود (اکتساب). در مقابل، بعد از یادگیری، در طول آزمون یادآوری، موش‌ها باید بازوهایی را که با استفاده از نشانه‌های فضایی در آن غذا یافته بودند، به یاد می‌آورند و دورهٔ آزمون را مطابق الگوی تعیین شده برای هر موش کامل می‌کردند (۱۹ و ۲۲). خطای حافظه کارکردی به عنوان ورود مجدد به یک بازو که در آن پاداش را در طول مراحل قبلی آزمایش دریافت کرده است، تعریف می‌شود. خطای حافظه مرجع ، به عنوان ورود به بازوهایی که هرگز در آن طعمه‌گذاری صورت نگرفته باشد، اطلاق می‌شود (۲۳).

آزمون ماز Y

ماز مربوط به این آزمون از جنس پلکسی گلاس بوده و هر بازوی آن ۱۵ (پهنا)× ۳۰ (ارتفاع)× ۴۰ (طول) سانتی‌متر می‌باشد که بازوها از طریق یک محوطهٔ مرکزی به هم مربوط می‌گردند. برای انجام آزمون، هر موش صحرائی در قسمت انتهایی یک بازو قرار داده می‌شد و امکان دسترسی آن به تمام نواحی ماز در یک دورهٔ زمانی ۸ دقیقه فراهم گردید. تعداد ورود حیوان به داخل هر بازو ثبت گردید. رفتار تناوب به عنوان ورودهای موفق و پشت سرهم (ترياد) به داخل تمام بازوها، در مجموعهٔ سه تایی بازوها در نظر گرفته شد. بدین ترتیب درصد تناوب، از نسبت تناوب مشاهده شده به حداکثر تناوب ترياد غیرتکراری (۲- تعداد کل بازوهای وارد شده)×۱۰۰ محاسبه گردید. در آزمون ماز Y میزان عملکرد حیوانات از نظر حافظهٔ کاری از طریق مشاهده و اندازه‌گیری نمودن رفتار تناوبی خودبه خودی حیوان در یک جلسهٔ کاری مورد بررسی قرار گرفت (۲۴).

آنالیز آماری

برای انجام تست‌های آماری از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۰ استفاده گردید و به منظور مقایسهٔ آماری برای عملکرد حافظه در آزمون ماز شعاعی هشت بازویی و ماز Y، از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تکمیلی توکی استفاده گردید. داده‌ها به صورت میانگین و خطای استاندارد از میانگین (Mean±S.E.M) ارایه گردید و سطح معنی‌داری آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

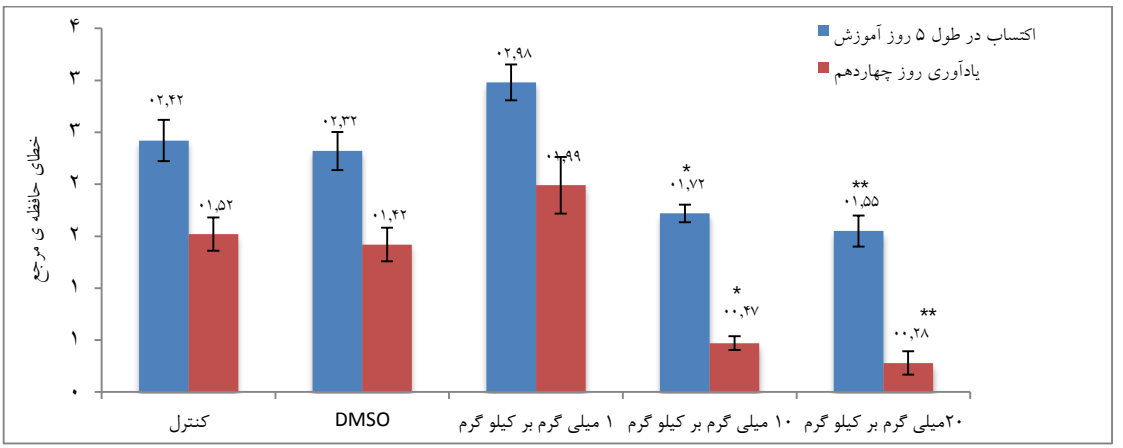
یافته‌ها

تأثیر لوواستاتین بر میزان یادگیری و حافظه در ماز شعاعی هشت بازوئی

آنالیز آماری داده‌ها نشان داد که تجویز لوواستاتین در مرحلهٔ اکتساب و یادآوری در موش‌های صحرائی منجر به کاهش خطای حافظهٔ مرجع نسبت به گروه کنترل در ماز شعاعی هشت بازوئی گردید. گرچه؛ گروه تحت تیمار با لواستاتین (۱میلی‌گرم) منجر به کاهش معنی‌دار خطای حافظه مرجع نسبت به گروه کنترل در مرحله اکتساب (P=۰/۱۱۶) و یادآوری

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

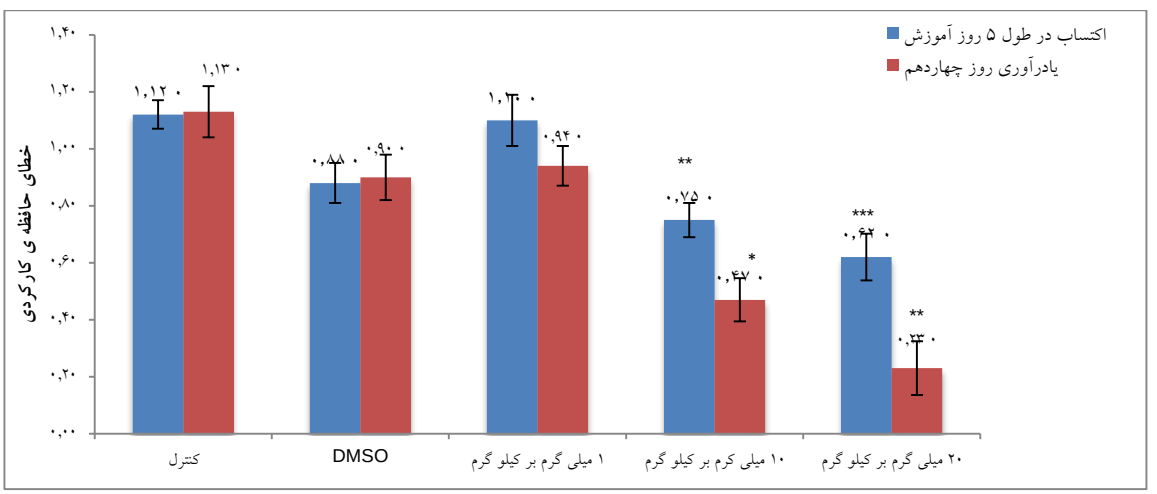
(P=۰/۵۶۴) نگردید اما تیمار با لوواستاتین ۲۰، ۱۰ (میلی‌گرم بر کیلوگرم) به ترتیب منجر به کاهش معنی‌دار خطای حافظه مرجع در مرحله اکتساب (P=۰/۰۰۲، P=۰/۰۲۳) و یادآوری (P=۰/۰۰۸، P=۰/۰۱۸) گردید (نمودار ۱).



نمودار ۱) تاثیر لوواستاتین بر میزان خطای حافظه مرجع در ۵ روز آموزش و آزمون یادآوری روز ۱۴ در ماز شعاعی
(*P<۰/۰۵، **P<۰/۰۱) در مقایسه با گروه کنترل

Fig 1) Effect of lovastatin on the reference memory error in 5 days training and test of reminder on day 14 in Maze (P<0.001**, P<0.05*) compared with control group

به علاوه، تیمار با لوواستاتین۲۰، ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب منجر به کاهش معنی‌دار خطای حافظهٔ کارکردی نسبت به گروه کنترل در مرحله اکتساب (P<۰/۰۰۱، P=۰/۰۰۸) و در مرحلهٔ یادآوری (P=۰/۰۰۲، P=۰/۰۳) گردید. دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم از نظر کاهش خطای کارکردی کاهش معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد (P=۰/۹۹۸) (نمودار ۲).

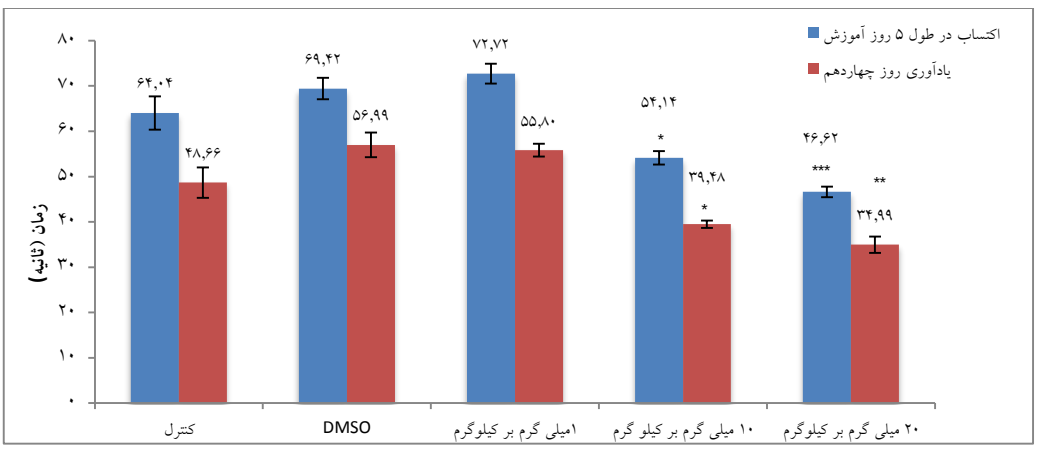


نمودار ۲) تاثیر لوواستاتین بر میزان خطای حافظهٔ کارکردی در ۵ روز آموزش و آزمون یادآوری روز ۱۴ در ماز شعاعی
(*** P<۰/۰۰۱، ** P<۰/۰۱، * P <۰/۰۵) در مقایسه با گروه کنترل

Fig 2) Effect of lovastatin on the working memory error in 5 days training and test of reminder on day 14 in Maze (*** P< 0.001, ** P<0.01, * P<0.05 compared with control group).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

همچنین تیمار با لوواستاتین منجر به کاهش زمان سپری شده برای یافتن طعمه‌ها نسبت به گروه کنترل گردید به طوری که در مرحله اکتساب کاهش معنی‌داری برای دوزهای ۱۰، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب (P=۰/۰۰۱، P=۰/۰۴۳) و در مرحلهٔ یادآوری (P=۰/۰۱، P=۰/۰۴۸) بود اما دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به کاهش معنی‌دار مدت زمان سپری شده در ماز نسبت به گروه کنترل در مرحله اکتساب (P=۰/۰۷۰) و یادآوری (P=۰/۱۸۲) نشد (نمودار ۳).



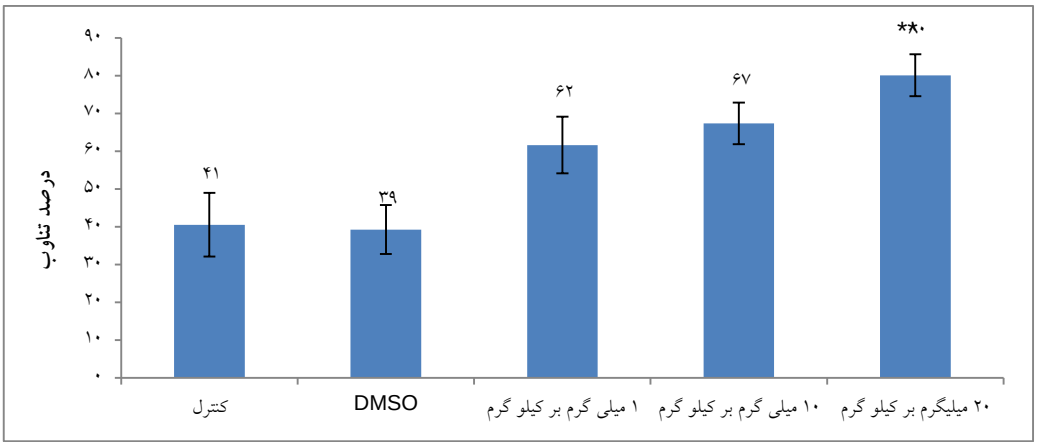
نمودار۳) تأثیر لوواستاتین بر میزان زمان سپری شده در ۵ روز آموزش و آزمون یادآوری در روز ۱۴ در ماز شعاعی
(*** P<۰/۰۰۱، ** P<۰/۰۱، * P <۰/۰۵) در مقایسه با گروه کنترل

Fig 3) Effect of lovastatin on elapsed time in 5 days training and recall test on day 14 in Maze
(*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05 compared with control group).

تأثیر لوواستاتین بر میزان یادگیری و حافظه در ماز Y

نتایج آزمون Y که شاخصی از حافظهٔ فضائی در جوندگان نظیر موش صحرائی می‌باشد نشان داد که درصد تناوب در گروه‌های تحت تیمار با لواستاتین در مقادیر ۱،۱۰،۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به افزایش درصد تناوب نسبت به گروه کنترل گردید. هر چند؛ افزایش معنی‌دار درصد تناوب برای مقادیر ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم (P=۰/۲۰۹) و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (P=۰/۰۶۳) مشاهده نشد ولی تیمار با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به افزایش معنی‌دار درصد تناوب نسبت به گروه کنترل گردید (P=۰/۰۲) (نمودار ۴).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]



نمودار ۴) تأثیر لوواستاتین بر میزان درصد تناوب در آزمون مازY در مقایسه با گروه کنترل (**P<۰/۰۱)

Fig 4) The effect of lovastatin on the percentage of frequency in the Y Maze test compared to the control group (**P<0.01)

بحث

بیشتر بررسی‌ها بیانگر این مطلب است که استاتین‌ها دارای اثرات حفاظت کننده نورونی در مدل‌های حیوانی با آسیب مغزی می‌باشند و یافته‌های معنی‌داری در رابطه با اثرات استاتین‌ها برروی فرآیندهای یادگیری و حافظه در موش‌های صحرایی بدون آسیب مغزی گزارش نشده است. استاتین‌ها علاوه بر اثراتشان بر روی نمایهٔ لیپیدی، دارای اثرات مستقل از کلسترول در سیستم عصبی مرکزی می‌باشند (۱۰). بررسی‌ها نشان داد که لوواستاتین فعال شدن NF-ƙβ و بیان مولکول‌های پیش التهابی را در سلول‌های مغزی از طریق تعدیل مسیر موالونات مهار می‌نماید (۵). بررسی‌ها بیانگر اثرات استاتین‌ها به عنوان ضد التهاب و حفاظت کننده نورونی است. بدین ترتیب، امروزه استاتین‌ها علاوه بر پائین آورندگی کلسترول، برای کنترل التهاب، تضعیف تکثیر و مهاجرت سلولی، وازودیلاتور و سرکوب کننده استرس اکسیداتیو از طریق تعدیل مسیر موالونات شناخته شدند (۲۵). همچنین گزارش شده است که استاتین‌ها دارای اثرات نوروتروفیک هستند. استاتین‌های مختلف منجر به تنظیم افزایشی BDNF و NT-۳ (نوروتروفین متعلق به خانوادهٔ NGF از فاکتورهای رشد نورونی) در نورون‌ها، میکروگلیاها و آستروسیت‌ها می‌گردند. گرچه اغلب عملکردهای بیولوژیک استاتین‌ها وابسته به توانایی‌شان از طریق مهار مسیر موالونات-کلسترول است، استاتین‌ها بیان نوروتروفین‌ها را از مسیر مستقل از کلسترول پیش می‌برند (۲۶). مطالعات بر روی ایسکمی مغزی نشان داد که استاتین‌ها عملکرد نورولوژیکی را بهبود می‌دهند و منجر به افزایش جریان خون قشری، پیش بردن فرآیندهای آنژیوژنز، نوروژنز و سیناپتوژنز بعد از ایسکمی مغزی می‌شوند (۲۷). اخیرا" مشخص شده که تیمار با آتورواستاتین بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) را افزایش می‌دهد. این فاکتور نوروتروفیک در ارتباط با بهبود حرکتی و یادگیری فضایی و حافظه است (۲۸). همچنین دوما (Douma) و همکاران گزارش کردند در موش‌های صحرائی با تخریب لوب بویایی، که منجر به نقایص شدید شناختی می‌گردد، تیمار با سیموواستاتین قادر به بهبود عملکرد حیوان در تست میدان باز و حافظه اجتنابی فعال نگردید؛ هرچند که سیموواستاتین منجر به بهبود شناخت در حیوانات سالم شد. (۱۸).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

بررسی‌ها نشان داده است که استفاده خوراکی از استاتین‌های لیپوفیلیک مثل لوواستاتین فعالیت آنزیم استیل کولین استراز را در قشر جلو پیشانی در موش‌های صحرائی کاهش می‌دهد که این منجر به افزایش سطوح استیل کولین در شکاف سیناپسی می‌شود (۲۹). سیستم استیل کولین نقش مهمی در حافظه و بازیافت آن دارد. نواحی هیپوکامپ، آمیگدال و قشر مغز از جمله نواحی هدف مهم برای نوروترانسمیتر استیل کولین می‌باشند که این نواحی در پردازش حافظه نقش مهمی ایفا می‌نمایند (۳۰ و ۳۱). همچنین بررسی‌ها نشان داد که مصرف لوواستاتین در افراد سالم بدون دمانس، منجر به کاهش سطح بتا آمیلوئید سرم در یک حالت وابسته به دوز می‌گردد (۳۲). یکی از فاکتورهای خطر برای توسعهٔ بیماری آلزایمر تشکیل پلاک‌های پیری حاوی پپتیدهای بتا آمیلوئید می‌باشد. مطالعات بیانگر این حقیقت می‌باشد که کلسترول یک فاکتور مهم در تنظیم تولید بتا آمیلوئید می‌باشد، به طوری که سطح بالای کلسترول در ارتباط با افزایش تولید بتا آمیلوئید و رسوب آن می‌باشد (۳۳).

در مطالعهٔ حاضر تیمار با لوواستاتین در دوزهای بالا (۱۰، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) منجر به بهبود عملکرد شناختی موش‌های صحرائی در تست‌های ماز شعاعی و ماز تناوبی گردید. بهبود شناخت می‌تواند در نتیجهٔ تعدیل مسیرهای سیگنالی درگیر در شکل‌پذیری سیناپسی و تشکیل حافظه باشد. افزایش در فعالیت اتصالی رسپتورهای موسکارینی و NMDA در ناحیه قشری و هیپوکامپ در موش‌های صحرائی تحت تیمار با لوواستاتین گزارش شده است. ثابت شده است که تحریک رسپتورهای موسکارینی (مخصوصاً گیرنده M_1) دارای اثرات مفیدی در بهبود شناخت در بیماران با اختلالات نورولوژیک است. رسپتورهای NMDA به طور گسترده‌ای در مغز توزیع شده‌اند و برای القای LTP و LTD ضروری می‌باشند. افزایش عملکرد رسپتور NMDA در مغز جلویی منجر به بهبود یادگیری و حافظه می‌گردد. تیمار با لوواستاتین به طور برجسته‌ای فعالیت این دو رسپتور را بهبود می‌دهد (۳۴). از طرفی برخی از مطالعات بیانگر اثرات منفی استاتین‌ها بر حافظه می‌باشند به طوری که کامینسکی (kaminskey) و همکاران گزارش کردند که تیمار آستروسیت‌ها با سیموواستاتین منجر به القای آپوپتوز به صورت وابسته به دوز و زمان می‌گردد (۳۵). به علاوه بایتون (Bayton) و همکاران گزارش کردند که تیمار موش‌های صحرائی سالم به مدت ۴۵ روز به صورت خوراکی با سیمواستاتین موجب نقص در حافظه فضایی با استفاده از ماز بارنز می‌شود (۳۶). همچنین گزارش شد که سیموواستاتین ترمیم‌میلین را در موش‌های سوری دچار آسیب میلین مختل می‌نماید. از آن جایی که سنتز کلسترول برای عملکرد نرمال مغز ضروری می‌باشد، این احتمال وجود دارد که مهار سنتز کلسترول به دنبال مصرف سیموواستاتین منجر به اثرات سوء شناختی گردد. همچنین بیان شده است که مصرف استاتین‌ها منجر به کاهش سطح کوآنزیم Q۱۰، نقص در عملکرد میتوکندری و افزایش استرس اکسیداتیو می‌گردند که ممکن است منجر به کاهش عملکرد شناختی شوند (۳۷). همچنین گنگو (Gengo) و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۳۶۷ فرد مصرف کننده لوواستاتین ۲۰ میلی‌گرم به مدت ۶ ماه گزارش کردند که تیمار با لوواستاتین اثر معنی‌داری بر روی عملکردهای شناختی اعمال نمی‌کند (۳۸).

علت تفاوت نتیجه گزارش‌های ارائه شده با نتیجهٔ حاصل از پژوهش ما، با توجه به اینکه از تزریق داخل صفاقی استفاده شده ومدت زمان تیمار که ۵ روز بوده،

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

احتمالاً به دلیل تفاوت نوع تزریق و فاکتور زمان بوده است و در موارد تشابه مدت زمان تیمار، تفاوت در دستگاه استفاده شده جهت بررسی حافظه فضایی می‌باشد؛ به طوری که در این پژوهش از دستگاه ماز شعاعی هشت بازویی استفاده شد و در برخی از مطالعات با نتیجه متفاوت از دستگاه‌های دیگری از جمله ماز بارنز استفاده شده است. همچنین ذکر این نکته لازم است که هنوز مشخص نیست که آیا همه استاتین‌ها دارای اثرات مشابهی بر حافظه می‌باشند و یا اینکه اثرات استاتین‌های مختلف، متفاوت می‌باشد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که نقایص شناختی مرتبط با استاتین‌ها نا۷در می‌باشد و شواهد قوی مبنی بر وجود ارتباط بین مصرف استاتین‌ها و کاهش حافظه وجود ندارد و محدود به گزارش‌های موردی می‌شود. بنابراین بررسی‌های بیشتر برای مشخص شدن ایمنی و کارایی بهتر تیمار با استاتین‌ها نیاز می‌باشد.

از محدودیت‌های مطالعهٔ حاضر، می‌توان به مدت زمان کوتاه تیمار با لوواستاتین و عدم بررسی مقایسه‌ای با داروهای استاتین هیدروفیلیک اشاره کرد، تا مشخص گردد که آیا استاتین‌های هیدروفیلیک هم اثر مشابه داروهای لیپوفیلیک بر حافظه فضایی اعمال می‌کنند. هر چند نتایج این مطالعه بیانگر اثرات مفید لوواستاتین بر روی حافظه کارکردی و مرجع در موش‌های صحرائی بدون آسیب مغزی می‌باشد، در بررسی‌های بعدی می‌توان با طولانی کردن مدت زمان تیمار و یا استفاده از یک داروی هیدروفیلیک در کنار لوواستاتین، حافظه مرجع و کارکردی را مورد بررسی قرار داد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تیمار موش‌های صحرایی سالم با داروی لوواستاتین در مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به افزایش عملکردهای شناختی در ماز شعاعی و ماز تناوبی Y گردیده است. به نظر می‌رسد که لوواستاتین با اثر مهاری بر روی آنزیم استیل کولین استراز و تقویت سیستم کولینرژیک منجر به افزایش عملکرد حیوان در ماز شعاعی و ماز تناوبی شده است.

این مقاله تحت حمایت مالی سازمانی یا مؤسسه‌ای نیست.

سپاس و قدردانی

بدینوسیله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز تشکر و قدردانی می‌گردد

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Daneschvar HL, Aronson M, Smetana G. Do statins prevent Alzheimer's disease? A narrative review. European journal of internal medicine 2015; 26 (9): 666–9.

2.Moreira PI, Zhu X. Nunomura A, et al. Therapeutic options in Alzheimer’s disease. Expert Rev Neurothera 2006; 6(6): 897–910

3.Dolga A, Nijholt I, Ostroveanu A, et al. Lovastatin induced neuroprotection through tumor necrosis factor receptor 2 signaling pathway. J of alzheimer‘s dis 2008; 13 (2): 111-22.

4.Thirumangalakudi L, Prakasam A, Zhang R, et al. High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursorprotein processing correlate

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

with loss of working memory in mice. J Neurochem 2008; 106 (1): 475–85.
5.Garattini L, Padula A. Cholesterol-lowering drugs: science and marketing. Journal of the Royal Society of Medicine 2017; 110(2): 57–64.
6.Larose E, Ganz P: Statins and endothelial dysfunction. Semin Vasc Med 2004; 4 (4): 333–46.
7.Puccetti L, Pasqui AL, Auteri A, et al: Mechanisms for antiplatelet action of statins. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord 2005; 5 (2): 121–6.
8.Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nature Reviews Immunology* 2006; 6 (5): 358–70.
9.Baytan SH, Alkanet M, Okuyan M, et al. Simvastatin impairs spatial memory in rats at a specific dose level. Tohoku J Exp Med 2008; 214 (4): 341-9.
10.Van der Most P, Dolga A, Nijholt I, et al. Statins: Mechanisms of neuroprotection. Prog Neurobiol 2009; 88 (1): 64-75.
11.Ravindra M. Ghodke , Nagesh T, et al. Effects of statins and cholesterol on memory functions in mice. Metab Brain Dis 2012; 27:443–51.
12.Masse I, Beordet R, Deplanque D, et al. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76 (12): 1624-29.
13.Chatterjee S, Krishnamoorthy P, Ranjan P, et al. Sabharwal M. Statins and Cognitive Function: an Updated Review. Curr Cardiol Rep 2015; 17(2): 4.
14.Bernick C, Katz R, Smith NL, et al. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Neurolog 2005; 65 (9):1388-94.
15.Dalla Y, Singh N, Jaggi A, et al. Memory restorative role of statins in experimental dementia: an evidence of their cholesterol dependent and independent actions. pharmacological reports 2010; 62 (5):784-96.
16.Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. Am J Med 2004; 117(11):823–9.
17.Trompet S, Van Vliet P, De Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. J Neurol. 2010; 257 (1):85–90.
18.Douma T, Borre Y, Hendriksen H, Olivier B, Oosting R. Simvastatin improves learning and memory in control but not in olfactory bulbectomized rats. Psychopharmacology 2011; 216 (4): 537–44.
19.Szigeti C, Bencsik N, Simonka AJ, et al. Long term effects of selective immunolesions of cholinergic neurons of the nucleus basalis magnocellularis on the ascending cholinergic pathways in the rats: a model for alzheimer's disease. Brain Res Bull 2013; 94: 9-16.
20.Peng W, Yang J, Yang B, et al. Impact of statins on cognitive deficits in adult male rodents after traumatic brain injury: a systematic review. Biomed Res Intern, 2014; 2014: 13.
21.Nyakas C, Granic L, Halmy L, et al. The basal forebrain cholinergic system in aging and dementia rescuing cholinergic neurons from neurotoxic amyloid βA-42 with memantine. Behav Brain Res, 2011; 221(2): 594-603.
22.Davis CP, Franklin LM, Johnson GS, et al. Prenatal oxycodone exposure impairs spatial learning and/or memory in rats. Behav Brain Res 2010; 212(1): 27-34.
23.Gautheir J, Massicotte A. Statins and their effect on cognition. Can Pharm J 2015; 148(3): 150–5.
24.Roghani M, Baluchnejadmojarad T, Tahheri S. The effect of oral feeding of aerial part of Vaccinium myrtillus on learning and memory in diabetic rats. Iran Univ Med Sci J 2008; 14 (57): 69-76.
25.Roy A, Pahan K. Prospects of statins in Parkinson disease. Neuroscience 2011; 17(3): 244-55.
26.Roy A, Jana M, Kundu M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors binds to PPARα to upregulate neurotrophin expression in the brain and improve memory in mice. Cell Metabolism 2015; 22(2): 253-65.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

27.Liu Y, Wong TP, Aarts M, et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death both in vitro and in vivo. J Neurosci 2007; 27(11): 2846–57.
28.Gutiérrez-Vargas J, Cespedes-Rubio A, Cardona-Gómez G. Perspective of synaptic protection after post-infarction treatment with statins. Journal of Translational Medicine 2015; 13(1):118.
29.Dolga A, Nijholt I, Ostroveanu A, et al. Lovastatin induced neuroprotection through tumor necrosis factor receptor 2 signaling pathway. J alzheimer's dis 2008; 13(2):111-122.
30.Muir, J.C. Acetylcholie, Aging, and Alzheimer's Disease. Pharmacology, Biochemistry and Behavioral 1997; 56 (4): 687-96.
31.Uchida S, kagitani F. Effect of basal forebrain stimulation on extracellular acetylcholine release and blood flow in the olfactory bulb. J Physiol Sci 2017; 1-9
32.Friedhoff LT, Cullen EI, Geoghagen NSM, et al. Treatment with controlled-release lovastatin decreases serum concentrations of human b-amyloid (A b) peptide. Int J Neuropsychopharmacol 2001; 4:127–130.
33.Benarroch EE. Brain cholesterolmetabolismand neurologic disease. Neurology 2008; 71(17): 1368–73
34.Zhao Z, Zhao S, Xu N, et al. Lovastatin improves neu rological outcome after neucleus basalis magnocellularis lesion in rats. Neuroscience 2010; 167(3): 954-63.
35.Kaminskey Y and Kosenko E. Molecular mechanisms of toxicity of simvastatin, widely used cholesterol-lowering drug. A review. Cent Eur J Med 2010; 5(3): 269-79.
36.Bayat M, Baluchnejad Mojard T, Roghani M, et al. Netrin-1improves spatial memory and synaptic plasticity impairment following global ischemia in the rat. Brain Research 2012; 1452:185-94.
37.Miron VE, Zehntner SP, Kuhlmann T. et al. Statin therapy inhibits remyelination in the central nervous system. Am J Pathol 2009; 174(5): 1880–1890.
38.Gengo F, Cwudzinski D, Kinkel P, et al. Effects of treatment with lovastatin and pravastatin on daytime cognitive performance. Clin Cardiol 1995(4); 18: 209–214.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]

Iran South Med J 2018; 21(3): 197-208

Original Article

Effect of Lovastatin on Learning and Spatial Memory in Adult Male Rats

A. Eskandary (MSc)[1*], AA. Moazedi (PhD)[1], N. Zamani (MSc)[2]

[1] Department of Biology, School of Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran
[2] Department of Biology, School of Sciences, Payamnoor University, Tehran, Iran

(Received 13 Sep, 2017 Accepted 5 Dec, 2017)

Abstract

Background: Previous studies have shown that statins exert neuroprotective effects. The aim of the present study was to evaluate the effects of lovastatin on learning and memory processes in adult male rats without brain damage.

Materials and Methods: In this experimental study, 35 adult male Wistar rats were randomly divided into 5 groups of 7 rats. Group 1, the control, without any injection; groups 2-4, test groups, each group received lovastatin (1, 10 and 20 mg/kg, IP daily for five days) and group 5, vehicle-treated group received the same volume of DMSO 5% as lovastatin vehicle. At the end of the treatment with lovastatin or vehicle, 8-arm radial maze and Y-maze task were used to evaluate spatial memory.

Results: The results showed that lovastatin (10, 20 mg/kg) reduced reference and working memory errors and the time elapsed in the 8-arm radial maze task in the acquisition test ($P<0.05$) and further reduced these functions in retention testing ($P<0.05$) compared to the control group. On the Y maze test, alternation percentage showed a significant increase in 20 mg/kg group compared to the control ($P<0.01$).

Conclusion: Our results suggest that high doses of lovastatin improve spatial memory although the exact mechanism by which lovastatin affects memory is unclear and requires further investigation.

Key words: Lovastatin, Learning, Memory, Rat

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: Eskandary A, Moazedi AA, Zamani N. Effect of Lovastatin on Learning and Spatial Memory in Adult Male Rats. Iran South Med J 2018; 21(3): 197-208

Copyright © 2018 Eskandary, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[*]Address for correspondence: Department of Biology, School of Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran.
Email: azade.eskandary@gmail.com
*ORCID: 0000-0003-4692-8923

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-07]