

## مواجهه تحت مزمن با دیازینون رفتارهای شناختی و بیان پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید در هیپوکامپ رت نر بالغ را تغییر می‌دهد

مهدی سرایلو (کارشناسی ارشد)<sup>۱</sup>، سلوی افشاری (دکتری داروسازی)<sup>۲</sup>، مهدی اصغری آذر (کارشناسی ارشد)<sup>۳</sup>، الهام صفرزاده (دکتری تخصصی)<sup>۴،۵</sup>، معصومه دادخواه (دکتری تخصصی)<sup>۶</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳- معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۴- دپارتمان میکروبیولوژی، انگل شناسی، و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۵- مرکز تحقیقات ایمونولوژی سرطان و ایمونوترابی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۶- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

معصومه دادخواه: m.dadkhah@arums.ac.ir

### چکیده

هدف: آفت‌کش‌های ارگانوفسفره مانند دیازینون در ایجاد علائم روانی و اختلال حافظه نقش دارند، اما اثرات آن‌ها بر بیان ژن‌های پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید (APP) نامشخص است.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار ( $180 \pm 200$  گرم) به‌طور تصادفی به دو گروه (هر گروه ۸ موش) تقسیم شدند. گروه دیازینون ( $2 \text{ mg/kg}$ ) را به مدت ۵ روز در هفته به مدت ۱۲ هفته ( $0.5$  میلی‌لیتر در روز) و گروه کنترل با همان حجم از نرمال سالین گاوژ شدند. پس از ارزیابی حافظه تشخیص شیء جدید، رفتارهای شبه اضطرابی، میزان پروتئین و ژن‌های مرتبط با پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و APLP2 در هیپوکامپ با روش وسترن بلات و PCR مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad نسخه ۸ و آزمون t مستقل، به‌صورت میانگین  $\pm$  SEM نشان داده شد، تجزیه و تحلیل و سطح معنی‌داری کمتر از  $0.05$  در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: افزایش معنی‌داری به‌دنبال مواجهه تحت مزمن با دیازینون در رفتارهای شبه اضطرابی مشاهده شد ( $P=0.001$ ). به‌علاوه بیان پروتئین‌های APP و APLP2 و ژن‌های مرتبط با آن‌ها در هیپوکامپ که مرتبط با اختلالات روانی و عصبی و حافظه فضایی می‌باشد مشاهده شد ( $P=0.001$ ).

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان می‌دهد که قرار گرفتن تحت مزمن در معرض مقادیر پایین دیازینون، سبب تحریک تجزیه APP شده، که ممکن است اختلال در پیامدهای شناختی را در پی داشته باشد. با توجه به اینکه APP نقش مهمی در پاتوژنز بیماری آلزایمر ایفا می‌کند، تغییرات در بیان APP می‌تواند در پیشرفت زوال عقل موثر باشد.

واژه‌های کلیدی: دیازینون، هیپوکامپ، حافظه تشخیص شیء جدید، رفتارهای شبه اضطرابی، پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید



## Sub-chronic exposure to diazinon affects cognitive behaviors and amyloid precursor proteins expression in the hippocampus of male adult rats

Mehdi Sarailoo (M.Sc)<sup>1</sup>, Salva Afshari (MD)<sup>2</sup>, Medhi Asghari Azar (M.Sc)<sup>3, 5</sup>, Elham Safarzadeh (Ph.D)<sup>4,5\*\*</sup>, Masoomeh Dadkhah (Ph.D)<sup>6\*</sup>

1- Students Research Committee, School of Public Health, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2- Students Research Committee, Pharmacy School, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3- Deputy of Research & Technology, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

4- Department of Microbiology, Parasitology, and Immunology, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

5- Cancer Immunology and Immunotherapy research center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

6- Pharmaceutical Sciences Research center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

Masoomeh Dadkhah: m.dadkhah@arums.ac.ir

**Introduction:** Organophosphate pesticides such as diazinon (DZN) play a role in the development of psychological symptoms and memory deficits but their effects on the amyloid precursor proteins (APP) expression remain unclear.

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats ( $280 \pm 200$  gr) were randomly divided into control and DZN groups (n=8 per group). Fresh DZN was diluted in 0.9% saline and animals received DZN (2 mg/kg) by using a gavage tube (0.5 ml/day) for 5 days per week for 12 weeks. The control group animals received a similar volume of normal saline. We used novel object recognition memory (NORM), open field test (OFT), and elevated plus-mazes (EPM) to assess memory and anxiety-like behaviors in rats. We also evaluated alteration in the levels of amyloid precursor protein (APP) and APP-like protein-2 (APLP2) by western blotting method. The expression of related genes in the hippocampus was also evaluated by real-time quantitative PCR to evaluate the expression of the related genes in the hippocampus. Data were analyzed using GraphPad Prism version 8 and an independent t-student test, represented as the mean  $\pm$  SEM. P values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** Chronic low levels of oral exposure to DZN below the threshold during adulthood, significantly increased anxiety-like behaviors ( $P=0.001$ ). Furthermore, long-lasting exposure to DZN altered the APP and APLP2 expression ( $P=0.001$ ) and genes correlated with AD progression ( $P=0.01$ ), in brain areas associated with psychological and neurodegenerative disorders and spatial memory.

**Conclusion:** Our finding demonstrates that long-term exposure to low levels of DZN in adulthood stimulates APP degradation, which may contribute to poor cognitive outcomes. Given that APP plays a significant role in Alzheimer's disease pathogenesis, alterations in APP expression could contribute to dementia.

**Keywords:** Diazinon, Hippocampus, Novel object recognition memory, Anxiety-like behaviors; Amyloid precursor proteins

