

کلاوولانیک اسید: یک عامل بالقوه جدید در پیش گیری و درمان بیماری آلزایمر ناشی از اسکوپولامین

سینا عندلیب^{۱*}

۱- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

سینا عندلیب: sina.andalib@gmail.com

چکیده

هدف: بیماری آلزایمر (AD) شایع ترین شکل زوال عقل در سالمندان است. این اختلال به عنوان یک اختلال چند وجهی با سهم ژنتیکی بیشتر مشخص می شود. نقش بسیاری از ژن ها مانند BDNF، Sirtuin 6 و Seladin 1 در پاتوژنز AD گزارش شده است. درمان های کنونی شامل مهارکننده های استیل کولین استراز و آنتاگونیست های گیرنده N-متیل-D-آسپاراتات است که فقط به طور موقت مفید هستند. بنابراین، به نظر می رسد برای تعیین مکانیسم های دقیق داروها برای مقابله با ویژگی های چندعاملی بیماری هایی که با آن مواجه هستیم، باید مطالعات بیشتری انجام شود.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۴۲ سر موش بزرگ آزمایشگاهی بالغ به طور تصادفی به ۷ گروه تقسیم شدند و داروها را به صورت داخل صفاقی و خوراکی بر اساس پروتکل دریافت کردند: گروه اسکوپولامین، گروه کلاوولانیک اسید، گروه ممانتین، گروه اسکوپولامین+ممانتین، گروه اسکوپولامین+ممانتین، قبل و بعد از کلاوولانیک اسید. درمان و گروه نرمال سالین. روش ماز آبی موریس برای ارزیابی حافظه فضایی حیوانات انجام شد، و روش برچسب گذاری انتهایی دئوکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز dUTP و واکنش زنجیره ای پلیمرز بلادرنگ به ترتیب برای مطالعه آپوپتوز سلول عصبی و بیان ژن انجام شد.

یافته ها: تفاوت های معنی داری در حافظه فضایی موش هایی که اسید کلاوولانیک را به طور پیش گیرانه دریافت کرده بودند در مقایسه با مدل آلزایمر در روز آزمایش مشاهده شد. علاوه بر این، نتایج به دست آمده در طول تمرین نشان داد که ممانتین و اسید کلاوولانیک هر دو حافظه فضایی را با افزایش زمان حضور موش ها در موقعیت سکو و با کاهش زمان شنا در گروه آلزایمر ناشی از اسکوپولامین بهبود می بخشند. علاوه بر این، موش هایی که اسید کلاوولانیک و ممانتین دریافت کردند، در مقایسه با گروه آلزایمر القاء شده با اسکوپولامین، درصد سلول های سالم بیش تری داشتند. با این حال، نتایج برای اسید کلاوولانیک قابل توجه تر بود. علاوه بر این، بیان BDNF، Sirtuin 6 و Seladin 1 به عنوان ژن های هدف محافظ عصبی پس از تجویز کلاوولانیک اسید و ممانتین اصلاح شد. به طور مشابه، نتایج به دست آمده از اسید کلاوولانیک معنی دار تر بود.

نتیجه گیری: نتایج نشان می دهد که تجویز کلاوولانیک اسید قبل و بعد از مصرف اسکوپولامین می تواند درصد سلول های آپوپتوز هیپوکامپ را کاهش دهد و همچنین پارامترهای مرتبط با یادگیری و حافظه فضایی را بهبود بخشد. با این حال، اثر آن در حالت پیش گیری قوی تر بود. نتایج به دست آمده از ممانتین نشان داد که این ماده دارای قدرت محافظتی عصبی در برابر AD است. با این حال، اسید کلاوولانیک اثر بیش تری داشت. همچنین، با افزایش بیان ژن های محافظ عصبی، اسید کلاوولانیک می تواند به عنوان گزینه ای در تحقیقات پیش بالینی و بالینی در مورد بیماری آلزایمر در نظر گرفته شود.

واژه های کلیدی: کلاوولانیک اسید، آلزایمر



Clavulanic Acid: A Novel Potential Agent in Prevention and Treatment of Scopolamine Induced Alzheimer's Disease

Sina Andalib^{*1}

1- Department of Pharmacology and toxicology, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Sina Andalib: sina.andalib@gmail.com

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia in the elderly. It is characterized as a multifaced disorder with a greater genetic contribution. The contribution of many genes such as BDNF, Sirtuin 6, and Seladin 1 has been reported in the pathogenesis of AD. Current therapies include acetylcholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, which are only temporarily beneficial. Therefore, it seems that more studies should be conducted to determine the exact mechanisms of drugs to deal with the diseases' multifactorial features that we face.

Methods and Materials: In this study, 42 adult rats were randomly divided into 7 groups and received drugs intraperitoneally and orally according to the protocol as follows: scopolamine group, clavulanic acid group, memantine group, scopolamine+memantine group, clavulanic acid pre- and post-treatment, and normal saline group. The Morris water maze method was performed to evaluate the spatial memory of animals, and the terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling assay and real-time polymerase chain reaction were performed to study neuronal cell apoptosis and gene expression, respectively.

Results: Significant differences were observed in the spatial memory of rats that received clavulanic acid prophylactically compared to the Alzheimer's model on the day of the test. Moreover, the results obtained during the training showed that both memantine and clavulanic acid improved spatial memory by increasing the time of rats present in the platform position and by reducing the swimming time in the scopolamine-induced Alzheimer's group. Besides, rats that received clavulanic acid and memantine had a greater percentage of healthy cells in comparison with the scopolamine induced Alzheimer's group; however, the results were more significant for clavulanic acid. Furthermore, the expressions of BDNF, Seladin 1, and Sirtuin 6 as neuroprotective target genes were modified after clavulanic acid and memantine administrations; similarly, the results obtained from clavulanic acid were more significant.

Conclusion: The results show that the administration of clavulanic acid before and after the use of scopolamine can reduce the percentage of apoptotic cells in the hippocampus and also improve the parameters related to learning and spatial memory; however, its effect in the prophylactic state was stronger. The results obtained from memantine revealed that it has neuroprotective potency against AD; however, clavulanic acid had a greater effect. Also, with increased expression of the neuroprotective genes, clavulanic acid could be considered as an option in the upcoming preclinical and clinical research about Alzheimer's disease.

Keywords: Clavulanic Acid, Alzheimer's disease

