Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 4
Pages: 353-363
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.4.353
Original Article

Effect of Octapamine on Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF1R) and Cell Death Rate in the Hippocampus of Alzheimer's Wistar Rats

Nasibeh Mohaghegh [1], Maryam Ghobeh [1*], Zahra Kianmehr [2]

[1] Department of Cognitive Sciences, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran
[3] Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[*]**Corresponding author: Maryam Ghobeh**, Department of Cognitive Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Email: Ghobeh@srbiau.ac.ir

Received: 19 January 2024 **Revised:** 30 June 2024 **Accepted:** 30 June 2024

Abstract

Background and Aim: Alzheimer's disease is a neurological disorder characterized initially by mild memory impairments that ultimately lead to neuronal cell death in the brain. This study aimed to investigate the effects of Octapamine on memory, antioxidant enzyme activity, insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) expression levels, cell death rates, and the number of amyloid plaques in Wistar rats with Alzheimer's disease.

Methods: In this experimental study, 27 male Wistar rats were randomly divided into three groups (nine rats each): the control group, which underwent no surgery or special treatment; the sham group, which was induced with Alzheimer's disease via amyloid beta injection and received normal saline intraperitoneally; and the treatment group, which received Octapamine intraperitoneally following the induction of Alzheimer's disease. Behavioral, enzymatic, and histological parameters, as well as IGF1R expression levels, were measured.

Results: Behavioral tests indicated that the mean delay in entering the dark compartment of the shuttle box was significantly increased in the Octapamine treatment group compared to the sham group ($P<0.05$). Additionally, both the relative number of amyloid plaques and the percentage of dead cells in the hippocampus showed a significant decrease in the Octapamine treatment group compared to the sham group ($P<0.001$). The expression of IGF1R, along with the activities of glutathione peroxidase and catalase enzymes, increased significantly in the Octapamine treatment group compared to the sham group ($P<0.001$).

Conclusion: Octapamine significantly improved memory deficits, enhanced the activity of antioxidant enzymes (glutathione peroxidase and catalase), reduced neuronal cell death, and decreased amyloid plaque formation associated with Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, Octapamine, Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF1R), Cell Death

Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۸، شماره ۴، مهر و آبان ۱۴۰۳
صفحات: ۳۶۳-۳۵۳
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.4.353
اصیل پژوهشی

تاثیر اکتاپامین بر گیرنده انسولینی IGF1R و میزان مرگ سلولی در هیپوکامپ رت‌های آلزایمری شده نژاد ویستار

نسیبه محقق [۱]، مریم قبه [۲*]، زهرا کیان مهر [۳]

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه علوم شناختی، تهران، ایران
[۲] دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه علوم شناختی، تهران، ایران
[۳] گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۲۹ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۳/۰۴/۱۰ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۳/۰۴/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی است که در ابتدا با اختلالات خفیف حافظه مشخص می‌شود و در نهایت منجر به مرگ سلول‌ها در مغز می‌گردد. هدف از این مطالعه تعیین اثر اکتاپامین بر حافظه، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، میزان بیان گیرنده انسولینی IGF1R، میزان مرگ سلولی و نیز تعداد پلاک‌های آمیلوئیدی در رت‌های آلزایمری شده نژاد ویستار می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۷ رت نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به ۳ گروه (۹ رت) تقسیم شدند: گروه کنترل، بدون جراحی و تیمار خاص بودند، گروه شم، با تزریق آمیلوئید بتا، آلزایمری شدند و نرمال سالین به صورت درون صفاقی دریافت کردند، و گروه درمانی، پس از آلزایمری شدن، اکتاپامین به‌صورت درون صفاقی دریافت نمودند. پارامترهای رفتاری، آنزیمی، بافت شناسی و نیز میزان بیان گیرنده انسولینی IGF1R سنجش شدند.

یافته‌ها: تست رفتاری نشان داد که میانگین تاخیر در ورود به محفظه تاریک دستگاه شاتل باکس در تیمار با اکتاپامین نسبت به گروه شم افزایش معناداری داشته است ($P<۰/۰۵$). تعداد نسبی پلاک‌های آمیلوئیدی و نیز درصد سلول‌های مرده در هیپوکامپ مغز در تیمار با اکتاپامین نسبت به گروه شم کاهش معناداری نشان داد ($P<۰/۰۰۱$). بیان گیرنده انسولینی IGF1R و نیز فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز در تیمار با اکتاپامین نسبت به گروه شم افزایش معناداری داشت ($P<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: اکتاپامین به‌طور معنی‌داری توانست اختلالات ایجاد شده در حافظه، میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز، مرگ سلول‌های عصبی و نیز پلاک‌های آمیلوئیدی ایجاد شده در بیماری آلزایمر را بهبود بخشد.

کلیدواژه‌ها: آلزایمر، اکتاپامین، گیرنده انسولینی IGF1R، مرگ سلولی.

*نویسنده مسئول: **مریم قبه.** پست الکترونیک: Ghobeh@srbiau.ac.ir
آدرس: واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه علوم شناختی، تهران، ایران

مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease) یک اختلال عصبی است که در ابتدا با اختلالات خفیف حافظه مشخص می‌شود و سپس به نقص‌های شناختی سراسری پیشرفت می‌کند [۱]. علائم پاتولوژیک اساسی آلزایمر، تجمع غیرطبیعی آمیلوئید بتا (Aβ) تا خورده در فضاهای خارج سلولی و پروتئین تاو (tau) هیپرفسفریله در فضاهای داخل سلولی است [۳،۲]. فرآیندهای نورودژنراتیو در آلزایمر شامل عدم تعادل گلوتامات سیناپسی، تغییرات میتوکندری، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز می‌باشد [۴].

آمیلوئید بتا یکپارچگی سیناپسی را با برهم زدن نسبت تحریکی/ بازدارندگی در سراسر شبکه‌ها کاهش و سنتز فاکتورهای رشد را تغییر می‌دهد [۵]. شواهد تجربی نقش حیاتی فاکتورهای رشد شبه انسولین Insulin-like Growth Factor (IGF) را در نوروژنز و توسعه عصبی نشان داده‌اند [۶]. سطوح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-I)، به‌عنوان یک هورمون محافظت کننده عصبی، در طول پیری کاهش می‌یابد، و این در حالیست که آمیلوئید بتا که در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش دارد، در مغز تجمع می‌یابد [۷]. این رابطه متضاد بین IGF-I سرم و سطوح آمیلوئید بتا در مغز، توانایی IGF-I در القای پاکسازی آمیلوئید بتا مغز را نشان می‌دهد که احتمالاً از طریق افزایش انتقال پروتئین‌های حامل آمیلوئید بتا مانند آلبومین و ترانس تیرتین به مغز صورت می‌پذیرد [۷،۵].

اکتاپامین یک آمین طبیعی است که از نظر ساختاری مشابه با نورآدرنالین می‌باشد که در بی مهره‌گان فرایند انتقال پیام رسانی را از طریق فعالیت گیرنده‌ها واسطه‌گری می‌کنند. از آنجا که مهره داران از قبیل انسان‌ها فاقد این گیرنده‌ها هستند، گفته شده است که اکتاپامین از طریق اگزوژنز نقشی در بدن انسان بازی نمی‌کند [۸]. با این حال وجود مقادیر اندک از اکتاپامین در پلاسما منجر شد تا اکتاپامین به عنوان یکی از آمین‌های ردیابی اولیه شناخته شود [۹]. همچنین مطالعات حاکی از آنست که اکتاپامین به عنوان یکی از آمین‌های ردیابی نقش مهمی در تعدیل عصبی و انتقال عصبی دارد [۱۰]. اکتاپامین دارای اثرات آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد سرطانی است و به نظر می‌رسد اثرات احتمالی آن تا حدودی به دلیل آزادسازی گلوتامات توسط نورون‌های مونوآمین باشد [۱۱]. بنابراین ممکن است اکتاپامین فرآیندهای نوروفیزیولوژیک طبیعی و غیرطبیعی را تعدیل کند و خاصیتی محرک-مانند داشته باشد [۱۲]. در مورد نقش اکتاپامین می‌توان گفت که این مکمل می‌تواند منجر به کاهش فاکتورهای (NLRP) NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein شود که به‌عنوان عوامل التهابی سبب فعال شدن کاسپاز-۱ می‌شوند. همچنین نشان داده شده افزایش اکتاپامین ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند سبب جلوگیری و یا کاهش اثرات نامطلوب شرایط پاتولوژیکی شود [۱۳].

فرزانگی و همکاران با مطالعه در رت‌های نر ویستار نشان دادند که مصرف اکتاپامین به تنهایی سبب کاهش ناچیز بیان ژن پارکین می‌شود که این امر نشان‌دهنده افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها از جمله SOD است که باعث کاهش استرس اکسیداتیو در بدن می شود [۱۴]. Nameni و همکاران نیز در بررسی تاثیر همزمان تمرینات اینتروال و عصاره اکتاپامین بر NLRP-۱ و NLRP-۳ در بافت مغز موش‌های صحرایی آلزایمری بیان کردند که هم افزایی فعالیت بدنی و اکتاپامین میتواند در پیشگیری یا بهبود علایم آلزایمر در موش‌های صحرایی موثر باشد [۱۵]. دژان و همکاران بیان کردند که تمرین، دریافت اکتاپامین، و تعامل تمرین و اکتاپامین بر میزان HDL/LDL و بیان ژن ACYL اثر معنی‌داری داشت [۱۶]. Stohs و همکاران با مقایسه تفاوت‌های ساختاری و استریوشیمیایی p-synephrine و p-octopamine مربوط با افدرین و m-synephrine بیان نمودند که اثرات افدرین و m-سینفرین را نمی‌توان مستقیما به psynephrine و p-octopamine تعمیم داد زیرا خواص فارماکوکینتیک و فیزیولوژیکی/ دارویی متفاوتی از خود نشان می‌دهند [۱۷]. کیان مهر و همکاران با بررسی تأثیر ورزش هوازی (EXE) و اکتاپامین بر سطح بیان کاسپاز ۳ و پروکاسپاز ۳ در بافت قلب موش‌هایی که با روغن سرخ کردنی (DFO) تغذیه شدند، به بیان اثرات موثر اکتاپامین اشاره نمودند [۱۸]. محمودی و همکاران تأثیر تمرین هوازی و اکتاپامین بر غلظت ۸۶CD و ۲۰۶CD در بافت چربی سفید موش‌های صحرایی مسموم شده با روغن DFO را بررسی کردند و نشان دادند که تمرین هوازی و اکتاپامین می‌توانند اثر منفی روغن DFO بر نفوذپذیری ماکروفاژها در بافت چربی را کاهش دهند [۱۹].

با توجه به عدم وجود اطلاعات در خصوص اثر اکتاپامین بر گیرنده انسولینی IGF1R، و نیز بر میزان مرگ سلولی در هیپوکامپ در آلزایمر، و نیز با توجه به اهمیت استفاده از یک ماده طبیعی در بهبود علائم بیماری آلزایمر، در این مطالعه اثرات اکتاپامین طبیعی بر حافظه و یادگیری، میزان فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون پر اکسیداز و کاتالاز، میزان بیان گیرنده انسولینی IGF1R، میزان مرگ سلولی و نیز تعداد پلاک‌های آمیلوئیدی در رت‌های آلزایمری شده نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

نوع مطالعه و گروهبندی حیوانات

این مطالعه از نوع تجربی می‌باشد. پژوهش در حیوان‌خانه واحد علوم و تحقیقات انجام شد. در این مطالعه، ۲۷ رت نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰±۲۵۰ گرم با سن تقریبی ۶ تا ۸ هفته از انستیتو پاستور تهیه گردید و به‌طور تصادفی به ۳ گروه (۹ رت) تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل، بدون جراحی و تیمار خاص بودند و فقط آب و غذای معمولی دریافت کردند، ۲. گروه شم، تحت تزریق آمیلوئید بتا و ایجاد مدل آلزایمری قرار گرفتند و سپس نرمال سالین به صورت درون صفاقی دریافت کردند، ۳. گروه درمانی، پس از القای مدل آلزایمری، اکتاپامین به صورت درون صفاقی دریافت نمودند.

حیوانات در قفس‌های پلی‌اتیلن مخصوص، در محیطی با دمای ۲۳۳± درجهٔ سانتیگراد، میزان رطوبت ۱۰ ±۵۰ درصد و تحت چرخهٔ روشنایی- تاریکی (۱۲ – ۱۲ ساعت) نگه داری شدند. در این پژوهش آب و غذا به‌طور آزادانه در اختیار رت‌ها گذاشته شد. پس از انتقال رت‌ها به حیوان خانه به منظور سازگاری با محیط زندگی جدید، یک هفته زمان اختصاص داده شد.

ایجاد مدل آلزایمری

به منظور ایجاد مدل آلزایمری از آمیلویید بتا ۴۲-۱ (Aβ42) خریداری شده از شرکت سیگما-آلدریچ آمریکا (Sigma-Aldrich, USA) استفاده شد که با غلظت ۱ mg/ml در آب مقطر دوبار استریل حل شده و به‌مدت یک هفته در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شده بود [۲۰].

برای بیهوشی از تزریق درون صفاقی کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) استفاده شد و حیوانات درون دستگاه استریوتاکس قرار گرفتند. پس از تراشیدن موهای روی سر و ایجاد یک برش ساجیتال، درز برگما و لامبدا کاملا مشخص شد. با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون مشخصات ناحیه CA1 هیپوکامپ با مختصات قدامی- خلفی ۳/۸ و طرفی ۲/۴ و پشتی ۲/۷ میلی‌متر علامتگذاری شد و سپس جمجمه به آرامی با مته سوراخ شد. برای تزریق آمیلوئید بتا به‌وسیله سرنگ همیلتون از طریق سوراخ‌های ایجاد شده درون مغز و با عمق محاسبه شده، به میزان ۲ میکرولیتر از آمیلوئید بتای یک هفته‌ای به صورت دوطرفه و به آرامی تزریق شد. به‌منظور خارج نشدن و جذب کامل دارو، تزریق به‌مدت ۶۰ ثانیه طول کشید و پس از کامل شدن تزریق، سوزن به‌مدت ۲ دقیقه در محل باقی ماند [۲۱].

تست رفتاری توسط شاتل باکس

روش اجتنابی مهاری برای بررسی حافظه در رت‌های آزمایشگاهی در دو روز پشت سر هم انجام شد. روز اول آموزش و روز دوم آزمون جهت تست کردن میزان حافظه حیوان‌های آموزش دیده بود. در این آزمایش حیوانات به‌مدت ۵ ثانیه در بخش روشن دستگاه قرار گرفتند. بعد از گذشت ۵ ثانیه درب گیوتین باز و به حیوان اجازه داده شد وارد قسمت تاریک شوند و ۱۰ ثانیه به حیوان فرصت داده شد و بعد از آشنایی با محیط روشن و تاریک به قفس بازگردانده شدند. بعد از ۳۰ دقیقه رت در جعبه شاتل قرار گرفت و پس از ورود به منطقه تاریک در این ناحیه (HZ, 1Ma۵۰) دچار ۵ ثانیه شوک شد و سپس به قفس بازگردانده شد. پس از گذشت دو دقیقه، رت در جعبه شاتل قرار گرفت. در این مرحله رت در قسمت روشن قرار گرفت و درب گیوتین باز شد و میزان تاخیر ورود به بخش تاریک ثبت گردید. حداکثر آزمون برای هر رت ۳ بار در نظر گرفته شد. مرحله آزمون ۲۴ ساعت بعد از مرحله آموزش بود. در جلسه آزمون تحریک الکتریکی انجام نشد. در روش اجتنابی مهاری، تاخیر رت در ورود به بخش تاریک نسبت به آنچه در روز آموزش مشاهده شد نشان‌دهنده حافظه بهتری می‌باشد [۲۲].

بافت شناسی

پس از اتمام دوره تحقیق، رت‌ها بیهوش و مغزها جدا شدند. به منظور بررسی میزان مرگ سلولی در ناحیه Cortex Area 1 (CA1) از رنگ آمیزی کریستال ویوله استفاده گردید. برای تشخیص پلاک‌های آمیلوئید از روش رنگ آمیزی تیوفلاوین S استفاده شد. پلاک‌ها توسط میکروسکوپ فلورسانس مشاهده گردید و شمارش پلاک ها با استفاده از نرم افزار Image J انجام شد.

سنجش آنزیمی

پس از تهیه سرم خون، فعالیت آنزیمهای گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز با استفاده از کیت‌های آلمانی (ZELLBIO) مطابق با پروتکل موجود در کیت سنجش شد.

سنجش بیان گیرنده انسولینی IGF1R با وسترن بلات

برای استخراج پروتئین، ابتدا سلول کاملا لیز و داخل میکروتیوب ریخته شد و ۳۰۰ ماکرولیتر بافر RIPA+Protease inhibitor به آن اضافه گردید و یک ساعت در یخچال (۴ درجه سانتی گراد) قرار داده شد. سپس نمونه‌ها سانتریفیوژ شده (دمای ۴ درجه، دور rpm ۷۰۰۰، مدت زمان ۱۰ دقیقه) و ۵ ماکرولیتر از مایع رویی به میکروتیوب جدید منتقل شده و به آن ۵ ماکرولیتر NaOH دو نرمال اضافه گردید و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد قرار داده شد. برای انجام وسترن بلات ابتدا الکتروفورز ژل SDS (BIO-RAD) با ولتاژ ۹۰ انجام شد. سپس پروتئین‌های تفکیک شده به کاغذ PVDF با منافذ ۰/۴۵ میکرومتر به‌صورت پیوسته و مرطوب منتقل شد. ترتیب قرارگیری به شکلی است که غشا به سمت قطب مثبت و ژل به سمت قطب منفی باشد. کاغذهای صافی به تعداد مساوی به همراه یک اسفنج در دو طرف غشا و ژل قرار داده شد و در نهایت ساندویچ بلات قاب پلاستیکی مربوطه محکم گردید و در تانک بلات قرار گرفت. شست و شو با TBST و شناسایی با روش Electro chemiluminescence (ECL) و ظهور باندها بر روی فیلم Ray-X انجام شد.

محاسبات آماری

از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ استفاده گردید و برای بررسی وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها از آزمون واریانس ANOVA و TUKEY استفاده شد. داده‌ها به‌صورت MEAN±SEM با سطح معنی‌دار P<۰/۰۵ برای گروه‌ها در تمام مراحل در نظرگرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

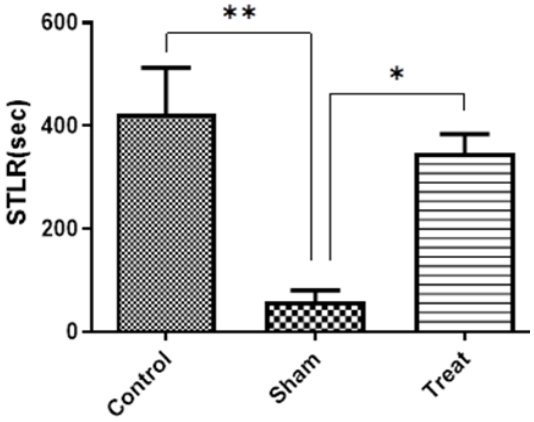
تمامی پروتکل‌های آزمایشی بر اساس دستورالعمل‌ها و مقررات NIH مربوط به حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات (با کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1401.019) تایید گردید.

نتایج

تست رفتاری توسط شاتل باکس

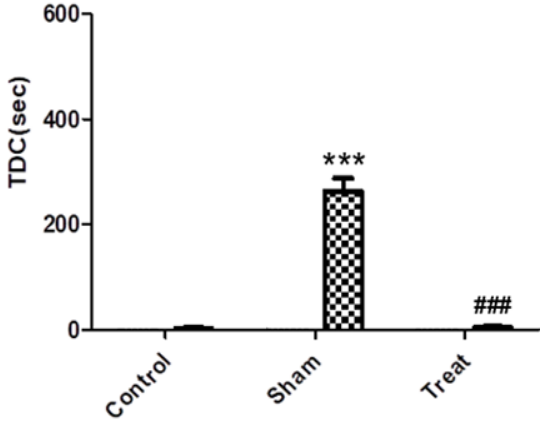
نتایج تست رفتاری شاتل باکس با دو آزمون میانگین تاخیر در

ورود به محفظه تاریک دستگاه (STLr) Step-Through Latency in retention و نیز میانگین مدت زمان سپری شده در محفظه تاریک دستگاه (TDC) Step-Through Latency in retention نشان داده شده است. در بررسی STLr، میانگین تاخیر در ورود به محفظه تاریک دستگاه در گروه شم نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری (P<۰/۰۱) داشته است. این درحالیست که گروه درمانی نسبت به گروه شم افزایش معناداری (P<۰/۰۵) در STLr داشته است (شکل ۱).



شکل ۱. میانگین تاخیر در ورود به محفظه تاریک دستگاه (STLr) در گروه‌های کنترل، شم و درمانی (هر گروه ۹ رت).
داده‌ها به صورت MEAN ± SEM گزارش شده است.
** P<۰/۰۱ در مقایسه گروه شم با گروه کنترل و * P<۰/۰۵ در مقایسه گروه درمانی با گروه شم سطح معنی‌داری را نشان می‌دهند.

در اندازه‌گیری STLr، افزایش تاخیر رت‌ها در ورود به محفظه تاریک نسبت به آنچه در روز آموزش مشاهده شد نشان دهنده حافظه بهتری می‌باشد [۲۲]. در بررسی TDC، میانگین مدت زمان سپری شده در محفظه تاریک دستگاه در گروه شم نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری (P<۰/۰۰۱) داشته است. این درحالیست که گروه درمانی نسبت به گروه شم کاهش (P<۰/۰۰۱) معناداری در TDC داشته است (شکل ۲).

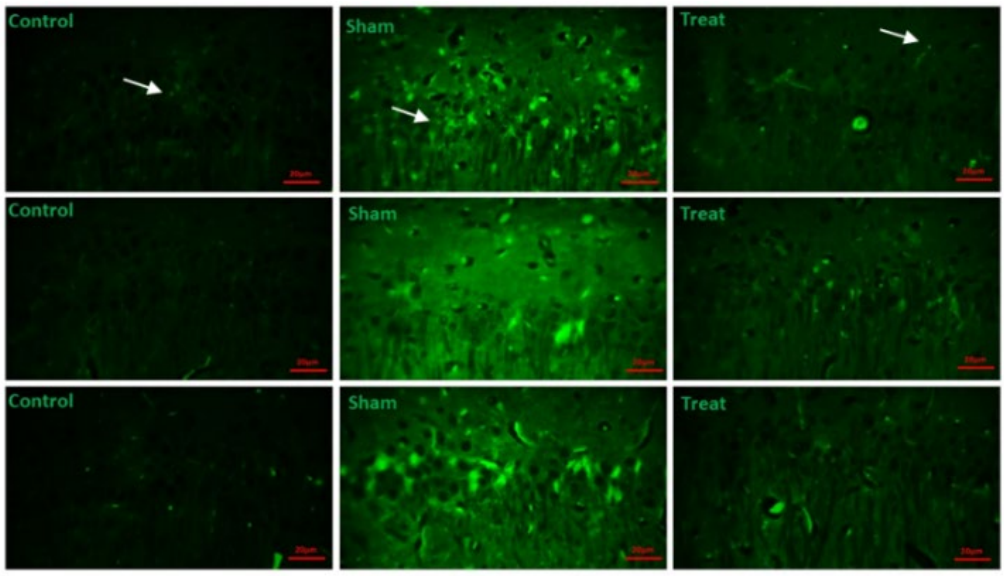


شکل ۲. میانگین مدت زمان سپری شده در محفظه تاریک دستگاه (TDC) در گروه های کنترل، شم و درمانی (هر گروه ۹ رت).
داده‌ها به صورت MEAN ± SEM گزارش شده است.
*** P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه شم با گروه کنترل و ### P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه درمانی با گروه شم سطح معنی‌داری را نشان می‌دهند.

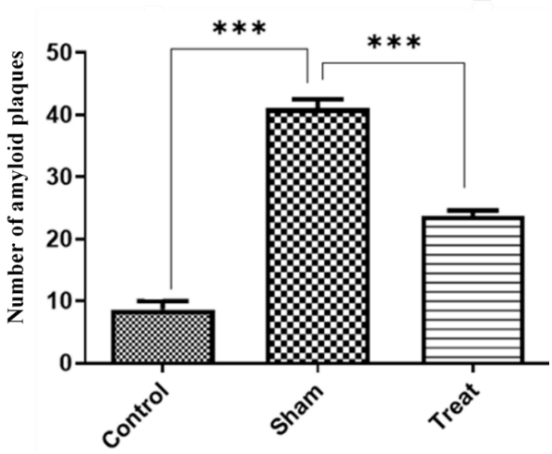
مطالعات بافت شناسی

مطالعات بافت شناسی نشان داد که پلاک‌های آمیلوئیدی بیشماری در گروه شم نسبت به گروه‌های کنترل و درمانی شکل گرفته‌اند (شکل-۳).

در گروه شم نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری (P<۰/۰۰۱) در تعداد نسبی پلاک‌های آمیلوئیدی موجود در ناحیه هیپوکامپ مغز مشاهده گردید. این در حالیست که در گروه درمانی نسبت به گروه شم کاهش معناداری (P<۰/۰۰۱) در تعداد نسبی پلاک‌های آمیلوئیدی مشاهده گردید (شکل ۴).



شکل ۳. فتومیکروگراف از بخش Cortex Area 1 (CA1) ناحیه هیپوکامپ بافت مغز بارنگ آمیزی تیوفلاوین s. بزرگنمایی x400. از هر گروه ۳ تکرار انجام شده است. فلش‌های سفید پلاک‌های آمیلوئیدی را نشان می‌دهند.



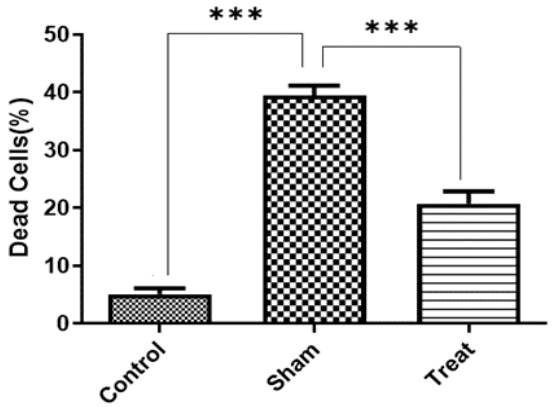
شکل ۴. تعداد نسبی پلاک‌های آمیلوئیدی در بخش CA1 ناحیه هیپوکامپ مغز در گروه‌های کنترل، شم و درمانی (هر گروه ۹ رت). داده‌ها به صورت MEAN ± SEM گزارش شده است. *** P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه شم با گروه کنترل و *** P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه درمانی با گروه شم سطح معنی‌داری را نشان می‌دهند.

همچنین رنگ آمیزی کریستال ویوله نشان داد که میزان مرگ سلولی در ناحیه CA1 در گروه شم نسبت به گروه‌های کنترل و درمانی افزایش داشته است (شکل ۵).

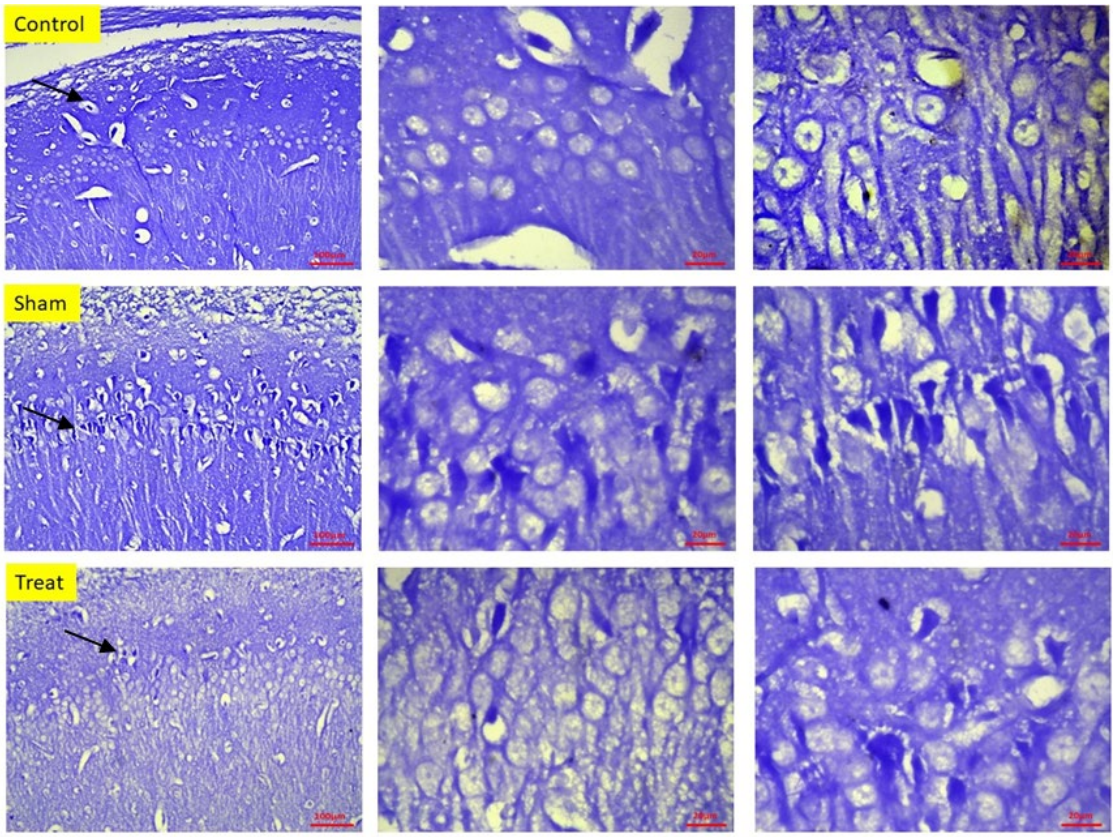
در گروه شم نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری (P<۰/۰۰۱) در درصد سلول‌های مرده ناحیه هیپوکامپ مشاهده گردید. این در حالیست که در گروه درمانی نسبت به گروه شم کاهش معناداری (P<۰/۰۰۱) در درصد سلول‌های مرده مشاهده شد (شکل ۶).

ارزیابی بیان گیرنده انسولینی IGF1R

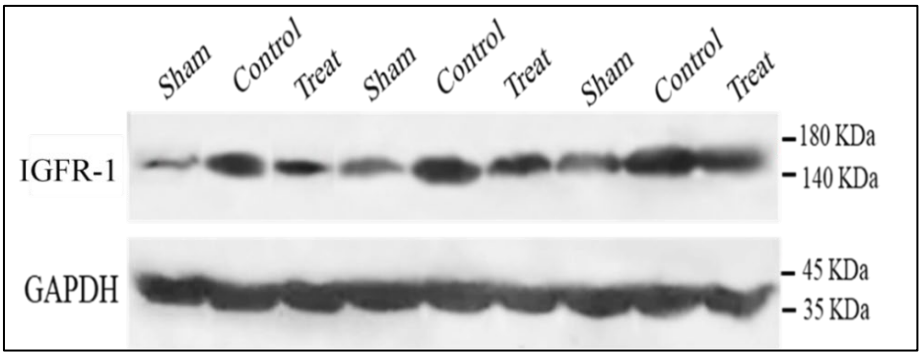
به منظور بررسی بیان گیرنده انسولینی IGF1R از روش SDS-PAGE و به دنبال آن وسترن بلات استفاده گردید (شکل ۷).



شکل ۶. درصد سلول‌های مرده در بخش CA1 ناحیه هیپوکامپ مغز در گروه‌های کنترل، شم و درمانی (هر گروه ۹ رت). داده‌ها به صورت MEAN±SEM گزارش شده است. *** P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه شم با گروه کنترل و *** P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه درمانی با گروه شم سطح معنی‌داری را نشان می‌دهند

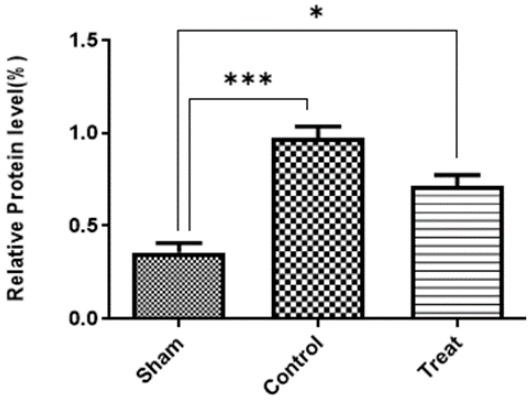


شکل ۵. فتومیکروگراف از بخش CA1 ناحیه هیپوکامپ بافت مغز بارنگ آمیزی کریستال ویوله. بزرگنمایی x400. از هر گروه ۳ تکرار انجام شده است. فلش‌های مشکی سلول‌های مرده را نشان می‌دهند.



شکل ۷. وسترن بلات به منظور بررسی بیان گیرنده انسولینی IGF1R در بافت هیپوکامپ در گروه های کنترل، شم و درمانی. از هر گروه ۳ تکرار انجام شده است. GAPDH به‌عنوان کنترل استفاده گردید.

داده‌های کمی‌سازی شده وسترن بلات در شکل-۸ آمده است. در گروه شم نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری (P<۰/۰۰۱) در بیان گیرنده انسولینی IGF1R مشاهده گردید. این در حالیست که در گروه درمانی نسبت به گروه شم افزایش معناداری (P<۰/۰۵) در بیان گیرنده انسولینی IGF1R ثبت شد (شکل ۸).

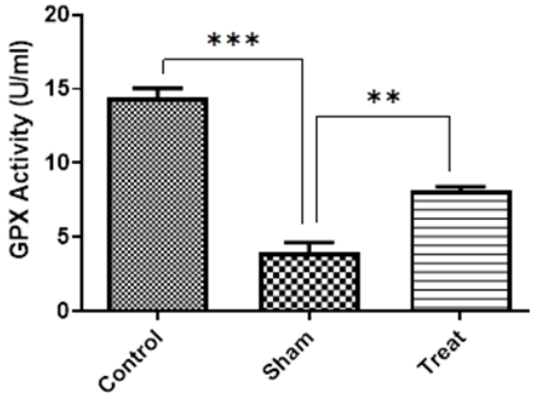


شکل ۸. داده‌های کمی سازی شده وسترن بلات به منظور بررسی بیان گیرنده انسولینی IGF1R در بافت هیپوکامپ در گروه‌های کنترل، شم و درمانی (هر گروه ۹ رت).
داده‌ها به صورت MEAN ± SEM گزارش شده است.
*** P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه شم با گروه کنترل و * P<۰/۰۵ در مقایسه گروه درمانی با گروه شم سطح معنی‌داری را نشان می‌دهند.

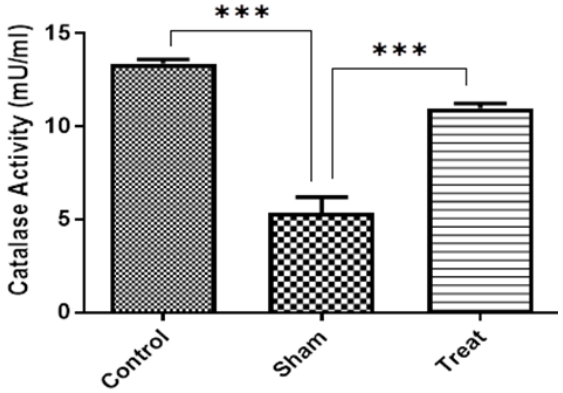
سنجش آنزیمی

در گروه شم نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری (P<۰/۰۰۱) در میزان فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در ناحیه هیپوکامپ مغز مشاهده گردید. این در حالیست که در گروه درمانی نسبت به گروه شم افزایش معناداری (P<۰/۰۱) در میزان فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ثبت شد (شکل ۹).

در گروه شم نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری (P<۰/۰۰۱) در میزان فعالیت آنزیم کاتالاز مشاهده گردید. این در حالیست که در گروه درمانی نسبت به گروه شم افزایش معناداری (P<۰/۰۰۱) در میزان فعالیت آنزیم کاتالاز مشاهده گردید (شکل ۱۰).



شکل ۹. میزان فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در بافت هیپوکامپ در گروه های کنترل، شم و درمانی (هر گروه ۹ رت).
داده‌ها به صورت MEAN ± SEM گزارش شده است.
*** P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه شم با گروه کنترل و ** P<۰/۰۱ در مقایسه گروه درمانی با گروه شم سطح معنی‌داری را نشان می‌دهند.



شکل ۱۰. میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت هیپوکامپ در گروه های کنترل، شم و درمانی (هر گروه ۹ رت).
داده‌ها به صورت MEAN ± SEM گزارش شده است.
*** P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه شم با گروه کنترل و *** P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه درمانی با گروه شم سطح معنی‌داری را نشان می‌دهند.

بحث

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که استفاده از اکتاپامین می‌تواند اختلالات ایجاد شده در حافظه، میزان فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز، میزان بیان گیرنده انسولینی IGF1R، تعداد پلاک‌های آمیلوئیدی و نیز درصد مرگ سلولی ایجاد شده در مدل آلزایمری را به‌طور چشمگیری بهبود بخشد.

بیماری آلزایمر بر سلول‌های حیاتی مغز و در نتیجه حافظه، تفکر و رفتار تأثیر می‌گذارد [۱]. در مطالعه حاضر، نتایج تست رفتاری نشان داد که دریافت اکتاپامین توانسته در بهبود یادگیری و حافظه مختل شده در آلزایمر نقش چشمگیری اعمال نماید. در این راستا در مطالعه دیگری نشان داده شده که اکتاپامین موجب بهبود حافظه در زنبورهای عسل شده است [۲۳]. همچنین اکتاپامین یادگیری را در زنبورهای تازه رشد کرده بهبود می بخشد [۲۴]. بهبودی حافظه در اثر مصرف اکتاپامین در مگس میوه نیز گزارش شده است [۲۵].

تحقیقات گسترده حضور پلاک‌های خارج سلولی آمیلوئیدهای بتا را یکی از علل اصلی بیماری آلزایمر معرفی کرده اند و کم شدن این رسوب‌ها نشان دهنده بهبود علائم بیماری است و هیپوکامپ جزء اولین نواحی در مغز است که تحت تاثیر تغییرات پاتولوژیک قرار می‌گیرد [۲۲]. طبق یافته‌های حاضر نیز تزریق آمیلوئید بتا در ناحیه هیپوکامپ سبب ایجاد پلاک‌های آمیلوئیدی شد به‌طوری که گروه شم بیشترین تعداد پلاک را دارا بود و گروه درمانی تیمار شده با اکتاپامین کاهش در تعداد پلاک‌های آمیلوئید و نیز مرگ سولی در ناحیه هیپوکامپ را نشان داد. قشقایی و همکاران نیز پس از تزریق آمیلوئید بتا داخل هیپوکامپ نشان دادند که تعداد زیادی پلاک در بافت مغز رت‌های آلزایمری در مقایسه با گروه کنترل تشکیل شده بود. آن‌ها نشان دادند مصرف نرول در هر دو حالت درمانی و محافظتی باعث کاهش قابل توجهی در تعداد پلاکها در مقایسه با رت‌های آلزایمری شد [۲۶]. آنها عنوان نمودند که حضور گروه‌های هیدروکسیل موجود در ساختار نرول قابلیت تخریب پلاک‌های آمیلوئیدی را به دنبال داشته است. در تایید این مطلب، مطالعه دیگری نیز نشان داد که تجویز ترکیبات فنولی با در برداشتن گروه‌های هیدروکسیل در ساختارشان در کاهش تجمعات آمیلوئید بتا موثر بوده و از ایجاد آسیب‌های آلزایمر جلوگیری می‌کند [۲۷]. بنابراین حضور گروه هیدروکسیل در ساختار اکتاپامین نیز می‌تواند از دلایل توانایی این ترکیب در تخریب پلاک‌های آمیلوئیدی و نیز کاهش مرگ سلولی محسوب گردد. در این خصوص مطالعه دیگری نشان داده که اکتاپامین به طور متابولیکی آستروسیت‌ها را برای ایجاد محافظت عصبی در برابر تجمعات α-سینوکلئین برنامه ریزی مجدد می‌کند [۲۸]. اکتاپامین یک مولکول چند منظوره در بی مهرگان است که از نظر ساختاری و فیزیولوژیکی با نورآدرنالین در مهره داران مرتبط است و مشخص شده که می‌تواند به‌عنوان یک هورمون عصبی و یک تعدیل کننده سیستم عصبی عمل کند [۲۹]. بنابراین با توجه به نتایج می‌توان گفت که اکتاپامین از عوامل موثر در بقای سلولی است که با تزریق درون صفاقی آن به رت‌ها، مرگ سلول‌های ناحیه هیپوکامپ کاهش یافته و همچنین سبب پاکسازی آمیلوئید بتا از بافت مغز در مدل بیماری آلزایمر می‌شوند.

تحقیقات به خوبی نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو به‌عنوان یک عامل کمک کننده در پیری و در پیشرفت بیماری‌های تخریب کننده سیستم عصبی متعدد از جمله بیماری آلزایمر می‌باشد [۳۰]. در مطالعه حاضر فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز در بافت هیپوکامپ در رت‌های آلزایمری شده نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری نشان داد و تیمار با اکتاپامین در مدل رت آلزایمری منجر به افزایش معنی‌دار فعالیت این آنزیم‌ها گردید. نهاوندی و همکاران عنوان نمودند که در بیماری آلزایمر پراکسیداسیون لیپید که باعث تولید و آزادسازی ROS می‌شود افزایش می‌یابد که موجب آسیب بافتی و مرگ سلولی می‌شود. آنها نشان دادند ژرانیول به‌دلیل گروه هیدروکسیلی که در ساختمان شیمیایی خود دارد باعث کاهش پراکسیداسیون لیپید و تخریب رادیکال‌های آزاد می‌شود، و بدین گونه اثرات آنتی اکسیدانی خود را اعمال می‌نماید [۳۰]. در مطالعه حاضر نیز به نظر میرسد که اکتاپامین با دارا بودن گروه هیدروکسیلی در ساختار خود توانسته است اثرات آنتی اکسیدانی در بهبود فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز اعمال نماید. در تایید مطالعه حاضر، مطالعات دیگر نیز نشان دادند که مصرف اکتاپامین می‌تواند باعث بهبودی استرس اکسیداتیو در عضله شود [۳۱] و اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی اکتاپامین و تاثیر آن بر کاهش میزان آسیب‌ها و مرگ سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو در بافت‌های مختلف نیز گزارش شده است [۳۲]. در همین راستا Asmar و همکاران نشان دادند که دریافت اکتاپامین در موش منجر به افزایش معنادار فعالیت پارامترهای آنتی‌اکسیدانی می‌گردد [۳۳]. محققان ارتباط بتا آمیلوئید و آنزیم آنتی‌اکسیدانی کاتالاز را بررسی نموه و بیان کردند زمانی که کاتالاز در معرض بتا آمیلوئید قرار می‌گیرد دچار آسیب ساختاری شده و نمی‌تواند عملکرد مناسب تجزیه پراکسید هیدروژن به اکسیژن و آب را انجام دهد [۳۴، ۳۵]. به نظر می‌رسد در تحقیق حاضر، اکتاپامین علاوه بر آنکه با ویژگی‌های ساختاری خود (حضور هیدروکسیل در ساختار) توانسته است اثرات آنتی‌اکسیدانی در بهبود فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز اعمال نماید، همزمان نیز اکتاپامین با کاهش تجمعات بتا آمیلوئید موجب حفظ ساختار و بهبود عملکرد کاتالاز شده است.

در مطالعه حاضر، بیان گیرنده انسولینی IGF1R در گروه شم نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری نشان داد در حالی‌که تیمار با اکتاپامین در رت‌های آلزایمری منجر به افزایش معنی‌دار بیان IGF1R نسبت به گروه شم گردید. مطالعات گسترده حاکی از آن است که موش‌های دارای کمبود IGF1R، کاهش نوروژنز در

هیپوکامپ و اختلال در یادگیری فضایی را نشان می‌دهند [۳۶] و حضور IGF1R بقای سلولی را تقویت می‌کند، از آپوپتوز جلوگیری می‌کند، نوروژنز را در هیپوکامپ تحریک می‌کند [۳۷] و از تشکیل تجمعات پروتئین تاو بتا آمیلوئید در کشت‌های سلولی و در مدل‌های تراریخته موش آلزایمری شده جلوگیری می‌کند [۳۸]. در مطالعات انسانی نیز سطوح پایینIGF1R موجب ایجاد میزان بیشتری از بتا آمیلوئید در مغز افراد دارای جهش پروتئین پیش ساز آمیلوئید و نیز تسریع کاهش شناختی و یادگیری میگردد [۳۹-۴۲]. با توجه به اهمیت نقش IGF1R در کاهش اختلالات ناشی از آلزایمر، Narimatsu و همکاران نشان دادند که دونپزیل با داشتن حلقه‌های آروماتیک و نیز گروه مونوآمینی در ساختار خود قادر است میزان IGF1R را در هیپوکامپ موش‌ها افزایش دهد [۴۳]. دو داروی فلوکستین و وِنلافاکسین نیز با ساختاری مشابه با دونپزیل و اکتاپامین قادر به افزایش میزان IGF1R در انسان می‌باشند [۴۴، ۴۵]. بنابراین به نظر می‌رسد که اکتاپامین نیز به واسطه داشتن حلقه‌های آروماتیک و گروه مونوآمین در ساختار خود پتاسیل بالایی در افزایش میزان IGF1R دارند.

به‌طور کلی مطالعات گسترده‌ای بر روی گروه‌های عاملی موجود در ساختار ترکیبات ضد آلزایمری و نقش آنها در بهبود اختلالات مرتبط با آلزایمر صورت گرفته است [۴۶]. اکتاپامین به‌عنوان ترکیبی طبیعی از خانواده فنیل اتانول آمین‌ها، دارای ۴ گروه عاملی ضد آلزایمری حائز اهمیت در ساختار خود می‌باشد: حلقه آروماتیک، گروه فنولی، عامل هیدروکسیل، و گروه آمین. طبق مطالعات صورت گرفته، حضور حلقه‌های آروماتیک در یک ترکیب می‌تواند بر ضد تجمعات آمیلوئید بتا عمل نماید [۴۷] و موجب کاهش استرس اکسیداتیو در بیماری آلزایمر گردد [۴۸]. از سوی دیگر، وجود گروه‌های هیدروکسیل بر روی حلقه‌های آروماتیک برای مهار تجمع آمیلوئید بتا ضروری است [۴۶] و اثرات آنتی اکسیدانی دارد [۴۹]. همچنین گروه‌های فنولی موجود در یک ترکیب می‌توانند موجب مهار تجمعات آمیلوئید بتا گشته [۲۷، ۴۷] و با اعمال فعالیت آنتی‌اکسیدانی، تولید گونه‌های فعال اکسیژن در بیماری آلزایمر را کاهش دهد [۴۶]. در نهایت، ترکیبات حاوی آمین قادر به محافظت در برابر مرگ سلول‌های عصبی ناشی از آمیلوئید بتا بوده [۵۰] و علاوه بر اعمال خواص آنتی اکسیدانی، مانع از تجمعات آمیلوئید بتا نیز می‌گردند [۴۶]. بنابراین، حضور ۴ گروه عاملی مذکور در اکتاپامین می‌توانند نقشی اساسی در بهبود اختلالات ناشی از آلزایمر ایفا نمایند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، فعالیت‌های آنتی اکسیدانی و ضد پلاک‌های آمیلوئیدی اکتاپامین مشخص گردید. همچنین پتانسیل درمانی اکتاپامین در مقابله با اختلال حافظه و مرگ سلول‌های عصبی مرتبط با بیماری آلزایمر نشان داده شد. بر اساس این یافته‌ها شاید بتوان اکتاپامین را به عنوان یک ترکیب طبیعی، عاملی درمانی و دارای پتانسیل در جهت بهبود علائم بیماری آلزایمر پیشنهاد داد. با این حال، مطالعات بالینی بیشتری در مورد اکتاپامین برای کشف مکانیسم دقیق اثر مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی: این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد – دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات است.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Amakiri N, Kubosumi A, Tran J, Reddy PH. Amyloid beta and microRNAs in Alzheimer's disease. Front Neurosci. 2019; 13:430. doi:10.3389/fnins.2019.00430 PMID: 31130840 PMCID: PMC6510214
2. Yan Y, Xu TH, Melcher K, Xu HE. Defining the minimum substrate and charge recognition model of gamma-secretase. Acta Pharmacol Sin. 2017; 38(10):1412-24. doi:10.1038/aps.2017.35 PMID: 28414207 PMCID: PMC5630670
3. Du X, Wang, X, Geng M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. Transl Neurodegener. 2018; 7(1):1-7. doi:10.1186/s40035-018-0107-y PMID: 29423193 PMCID: PMC5789526
4. Nikseresht Z, Ahangar N, Badrikoohi M, Babaei P. Synergistic enhancing-memory effect of D-serine and RU360, a mitochondrial calcium uniporter blocker in rat model of Alzheimer's disease. Behav Brain Res. 2021; 409:113307. doi:10.1016/j.bbr.2021.113307 PMID: 33872664
5. Aghajanov M, Matinyan S, Chavushyan V, Danielyan M, Karapetyan G, Mirumyan M, et al. The Involvement of Insulin-Like Growth Factor 1 and Nerve Growth Factor in Alzheimer's Disease-Like Pathology and Survival Role of the Mix of Embryonic Proteoglycans: Electrophysiological Fingerprint, Structural Changes and Regulatory Effects on Neurotrophins. Int J Mol Sci. 2021; 22(13): 7084. doi:10.3390/ijms22137084 PMID: 34209299 PMCID: PMC8267974
6. O'Kusky J, Ye P. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling. Front Neuroendocrinol. 2012; 33(3): 230-51. doi:10.1016/j.yfrne.2012.06.002 PMID: 22710100 PMCID: PMC3677055
7. Carro E, Trejo JL, Gomez-Isla T, LeRoith D, Torres-Aleman I. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-β levels. Nat Med. 2002; 8(12): 1390-7. doi:10.1038/nm1202-793 PMID: 12415260
8. Farooqui T. Review of octopamine in insect nervous systems. Open Access Insect Physiol. 2012; 4 1-17.

doi:10.2147/OAIP.S20911
9. Burchett SA, Hicks TP. The mysterious trace amines: protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain. Prog Neurobiol. 2006; 79(5-6): 223-46. doi:10.1016/j.pneurobio.2006.07.003 PMID: 16962229
10. Dhakal S, Macreadie I. Potential contributions of trace amines in Alzheimer's disease and therapeutic prospects. Neural Regen Res. 2021; 16(7):1394. doi:10.4103/1673-5374.300985 PMID: 33318424 PMCID: PMC8284261
11. Sherer LM, Catudio Garrett E, Morgan HR, Brewer ED, Sirrs LA, Shearin HK, et al. Octopamine neuron dependent aggression requires dVGLUT from dual-transmitting neurons. PLoS Genet. 2020; 16(2):e1008609. doi:10.1371/journal.pgen.1008609 PMID: 32097408 PMCID: PMC7059954
12. D'Andrea G, Nordera G, Pizzolato G, Bolner A, Colavito D, Flaibani R, et al. Trace amine metabolism in Parkinson's disease: low circulating levels of octopamine in early disease stages. Neurosci Lett. 2010; 469(3): 348-51. doi: 10.1016/j.neulet.2009.12.025 PMID: 20026245
13. Chang SS, Cheng JT. Inhibitory effect of octopamine on the release of endogenous acetylcholine from isolated myenteric synaptosomes of guinea-pig. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1993; 20(11): 713-21. doi:10.1111/j.1440-1681.1993.tb01656.x PMID: 7508351
14. Farzanegi P, Kheirandish PM. Moradi L. Effect of aerobic training and octopamine on the gene expression of LAMP2A, Parkin and concentration OF SOD in liver of male rats fed with repeated heated oil. Razi J Med Sci. 2021; 28(2):1-10.
15. Nameni F, Falahi S. Simultaneous Effect of Interval Training and Octopamine Extract on NLRP-1 and NLRP-3 in Brain Tissue of Alzheimer's Rats. Jorjani Biomed J. 2021; 9(3): 24-32
16. Dezhan M, Azarbayjani MA, Peeri M. Effect of aerobic and octopamine supplementation on the expression of ACC and ACYL genes and HDL / LDL ratio in visceral visceral adipose tissue of DFO recipient. Razi J Med Sci. 2020; 27(7):109-19.
17. Stohs SJ, Shara M, Ray SD. p-Synephrine, ephedrine, p-octopamine and m-synephrine: Comparative mechanistic, physiological and pharmacological properties. Phytother Res. 2020; 34(8): 1838-46. doi:10.1002/ptr.6649 PMID: 32101364 PMCID: PMC7496387
18. Kianmehr P, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi P. Synergic effects of exercise training and octopamine on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1a and uncoupling protein 1 mRNA in heart tissue of rat treated with deep frying oil. Biochem Biophys Rep. 2020; 22:100735. doi:10.1016/j.bbrep.2020.100735 PMID: 32140572 PMCID: PMC7047140
19. Mahmudi R, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi P. Effects of Training and Octopamine Supplementation on Expression of M1 and M2 Monocyte/Macrophage Surface Markers in White Adipose Tissue of Rats Poisoned with Deep-Fried Oil. Gene Cell Tissue. 2020; 7(1). doi:10.5812/gct.100036
20. Ghobeh M, Ahmadian S, Meratan AA, Ebrahim-Habibi A, Ghasemi A, Shafizadeh M, Nemat-Gorgani M. Interaction of Aβ (25-35) fibrillation products with mitochondria: Effect of small-molecule natural products. Peptide Sci. 2014; 102(6): 473-86. doi: https://doi.org/10.1002/ bip.22572
21. Eslimi Esfehani D, Oryan SH, Khosravi M, Valizadegan F. Effect of fennel extract on the improvement of memory disorders in beta amyloid alzheimer model of male wistar rats. Sci J Ilam Univ Med Sci. 2019; 27(1):1-12. doi:10.29252/sjimu.27.1.1
22. Hosseinzadeh S, Dabidi Roshan V, Pourasghar M. Effects of intermittent aerobic training on passive avoidance test (shuttle box) and stress markers in the dorsal hippocampus of wistar rats exposed to administration of homocysteine. Iran J Psychiatry Behav Sci. 2013; 7(1):37-44. PMID: 24644498; PMCID: PMC3939978
23. Khooshe-Bast Z, Sahebzadeh N, Tahmasbi G, Haddadi M, Khani A. Effects of octopamine on memory retention under chemical stress: a behavioral study on honey bees. J Apicultural Res. 2023; 63(1): 76-87
24. Behrends A, Scheiner R. Octopamine improves learning in newly emerged bees but not in old foragers. J Exp Biol. 2012; 215(Pt 7): 1076-83. doi:10.1242/jeb.063297. PMID: 22399652
25. Sabandal JM, Sabandal PR, Kim YC, Han KA. Concerted Actions of Octopamine and Dopamine Receptors Drive Olfactory Learning. J Neurosci. 2020; 40 (21): 4240-50. doi:10.1523/JNEUROSCI.1756-19.2020. PMC 7244198. PMID 32277043
26. Ghashghaei S, Ghobeh M, Yaghmaei P. The effect of nerol on behavioral, biochemical and histological parameters in male Wistar Alzheimer's rats. Biomacromolecula J. 2019; 5(1): 12-22.
27. Hamaguchi T, Ono K, Murase A, Yamada M. Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid-beta aggregation pathway. Am J Pathol. 2009; 175(6): 2557-65. doi:10.2353/ajpath.2009.090417. PMID: 19893028; PMCID: PMC2789642
28. Shum A, Zaichick S, McElroy GS, D'Alessandro K, Alasady MJ, Novakovic M, et al. Octopamine metabolically reprograms astrocytes to confer neuroprotection against α-synuclein. Proc Natl Acad Sci USA. 2023; 120(17):e2217396120. doi:10.1073/pnas.2217396120. PMID: 37068235 PMCID: PMC10151466
29. Jankowska M, Rogalska J, Wyszkowska J, Stankiewicz M. Molecular targets for components of essential oils in the insect nervous system-A review. Molecules. 2017; 23(1):34. doi:10.3390/molecules23010034 PMID: 29295521 PMCID: PMC5943938
30. Seifi Nahavandi B, Yaghmaee P, Ahmadian S, Ghobeh M, Ebrahim-Habibi A. The Effects of Geraniol and Exercise on Memory and Learning in Male NMRI Alzheimer's Rats. J Animal Bio . 2021; 14(1):183-93. doi: 10.22034/ascij.2021.684788.
31. Nikpour Sardehaee A, Farzanegi P, Farzaneh Hesari A. Effect of aerobic training and octopamine on the gene expression of mitochondrial fission and fusion markers in soleus muscle of male rats fed with repeated heated oil. Razi J Medic Sci. 2021; 29(1):0-0. doi: http://rjms.iums.ac.ir
32. Ziaie BT, Peeri M, Azarbayjani MA. The Effect of Aerobic Exercise and Octopamine on the Expression of Serotonergic, Adrenergic, and Dopaminergic Pathways in the Cerebellum of Deep-Frying Oil-Treated Rats.

Neurosci J Shefaye Khatam. 2022; 10(2): 46-56. doi:10.61186/shefa.10.2.46
33. Asmar A, Azarbayjani MA, Peeri M. The effect of endurance training and octopamine supplements on glutathione peroxidase and protein carbonyl in cerebellum tissue of rats fed by DFO. Razi J Medic Sci. 2022; 29(6):0-0.
34. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of catalase in oxidative stress-and age-associated degenerative diseases. Oxid Med Cell longev. 2019; 2019(1): 9613090. doi:10.1155/2019/9613090
35. Habib LK, Lee MT, Yang J. Inhibitors of catalase-amyloid interactions protect cells from beta-amyloid-induced oxidative stress and toxicity. J Biol Chem. 2010; 285(50): 38933-43. doi: 10.1074/jbc.M110.132860. PMID: 2092 3778 PMCID: PMC2998107
36. Llorens-Martín M, Torres-Alemán I, Trejo JL. Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and -independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behaviour. Mol Cell Neurosci. 2010; 44(2):109-17. doi: 10.1016/j.mcn.2010.02.006. PMID: 20206269
37. Lee E, Son H. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. BMB Rep 2009; 42(5): 239-44.doi:10.5483/bmbrep.2009.42.5.239. PMID: 19470236
38. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. J Biol Chem. 1997; 272(31):19547-53. doi: 10.1074/jbc.272.31.19547. PMID: 9235959
39. Mustafa A, Lannfelt L, Lilius L, Islam A, Winblad B, Adem A. Decreased plasma insulin-like growth factor-I level in familial Alzheimer's disease patients carrying the Swedish APP 670/671 mutation. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999; 10(6):446-51. doi: 10.1159/000017188. PMID: 10559558
40. Kalmijn S, Janssen JA, Pols HA, Lamberts SW, Breteler MM. A prospective study on circulating insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and cognitive function in the elderly. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(12):4551-5. doi: 10.1210/jcem.85.12.7033. PMID: 11134107
41. Al-Delaimy WK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Insulinlike growth factor-1, insulinlike growth factor binding protein-1, and cognitive function in older men and women. J Am Geriatr Soc. 2009; 57(8): 1441-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02343.x. PMID: 19515112 PMCID: PMC2728156.
42. Dik MG, Pluijm SM, Jonker C, Deeg DJ, Lomecky MZ, Lips P. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and cognitive decline in older persons. Neurobiol Aging. 2003; 24(4): 573-81. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00136-7. PMID: 12714114.
43. Narimatsu N, Harada N, Kurihara H, Nakagata N, Sobue K, Okajima K. Donepezil improves cognitive function in mice by increasing the production of insulin-like growth factor-I in the hippocampus. J Pharmacol Exp Ther. 2009; 330(1):2-12. doi: 10.1124/jpet.108.147280. PMID: 19318594.
44. Lee E, Son H. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. BMB Rep. 2009; 42(5):239-44. doi: 10.5483/bmbrep.2009.42.5.239. PMID: 19470236
45. Khawaja X, Xu J, Liang JJ, Barrett JE. Proteomic analysis of protein changes developing in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment: Implications for depressive disorders and future therapies. J Neurosci Res. 2004; 75(4):451-60. doi: 10.1002/jnr.10869. PMID: 14743428
46. Chainoglou E, Hadjipavlou-Litina D. Curcumin in Health and Diseases: Alzheimer's Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids. Int J Mol Sci. 2020; 21(6):1975. doi: 10.3390/ijms21061975. PMID: 32183162 PMCID: PMC7139886
47. Yanagisawa D, Taguchi H, Morikawa S, Kato T, Hirao K, Shirai N, et al. Novel curcumin derivatives as potent inhibitors of amyloid β aggregation. Biochem Biophys Rep. 2015; 4:357-368. doi: 10.1016/j.bbrep.2015.10.009. PMID: 29124225 PMCID: PMC5669405
48. Zhai P, Xia CL, Tan JH, Li D, Ou TM, Huang SL, et al. Syntheses and Evaluation of Asymmetric Curcumin Analogues As Potential Multifunctional Agents For The Treatment Of Alzheimer's Disease. Curr Alzheimer Res 2015; 12(5): 403-14. doi: 10.2174/1567205012666150504151120. PMID: 25938868
49. Liu Z, Fang L, Zhang H, Gou S, Chen L. Design, synthesis and biological evaluation of multifunctional tacrine-curcumin hybrids as new cholinesterase inhibitors with metal ions-chelating and neuroprotective property. Bioorg Med Chem. 2017; 25(8): 2387-98. doi: 10.1016/j.bmc.2017.02.049. PMID: 28302511
50. Bukhari SN, Jantan I, Masand VH, Mahajan DT, Sher M, Naeem-ul-Hassan M, Amjad MW. Synthesis of α, β-unsaturated carbonyl based compounds as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors: characterization, molecular modeling, QSAR studies and effect against amyloid β-induced cytotoxicity. Eur J Med Chem. 2014; 83:355-65. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.06.034. PMID: 24980117

How to Cite this Article:
Mohaghegh N, Ghobeh M, Kianmehr Z. Effect of Octapamine on Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF1R) and Cell Death Rate in the Hippocampus of Alzheimer's Wistar Rats. Feyz Med Sci J 2024; 28 (4) :353-363.
doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.4.353