مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۹، مهر ۱۳۹۹، ۶۶۰-۶۴۷

اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد اضطرابی نانوفیتوزوم سماق در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر: یک مطالعه تجربی

اکبر حاجی‌زاده مقدم[۱]، مرضیه موسوی مهر[۲]، وحید حسن‌تبار[۳]، صدیقه خانجانی جلودار[۴]

دریافت مقاله: ۹۸/۱۰/۷ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۸/۱۱/۱۵ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۹/٤/۲٤ پذیرش مقاله: ۹۹/٤/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: آلزایمر، بیماری تحلیل عصبی همراه با اختلال رفتاری است. هدف از این مطالعه تعیین اثرات ضد اضطرابی و آنتی‌اکسیدانی عصاره سماق و نانوفیتوزوم آن در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمری القاء شده با استرپتوزوتوسین است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در پنج گروه کنترل، کنترل مثبت، گروه آلزایمری و گروه‌های آلزایمری دریافت کننده عصاره سماق و نانوفیتوزوم سماق تقسیم شدند. مدل آلزایمر با تزریق درون بطنی-مغزی استرپتوزوتوسین با غلظت ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم القاء شد. رفتارهای شبه اضطرابی۲۱ روز بعد از گاواژ با استفاده از تست ماز بعلاوه مرتفع ارزیابی شدند. در ادامه، فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و هم‌چنین سطح مالون دی‌آلدهید در ناحیه قشر مغز اندازه‌گیری شد. برای تحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون درون گروهی Tukey استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که استرپتوزوتوسین سبب افزایش رفتارهای شبه اضطرابی (p=۰/۰۰۱)، سطح مالون دی‌آلدهید (p=۰/۰۱۷) و کاهش فعالیت کاتالاز و سوپراکسیددیسموتاز قشر مغز در گروه آلزایمری می‌شود (p<۰/۰۰۱) و تیمار با نانوفیتوزوم سماق سبب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی (p=۰/۰۰۲)، افزایش فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز و کاهش سطح مالون دی‌آلدهید قشر مغز (p=۰/۰۰۳) گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که نانو فیتوزوم سماق به دلیل فراهمی زیستی بهتر، ممکن است سبب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی و استرس اکسیداتیو القا شده با استرپتوزوتوسین را در موش های صحرایی مدل بیماری آلزایمر گردد.

واژه های کلیدی: نانوفیتوزوم سماق، رفتار شبه اضطرابی، استرس اکسیداتیو، آلزایمر، موش صحرایی

۱- (نویسنده مسئول) دانشیار فیزیولوژی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
تلفن: ۳۵۳۰۲۴۵۳-۰۱۱، دورنگار: ۳۵۳۰۲۴۵۰-۰۱۱، پست الکترونیکی: a.hajizadeh@umz.ac.ir
۲- کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
۳- دکترای شیمی پلیمر، گروه شیمی آلی-پلیمر، دانشکده شیمی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
۴- دانشجوی دکتری فیزیولوژی، گروه زیست جانوری، دانشکده علوم و زیست فناوری، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

مقدمه

آلزایمر بیماری تحلیل عصبی و شایع‌ترین علت زوال عقل است که با پیشرفت بیماری، نورون ها ی نواحی مختلف مغز، آسیب دیده و یا از بین می‌روند [۱]. تجمع پلاک‌های پروتئین بتا-آمیلوئید درخارج از نورون‌ها و تجمع فرم غیر طبیعی پروتئین تائو در نورون‌ها جز تغییرات مغزی مرتبط با آلزایمر است [۲].

استرس اکسیداتیو، به دلیل عدم تعادل در فاکتورهای اکسیدان و آنتی‌اکسیدان رخ می‌دهد و نقش مهمی در بیماری های عصبی مانند آلزایمر دارد [۳]. استرس اکسیداتیو ممکن است، مسیرهای سیگنالینگی را تغییر دهد که باعث تغییر عملکرد پروتئین تائو می‌شود. در واقع افزایش پراکسیداسیون لیپید، اکسیداسیون پروتئین و کاهش فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز سبب تولید و شکل‌گیری فیبریل‌های بتا-آمیلوئید می‌گردد که تجمع پلاک آمیلوئید بتا یکی از مشخصه‌های اصلی بیماری آلزایمر است [۴]. ترس و اضطراب اغلب فعالیت‌های زندگی روزمره را مختل می‌کند. آمیگدال و قشر پری فرونتال به عنوان مناطق مهم مغز در پردازش عاطفی، بیان ترس و اضطراب شناخته شده اند و نقش مهمی در تعدیل رفتارهای ترس و اضطراب دارند [۶-۵]. تزریق درون بطنی استرپتوزوتوسین (Streptozotocin; STZ) یکی از روش هایی است که برای القاء بیماری آلزایمر به کار گرفته می‌شود. تزریق استرپتوزوتوسین در بطن جانبی سبب تشدید استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش رادیکال‌های فعال اکسیژن در بعضی از نواحی مغز از جمله هیپوکمپ و کورتکس می‌شود و در نتیجه سبب نقص های طولانی مدت در فرآیند یادگیری، حافظه و هم‌چنین بروز رفتارهای اضطرابی می‌گردد [۷].

میوه‌ها و سبزی‌جات منابع اصلی ترکیبات فنولیک در رژیم غذایی انسان هستند. این متابولیت‌های ثانویه مسئول اثرات آنتی‌اکسیدانی عصاره گیاهی می‌باشند [۸]. Sumac (*Rhus coriaria L.*) متعلق به خانواده آناکاردیاسه به طور گسترده‌ای در کشورهای آسیایی رشد می‌کند. میوه سماق حاوی فلاونول‌هایی مانند میریستین، کوئرستین، اسید فنولیک، تانن‌ها، آنتوسیانین‌ها و اسیدهای ارگانیک مانند اسید مالیک، سیتریک و تارتاریک اسید می‌باشد. سماق دارای اثرات مهم بیولوژیکی از جمله خواص ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدان، ضد التهابی و فعالیت محافظتی قلب و عروق می‌باشد. میوه سماق به عنوان منبع طبیعی ترکیبات زیست فعال اهمیت اقتصادی زیادی دارد و مصرف آن در سراسر جهان در حال افزایش است [۹]. بسیاری از پلی‌فنول‌ها هنگام مصرف خوراکی جذب ضعیفی دارند که بزرگترین محدویت برای کاربرد بالینی آن‌ها است. در صورت امکان با تبدیل پلی‌فنول‌ها به فرم‌های فیتوزوم می‌توان فراهمی زیستی و دسترسی آنها را بهبود بخشید [۱۰]. فناوری نانو، تولید و دستکاری مواد در مقیاس و اندازه نانو می‌باشد که اندازه ذرات را کوچک‌تر از ۱۰۰ نانومتر می‌کند [۱۱]. امروزه استفاده از نانو فیتوزوم به عنوان یک نانو حامل با ساختار لیپیدی نه تنها برای کاربردهای دارویی در حال توسعه است بلکه، در طراحی محصولات غذایی و نوشیدنی نیز پیشنهاد شده است. به طوری‌که تحقیقات اخیر درباره خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن‌ها، کاربرد بالقوه نانوفیتوزوم‌ها

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

را به عنوان حامل ترکیبات فعال زیستی در تولید مواد دارویی و غذایی مطرح نموده است. فیتوزوم ساختار کروی شکل از ترکیب فسفولیپید با عصاره طبیعی می‌باشد. ترکیبات فلاونوئید و ترپنوئید عصاره های گیاهی توانایی اتصال مستقیم به فسفاتیدیل کولین را دارند. فیتوزوم‌ها از واکنش استوکیومتری فسفولیپید (فسفاتیدیل کولین) با عصاره یا ترکیبات پلی فنولیک (مانند فلاونوئیدهای ساده) در یک حلال غیر قطبی تشکیل می‌شوند. در سال‌های اخیر، استفاده از تکنولوژی فیتوزوم به عنوان مدلی برای افزایش فراهمی زیستی، عبور از سد خونی- مغزی و انتقال هدفمند به بافت های هدف مورد توجه قرار گرفته است [۱۴-۱۲]. لذا هدف از مطالعه حاضر تعیین اثرات آنتی‌اکسیدانی نانوفیتوزوم سماق بر رفتارهای اضطرابی و استرس اکسیداتیو القاء شده با استرپتوزوسین در مدل حیوانی آلزایمر بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی تعداد ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم در شرایط آزمایشگاهی و دمای ۳±۲۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شده و در طول دوره آزمایش به آب و غذای کافی دسترسی دارند. آزمایشات یک هفته بعد از انتقال موش‌ها به حیوان خانه به منظور سازگاری با محیط انجام شد. تمامی آزمایش‌ها براساس منشور اخلاق زیستی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه مازندران با کد اخلاق زیستی IR.UMZ.REC.1397.027 انجام شد. موش‌ها به گروه‌های کنترل، کنترل مثبت، آلزایمر، آلزایمری تیمار شده با عصاره سماق و نانوفیتوزوم سماق تقسیم شدند.

۱) گروه کنترل که به مدت ۲۱روز به صورت گاواژ آب مقطر دریافت نمودند، ۲) گروه کنترل مثبت که به مدت ۲۱ روز به صورت گاواژ نانوفیتوزوم سماق (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت نمودند. ۳) گروه آلزایمری که STZ (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به صورت درون بطن جانبی دریافت نمودند. ۴) گروه آلزایمری دریافت کننده عصاره سماق که بعد از تزریق STZ، به مدت ۲۱ روز به صورت گاواژ عصاره سماق (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. ۵) گروه آلزایمری دریافت کننده نانوفیتوزوم سماق که بعد از تزریق STZ، به مدت ۲۱روز به صورت گاواژ نانوفیتوزوم سماق (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند [۱۵].

حیوانات با تزریق درون صفاقی محلول کتامین و زایلزین بیهوش شدند. سپس بعد از کوتاه کردن موهای ناحیه سر در دستگاه استرئوتاکس Stoelting-USA (ساخت شرکت stoelting آمریکا) ثابت شدند. پوست ناحیه سر توسط اسکالپل از بین دو چشم تا خط واصل دو گوش به اندازه یک سانتی متر برش داده شد. با پنپه آغشته به الکل سطح جمجمه را تمیز کرده و ناحیه برگما و لامبدا براساس اطلس پاکسینوس و واتسون مشخص گردید. به کمک مته ۰/۵ میلی‌متر سوراخی در جمجه حیوان با مختصات ۰/۸ میلی‌متر از براگما، ۱/۴ میلی‌متر از شیارمیانی به طرف بطن جانبی راست، و ۳/۶ میلی‌متر از سطح ایجاد شد. بعد از قرار دادن کانول راهنما در ناحیه مورد نظر، سیمان دندان‌پزشکی ریخته تا آن را ثابت نگه دارد. پس از اتمام جراحی، STZ (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در۱۰ میکرو لیتر سالین ۰/۱ درصد با سرعت تزریق ۰/۵

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

میکرولیتر بر دقیقه به بطن جانبی گروه‌های آلزایمری به وسیله سرنگ هامیلتون تزریق شد [۱۶].

پس از جراحی حیوانات، به مدت ۲۱ روز از ساعت ۱۰-۸ صبح با عصاره سماق و نانوفیتوزوم سماق (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت گاواژ تیمار شدند. برای هر سر موش به وزن ۲۵۰گرم، ۱۰ میلی‌گرم عصاره سماق در ۰/۲۵ سی‌سی آب مقطر حل شد. نانوفیتوزم سماق نیز به صورت روغنی بوده و ۰/۲۵ سی سی به هر سر موش (۲۵۰گرمی) گاواژ شد.

در این تحقیق از تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع برای ارزیابی رفتارهای شبه اضطرابی استفاده شد. دستگاه مورد استفاده یک ماز چوبی به شکل بعلاوه است. این ماز دارای دو بازوی باز بدون دیواره و دو بازوی بسته با دیوارهای به ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر می‌باشد. طول و عرض بازوی باز به ترتیب ۵۰ و ۱۰ سانتی‌متر است که به صورت عمود به بازوهای بسته به ابعاد ۱۰ سانتی‌مترمربع در ناحیه مرکز، متصل می‌باشند. این مجموعه بر روی پایه‌ای به ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار دارد. لامپ کم نوری در اتاق تست به‌عنوان منبع روشنایی در طول آزمایش استفاده شد [۱۷]. تست ماز بعلاوه ای شکل مرتفع، ۲۱ روز بعد از تزریق STZ انجام شد. قبل از شروع تست، موش‌ها به مدت ۵ دقیقه در اتاقی که دستگاه در آن است قرار گرفتند تا با محیط سازگار شوند. موش‌ها در بخش وسط بازوی باز قرار گرفتند و به مدت ۵ دقیقه اجازه داشتند تا در بازوهای باز و بسته حرکت کنند.

پارامترهای زیر به روش مشاهده و با استفاده از کرنومتر (مدل1000-ps ساخت شرکت pursun چین) اندازه‌گیری گردید:

* تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز می‌شود. تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی بسته می‌شود.

* مدت زمانی که حیوان در بازوی باز باقی می‌ماند. مدت زمانی که حیوان در بازوی بسته باقی می‌ماند

درصد زمان گذرانده شده در بازوی باز %OAT, Open (Arm Times) و درصد ورود به بازوی باز (Open%OAE, Arm Entries به عنوان فاکتورهای استاندارد ارزیابی اضطراب به این شکل محاسبه شدند [۱۸]:

$$\%OAT \frac{\text{مدت زمان گذرانده شده در بازوی باز}}{\text{مدت زمان گذرانده شده در باوی باز + مدت زمان گذرانده شده در بازوی بسته}} \times ۱۰۰$$

$$\%OAT \frac{\text{تعداد ورود به بازوی باز}}{\text{تعداد ورود بازوی باز + تعداد ورود به بازوی بسته}} \times ۱۰۰$$

پس از ارزیابی رفتار اضطرابی، حیوانات با کتامین و زایلزین بیهوش شدند و بعد از انجام رپرفیوژن قلبی، بافت مغز خارج و با استفاده از ماتریکس مغزی ناحیه کورتکس جدا شد.۱۵۰ میلی‌گرم بافت قشر مغز در ۱/۵ میلی‌لیتر بافر تریس (۷/۴ =pH، ۰/۳۲ مول بر لیتر ساکارز، ۱ میلی‌مول بر لیتر Ethylenediaminetetraacetic, EDTA) هموژن شد. سپس، محلول حاوی بافت هموژن شده با سرعت ۱۳۶۰۰ دور به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴+ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ (مدل 30k-3، ساخت شرکت sigma آلمان) شد. در نهایت مایع شفاف بالایی، برای سنجش سطح مالون دی‌آلدهید و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز مورد

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

استفاده قرار گرفت. [۳]. برای سنجش فعالیت آنزیم کاتالاز از روش ابی استفاده شد. مخلوط واکنش، حاوی بافر سدیم فسفات با غلظت ۵۰ میلی‌مولار در pH =۷ است که حاوی ۱۰میلی‌مولار H2O2 می‌باشد. پس از اضافه کردن عصاره آنزیمی به مخلوط واکنش، جذب محلول در طول موج ۲۴۰ نانومتر به مدت ۲ دقیقه خوانده شد [۱۹]. سنجش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز براساس روش genet صورت گرفت. به طور خلاصه مخلوط واکنش، شامل بافر سدیم فسفات با غلظت ۵۰ میلی‌مولار pH =۷ است که حاوی ۱۰۳ میلی‌مولار پیروگالل و ۱۰۳میلی‌مولار EDTA می‌باشد. جذب محلول در طول موج ۴۲۰ نانومتر به مدت ۳ دقیقه خوانده شد [۲۰]. برای اندازه‌گیری سطح مالون دی آلدهید ۱ میلی لیتر تیوباربیتوریک ۰/۶۷ درصد، ۰/۵ میلی‌لیتر تری کلرواستیک اسید ۲۰ درصد با ۲۰۰ میکرولیتر از سوپرناتانت مخلوط شد. مخلوط حاصل به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۹۰ درجه‌ی سانتی‌گراد در حمام آب گرم قرار گرفت. پس از خنک شدن در دمای اتاق، مخلوط به مدت ۱۰ دقیقه با دور rpm ۳۰۰۰ سانتریفوژ شد. سپس جذب محلول رویی با دستگاه اسپکتروفتومتر (مدل T80 ساخت شرکت پی‌جی انسترومنت آلمان) در طول موج ۵۳۵ نانومتر اندازه‌گیری شد. غلظت مالون دی‌آلدهید با استفاده از ضریب خاموشی mM-1Cm-1 ۱۵۶ براساس قانون بیرلامبرت (A=□dc) محاسبه و به صورت nmol/ml گزارش گردید [۲۱].

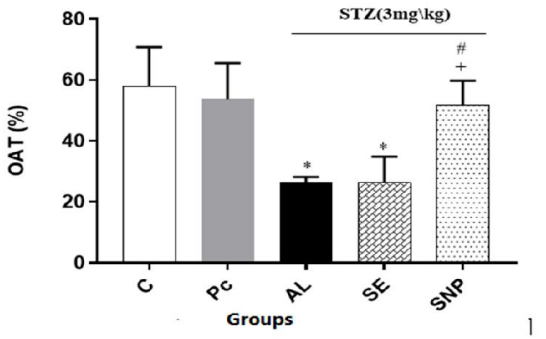
داده‌های به دست آمده در این پژوهش با استفاده از نرم افزار Prism نسخه ۸ انجام شده و مقادیر (p<۰/۰۵) معنی‌دار در نظر گرفته شد. با توجه به کمی بودن متغیرها، ابتدا طبیعی بودن توزیع فراوانی آن‌ها توسط آزمون ناپارامتری Kolmogorov-Smirnov تعیین شد. برای تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و در صورت معنی‌دار شدن از آزمون درون گروهی Tukey استفاده شد. تمامی نتایج به صورت (انحراف معیار±میانگین) بیان شدند.

نتایج

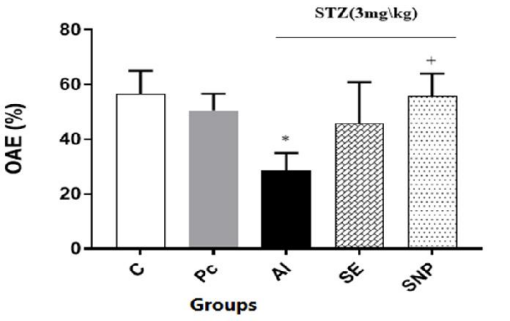
توجه به نمودار ۱، درصد زمان سپری شده در بازوی باز (%OAT)، در گروه آلزایمری در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی‌داری (p=۰/۰۰۳) کاهش یافت. در حالی‌که تیمار با نانوفیتوزوم سماق سبب افزایش معنی‌دار %OAT نسبت به گروه آلزایمر (p=۰/۰۰۲) شده است. هم‌چنین%OAT درگروه آلزایمر تیمار شده با نانوفیتوزوم سماق نسبت به گروه آلزایمر تیمار شده با عصاره سماق نیز افزایش قابل توجهی (p=۰/۰۰۲) از خود نشان داده است.

نمودار ۲ نشان می‌دهد که درصد ورود به بازوی باز در گروه آلزایمر با (p=۰/۰۰۱) کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشته است. هم‌چنین در گروه آلزایمری تیمار شده با نانو فیتوزوم سماق (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه آلزایمر (p=۰/۰۰۱) افزایش معنی‌داری نشان داد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

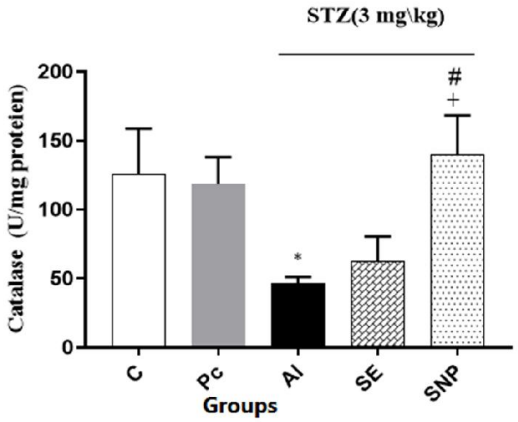


نمودار ۱- اثرعصاره سماق و نانوفیتوزوم سماق بر شاخص درصد زمان سپری شده در بازوی باز در تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع (Mean±SD). OAT%: درصد زمان سپری شده در بازوی باز بر حسب ثانیه. (P=۰/۰۳*) کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل، (P=۰/۰۰۲+) افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه آلزایمری، (P=۰/۰۰۲#) افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه سماق. C: گروه کنترل(Control)، Pc:گروه کنترل مثبت (Positive control)، AL : گروه آلزایمری (Alzheimer)، SE: گروه عصاره سماق (Sumac Extract)، SNP: گروه نانوفیتوزوم سماق (Sumac Nanophytosome)



نمودار ۲- اثرعصاره سماق و نانوفیتوزوم سماق بر درصد ورود به بازوی باز در تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع (Mean±SD). OAE%: درصد ورود به بازوی باز برحسب ثانیه. (P=۰/۰۰۱*)کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل، (P=۰/۰۰۱+) افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه آلزایمری. C: گروه کنترل (Control)، Pc: گروه کنترل مثبت (Positive control)، AL : گروه آلزایمر (Alzheimer)، SE: گروه عصاره سماق (Sumac Extract)، SNP: گروه نانوفیتوزوم سماق (Sumac Nanophytosome).

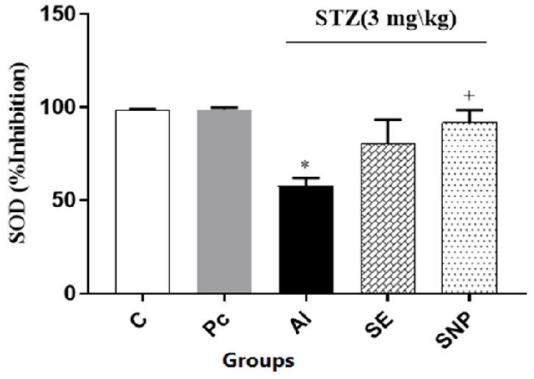
با توجه به نمودار ۳، فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه بیمار آلزایمری نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری (p=۰/۰۰۱) را نشان داده است. درحالی‌که فعالیت این آنزیم در گروه آلزایمر تیمارشده با نانوفیتوزوم سماق (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه آلزایمر افزایش معنی‌داری (p=۰/۰۰۰۳) یافت. هم‌چنین فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه دریافت کننده نانوفیتوزوم سماق نسبت به گروه دریافت کننده سماق نیز افزایش معنی‌داری (p=۰/۰۰۱۹) نشان داده است.



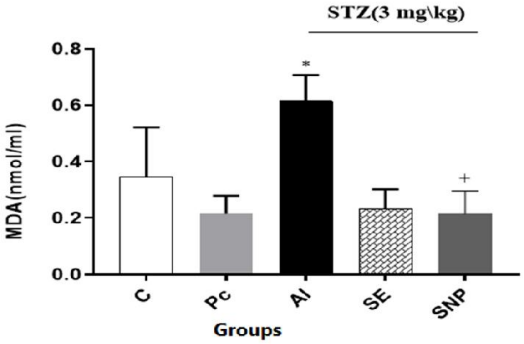
نمودار ۳-- اثر عصاره سماق و نانوفیتوزوم سماق بر فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت قشر مغز موش مدل آلزایمر(Mean±SD). (P=۰/۰۰۱*) کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل، (P=۰/۰۰۳+) افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه آلزایمری، (P=۰/۰۰۱#) افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه سماق. C: گروه کنترل (Control)، Pc:گروه کنترل مثبت (Positive control)، AL:گروه آلزایمری (Alzheimer)، SE: گروه عصاره سماق (Sumac Extract)، SNP : گروه نانوفیتوزوم سماق (Sumac Nanophytosome)

فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در گروه آلزایمری نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داده است (p=۰/۰۰۰۱). درحالی که فعالیت این آنزیم در گروه آلزایمری تیمارشده با نانوفیتوزوم (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه آلزایمر افزایش معنی‌داری (p=۰/۰۰۰۱) را نشان داد (نمودار ۴).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]



نمودار ٤- اثر عصاره سماق و نانوفیتوزوم سماق بر فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز در بافت قشر موش مدل آلزایمر (Mean± SD). (P=۰/۰۰۰۱*) کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل، (P=۰/۰۰۰۱+) افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه آلزایمر. C: گروه کنترل (Control)، Pc:گروه کنترل مثبت (Positive control)، AL: گروه آلزایمری (Alzheimer)، SE: گروه عصاره سماق(Sumac Extract)، SNP : گروه نانوفیتوزوم سماق (Sumac Nanophytosome)



نمودار ٥- اثر عصاره سماق و نانوفیتوزوم سماق بر سطح مالون دی‌آلدهید در بافت قشر موش مدل آلزایمر (Mean± SD). (P=۰/۰۱۷*) افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل، (P=۰/۰۰۰٦+) کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه آلزایمر. C: گروه کنترل(Control)، Pc:گروه کنترل مثبت (Positive control)، AL: گروه آلزایمری(Alzheimer)، SE: گروه عصاره سماق (Sumac Extract)، SNP : گروه نانوفیتوزوم سماق (Sumac Nanophytosome)

با توجه به نمودار ۵ سطح مالون دی‌آلدهید درگروه آلزایمری نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری (p=۰/۰۱۷) داشته است. درحالی‌که گروه آلزایمر تیمار شده با نانوفیتوزوم سماق (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) کاهش معنی داری (p=۰/۰۰۱) در سطح مالون دی‌آلدهید نسبت به گروه آلزایمر نشان داده است.

بحث

از دیرباز سماق، در طب سنتی و گیاهی مورد استفاده قرار می‌گرفت. عصاره‌های سماق دارای فعالیت‌های ضد قارچی، ضد میکروبی و ضد ویروسی بالقوه‌ای می‌باشد. هم‌چنین سماق در درمان بیماری‌هایی اکسیدانی التهابی، مؤثر است [۲۲]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد عصاره میوه سماق سبب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی و استرس اکسیداتیو القاء شده با STZ در قشر مغز موش‌های صحرایی شد. در راستای این مطالعه Türkan و همکارانش گزارش دادند که اسید تانیک، پلی فنول طبیعی موجود در سماق، با فعالیت آنتی‌اکسیدان قوی خود در درمان بیماری آلزایمر و دیابت نقش دارد [۲۳]. در این پژوهش مشاهده شد که تزریق STZ سبب کاهش تعداد دفعات ورود و مدت زمان حضور در بازوی باز ماز به علاوه‌ای شکل مرتفع گردید که نشان دهنده افزایش رفتارهای شبه اضطرابی می‌باشد. در راستای این مطالعه، pinton و همکارانش گزارش دادند که تزریق درون صفاقی STZ درموش‌ها منجر به گذراندن زمان کم‌تر و هم‌چنین کاهش تعداد ورود به بازوی بازمی‌شود. تزریق STZ در غلظت‌های زیر دیابتی به واسطه غیر حساس نمودن گیرنده‌های انسولینی، باعث اختلال در متابولیسم گلوکز و انرژی در مغز موش صحرایی می‌شود [۲۴]. استرس اکسیداتیو یکی از علل اصلی پاتوژنز بیماری‌های عصبی است. مکانیسم‌های مولکولی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

استرس اکسیداتیو شامل التهاب، اختلال عملکرد میتوکندری و آپوپتوز است که منجر به مرگ نورون‌ها می‌شود [۲۵].Tramutola و همکارانش گزارش نمودند اکسیداسیون و اختلال عملکرد برخی از آنزیم های دخیل در متابولیسم گلوکز سبب نقص شناختی و پیشرفت بیماری آلزایمر می‌شود [۲۶]. استرس اکسیداتیو احتمالاً سبب افزایش رفتارهای شبه اضطرابی می‌شود. در راستای نتایج این تحقیق، Salim و همکاران نشان دادند استرس اکسیداتیو بافت مغز باعث افزایش رفتارهای شبه اضطرابی شده و مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها سبب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی می‌گردد [۲۷]. استرس اکسیداتیو به واسطه افزایش گونه‌های فعال اکسیژن سبب آسیب مولکول‌های زیستی از قبیل لیپیدها می‌شود، به طوری که متابولیت‌های پراکسیداسیون لیپیدی مانند افزایش سطح مالون دی‌آلدهید مغز به عنوان یکی از علائم بیماری‌های تحلیل عصبی از جمله آلزایمر در نظر گرفته می‌شود [۲۸]. مطالعه حاضر نشان داده است تزریق درون بطنی STZ سبب کاهش شدید فعالیت آنزیم کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز و افزایش سطح مالون دی‌آلدهید قشر مغز شده است که نشان دهنده استرس اکسیداتیو است. در مطالعه پیشین نیز کاهش فعالیت این آنزیم‌ها همراه با افزایش سطح مالون دی‌آلدهید بعد از تزریق درون بطنی STZ گزارش شده است [۳]. مصرف عصار سماق و به ویژه نانوفیتوزوم آن با اثرات آنتی‌اکسیدانی خود باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز می‌شود که منجربه کاهش استرس اکسیداتیو شده است. هم‌چنین مشاهده شده است که نانوفیتوزوم سماق سبب کاهش سطح مالون دی‌آلدهید شده است. در مطالعه‌ای گزارش شده است که مصرف عصاره سماق سبب افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز در موش‌های مدل آتروفی عضلانی می‌شود [۱۰]. در راستای این تحقیق، Mansoori و همکارانش گزارش دادند که گالیک اسید به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش استرس اکسیداتیو مغز در مدل آلزایمری می‌شود و اثرات پیشگیرانه‌ای را فراهم می‌کند [۲۹]. هم‌چنین chen و همکارانش گزارش دادند، تانیک اسید و گالیک اسید سلول‌ها را از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند [۳۰]. در این مطالعه، گروه آلزایمری دریافت کننده نانوفیتوزوم سماق تعداد دفعات ورود و مدت زمان حضور در بازوی باز ماز بعلاوه افزایش یافته است. هم چنین تیمار با نانوفیتوزوم سماق نسبت به عصاره سماق عملکرد بهتری در کاهش اضطراب نشان داد. در راستای این نتایج ، Bhattachary و همکارش گزارش دادند که عملکرد مواد در اندازه نانو، جذب و فراهمی زیستی بهتری از خود نشان دادند [۳۱]. هم‌چنین bhiseو همکاران نشان دادند که فیتوزوم‌ها شکل پیشرفته‌ای از عصاره‌های گیاهی هستند که بهتر از عصاره‌های گیاهی معمولی جذب می‌شوند. فیتوزوم‌ها به راحتی می‌توانند از غشاهای لیپیدی عبور کرده و جذب در دستگاه گوارش را افزایش دهند [۳۲]. هرچند پژوهش‌گران اثر نانوفیتوزوم را با مطالعات دیگر مقایسه کرده‌اند اما از آنجایی که مورد مشابه‌ای از نانوفیتوزوم سماق تاکنون گزارش نشده است، امکان مقایسه دقیق میسر نشده است که از محدودیت‌های مطالعه می‌باشد. از طرفی از آنجایی که این

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

ترکیب اولین بار ساخته و ارائه شده است، به عنوان نقطه مثبت این مطالعه می‌توان به آن اشاره کرد. در مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود به بررسی خواص فارماکودینامیک و فارماکوکینیتیک نانوفیتوزوم سماق پرداخته شود و اثرات آن بر دیگر پارامترهای بیماری آلزایمر بررسی گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که نانوفیتوزوم سماق به طور موثری نسبت به سماق، آسیب‌های استرس اکسیداتیو ناشی از استرپتوزوتوسین را کاهش می‌دهد و از این طریق سبب بهبود رفتارهای شبه اضطرابی می‌گردد. بر این اساس نانوفیتوزوم سماق را می‌توان به عنوان عامل موثری در درمان آلزایمر پیشنهاد نمود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه مازندران جهت حمایت مالی و معنوی از این تحقیق تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

[1] Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, Alhurani RE, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC. Association between olfactory dysfunction and amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia. *JAMA neurology* 2016; 73(1): 93-101.

[2] Gaugler J, James B, Johnson T, Marin A, Weuve J. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers & Dementia* 2019; 15(3): 321-87.

[3] Moghaddam AH, Zare M. Neuroprotective effect of hesperetin and nano-hesperetin on recognition memory impairment and the elevated oxygen stress in rat model of Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018; 97: 1096-101.

[4] Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006; 443(7113): 787-95.

[5] Shimizu T, Minami C, Mitani A. Effect of electrical stimulation of the infralimbic and prelimbic

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

cortices on anxiolytic-like behavior of rats during the elevated plus-maze test, with particular reference to multiunit recording of the behavior-associated neural activity. *Behavioural Brain Research* 2018; 353: 168-75.

[6] Sorregotti T, Cipriano AC, Cruz FC, Mascarenhas DC, Rodgers RJ, Nunes-de-Souza RL. Amygdaloid involvement in the defensive behavior of mice exposed to the open elevated plus-maze. *Behavioural Brain Research* 2018; 338: 159-65.

[7] Parihar MS, Chaudhary M, Shetty R, Hemnani T. Susceptibility of hippocampus and cerebral cortex to oxidative damage in streptozotocin treated mice: prevention by extracts of Withania somnifera and Aloe vera. *Journal of Clinical Neuroscience* 2004; 11(4): 397-402.

[8] Kosar M, Bozan B, Temelli F, Baser KH. Antioxidant activity and phenolic composition of sumac (Rhus coriaria L.) extracts. *Food Chemistry* 2007; 103(3): 952-9.

[9] Morshedloo MR, Maggi F, Neko HT, Aghdam MS. Sumac (Rhus coriaria L.) fruit: Essential oil variability in Iranian populations. *Industrial Crops and Products* 2018; 111: 1-7.

[10] Isik S, Tayman C, Cakir U, Koyuncu I, Taskin Turkmenoglu T, Cakir E. Sumac (Rhus coriaria) for the prevention and treatment of necrotizing enterocolitis. *Journal of Food Biochemistry* 2011; 43(12): e13068.

[11] Ghanbarzadeh B, Babazadeh A, Hamishehkar H. Nano-phytosome as a potential food-grade delivery system. *Food Bioscience* 2016; 15: 126-35.

[12] Shivanand P, Kinjal P. Phytosomes: technical revolution in phytomedicine. *International Journal of PharmTech Research* 2010; 2(1): 627-31.

[13] Bhattacharya S. Phytosomes: the new technology for enhancement of bioavailability of botanicals and nutraceuticals. *International Journal of Health Research* 2009; 2(3): 225-32.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

[14] Rogalla MM, Hildebrandt KJ. Aging but not age-related hearing loss dominates the decrease of parvalbumin immunoreactivity in the primary auditory cortex of mice. *Eneuro* 2020; 7(3).

[15] Hicks K, Walzem R, Carroll R, Turner N. A polyphenol rich sumac sorghum cereal alters lipoprotein subfractions resulting in a more cardioprotective lipoprotein profile. *The FASEB Journal* 2015; 29(1_supplement): 923-1.

[16] Tsukano H, Horie M, Hishida R, Takahashi K, Takebayashi H, Shibuki K. Quantitative map of multiple auditory cortical regions with a stereotaxic fine-scale atlas of the mouse brain. *Scientific Reports* 2016; 6: 22315.

[17] Braun AA, Skelton MR, Vorhees CV, Williams MT. Comparison of the elevated plus and elevated zero mazes in treated and untreated male Sprague–Dawley rats: effects of anxiolytic and anxiogenic agents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2011; 97(3): 406-15.

[18] Rodgers RJ, Johnson NJ. Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1995; 52(2): 297-303.

[19] Javed H, Meeran N, Fizur M, Azimullah S, Adem A, Sadek B, Ojha SK. Plant Extracts and Phytochemicals Targeting α-Synuclein Aggregation in Parkinson's Disease Models. *Frontiers in Pharmacology* 2019; 9: 1555.

[20] Harman D. The biologic clock: the mitochondria?. *Journal of the American Geriatrics Society* 197; 20(4): 145-7.

[21] Kim MS, Lee JI, Lee WY, Kim SE. Neuroprotective effect of Ginkgo biloba L. extract in a rat model of Parkinson's disease. Phytotherapy Research: *An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 2004; 18(8): 663-6.

[22] Kidd PM. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea,

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

and grape seed extracts. *Altern Med Rev* 2009; 14(3): 226-46.

[23] Türkan F, Taslimi P, Saltan FZ. Tannic acid as a natural antioxidant compound: Discovery of a potent metabolic enzyme inhibitor for a new therapeutic approach in diabetes and Alzheimer's disease. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2019; 33(8): e22340.

[24] Pinton S, da Rocha JT, Zeni G, Nogueira CW. Organoselenium improves memory decline in mice: involvement of acetylcholinesterase activity. *Neuroscience Letters* 2010; 12; 472(1): 56-60.

[25] Salinaro AT, Pennisi M, Di Paola R, Scuto M, Crupi R, Cambria MT, Ontario ML, Tomasello M, Uva M, Maiolino L, Calabrese EJ. Neuroinflammation and neurohormesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and Alzheimer-linked pathologies: modulation by nutritional mushrooms. *Immunity & Ageing* 2018; 15(1): 8.

[26] Tramutola A, Lanzillotta C, Perluigi M, Butterfield DA. Oxidative stress, protein modification and Alzheimer disease. *Brain Research Bulletin*. 2017; 133: 88-96.

[27] Salim S, Sarraj N, Taneja M, Saha K, Tejada-Simon MV, Chugh G. Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats. *Behavioural Brain Research* 2010; 2; 208(2): 545-52.

[28] Grotto D, Maria LS, Valentini J, Paniz C, Schmitt G, Garcia SC, Pomblum VJ, Rocha JB, Farina M. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quimica Nova* 2009; 32(1): 169-74.

[29] Mansouri MT, Naghizadeh B, Ghorbanzadeh B, Farbood Y, Sarkaki A, Bavarsad K. Gallic acid prevents memory deficits and oxidative stress induced by intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2013; 111: 90-6.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

[30] Chen CH, Liu TZ, Chen CH, Wong CH, Chen CH, Lu FJ, Chen SC. The efficacy of protective effects of tannic acid, gallic acid, ellagic acid, and propyl gallate against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and DNA damages in IMR-90 cells. *Molecular Nutrition & Food Research* 2007; 51(8): 962-8.

[31] Bhattacharya S, Ghosh A. Phytosomes: the emerging technology for enhancement of bioavailability of botanicals and nutraceuticals. *The Internet Journal of Aesthetic and Antiaging Medicine* 2009; 2(1): 141-53.

[32] Bhise JJ, Bhusnure OG, Jagtap SR, Gholve SB, Wale RR. Phytosomes: A Novel Drug Delivery for Herbal Extracts. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2019; 15; 9(3-s): 924-30.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]

Antioxidant and Anti-anxiety Effects of Sumac Nano-Phytosome in Rat Model of Alzheimer's disease: An Experimental Study

A. Hajizadeh Moghaddam[1], M. Mosavi mehr[2], V. Hasantabar[3], S. Khanjani Jelodar[4]

Received: 28/12/2019 Sent for Revision: 04/02/2020 Received Revised Manuscript: 14/07/2020 Accepted: 15/07/2020

Background and Objectives: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease accompanied by common emotional symptoms such as anxiety and fear. The aim of this study was investigating the anti-anxiety and antioxidant effects of sumac extract and its nano-phytosome, in streptozotocin (STZ)-induced rat model of Alzheimer's disease

Materials and Methods: In this experimental study, 35 male Wistar rats were divided into five groups (control, positive control, Alzheimer, and Alzheimer with (40mg/kg) doses of sumac extract and nano-phytosome - sumac). For the induction of Alzheimer model, STZ (3 mg / kg) was injected intracerebroventricularlly. 21 days after gavage, plus maze test was performed to evaluate anxiety behavior in the rats. In the end, catalase and superoxide dismutase enzyme's activity and malondialdehyde levels were measured in the cerebral cortex. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Tukey's test.

Results: The results showed that STZ increased anxiety-like behaviors ($p=0.001$), malondialdehyde (MDA) level ($p<0.017$), and decreased catalase and superoxide dismutase activity in the Alzheimer group ($p<0.001$); while treatment with sumac nano-phytosome reduced anxiety-like behaviors ($p=0.002$), increased catalase and superoxide dismutase activity and decreased MDA level in cerebral cortex ($p=0.003$).

Conclusion: The results suggested that sumac nano-phytosome due to improving the bioavailability may reduce STZ-induced anxiety-like behaviors and oxidative stress in rat model of AD.

Key words: Sumac nan-ophytosome, Anxiety-like behavior, Oxidative stress, Alzheimer, Rat

Funding: None declared.

Conflict of interest: There are no conflicts of interest.**Ethical approval**: The animal experiments were approved by the Institutional Animal Ethics Committee (IR.UMZ.REC.1397.027), which follows the principles of the University of Mazandaran for the Use of Animals.

How to cite this article: Hajizadeh Moghaddam A, Mosavi mehr M, Hasantabar V, Khanjani Jelodar S. Antioxidant and Anti-anxiety Effects of Sumac Nano-Phytosome in Rat Model of Alzheimer's Disease: An Experimental Study. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2020; 19 (7): 647-60. [Farsi]

1- Associate Prof. of Physiology, Dept. of Animal Science, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran, ORCID: 0000-0002-0843-8440
(Corresponding Author)Tel: (011) 35302453, Fax: (011) 35302450, E-mail: a.hajizadeh@umz.ac.ir
2- MSc in Physiology, Dept. of Animal Science, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran, ORCID: 0000-0002-9606-63
3- PhD in Polymer Chemistry, Dept. of Organic Polymer Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Mazandaran, Babolsar, Iran, ORCID: 0000-0002-7533-8941
4- PhD Student of Physiology, Dept. of Animal Biology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran, ORCID: 0000-0003-0902-5514

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.1.6]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.647]