ORIGINAL ARTICLE

Investigating the Effect of Rosuvastatin on Hippocampal Pyramidal Cells and Oxidative Stress in Male Rats with Alzheimer's Disease

Niloufar Darbandi[1],
Ali Azizi Cheshmeh Kabud[2]

[1] Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran
[2] MSc in Animal Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran

(Received June 12, 2023; Accepted September 10, 2023)

Abstract

Background and purpose: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder associated with the accumulation of amyloid plaques in neurons. Increase in blood cholesterol leads to an increase in the deposition of these proteins in neurons and results in memory degradation. In the present study, the effect of rosuvastatin as a cholesterol-lowering drug was investigated in Alzheimer's rats.

Materials and methods: Animals were divided into four groups: control, streptozotocin (to induce Alzheimer's), rosuvastatin, and rosuvastatin with streptozotocin. In intracerebroventricular injection, the groups received saline (1 µg/rat) or streptozotocin (3 mg/kg). Daily gavage of saline (1 mg/kg) or rosuvastatin (10, 20 mg/kg) started one day before cannulation and continued for two weeks. At the end of the treatment period, the rats' memory, number of healthy neurons in CA1 area, and serum oxidative stress indices were measured.

Results: Intraventricular injection of streptozotocin significantly decreased memory recall, the number of intact neurons in CA1 area, total antioxidant power, and superoxide dismutase enzyme level; and increased serum malondialdehyde levels compared to the control group ($P<0.001$). In the group receiving rosuvastatin (20 mg/kg), the above indexes were significantly reversed compared to the streptozotocin group ($P<0.001$), which means improved memory. In rosuvastatin groups (10 and 20 mg/kg) alone, there was no significant difference in the above indexes compared to the control group ($P>0.05$).

Conclusion: Streptozotocin leads to cell death in the CA1 region and memory dysfunction through various mechanisms such as increasing oxidative stress. It seems that rosuvastatin is able to prevent the destructive effects of streptozotocin on memory and learning by inhibiting oxidative stress indicators.

Keywords: streptozotocin, oxidative stress, memory, rosuvastatin, hippocampal CA1 neurons

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (226): 1-13 (Persian).

Corresponding Author: Niloufar Darbandi Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran. (E-mail: N-Darbandi@araku.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 226 آبان سال 1402 (13-1)

بررسی اثر رزوواستاتین بر سلول‌های پیرامیدال هیپوکامپ و استرس اکسیداتیو در رت‌های نر آلزایمری

نیلوفر دربندی[1]
علی عزیزی چشمه کبود[2]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری آلزایمر نوعی اختلال تخریب عصبی است که با تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی در نورون‌ها همراه است. افزایش کلسترول خون باعث افزایش رسوب این پروتئین‌ها و تحلیل حافظه می‌شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر رزوواستاتین به‌عنوان داروی کاهنده کلسترول در رت‌های آلزایمری، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه پژوهشی اصیل(تجربی)، حیوانات به گروه‌های کنترل، استرپتوزوتوسین (جهت القاء آلزایمر)، رزوواستاتین و رزوواستاتین همراه با استرپتوزوتوسین تقسیم شدند. در همه گروه‌ها سالین (1 µg/rat) و یا استرپتوزوتوسین (3 mg/kg) به‌صورت درون بطن مغزی تزریق شد. گاواژ سالین (1 ml/kg) یا رزوواستاتین (20 mg/kg و 10) روزانه از یک روز قبل از کانول گذاری شروع و به‌مدت دو هفته ادامه یافت. در پایان دوره‌ی تیمار آزمون اجتنابی غیرفعال، تعداد نورون های سالم در ناحیه CA1 و اندازه‌گیری شاخص‌های استرس اکسیداتیو در سرم خون انجام شد.

یافته‌ها: استرپتوزوتوسین در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بازخوانی حافظه، تعداد نورون‌های سالم در ناحیه CA1، قدرت آنتی‌اکسیدانتی کل و سطح آنزیم سوپراکسید دیسموتاز را کاهش و میزان مالون‌دی‌آلدهید را افزایش داد (P<0/001). گاواژ رزوواستاتین (20 mg/kg) به‌مدت 2 هفته شاخص‌های فوق را در گروه استرپتوزوتوسین به‌طور معنی‌داری معکوس کرد (P<0/001) که به معنی بهبود حافظه می‌باشد. گاواژ رزوواستاتین به تنهایی تاثیر معنی‌داری بر شاخص‌های فوق نداشت (P>0/05).

استنتاج: استرپتوزوتوسین از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله افزایش استرس اکسیداتیو و به‌دنبال آن مرگ سلولی منجر به کاهش نورون‌های ناحیه CA1 و کاهش حافظه می‌شود. به نظر می‌رسد رزوواستاتین قادر است از طریق مهار شاخص‌های استرس اکسیداتیو از اثرات مخرب استرپتوزوتوسین بر حافظه و یادگیری جلوگیری نماید.

واژه های کلیدی: استرپتوزوتوسین، استرس اکسیداتیو، حافظه، رزوواستاتین، نورون‌های ناحیه CA1

مقدمه

حافظه ویادگیری ازعالی‌ترین سطوح عملکردی سیستم اعصاب مرکزی محسوب می‌شوند(1). سیستم لیمبیک و هیپوکامپ نقش مهمی در پردازش اطلاعات و شکل‌گیری حافظه دارند(2). بیماری آلزایمر (AD) (Alzheimer's disease) یک بیماری نورودژنراتیو و از علل بسیار شایع زوال عقل به‌خصوص در افراد مسن می‌باشد(3). در این بیماری افت عملکردهای شناختی، اختلال در فعالیت‌های عادی و روزمره و تغییر در رفتار دیده می‌شود(4).

مولف مسئول: نیلوفر دربندی - اراک: دانشگاه اراک، دانشکده علوم پایه
E-mail: N-Darbandi@araku.ac.ir
1. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران
2. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران
تاریخ دریافت : 1402/3/22 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1402/4/24 تاریخ تصویب : 1402/6/19

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

عوامل ژنتیکی، عوامل محیطی همچون افزایش سن، آسیب به سر، عفونت‌ها، رژیم غذایی نامناسب و برخی بیماری‌های سیستمیک از علل اصلی ایجاد آن می‌باشد. مطالعات نشان داده است چربی‌های غذایی با سطح کلسترول بالا در تولید و رسوب پروتئین آمیلوئید بتا در نورون‌ها دخالت دارد. آمیلوئید بتا، گونه فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species:ROS) و گونه فعال نیتروژن (Reactive Nitrogen Species:RNS) را تولید می‌کند که در سمیت خارج سلولی وابسته به کلسیم، آسیب تنفس سلولی و تغییر در شکل‌گیری سیناپس مرتبط به یادگیری و حافظه نقش دارند(5). علاوه بر آن با مصرف مواد مغذی پرچرب بیان پروتئین APOE4 (Apolipoprotein E4)(ناقل اصلی کلسترول درمغز) افزایش یافته که می‌تواند بر توسعه و پیشرفت AD تأثیر بگذارد.

استرپتوزوتوسین(Streptozotocin:STZ) یک آنالوگ سیتوتوکسیک گلوکز است که معمولاً برای ایجاد دیابت نوع 1 در جوندگان استفاده می‌شود. با این حال، دوز کم‌تر از مقدار دیابت‌زای آن (3 mg/kg) برای ایجاد بیماری آلزایمر و به ویژه برای ایجاد ویژگی‌های آلزایمر دیررس استفاده می‌شود. STZ با کاهش قابل توجه متابولیسم گلوکز/ انرژی، القای استرس اکسیداتیو و متیلاسیون DNA منجر به مرگ نورون‌ها و القاء فراموشی می شود(6).

استاتین‌ها قادرند به صورت غیر فعال و یا از طریق ناقل‌های آنیونی آلی (Organic Anionic Transporters: OATs)، ناقل اسید مونوکربوکسیلیک یا ناقل P-گلیکوپروتئین از سد خونی مغزی و سلول‌های مغز عبور کنند(7). رزوواستاتین از مهم ترین استاتین‌های آبدوست می‌باشد(8). در مسیر ساخت کلسترول ابتدا HMG-CoA (6-3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzyme A reductase) به موالونات و سپس به واحدهای ایزوپرونوئید کاتالیز و در نهایت کلسترول ایجاد می‌شود. مهار HMG-CoA ردوکتاز توسط استاتین‌ها تولید کلسترول را کاهش می‌دهد(9). با کاهش تولید کلسترول درون‌زا بیان گیرنده‌های LDL (Low-Density Lipoprotein) افزایش و بازجذب LDL و پیش‌سازهای LDL از گردش خون سیستمیک تقویت می‌شود. بدین ترتیب استاتین‌ها با کاهش ساخت کلسترول به‌صورت غیرمستقیم منجر به پاک‌سازی LDL از پلاسما می‌شوند(10). به‌دنبال مصرف مزمن استاتین‌ها، غلظت کلسترول در پلاسما و مایع مغزی نخاعی کاهش یافته و تولید پپتید آمیلوئید بتا مهار می‌شود(8). تیمار با استاتین‌ها در بیماران بدون آسیب شناختی در سنین قبل از پیری نقش محافظتی در شروع بیماری‌های اضمحلال عصبی و حافظه دارند(11). استاتین‌ها هم‌چنین به‌عنوان عوامل ضد التهابی تولید مولکول‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین‌ها و فاکتور نکروز تومور آلفا را در شرایط التهاب عصبی کاهش می‌دهند(12). چنان‌چه دیده شد، چربی‌های غذایی با سطح کلسترول بالا در تولید و رسوب پروتئین آمیلوئید بتا در مغز و ایجاد بیماری آلزایمر دخالت دارند. برخی تحقیقات نشان دادند که از طریق داروهای کاهنده چربی خون می‌توان تولید فاکتورهای خطرساز مانند آمیلوئید بتا را مهار کرد. از طرفی تحقیقات نشان داده است که استرپتوزوتوسین علائمی شبیه آلزایمر دیررس ایجاد کرده و می‌تواند از روش‌های مختلف از جمله القای استرس اکسیداتیو منجر به مرگ نورون‌ها و تخریب حافظه شود. تاکنون هیچ مطالعه‌ای به بررسی اثر داروهای کاهنده کلسترول بر فراموشی ناشی از استرپتوزوتوسین نپرداخته است. لذا در مطالعه حاضر تاثیر رزوواستاتین بر سلول‌های پیرامیدال هیپوکامپ، استرس اکسیداتیو و فرآیند حافظه در رت‌های نر آلزایمری مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه پژوهشی اصیل(تجربی)، از 42 رت نر نژاد ویستار (انستیتو پاستور ایران) با محدوده وزنی 250-220 گرم استفاده شد. جهت ایجاد آلزایمر و تاثیر دوزهای مختلف رزوواستاتین بر حافظه حیوانات

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

آلزایمری شده حیوانات به شش گروه (n =7) تقسیم شدند. این 6 گروه شامل، گروه کنترل، گروه استرپتوزوتوسین (3 mg/kg)، گروه‌های رزوواستاتین (20 mg/kg و 10) و گروه‌های رزوواستاتین (20 mg/kg و 10) به‌علاوه استرپتوزوتوسین (3 mg/kg) می‌باشد. محل نگهداری حیوانات دارای دوره روشنایی- تاریکی 12 ساعته، دمای 2±22 درجه سانتیگراد و دسترسی آسان به آب و غذا بود. آزمایش‌ها در زمان معینی از روز انجام گرفت. در راستای انجام این تحقیق کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مد نظر قرار گرفت(کد اخلاق: IR.ARAKMU.REC.1400.238).

جهت کانول گذاری در ناحیه بطن‌های جانبی از دستگاه استریوتاکس‌مدل Kopf (شرکت stoelting-آمریکا) استفاده شد. ابتدا هر حیوان بر اساس وزن به وسیله تزریق درون صفاقی مخلوطی از کتامین هیدروکلراید 10 درصد (50mg/kg) و زایلزین 10 درصد (5mg/kg) (شرکت Alfasan– هلند) بیهوش شد. کانول‌گذاری بر طبق اطلس پاکسینوس و واتسون انجام شد (0/8- میلی‌متر از برگما، 1/4 میلی‌متر در طرفین شکاف ساژیتال و 3/5 میلی‌متر از سطح از جمجمه)(13). محل کانول‌گذاری در سطح جمجمه توسط مته دندانپزشکی تا پرده مننژ سوراخ شد. کانول‌های راهنما به‌طول 8 میلی‌متر از سرسوزن 22 گیج تهیه و 1 میلی‌متر بالاتر از ناحیه مورد نظر به کمک آکریل دندانپزشکی ثابت شد. جهت تزریق درون بطن مغزی از سر سوزن دندانپزشکی 27 گیج (1 میلی‌متر بلندتر از کانول راهنما)، رابط پلی‌اتیلن و سرنگ هامیلتون 25 میکرولیتری استفاده شد.

جهت سنجش حافظه از دستگاه Step-Through (شرکت برج صنعت- تهران) استفاده شد که از جنس پلکسی‌گلاس و دارای دو قسمت (30×20×20 سانتی‌متر) مجزا یکی به رنگ سیاه و دیگری به رنگ سفید است و توسط یک درب گیوتینی (9×7 سانتی‌متر) به یکدیگر راه دارند. در کف بخش سیاه رنگ میله‌های فلزی به قطر 2/5 میلی‌متر و فواصل 1 سانتی‌متر از یکدیگر قرار گرفته است. هنگامی که دستگاه روشن می‌شود جریان الکتریکی به‌مدت 3 ثانیه و شدت 1 میلی‌آمپر در میله‌های فلزی برقرار می‌شود. یادگیری اجتنابی غیر فعال در دو روز پشت سر هم انجام می‌شود. روز اول شامل آموزش دادن حیوانات در دستگاه و روز دوم شامل بررسی میزان حافظه حیوانات آموزش دیده است. در مرحله آموزش هر حیوان به آرامی در بخش روشن دستگاه قرار می‌گیرد پس از 10 ثانیه درب گیوتینی باز و به حیوان اجازه داده می‌شود تا وارد بخش تاریک شود، بلافاصله درب گیوتینی بسته شده و حیوان به قفس خود برگردانده می‌شود. 30 دقیقه بعد این مرحله تکرار می‌شود و با ورود حیوان به بخش تاریک، درب گیوتینی بسته و از طریق میله‌های فولادی کف بخش تاریک که در ارتباط با استیمولاتور هستند، تحریک الکتریکی با شدت 1 میلی‌آمپر و به مدت 3 ثانیه به حیوان منتقل می‌گردد. پس از پایان تحریک، موش از دستگاه خارج شده و به قفس نگه‌داری منتقل می‌شود. 2 دقیقه بعد مجددا حیوان به بخش سفید دستگاه منتقل شده و پس از 10 ثانیه درب گیوتینی باز می‌شود و میزان تأخیر حیوان در ورود به بخش تاریک ثبت می‌گردد. چنانچه موش به میزان 120 ثانیه در ورود به بخش تاریک تأخیر داشته باشد اصطلاحا یادگیری موفق برایش ثبت می‌شود. 24 ساعت بعد، در روز آزمون حیوان در بخش سفید دستگاه قرار می‌گیرد و بعد از 10 ثانیه درب گیوتینی باز می‌شود. مدت زمان تأخیر حیوان در ورود به بخش تاریک دستگاه (Step-through Latency: STL) و کل مدت زمانی را که حیوان در قسمت تاریک دستگاه می‌گذراند (Total Time in Dark Chamber: TDC) به عنوان معیاری برای بررسی حافظه ثبت می‌گردد. در مرحله آزمون هیچ‌گونه شوک الکتریکی به حیوان وارد نمی‌شود. بیش‌ترین مقدار تأخیر برای ورود به بخش تاریک 300 ثانیه است. چنان‌چه تأخیر حیوان در ورود به بخش تاریک، نسبت به روز آموزش افزایش یابد نشان دهنده افزایش حافظه است(14).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

در تمام حیوانات کانول‌گذاری در ناحیه بطن‌های جانبی به دقت انجام و در روز اول و سوم پس از کانول‌گذاری سالین (1µg/rat) و یا استرپتوزوتوسین (3 mg/kg) (شرکت سیگما-آمریکا) را با حجم 10 میکرولیتر در هر بطن دریافت کردند(13). از یک روز قبل از کانول‌گذاری در همه حیوانات سالین و یا رزوواستانین (20 mg/kg و 10) (شرکت دکتر عبیدی-ایران) متناسب با وزن بدن (1 ml/kg) روزانه و به‌مدت 14 روز گاواژ شد(15). 24 ساعت پس از پایان تیمار مرحله آموزش و روز بعد آزمون رفتاری انجام گرفت. پس از پایان آزمون رفتار پرفیوژن مغزی انجام شد. بدین منظور پس از بیهوشی حیوان، با ایجاد برش در قفسه سینه و به کمک ست تزریق ابتدا محلول سدیم کلراید 0/9 درصد (200 میلی‌لیتر) و سپس محلول پارافرمالدهید 40 درصد (200 میلی‌لیتر) به‌عنوان فیکساتیو از طریق بطن چپ وارد بدن حیوان شد، در حالی‌که دهلیز راست برای خروج خون از بدن پاره شده بود. در ادامه سر حیوان جدا و مغز از جمجمه خارج و در محلول فیکساتیو به‌مدت 24 تا 48 ساعت نگه‌داری شد. مراحل پاساژ بافتی شامل قرارگیری نمونه‌ها در دستگاه پاساژ، بلوک‌گیری و برش‌گیری توسط میکروتوم انجام شد. مقاطع کرونال به شکل پشت سر هم به ضخامت 7 میکرومتر از هیپوکامپ پشتی (3/8- تا 4/30- میلی‌متر از برگما) تهیه شدند. از این میان چهار برش با فواصل مساوی برای شمارش انتخاب و میانگین آن‌ها محاسبه و به‌عنوان تعداد نورون‌های آن نمونه در نظر گرفته شد. رنگ‌آمیزی نمونه‌ها با کمک هماتوکسیلین و ائوزین انجام و درنهایت توسط میکروسکوپ نوری(BX40، Olympus، آمریکا) متصل به دوربین (DP12، Olympus) و با استفاده از نرم‌افزار Image J انجام شد(16). در همه حیوانات خون‌گیری به کمک سرنگ 5 میلی‌لیتر از بطن راست انجام شد. سپس خون داخل میکروتیوب‌های 1/5 میلی‌لیتر ریخته شد و به‌مدت 10 دقیقه با دور 13300 سانتریفیوژ (مدل universal - آلمان) گردید. در ادامه سرم‌های خون بر حسب مقادیر مورد نیاز در میکروتیوب‌های کوچک‌تر ریخته و در یخچال فریزر80- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. این نمونه سرم‌ها برای اندازه‌گیری میزان آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase: SOD)، مالون دی‌آلدهید (Malondialdehyde: MDA) و سنجش میزان قدرت آنتی‌اکسیدانتی کل (Total Antioxidant Capacity: TAC) مورد استفاده قرارگرفتند. جهت اندازه‌گیری فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) از ترکیبی به نام پیروگالول استفاده شد که در محیط‌های آبی و قلیایی به‌صورت خود به خود اکسید می‌شود. آنزیم سوپراکسید دیسموتاز مانع از اکسیداسیون خودبه‌خودی پیروگالول می‌شود. از این موضوع برای اندازه‌گیری میزان فعالیت این آنزیم به کمک دستگاه اسپکتروفتومتر (مدل UV/Vis- انگلیس) در طول موج 420 نانومتر استفاده می‌شود(17). در آزمون تعیین میزان پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) آلدهیدها با تیوباربیتوریک اسید در دمای 100 درجه سانتی‌گراد و در شرایط اسیدی واکنش داده و کمپلکس صورتی رنگی تولید می‌شود که مقدار آن در طول موج 532 نانومتر قابل اندازه‌گیری است(18). سنجش قدرت آنتی‌اکسیدانتی کل(TAC) براساس تغییرات جذب نوری ناشی از واکنش یون فرو ($Fe2^{+}$) با تری‌پیریدیل تریازین در طول موج 593 نانومتر انجام شد(19).

آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آنالیز مکمل Tukey انجام گرفت. سطح معنی‌دار بودن آماری P<0/05 در نظر گرفته شد. محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و رسم نمودارها نیز با استفاده از نرم‌افزار Sigmaplot انجام شد. نتایج به‌دست آمده به‌صورت (Mean±S.E.M) گزارش شده است.

یافته‌ها

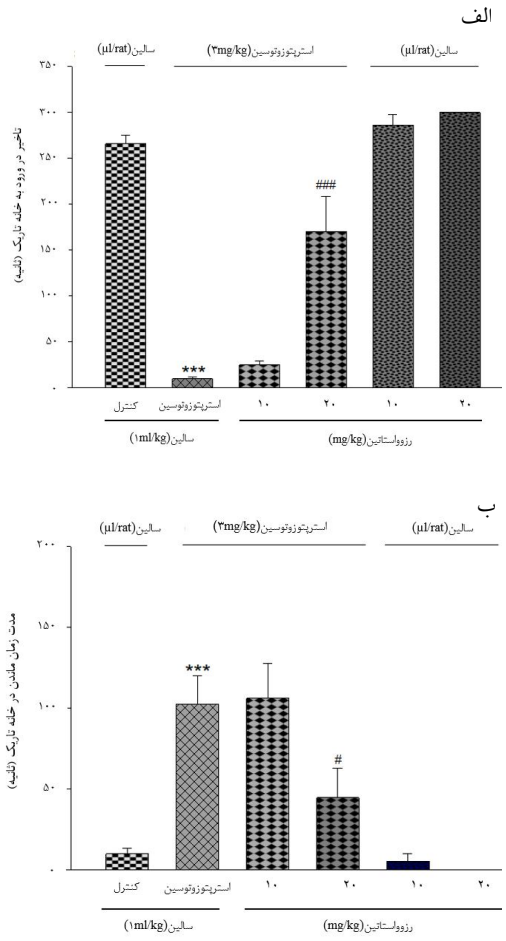
نتایج داده‌های رفتاری نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌داری در زمان ورود به اتاق تاریک (STL)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

[F(5،38)= 59/547 ،P<0/001] و مجموع مدت زمان باقی ماندن حیوان در اتاق تاریک (TDC) [F(۳۸،5)= 12/494 ،P<0/05] در گروه‌های آزمایشی است. تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین در روزهای اول و سوم پس از جراحی باعث کاهش زمان ورود به اتاق تاریک(P<0/001)(نمودار شماره1-الف) وهم‌چنین افزایش مجموع مدت زمان باقی‌ماندن حیوان در اتاق تاریک (P<0/001) (نمودار شماره 1-ب) نسبت به گروه کنترل شد که به معنی تخریب و کاهش حافظه است.

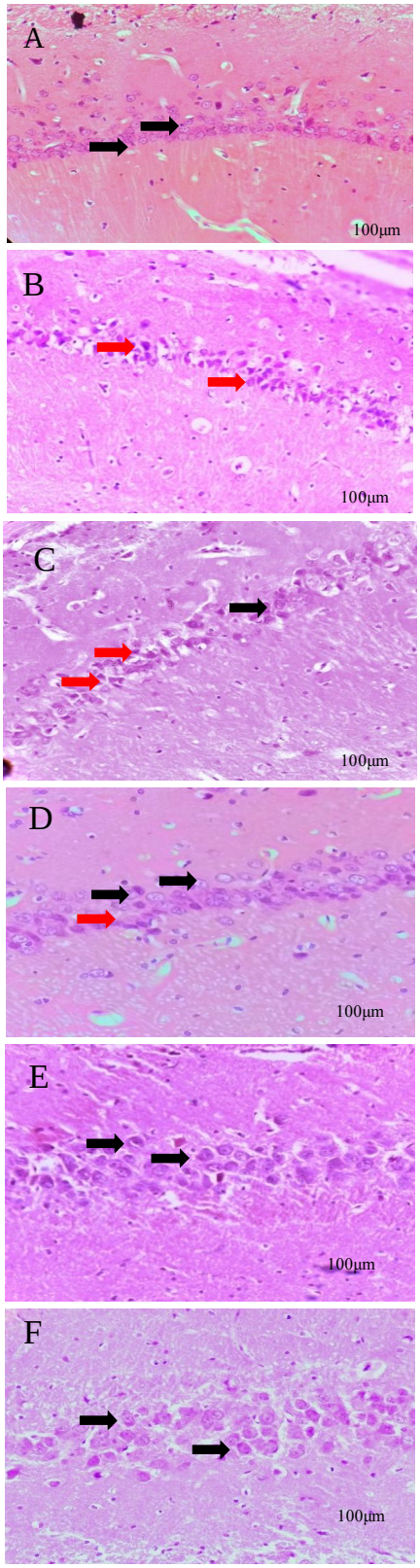
هم‌چنین آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد در گروه رزوواستاتین (20mg/kg) به همراه استرپتوزوتوسین گاواژ رزوواستاتین از یک روز قبل از جراحی به مدت 2 هفته حافظه را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه استرپتوزوتوسین بهبود بخشید. به‌طوری‌که در این گروه نسبت به گروه STZ نسبت به گروه STZ به‌طور معنی‌داری تاخیر در ورود به اتاق تاریک افزایش (P<0/001) (نمودار شماره 1-الف) و مدت زمان ماندن حیوان در خانه سیاه کاهش یافت (P<0/05) (نمودار شماره 1-ب) که به معنی بهبود حافظه است. گاواژ رزوواستاتین (20mg/kg و 10) به تنهایی تاثیر معنی‌داری بر بازخوانی حافظه نسبت به‌گروه کنترل نداشت (P>0/05) (نمودار شماره 1-الف و ب).

بررسی‌های بافتی برش‌های مغز به کمک رنگ آمیزی هماتوکسیلین -ائوزین نشان داد، نورون‌های موجود در ناحیه CA1 (Cornu Ammonis 1) هیپوکامپ در گروه کنترل کاملا سالم بوده، به صورت دایره‌هایی منظم با هسته گرد در مرکز آن دیده می‌شود و دارای تراکم بالایی است (تصویر شماره A-1). در گروه استرپتوزوتوسین (3mg/kg)، تعداد سلول‌های سالم کاهش یافت و در عوض سلول‌هایی تیره‌تر با اشکال دوکی و مثلثی و بدون هسته واضح دیده شد (تصویر شماره B-1). درگروه‌های دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین همراه با رزوواستاتین (10mg/kg و 20)، رزوواستاتین توانست به صورت وابسته به دوز تعداد سلول‌های سالم را نسبت به گروه استرپتوزوتوسین افزایش دهد (تصویر شماره C-1) و تصویر شماره D-1). در گروه‌های دریافت کننده رزوواستاتین (10 mg/kg و 20) به تنهایی تعداد، شکل و ویژگی‌های سلول‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ بسیار شبیه به گروه کنترل بود (تصویر شماره E-1) و (تصویر شماره F-1). تصویر میکروسکوپی از سلول‌های سالم و ناسالم در این نواحی با بزرگنمایی 100 در تصویر شماره 2 ارائه شده است.



نمودار شماره 1: مقایسه حافظه اجتنابی غیرفعال بین گروه‌های آزمایشی. الف) تاخیر در ورود به خانه تاریک، ب) مدت زمان باقی ماندن در خانه تاریک. آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون مکمل توکی انجام شد و نتایج به صورت (Mean±SEM) برای 7 سر حیوان می‌باشد. P<0/001 *** تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و P<0/001 ### و P<0/05 # تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه STZ می‌باشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]



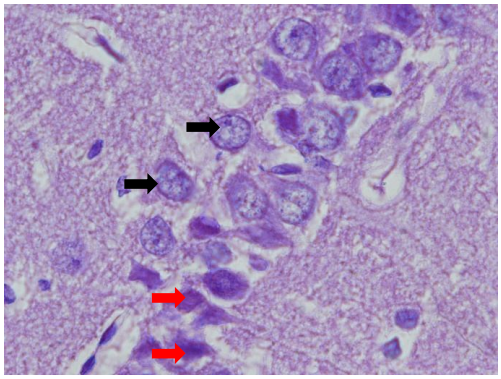
تصویر شماره 1: مقایسه نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ رنگ‌آمیزی شده به روش هماتوکسیلین- ائوزین در گروه‌های A) کنترل، B) استرپتوزوتوسین، C) گروه استرپتوزوتوسین و رزوواستاتین (10mg/kg)، D) گروه استرپتوزوتوسین و رزوواستاتین (20mg/kg)، E) گروه رزوواستاتین (10mg/kg) به تنهایی و F) گروه رزوواستاتین (20mg/kg) به تنهایی. فلش‌های سیاه نشان دهنده نورون‌های سالم و فلش‌های قرمز نشان‌دهنده نورن‌های مرده است. (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی 400 x)

بر اساس شمارش نورونی صورت گرفته در ناحیه CA1 هیپوکامپ تعداد نورون‌های سالم در ناحیه CA1 گروه دریافت کننده استرپتوزوتوسین به طور معناداری (P<0/001) در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. هم‌چنین براساس داده‌های به‌دست آمده تیمار با رزوواستاتین (10mg/kg و 20) به صورت وابسته به دوز تعداد نورون‌های سالم را در مقایسه با گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین افزایش داد (P<0/05) و (P<0/001). در گروه تیمار شده با رزوواستاتین (10 mg/kg و 20) به تنهایی تفاوت معناداری در تعداد نورون های سالم در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد [F(۲۳،5)= 19/553 ،P>0/05](نمودار شماره 2).

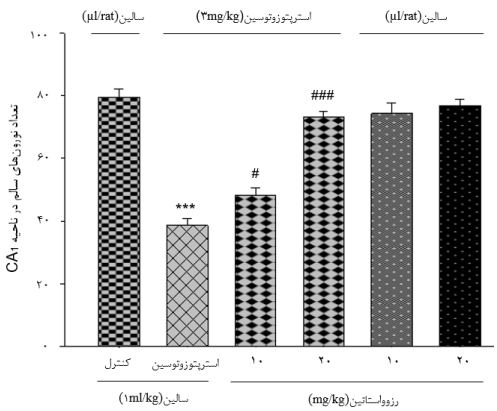
نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه تفاوت معنی‌داری را در میزان پراکسیداسیون لیپیدی [F(۳۸،5)= 9/676 ،P<0/001]، سطح آنزیم سوپراکسید دیسموتاز [F(۳۸،5)= 49/03 ،P<0/001]و قدرت آنتی اکسیدانتی کل سرم خون [F(۳۸،5)= 9/676 ،P<0/001] در گروه‌های آزمایشی مختلف نشان داد. مطابق با نتایج در گروه STZ به طور معنی‌داری میزان مالون‌دی‌آلدهید افزایش و سطح آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و قدرت آنتی‌اکسیدانتی کل سرم خون نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (P<0/001) (جدول شماره 1). در گروه‌های تیمار همزمان، رزوواستاتین (10 و 20 mg/kg) توانست نسبت به گروه استرپتوزوتوسین میزان مالون‌دی‌آلدهید سرم خون را به‌طور معنی‌داری کاهش و سطح آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و قدرت آنتی‌اکسیدانتی کل سرم خون را افزایش دهد (P<0/001) (جدول شماره 1). تیمار رزوواستاتین (10 و 20 mg/kg) به تنهایی نسبت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

به گروه کنترل تاثیر معنی‌داری در شاخص‌های فوق نداشت (P>0/05) (جدول شماره 1).



تصویر شماره 2: تصویر میکروسکوپی از نورون‌های هرمی هیپوکامپ با رنگ امیزی هماتوکسیلین و ائوزین. فلش‌های سیاه سلول‌های هرمی سالم و فلش‌های قرمز سلول‌های هرمی ناسالم را نشان می‌دهند (بزرگنمایی 1000 ×)



نمودار شماره 2: مقایسه تعداد نورون های سالم در ناحیه CA1 هیپوکامپ در مغز گروه‌های کنترل، استرپتوزوتوسین و تیمار شده با رزوواستاتین. آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون مکمل توکی انجام شد و نتایج به صورت (Mean±SEM) برای 7 سر حیوان می‌باشد. P<0/001 *** تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و P<0/001 ### و P<0/05 # تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه STZ می باشد.

بحث

بر اساس نتایج این پژوهش تزریق درون بطن مغزی استرپتوزوتوسین (3 mg/kg) منجر به کاهش بازخوانی حافظه شد. در تحقیقات گذشته نیز استفاده از استرپتوزوتوسین منجر به تخریب حافظه و ایجاد علائم آلزایمر شده است(14،25-20). استرپتوزوتوسین با کاهش فعالیت استیل‌کولین در مغز منجر به اختلالات شناختی می‌شود(26). استرپتوزوتوسین همچنین با کاهش جذب گلوکز باعث تغییر عملکرد میتوکندری و افزایش سطح سیتوکروم C در سیتوزول و شکل‌گیری آپوپتوزوم‌ها (پروتئین‌هایی حاصل از فرایند آپوپتوزیس) می‌شود که بیان کاسپاز 3 را افزایش داده و منجر به آسیب DNA و مرگ نورون‌ها می‌شود(27). شواهد بالینی نشان می‌دهد تزریق درون بطنی STZ باعث اختلال در عملکرد سیستم انسولین مغز شده و پروتئین تائو هایپر فسفریله تولید می‌کند. STZ هم‌چنین باعث ایجاد کلاف‌های نوروفیبریلاری، رسوب درون سلولی پروتئین تائو و اختلالات شناختی می‌گردد(28). تجویز STZ از طریق استرس اکسیداتیو/ نیتروزاتیو از یک طرف منجر به کاهش سطوح گلوتاتیون، کاهش متابولیسم گلوکز و اختلال در متابولیسم انرژی و از طرف دیگر باعث آزاد شدن واسطه‌های پیش‌التهابی از جمله فاکتور نکروزکننده تومور، اینترلوکین‌ها، کموکاین‌ها، اینترفرون گاما، پروتئین التهابی و رادیکال‌های آزاد مانند نیتریک اکساید و سوپراکسید شده و در مجموع منجر به اختلال در عملکرد پروتئین‌ها و DNA و آسیب عصبی می‌شود(30،29).

نتایج حاصل از پژوهش حاضر همچنین نشان داد رزوواستاتین با دوز 20 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از یک روز قبل از کانول گذاری به مدت 14 روز توانست از اثرات استرپتوزوتوسین بر کاهش تعداد نورون‌های سالم در ناحیه CA1 هیپوکامپ و کاهش حافظه جلوگیری کند. نتایج سایر پژوهش‌ها نشان می‌دهد تجویز رزوواستاتین قادر به بهبود عملکرد عصبی و کاهش پاسخ‌های التهابی سرم خون، کاهش فاکتورهای التهابی در هیپوکامپ و کاهش سیگنال های آپوپتوزیس، ممانعت از تولید گونه‌های فعال اکسیژن و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

جدول شماره 1: مقایسه میزان مالون‌دی‌آلدهید (MDA)، قدرت آنتی‌اکسیدانتی کل (TAC) و میزان فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز (SOD) سرم خون در گروه‌های آزمایشی مختلف

فاکتور / گروه		گروه کنترل	گروه STZ	گروه STZ و رزوواستاتین (10 mg/kg)	گروه STZ و رزوواستاتین (20 mg/kg)	گروه رزوواستاتین (10 mg/kg)	گروه رزوواستاتین (20 mg/kg)
MDA	(nmol/ml)	2/38±0/55 a	5/22±0/37 b	3/67±2/65 a	2/97±1/67 a	2/30±0/59 a	2/13±0/70 a
TAC	(mmol/l)	0/804±0/08 a	0/381±0/04 b	0/774±0/15 a	0/794±0/18 a	0/812±0/13 a	0/827±0/17 a
SOD	(U/ml)	10/66±0/93 a	3/20±0/27 b	10/17±1/38 a	10/64±1/51 a	10/94±0/97 a	11/06±0/90 a

مقادیر به صورت (Mean±SEM) بیان شده و میانگین‌ها با کد حرف‌های مختلف در هر ردیف دارای تفاوت معناداری نسبت به یکدیگر می‌باشند. سطح معنی‌داری $p<0/05$ می باشد.

جلوگیری از نقص در نوروژنز هیپوکامپ، کاهش اضطراب در آزمون میدان باز و بهبود حافظه کوتاه مدت و بلندمدت در آزمون تشخیص شی جدید، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش فعالیت کاسپاز 3 و 9، کاهش رسوب آمیلوئید بتا در قشر مغز و هیپوکامپ، افزایش سرعت میلینه شدن فیبرهای عصبی محیطی، افزایش فاکتور رشد عصبی (Nerve Growth Factor: NGF) و افزایش فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (Brain-Derived Neurotrophic Factor: BDNF) می‌شود(37-31).

به نظر می‌رسد استاتین‌ها با افزایش سطح استیل‌کولین قادرند کمبود این نوروترنسمیتر را در بیماری آلزایمر بهبود دهند و به این ترتیب از اختلال عملکرد حافظه جلوگیری نمایند(38). به این ترتیب یک احتمال دیگر آن است که رزوواستاتین با افزایش محتوای نیتریک اکساید در مغز قادر است از مرگ سلولی ناشی از استرپتوزوتوسین جلوگیری کند. رزوواستاتین از طریق مسدود کردن ایزوپرنیلاسیون در مسیر موالونات منجر به مهار سنتز GTPaseها شده و اثرات مفید و درمانی خود را بروز می‌دهد. GTPase ها مسئول رونویسی از ژن فاکتور هسته‌ای کاپا بتا (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells: NF-kβ) در سلول عصبی و ایجاد التهاب عصبی است. افزایش GTPase ها همچنین باعث فاگوسیتوز غیر اختصاصی و آپوپتوزیس سلول‌های عصبی می‌شود. علاوه بر آن افزایش GTPase ها پلیمریزاسیون میکروفیلامنت‌های اکتین اندوتلیال، تولید iNOS (Inducible nitric oxide synthase) و التهاب بافت را افزایش داده، با تحریک NADPH (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) اکسیداز گونه‌های فعال اکسیژن و استرس اکسیداتیو را افزایش و با مهار بازسازی آکسون منجر به زوال عقل می‌شود(39). رزوواستاتین از طریق سرکوب آنیون‌های سوپراکسید (O^{2-}) و افزایش سطح گلوتاتیون (Glutathione:GSH) و کاتالاز (Catalase:CAT) موجب مهار تولید پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل (OH^-) شده و از پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب به غشای سلول و میتوکندری جلوگیری می‌کند. کاهش یون‌های هیدروکسیل از اکسیداسیون DNA و فعالیت کاسپاز 3 جلوگیری کرده و مانع آپوپتوزیس می‌شود(39). مطالعات نشان داده‌اند رزوواستاتین با سرکوب آنزیم NADPH اکسیداز، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد. درمان بالینی رزوواستاتین باعث کاهش بیومارکرهای استرس اکسیداتیو همراه با کاهش کلسترول می‌شود(40). رزوواستاتین اثرات ضد میتوژنیک و ضد فاگوسیتیک را افزایش، سنتز سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1β (Interleukin 1 beta) و TNF-α (Tumor Necrosis Factor alpha) را مهار، تولید سیتوکین‌های ضد التهابی مانند IL-10 (Interleukin 10) را تحریک و بیان تعدادی از ژن‌های ضد التهابی را افزایش می‌دهد(41). به این ترتیب یک احتمال دیگر آن است که رزوواستاتین با مهار سیتوکین‌های پیش التهابی و تحریک بیان ژن‌های ضد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

التهابی از اثرات استرپتوزوتوسین در ایجاد التهاب جلوگیری نموده و به این ترتیب از تخریب عصبی و فراموشی ناشی از آن جلوگیری می‌نماید.

با توجه به نتایج حاصل به نظر می‌رسد در تحقیق حاضر رزوواستاتین با کاهش میزان مالوندی‌آلدهید و افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز قادر است قدرت آنتی‌اکسیدانتی کل را افزایش دهد و به این ترتیب با ایجاد رادیکال‌های آزاد ناشی از استرپتوزوتوسین مقابله کند. بنابراین تیمار با رزوواستاتین منجر به جلوگیری از استرس اکسیداتیو و بهبود بازخوانی حافظه می‌شود. همچنین احتمال دارد رزوواستاتین با جلوگیری از تشکیل رادیکال‌های آزاد و مهار پراکسیداسیون لیپیدی از آسیب به غشای میتوکندری، اکسیداسیون DNA و پروتئین‌ها جلوگیری نموده و مانع از مرگ سلولی شود. جهت شناخت مکانیسم‌های دقیق‌تری که از آن طریق استاتین‌ها از نقص حافظه ناشی از استرپتوزوتوسین جلوگیری می‌نمایند به مطالعات بیش‌تری نیاز است.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان گفت که، در این پژوهش تنها حافظه اجتنابی غیرفعال و شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو سنجش‌شده است. بهتر است در مطالعات دیگر از روش‌های دیگر اندازه گیری حافظه و یادگیری نیز استفاده شود و سایر جنبه‌های احتمالی تاثیر استاتین‌ها مانند تاثیر بر مسیرهای التهابی و بیان ژن های درگیر در حافظه نیز مورد بررسی قرار گیرد.

سپاسگزاری

از زحمت‌های کارشناسان و مسئولان آزمایشگاه تحقیقاتی فیزیولوژی جانوری دانشکده زیست شناسی دانشگاه اراک تشکر و قدردانی می‌شود. این مقاله بر گرفته از پایان نامه آقای علی عزیزی چشمه‌کبود دوره کارشناسی ارشد است.

References

1. Shahinfar J,Zeraati H,Ghorbanzadeh M, Nasimi F, Shojaei S. Effect of medical Plants on memory and learning, A review article. JIITM 2017; 8(3): 347-362 (Persian).
2. Mohammadi T, Mohammadian B, Fatemi Tabatabaee SR, Kolahi M. Cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) Hydroalcoholic Extract Effects on Histological Structure of Hippocampus in Ovariectomized Mice. Jundishapur Sci Med J 2016;15(1): 73-83(Persian).
3. Ju Y, Tam KY. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. Neural Regen Res 2021; 17(3): 543-549.
4. Amani M. Pathophysiology of Alzheimer's Disease. J Ardabil Univ Med Sci 2017; 16(4): 452-463 (Persian).
5. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Molecules 2020; 25(24): 5789.
6. Mazzura WCh, Nur AR, Nurul AMNH, Gurmeet KSS. Streptozotocin mechanisms and its role in rodent models for Alzheimer's disease. Toxin Reviews 2023; 42(1): 491-502.
7. Wood WG, Eckert GP, Igbavboa U, Muller WE. Statins and neuroprotection: a prescription to move the field forward. Ann N Y Acad Sci 2011; 1199: 69-76.
8. Sodero AO, Barrantes FJ. Pleiotropic effects of statins on brain cells. Biochim Biophys Acta Biomembr 2020; 1862(9): 183340.
9. Alsubaie N, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alharbi B, De Waard M, Sabatier JM, et al. Statins Use in Alzheimer Disease: Bane or Boon from Frantic Search and Narrative Review. Brain Sci 2022; 12(10): 1290.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

10. German CA, Liao JK. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. Arch Toxicol 2023; 97(6): 1529-1545.
11. Shinohara M, Sato N, Shimamura M, Kurinami H, Hamasaki T, Chatterjee A, et al. Possible modification of Alzheimer's disease by statins in midlife: interactions with genetic and non-genetic risk factors. Front Aging Neurosci 2014; 6:71.
12. Fracassi A, Marangoni M, Rosso P, Valentina P, Marco F, Silvia S M, et al. Statins and the Brain: More than Lipid Lowering Agents? Curr Neuropharmacol 2019; 17(1): 59- 83.
13. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic Coordinates. 4th ed. San Diago: Academic Press; 1998.
14. Darbandi N, Ramezani M, Noori M. Mespilus germanica Flavonoids Attenuate Cognitive Dysfunction in the Streptozotocin-induced Rat Model of Alzheimer's Disease. Ind J Pharma Sci 2018, 80(4): 668-675.
15. Yazdanimehr S, Mohammadi MT. Evaluation of the Protective Effects of Rosuvastatin Through the Antioxidant Capacity and Oxidative Damage of Liver Tissue in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. IJEM 2018; 19(6): 399-409 (Persian).
16. Darbandi N, Komijani M, Tajiani Z. New findings about comparing the effects of antibiotic therapy and phage therapy on memory and hippocampal pyramidal cells in rats. J Clin Lab Anal 2023; 37(11-12): e24942.
17. Mesa-Herrera F, Quinto-Alemany D & Díaz M. A Sensitive, Accurate, and Versatile Method for the Quantification of Superoxide Dismutase Activities in Biological Preparations. React Oxyg Species 2019; 7(19): 10-20.
18. Farjad E, Momeni HR. Silymarin ameliorates oxidative stress and enhances antioxidant defense system capacity in cadmium-treated mice. Cell J 2018; 20(3): 422-426.
19. Etemadi T, Momeni H.R, Darbandi N, Abnosi MH. Silymarin modulates cadmium-induced oxidative stress in human spermatozoa. Andrologia 2022; 54(8): e14475.
20. Manickam R, Murugesan S, Kottaisamy S, Ramasundaram T, Kannan S. Galantamine tethered hydrogel as a novel therapeutic target for streptozotocin-induced Alzheimer's disease in Wistar rats. Curr Res Pharmacol Drug Discov 2022; 3: 100100.
21. Shukla D, Srivastava S, Jawaid T. Learning and Memory Enhancing Activity of Polyherbal Formulation on Streptozotocin Induced Memory Impairment in Rats via Reducing Mitochondria–Targeted Cytochrome. Pharmacogn J 2021; 13(1): 230-240.
22. Anjomani M, Eliassi A, Ghasemi R, Fahanik-Babaei J. Effect of intracerebroventricular injection of streptozotocin on memory, reactive oxygen species of brain mitochondria, and β-amyloid plaques in rat hippocampus. Ir J Physiol Pharmacol 2020; 4 (3,4): 130-118 (Persian).
23. Fereidooni F, Komeili G, Fanaei H, Safari T, Khorrami S, Khazaei Feizabad A. Protective effects of ginseng on memory and learning and prevention of hippocampal oxidative damage in streptozotocin-induced Alzheimer's in a rat model. Neur Psychi Br Res 2020; 37(9): 116-122.
24. Rimpi A, Rahul D. Chebulinic Acid Negated the Development of Streptozotocin- Induced Experimental Dementia in Rats. Int J Pharm Investigation 2020; 10(1): 24-31.
25. Darbandi N, Momeni HR, Tajiani M. The Effect of N-acetyl-cysteine on Memory Retrieval and the Number of Intact Neurons of Hippocampal CA1 Area in Streptozotocin-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

induced Alzheimeric Male Rats. J Arak Uni Med Sci 2018; 20(127): 40-51 (Persian).

26. Agrawal M, Perumal Y, Bansal S, Arora S, Chopra K. Phycocyanin alleviates ICV-STZ induced cognitive and molecular deficits via PI3-Kinase dependent pathway. Food Chem Toxicol 2020; 145: 111684.
27. Biswas J, Gupta S, Verma DK, Gupta P, Singh A, Tiwari S, et al. Involvement of glucose related energy crisis and endoplasmic reticulum stress: Insinuation of streptozotocin induced Alzheimer's like pathology. Cell Signal 2018; 42: 211-226.
28. Mishra S.K, Singh S,Shukla S, Shukla R. Intracerebroventricular streptozotocin impairs adult neurogenesis and cognitive functions via regulating neuroinflammation and insulin signaling in adult rats. Neurochem Int 2017; 113: 56-68.
29. Kamat PK, Kalani A, Rai S, Tota KS, Kumar A, Ahmad AS. Streptozotocin Intracerebroventricular-Induced Neurotoxicity and Brain Insulin Resistance: a Therapeutic Intervention for Treatment of Sporadic Alzheimer's Disease (sAD)-Like Pathology. Mol Neurobiol 2015; 53(7): 4548-4562.
30. Bagamery F, Varga K, Kecsmar K, Vincze I, Szoko E, Tabi T. Lack of insulin resistance in response to streptozotocin treatment in neuronal SH□SY5Y cell line. J Neural Transm 2019; 127(1): 71–80.
31. Zhu J, Wang S, Chen Z, Cheng Q. Efficacy of Rosuvastatin Combined with rt-PA Intravenous Thrombolytic Therapy for Elderly Acute Ischemic Stroke Patients. Comput Math Methods Med 2022; 2022: 9403693
32. Saad MA, Al-Shorbagy MY, Arab HH. Targeting the TLR4/NF-κB Axis and NLRP1/3 Inflammasomes by Rosuvastatin: A Role in Impeding Ovariectomy-Induced Cognitive Decline Neuropathology in Rats. Mol Neurobiol 2022; 59(7): 4562-4577.
33. Al-Allaf L.I, Attarbashee R.K.A, Mammdoh J.K. The Effect Of Cyclophosphamide On Hippocampal Structure Of Adult Male Rats (Role Of Rosuvastatin). Mil Med Sci Lett 2022; 91(3): 256-264.
34. Evangelista FF, Ferreira WC, Mantelo FM, Beletini LF, de Souza AH, de Laet Sant'Ana P, et al. Rosuvastatin revert memory impairment and anxiogenic-like effect in mice infected with the chronic ME-49 strain of Toxoplasma gondii. PLoS One 2021; 16(4): e0250079.
35. Eslami SM, Khorshidi L, Ghasemi M, Rashidian A, Mirghazanfari M, Nezhadi A, et al. Protective effects of atorvastatin and rosuvastatin on 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced spatial learning and memory impairment. Inflammopharmacology 2021; 29(6): 1807-1818.
36. Zheng L, Cai Y, Qiu B, Lan L, Lin J, Fan Y. Rosuvastatin Improves Cognitive Function of Chronic Hypertensive Rats by Attenuating White Matter Lesions and Beta-Amyloid Deposits. Biomed Res Int 2020; 2020: 4864017.
37. Abdolmaleki A, Zahri S, Bayrami A. Rosuvastatin enhanced functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. Eur J Pharmacol 2020; 882:173260.
38. Ranaiy M S, Farokhi F, Babaei Balderlou F. The Effect of Simvastatin and Vitamin D Co-Administration on Rats Brain Function and Behavior: A Behavioral and Biochemical Study. JABS 2022; 12 (1): 60-68 (Persian).
39. Husain I, Khan S, Khan S, Madaan T, Kumar S, Najmi AK. Unfolding the pleiotropic facades of rosuvastatin in therapeutic intervention of myriads of neurodegenerative disorders. Clin Exp Pharmacol Physiol 2019; 46(4): 283-291.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

40. Abdeen A, Aboubakr M, Elgazzar D, Abdo M, Abdelkader A, Ibrahim S, et al. Rosuvastatin attenuates piroxicam-mediated gastric ulceration and hepato-renal toxicity in rats. Biomed Pharmacother 2019; 110: 895-905.

41. Kata D, Foldesi I, Feher LZ, Hackler LJr, Puskas LG, Gulya K. Rosuvastatin enhances anti-inflammatory and inhibits pro-inflammatory functions in cultured microglial cells. Neuroscience 2016; 314: 47-63.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-19]