مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی، دوره ۱۹، شماره ۱، بهار ۱۴۰۳
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

DOI: 10.22100/jkh.v19i1.2910

مقاله پژوهشی

اثرات تجویز مزمن سولفید هیدروژن بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های آلزایمری مدل استرپتوزوتوسین

محمدحسین اسماعیلی[۱]، هاشم حق‌دوست[۲]، نسیم پورعابدینی[۳]

۱- استاد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۲- دانشیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۳- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۲۳، **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۳/۰۱/۲۹

چکیده

مقدمه: *هدف از این مطالعه بررسی اثرات محافظت‌کننده عصبی بالقوه هیدروسولفید سدیم، به‌عنوان یک دهنده سولفید هیدروژن، بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های آلزایمری مدل استرپتوزوتوسین بود.*

مواد و روش‌ها: *حیوانات به گروه‌های شاهد و هیدروسولفید سدیم و آلزایمری شامل (استرپتوزوتوسین و استرپتوزوتوسین به همراه سالین و استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم) تقسیم شدند. سه گروه آخر موش‌های آلزایمر بودند که سالین یا هیدروسولفید سدیم (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی، روزانه، به مدت ۱۰ روز) دریافت کردند. برای ایجاد آلزایمر استرپتوزوتوسین (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۱۰میکرولیتر در محل تزریق) به داخل بطن‌های طرفی مغز تزریق شد. تمام موش در ماز آبی موریس آموزش داده شدند.*

نتایج: *نتایج ما نشان داد که تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین باعث افزایش معنی‌دار مدت و مسافت طی شده تا رسیدن به سکو در مقایسه با گروه شاهد می‌شود. از اثرات فراموشی‌آور استرپتوزوتوسین با تزریق هیدروسولفید سدیم جلوگیری شد، به‌طوری که مدت و مسافت طی شده تا رسیدن به سکو کمتر و برعکس، درصد زمان سپری شده و مسافت طی شده در ربع هدف در تست پروب در این گروه به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه استرپتوزوتوسین به همراه سالین بود.*

نتیجه‌گیری: *سولفید هیدروژن یادگیری و حافظه را در موش‌های آلزایمری بهبود می‌بخشد. نتایج نشان می‌دهد که استفاده از هیدروسولفید سدیم برای درمان اختلالات شناختی در بیماران آلزایمری می‌تواند مفید باشد.*

واژه‌های کلیدی: سولفید هیدروژن، استرپتوزوتوسین، یادگیری، حافظه فضایی، بیماری آلزایمر.

***نویسنده مسئول:** قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، گروه فیزیولوژی، **تلفن:** ۰۲۸۳۳۳۳۶۰۰۱، **نمابر:** ۰۲۸۳۳۳۲۴۹۷۱، **Email:** esmail66@yahoo.com

ارجاع: اسماعیلی محمدحسین، حق‌دوست هاشم، پورعابدینی نسیم. اثرات تجویز مزمن سولفید هیدروژن بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های آلزایمری مدل استرپتوزوتوسین. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۳؛۱۹(۱):۳۹-۳۰.

CC BY NC

مقدمه

بیماری آلزایمر نوعی بیماری نورودژنراتیو پیشرونده غیرقابل برگشت است که موجب اختلال حافظه، کاهش عملکردهای شناختی و توانایی‌های فکری، همچنین تغییرات رفتاری می‌گردد (۱). سولفید هیدروژن یک مولکول سیگنالینگ درون‌زا است (۲ و ۳). مشخصات سمی سولفید هیدروژن در سال ۱۷۱۳ گزارش شد و در سال‌های اولیه، بیشترین مطالعات با هدف توصیف سمیت آن انجام شد. با این حال، در سال‌های بعد، آشکار شد که سولفید هیدروژن یک انتقال‌دهنده عصبی گازی و فیزیولوژیکی مهم است که به وفور در مغز انسان یافت می‌شود (۴).

نشان داده شده است که تزریق داخل بطنی فرمالدئید با کاهش تولید سولفید هیدروژن درون‌زا در هیپوکامپ موش‌ها، یادگیری و حافظه را مختل می‌کند (۵). بر اساس مطالعات انجام شده بر روی بیماران آلزایمری و بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و بیماران مبتلا به زوال عقل عروقی (Vascular dementia) مشخص شده است که بین کاهش سطح سولفید هیدروژن پلاسما و مغز و شدت اختلال حافظه ایجاد شده در آنها ارتباط تنگاتنگی وجود دارد (۸-۶). که این موضوع نشان می‌دهد بین کاهش سطح سولفید هیدروژن پلاسما و مغز با ایجاد زوال عقلی – شناختی در این بیماران ارتباط وجود دارد.

مشخص شده است که سولفید هیدروژن اعمال فیزیولوژیک مهمی در سیستم عصبی مرکزی انجام می‌دهد. گزارش‌ها نشان می‌دهند که سولفید هیدروژن در تقویت طولانی مدت (LTP) و تنظیم هوموستاز کلسیم و مهار استرس‌های اکسیداتیو دخالت دارد. همچنین این ماده اثرات ضدالتهاب، ضد اکسیداسیون، ضد آپوپتوز و تنظیم سیناپسی نیز دارد. این ماده قلب را در برابر آسیب ایسکمیک محافظت کرده و تکثیر سلولی و اپوپتوز را تعدیل می‌نماید (۲). نشان داده شده است که سولفید هیدروژن التهاب عصبی القاء شده بوسیله لیپوپلی ساکاریدها و امیلوئید بتا را مهار می‌کند. کامات و همکاران نشان دادند که استشمام گاز سولفید هیدروژن تخریب عصبی و اختلالات مغزی – عروقی القاء شده به‌وسیله تجویز درون مغزی هموسیستئین در مغز موش‌های سوری را کاهش می‌دهد (۹). لو و همکاران نشان دادند که تزریق سیستمیک هیدروسولفید سدیم (دهنده سولفید هیدروژن) مرگ نورون‌های دوپامینرژیک بر اثر تجویز سم متیل – فنیل پیریدینیم (MPTP) در موش‌های سوری را کاهش می‌دهد (۲).

در همین رابطه کیدا و همکاران گزارش کردند که استنشاق سولفید هیدروژن از مرگ نورونرهای دوپامینرژیک و اختلالات حرکتی بر اثر تجویز سم متیل– فنیل پیریدینیم جلوگیری می‌کند (۱۰). همین‌طور هو و همکاران گزارش کردند که تزریق سیستمیک هیدروسولفید سدیم می‌تواند از ایجاد بیماری پارکینسون توسط روتنون جلوگیری کند و سلول‌ها را در برابر آسیب ناشی از تزریق سم ۶- هیدروکسی دوپامین و استرس اکسیداتیو محافظت کند (۱۱).

کسوان و همکاران اثربخشی هیدروسولفید سدیم در کاهش اختلال یادگیری و حافظه ناشی از تزریق داخل مغزی آمیلوئید بتا را گزارش کردند، آنها مشاهده کردند که درمان با سولفید هیدروژن آپوپتوز ناشی از آمیلوئید بتا در ناحیه CA1 هیپوکامپ را کاهش می‌دهد (۱۲).

با توجه به اثرات سودمند سولفید هیدروژن در محافظت از نورون‌ها، هدف از این مطالعه تجربی بررسی اثرات سولفید هیدروژن بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های آلزایمری مدل استرپتوزوتوسین بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بر روی موش‌های نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم صورت گرفته است. تعداد ۶۰ سر موش در ۶ گروه مورد آزمایش قرار گرفتند. موش‌ها در شرایط استاندارد از نظر دما (۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد) و نور نگهداری گردیدند. در طول مدت آزمایش موش‌ها آب و غذای طبیعی خود را آزادانه دریافت نمودند. این تحقیق در ۳ مرحله اجرا گردید:

۱- جراحی استرئوتاکسی و تزریق دو طرفه استرپتوزوتوسین به درون بطن‌های طرفی به‌منظور ایجاد مدل آلزایمر تجربی:

برای القای آلزایمر ۱۰ میکرولیتر از محلول استرپتوزوتوسین با غلظت ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌وسیله جراحی استرئوتاکسیک به درون هر کدام از بطن‌های جانبی مغز با مختصات بر حسب برگما DV=-۳/۲، ML=±۱/۲، AP=-۰/۵: تزریق شد. در این جراحی ابتدا حیوانات با استفاده از کتامین/ زایلازین (۶۰/۶ میلی‌گرم /کیلوگرم) بیهوش و سپس در دستگاه استرئوتاکس قرار گرفتند و پس از فیکس کردن حیوان در این دستگاه در پشت سر حیوان در خط وسط یک برش ایجاد گردید. بعد از تمیز کردن سطح جمجمه و یافتن نقطه برگما به‌عنوان مرجع، با استفاده از اطلس پاکسینوز به روش استرئوتاکسیک محل موردنظر تزریق در دو طرف سر نشانه‌گذاری گردید. بعد از علامت‌گذاری نقاط هدف بر روی سطح جمجمه، دو سوراخ به کمک دریل دندان‌پزشکی ایجاد شد و سپس با استفاده از سرنگ هامیلتون محلول استرپتوزوسین (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۱۰ میکرولیتر در هر طرف) به‌صورت دو طرفه به درون بطن‌های جانبی به آرامی تزریق گردید (۱۳).

۲- تزریق درون صفاقی سولفید هیدروژن (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی به مدت ۱۰ روز و روزی یک مرتبه). (از روز هفتم بعد از تزریق داخل بطنی استرپتوزوسین تا روز شروع آزمون به‌صورت روزانه). به موش‌های الزایمری.

۳- آزمون رفتاری ماز آبی موریس به مدت ۶ روز و آزمون پروب (probe task) به‌منظور ارزیابی حافظه موش‌ها در روز هفتم آزمون به‌منظور تعیین اثر سولفید هیدروژن بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های آلزایمری.

گروه‌های مورد آزمایش

گروه کنترل، گروه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه آلزایمری شده با استرپتوزوتوسین شامل زیر گروه‌های: گروه استرپتوزوتوسین، گروه استرپتوزوتوسین+ سالین، گروه استرپتوزوتوسین+ هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه استرپتوزوتوسین + هیدروسولفید سدیم (۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

سه گروه آخر به مدت ۱۰ روز و روزی یک مرتبه سالین (۰/۲ میلی‌لیتر) و یا هیدروسولفید سدیم (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی) دریافت کردند (۱۱).

برای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی حیوان از ماز آبی موریس استفاده شد. برای بررسی یادگیری مدت زمان رسیدن به سکو و مسافت طی شده جهت یافتن سکو در مدت ۶ روز یادگیری در بین گروه‌ها با هم مقایسه گردید. برای بررسی حافظه فضایی حیوان، زمان اولین عبور از روی سکو و تعداد دفعات عبور از روی محل سکو و درصد زمان حضور در ربع سکوی هدف در روز هفتم در بین گروه‌ها با هم مقایسه شد (۱۴).

به‌طور تصادفی ۱۰ سر موش نر در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم برای هر انتخاب شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط آزمون‌های تی مستقل، آنووای یک طرفه (و آزمون تعقیبی توکی) صورت گرفت (نرم‌افزار SPSS) و سطح معناداری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. داده‌های توصیفی به‌صورت میانگین±انحراف معیار از میانگین (Mean±SEM) بیان شده است.

نتایج

در این مطالعه در مجموع ۶۰ موش ویستار نر مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌های به‌دست آمده در داخل هر کدام از گروه‌های مورد مطالعه بر اساس آزمون Kolmogorov–Smirnov از توزیع نرمال برخوردار بودند.

مدت زمان طی شده تا رسیدن به سکو (Escape Latency)

موش‌های گروه استرپتوزوتوسین و استرپتوزوتوسین سالین به شکل معناداری زمان بیشتری را جهت رسیدن به سکو نسبت‌به گروه کنترل صرف می‌کردند (P<۰/۰۰۱). در حالی‌که در گروه‌های آلزایمری درمان شده با هیدروسولفید سدیم (گروه‌های استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم ۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرمی) این اختلاف معنادار با گروه کنترل از بین رفته و موش‌ها نسبت‌به گروه‌های استرپتوزوتوسین و استرپتوزوتوسین سالین مدت زمان کمتری جهت رسیدن به سکو سپری کردند (P<۰/۰۰۱). در مقایسه مدت زمان طی شده تا رسیدن به سکو گروه‌های هیدروسولفید سدیم با گروه کنترل، اختلاف معناداری مشاهده نگردید بین گروه‌های استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم با یکدیگر (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرمی) نیز اختلاف معناداری مشاهده نگردید.

نمودار ۱ مقایسه مدت زمان طی شده تا رسیدن به سکو در ۶ روز آموزش بین ۶ گروه مورد مطالعه شامل گروه کنترل، گروه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم)، گروه استرپتوزوتوسین، گروه استرپتوزوتوسین+ سالین، گروه استرپتوزوتوسین+هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم) و گروه استرپتوزوتوسین + هیدروسولفید سدیم (۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم). در تمام ۶ روز آموزش اختلاف‌های استرپتوزوتوسین و استرپتوزوتوسین بهمراه سالین با بقیه گروه‌ها معنی‌دار بود. (***P<۰/۰۰۱) اختلاف معنادار گروه مربوط با گروه کنترل. (+++P<۰/۰۰۱) اختلاف معنادار گروه مربوط باگروه استرپتوزوتوسین.

مسافت طی شده (Swimming Distance) تا رسیدن به سکو توسط موش‌های گروه استرپتوزوتوسین و استرپتوزوتوسین سالین به شکل قابل‌توجهی از گروه کنترل بیشتر بوده است (P<۰/۰۰۱). در حالی‌که این اختلاف در مقایسه این دو گروه با یکدیگر مشاهده نشد. از طرفی دیگر، میان مسافت طی شده توسط گروه‌های استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرمی) با گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده نگردید. در حالی‌که این اختلاف در مقایسه این دو گروه دارای هیدروسولفید سدیم با گروه‌های استرپتوزوتوسین و استرپتوزوتوسین سالین مجدداً معنادار گردید (P<۰/۰۰۱). در مقایسه مسافت طی شده توسط گروه هیدروسولفید سدیم با گروه کنترل، اختلاف معناداری مشاهده نگردید. همچنین مقایسه مسافت طی شده توسط گروه‌های هیدروسولفید سدیم (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با یکدیگر اختلاف معناداری مشاهده نگردید.

نمودار ۲ مسافت طی شده تا رسیدن به سکو در ۶ روز آموزش بین ۶ گروه مورد مطالعه شامل گروه کنترل، گروه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه استرپتوزوتوسین، گروه استرپتوزوتوسین+ سالین، گروه استرپتوزوتوسین+ هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم) و گروه استرپتوزوتوسین + هیدروسولفید سدیم (۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم). در تمام ۶ روز آموزش اختلاف بین گروه‌های استرپتوزوتوسین و استرپتوزوتوسین به همراه سالین با بقیه گروه‌ها معنی‌دار بود (***P<۰/۰۰۱) اختلاف معنادار گروه مربوط با گروه کنترل. (+++P<۰/۰۰۱) اختلاف معنادار گروه مربوط با گروه استرپتوزوتوسین.

در جدول ۱ مدت زمان طی شده موش‌ها به همراه مسافت طی شده و سرعت آنها در رسیدن به سکو در روزهای اول، چهارم و ششم آموزش را به‌صورت Mean±SEM در ۶ گروه مورد مطالعه نشان داده شده است. مقایسه سرعت حرکت در ۶ گروه مورد مطالعه در ۶ روز آموزش تفاوت معناداری نشان نداد.

CC BY NC

جدول ۱- مدت زمان طی شده موش‌ها به همراه مسافت طی شده و سرعت آنها در رسیدن به سکو در روزهای اول، چهارم و ششم آموزش را به‌صورت SEM±Mean در ٦ گروه مورد مطالعه

گروه	روز ۱			روز ۴			روز ۶		
	تأخیر (ثانیه)	طول (سانتی‌متر)	سرعت (cm/s)	تأخیر (ثانیه)	طول (سانتی‌متر)	سرعت (cm/s)	تأخیر (ثانیه)	طول (سانتی‌متر)	سرعت (cm/s)
Control	۳۰/۱۹±۰/۵۲	۲۱۰/۰۵±۴/۴۳	۷/۰۴±۰/۱۹	۱۱/۲۶±۰/۶	۸۵/۷۰±۲/۹۱	۷/۸۶±۰/۳۸	۶/۹۰±۰/۲۴	۴۶/۶۹±۱/۸۲	۶/۷۷±۰/۱۹
STZ	۴۴/۵±۲/۱۱	۲۹۴/۸۵±۳/۶۹	۶/۸۹±۰/۲۴	۲۶/۳۸±۰/۹	۱۵۱/۴۵±۳/۱۳	۷/۵۷±۰/۱۲	۱۸/۳۹±۰/۶۵	۹۱/۶۱±۳/۰۳	۷/۱۲±۰/۲۷
NaHS 2.8mg	۲۸/۲۱±۰/۹۴	۱۹۹/۲۴±۲/۲۸	۶/۶۷±۰/۱۴	۱۲/۴±۰/۶۳	۹۰/۷۹±۲/۳۸	۷/۵۳±۰/۲۸	۶/۴۱±۰/۲۶	۵۰/۰۴±۲/۳۵	۷/۲۵±۰/۲۴
STZ+Saline	۴۱/۲۶±۱/۰۲	۲۸۵/۵۸±۳/۴۳	۷/۳۹±۰/۰۷	۲۰/۴۴±۱/۱۳	۱۴۲/۴۵±۲/۱۶	۷/۹۲±۰/۱۱	۱۴/۱۲±۰/۹۲	۹۹/۶۶±۲/۳۵	۷/۲۲±۰/۵۵
STZ+NaHS 2.8mg	۳۱/۰۴±۱/۱۶	۲۱۵/۵۶±۶/۰۸	۷/۵۳±۰/۱۷	۱۳/۲۵±۰/۷	۹۶/۳۸±۲/۳۱	۸/۶۶±۰/۲۸	۸/۹۳±۰/۴۵	۵۲/۹۱±۲/۱۶	۷/۰۶±۰/۱۱
STZ+NaHS 5.6mg	۳۲/۰۳±۰/۹۳	۲۱۴/۲±۶/۱۹	۶/۹۱±۰/۲۵	۱۳/۸۲±۰/۶۶	۹۲/۳۴±۱/۱۲	۸/۳۴±۰/۲	۸/۲۳±۰/۴۲	۵۶/۱۵±۲/۶	۷/۰۳±۰/۲۱

زمان اولین عبور از روی محل سکو در تست پروب (Latency to first cross)

زمان اولین عبور از روی محل سکو در تست پروب در گروه استرپتوزوتوسین و گروه استرپتوزوتوسین به همراه سالین طولانی‌تر از گروه کنترل بود و اختلاف این دو گروه با گروه کنترل کاملاً معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۱). همچنین این زمان در این دو گروه طولانی‌تر از گروه‌های استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرمی) و اختلاف اینها نیز معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۱). از گروه استرپتوزوتوسین ۵۰ درصد (۵/۱۰) و از گروه استرپتوزوتوسین به همراه سالین ۶۰ درصد (۶/۱۰) موفق به یافتن سکو شدند. در بقیه ۴ گروه همه موش‌ها موفق به عبور از روی محل سکو شدند در مقایسه گروه‌های استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرمی) با گروه کنترل که در هر ۳ گروه همه موش‌ها موفق به پیدا کردن سکو شدند، اختلاف معناداری میان مدت زمان اولین عبور از روی محل سکو مشاهده نگردید

نمودار ۳ مقایسه زمان اولین عبور از روی محل سکو در آزمون پروب در بین ۶ گروه مورد مطالعه شامل گروه کنترل، گروه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه استرپتوزوتوسین، گروه استرپتوزوتوسین+ سالین، گروه استرپتوزوتوسین+ هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه استرپتوزوتوسین + هیدروسولفید سدیم (۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم). (***P<۰/۰۰۱) اختلاف معنادار گروه مربوط با گروه کنترل. (+++P<۰/۰۰۱) اختلاف معنادار گروه مربوط با گروه STZ+Saline.

تعداد دفعات عبور از روی محل سکو (Platform Crossings)

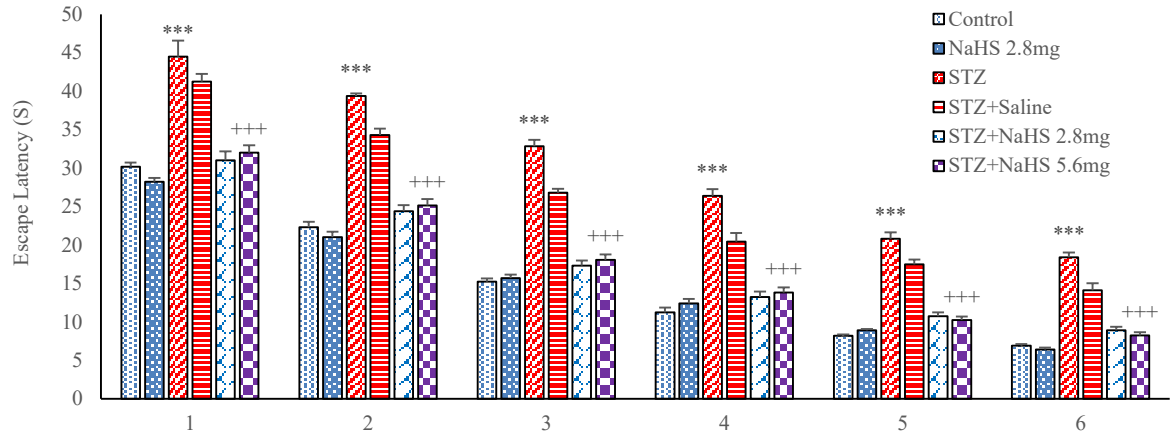
از گروه استرپتوزوتوسین تنها ۵ موش موفق به یافتن سکو در طول آزمون پروب شده که میانگین دفعات عبور از سکو آنها ۰/۷۰±۰/۲۶ می‌باشد. همچنین در گروه استرپتوزوتوسین به همراه سالین نیز ۶۰٪ موش‌ها سکو را پیدا کردند که میانگین دفعات عبور آنها ۰/۸۰±۰/۲۵ بود. مقایسه این متغیر در گروه‌های مذکور با گروه کنترل، اختلاف قابل‌توجهی نشان داد (P<۰/۰۰۱). در حالی‌که هیچ کدام از گروه‌های دارای هیدروسولفید سدیم (به تنهایی یا به همراه استرپتوزوتوسین) تفاوت معناداری نسبت‌به گروه کنترل از نظر تعداد دفعات عبور از روی سکو نشان ندادند مقایسه این متغیر در گروه استرپتوزوتوسین و استرپتوزوتوسین به همراه سالین با گروه‌های استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرمی) اختلاف قابل‌توجهی نشان داد (P<۰/۰۰۱). مقایسه این متغیر در بین گروه‌های استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌گرمی) اختلاف قابل توجهی نشان نداد

نمودار ۴ مقایسه تعداد دفعات عبور از روی محل سکو در آزمون پروب بین ۶ گروه مورد مطالعه شامل گروه کنترل، گروه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه استرپتوزوتوسین، گروه استرپتوزوتوسین+ سالین، گروه استرپتوزوتوسین+ هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه استرپتوزوتوسین + هیدروسولفید سدیم (۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (***P<۰/۰۰۱) اختلاف معنادار گروه مربوط با گروه کنترل (++P<۰/۰۱) و (+++P<۰/۰۰۱) اختلاف معنادار گروه مربوط با گروه استرپتوزوتوسین +سالین.

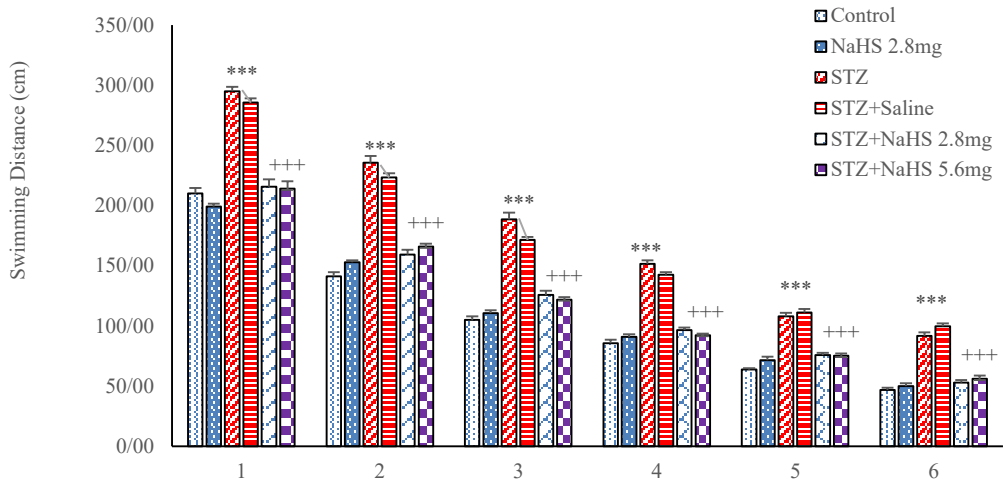
موش‌های گروه کنترل در مدت ۶۰ ثانیه تست پروب ۳۳/۲٪ وقت خود را در ربع هدف (Target quadrant) سپری کردند. در حالی که موش‌های گروه استرپتوزوتوسین، ۱۹/۷٪ و موش‌های گروه استرپتوزوتوسین به همراه سالین ۱۸/۱٪ از زمان خود را در ربع هدف سپری کردند. مقایسه داده‌های مربوطبه دو گروه مذکور با گروه کنترل اختلاف معناداری از جهت درصد حضور در ربع هدف نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱). از طرفی دیگر، مقایسه درصد زمان سپری شده در ربع هدف گروه کنترل با گروه‌های دارای هیدروسولفید سدیم (با یا بدون استرپتوزوتوسین) از نظر میزان حضور در ربع هدف (۳۲/۶٪ برای گروه هیدروسولفید سدیم، ۳۱/۰٪ برای گروه استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم ۲/۸ میلی‌گرمی و ۳۲/۲٪ برای گروه استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم ۵/۶ میلی‌گرمی) اختلاف معناداری نشان نداد مقایسه درصد زمان سپری شده در ربع هدف گروه‌های دارای هیدروسولفید سدیم با یکدیگر نیز اختلاف معناداری نشان نداد. مقایسه درصد زمان سپری شده در ربع هدف گروه‌های استرپتوزوتوسین و استرپتوزوتوسین به همراه

سالین با گروه‌های استرپتوزوتوسین به همراه هیدروسولفید سدیم اختلاف معناداری نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱).

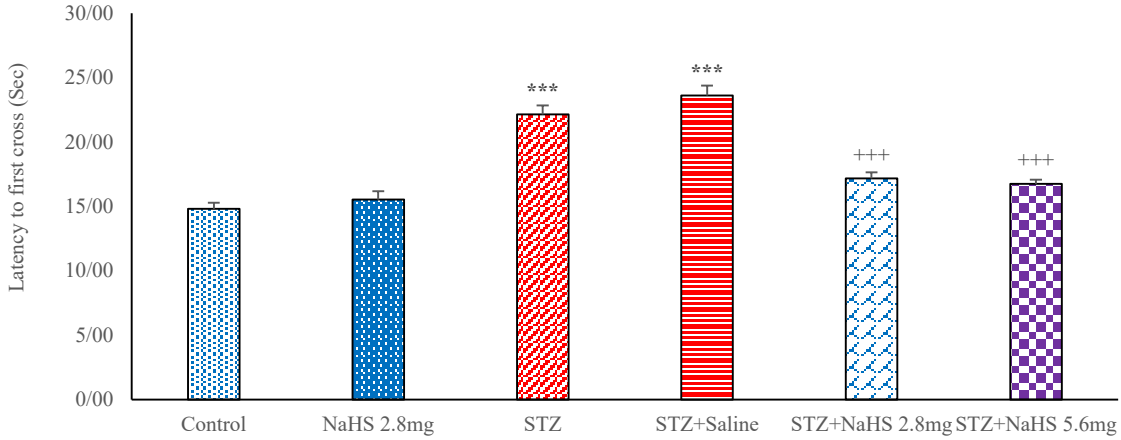
نمودار ۵ مقایسه درصد زمان حضور در ربع هدف در بین گروه‌های مورد مطالعه در آزمون پروب بین ۶ گروه مورد مطالعه شامل گروه کنترل، گروه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه استرپتوزوتوسین، گروه استرپتوزوتوسین+ سالین، گروه استرپتوزوتوسین+ هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه استرپتوزوتوسین + هیدروسولفید سدیم (۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم. (***P<۰/۰۰۱) اختلاف معنادار گروه مربوط با گروه کنترل. (+++P<۰/۰۰۱) اختلاف معنادار گروه مربوط با گروه استرپتوزوتوسین+ سالین.



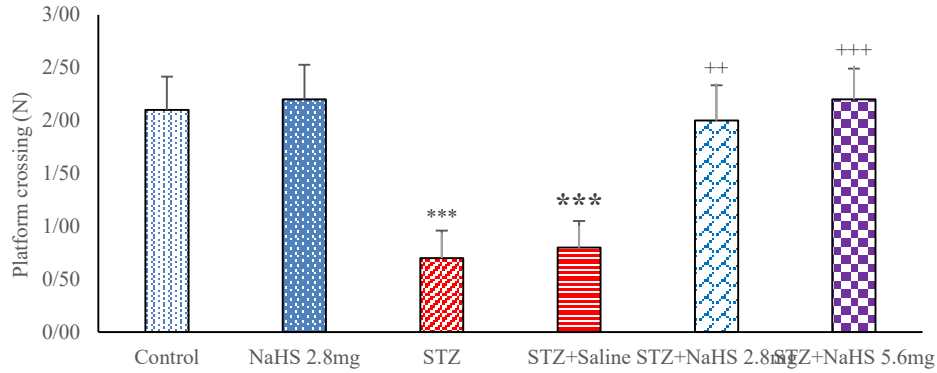
نمودار ۱- مقایسه مدت زمان طی شده تا رسیدن به سکو در ٦ روز آموزش بین ٦ گروه مورد مطالعه شامل گروه کنترل، گروه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم)، گروه استرپتوزوتوسین، گروه استرپتوزوتوسین+ سالین، گروه استرپتوزوتوسین+ هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم) و گروه استرپتوزوتوسین + هیدروسولفید سدیم (٥/٦ میلی‌گرم بر کیلوگرم)



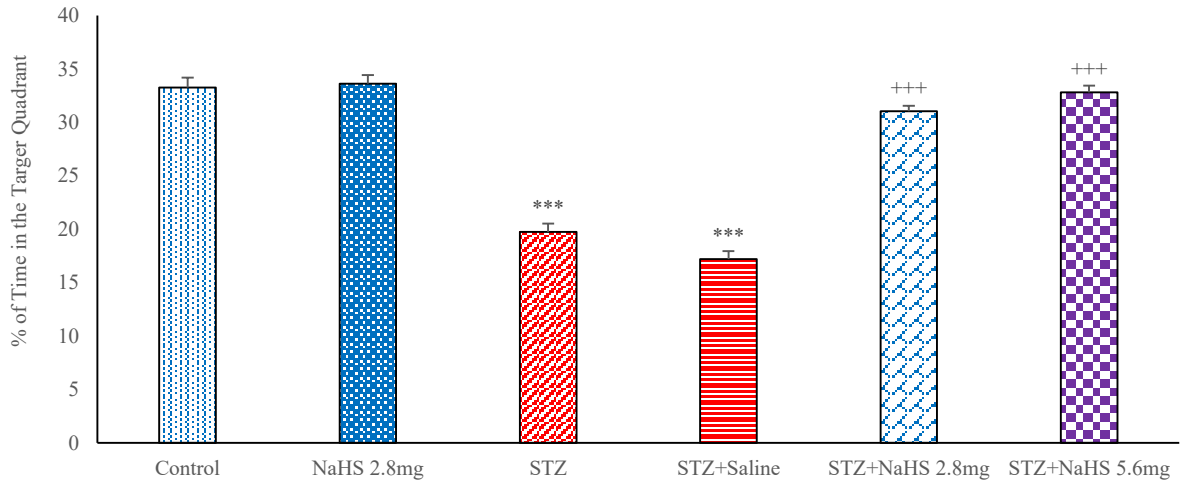
نمودار ۲- مسافت طی شده تا رسیدن به سکو در ٦ روز آموزش بین ٦ گروه مورد مطالعه شامل گروه کنترل، گروه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه استرپتوزوتوسین، گروه استرپتوزوتوسین+ سالین، گروه استرپتوزوتوسین+ هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم) و گروه استرپتوزوتوسین + هیدروسولفید سدیم (٥/٦ میلی‌گرم بر کیلوگرم)



نمودار ۳- مقایسه زمان اولین عبور از روی محل سکو در آزمون پروب در بین ٦ گروه مورد مطالعه شامل گروه کنترل، گروه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه استرپتوزوتوسین، گروه استرپتوزوتوسین+ سالین، گروه استرپتوزوتوسین+ هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه استرپتوزوتوسین + هیدروسولفید سدیم (۵/٦ میلی‌گرم بر کیلوگرم



نمودار ٤- مقایسه تعداد دفعات عبور از روی محل سکو در آزمون پروب بین ٦ گروه مورد مطالعه شامل گروه کنترل، گروه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه استرپتوزوتوسین، گروه استرپتوزوتوسین+ سالین، گروه استرپتوزوتوسین+ هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه استرپتوزوتوسین + هیدروسولفید سدیم (۵/٦ میلی‌گرم بر کیلوگرم



نمودار ٥- مقایسه درصد زمان حضور در ربع هدف در بین گروه‌های مورد مطالعه در آزمون پروب بین ٦ گروه مورد مطالعه شامل گروه کنترل، گروه هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه استرپتوزوتوسین، گروه استرپتوزوتوسین+ سالین، گروه استرپتوزوتوسین+ هیدروسولفید سدیم (۲/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه استرپتوزوتوسین + هیدروسولفید سدیم (۵/٦ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

بحث

یک هدف بالقوه برای اعمال اثر هیدروژن سولفید ممکن است گیرنده‌های NMDA گلوتامات مغز باشد .چراکه این گیرنده‌ها تأثیر مهمی در توسعه و تکامل پلاستی سیتی‌سیناپسی (Plasticity)، یادگیری و حافظه دارند (۲۸). بیان بیش از حد گیرنده‌های NMDA گلوتامات مغز باعث افزایش عملکردهای سیناپسی و شناختی در جوندگان می‌شود (۲۸). در حالی که کاهش و از بین رفتن گیرنده‌های NMDA باعث اختلال در پلاستی سیتی‌سیناپسی هیپوکامپ و حافظه می‌شود (۳۱) .چندین گزارش تحقیقاتی وجود دارد که نشان می‌دهد تعداد گیرنده‌های NMDA گلوتامات سالم مغز در موش‌های آلزایمری ترنس ژنیک APP/PS1 کاهش می‌یابد و درمان این موش‌ها با هیدروسولفید سدیم به‌طور قابل‌توجهی از کاهش این گیرنده‌ها جلوگیری می‌کند (۲۲ و ۳۱) و علاوه بر این، تجویز Ro 25-6981 به‌عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های NMDA گلوتامات، از اثرات مفید هیدروژن سولفید بر اختلالات پلاستی سیتی (انعطاف‌پذیری) شناختی و سیناپسی جلوگیری می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که گیرنده‌های NMDA گلوتامات ممکن است یک هدف مولکولی مهم برای اثرات مفید هیدروژن سولفید باشند. از طرف دیگر نشان داده شده است که التهاب عصبی (Neuroinflammation) با شروع و پیشرفت neurodegeneration در بیماری آلزایمر در ارتباط است (۳۲). در این رابطه مطالعات قبلی نشان داده است که التهاب مزمن مغز باعث کاهش تعداد گیرنده‌های NMDA گلوتامات غشایی در هیپوکامپ موش‌ها می‌شود (۳۳). درمان با هیدروژن سولفید می‌تواند از طریق مهار التهاب عصبی باعث افزایش بیان گیرنده‌های NMDA گلوتامات غشایی هیپوکامپ و بهبود عملکرد شناختی در مدل‌های آلزایمری جوندگان شود (۳۳ و ۳۵). بنابراین ممکن است که در مطالعه ما، نیز درمان موش‌های آلزایمری مدل استرپتوزوتوسین با هیدروسولفید سدیم از طریق مهار التهاب مغزی و افزایش بیان گیرنده‌های NMDA گلوتامات غشایی هیپوکامپ به بهبود LTP هیپوکامپ و بهبود یادگیری و حافظه فضایی موش‌ها کمک کرده باشد. با این حال، تحقیقات بیشتری برای حمایت از این ایده موردنیاز است. هیدروژن سولفید همچنین التهاب عصبی و آپوپتوز را سرکوب می‌کند (۱۲ و ۳۳). تجمع Ab را کاهش می‌دهد (۳۵). پروتئین کینازها و مسیرهای سیگنالینگ، از جمله Akt، ERK1/2، AMPK سلولی را نیز فعال می‌کند (۳۸-۳۶).

بنابراین، سایر اثرات بیولوژیکی مرتبط با هیدروژن سولفید، از جمله کاهش تولید آمیلوئید بتا (۳۸)، مهار التهاب عصبی (۱۲ و ۳۳) و مهار آپوپتوز (۱۲) نیز ممکن است در اثرات سودمند هیدروژن سولفید برای بهبود اختلالات پلاستی سیتی شناختی و سیناپسی و بهبود یادگیری و حافظه در بیماری آلزایمر مؤثر باشد.

از یافته‌های این مطالعه نتیجه می‌گیریم که با وجود اثرات مخرب استرپتوزوتوسین بر عملکرد یادگیری و حافظه موش‌ها، سولفید هیدروژن اثر به سزایی در بهبود این اختلالات می‌گذارد. این یافته نشان می‌دهد که این ماده ارزشمند می‌تواند در آینده و پس از انجام مطالعات تکمیلی، با خاصیت محافظتی خود بر روی نورون‌های عصبی به بیماران آلزایمری سود برساند و عملکرد آنها را ارتقا دهد.

با توجه به اثرات امیدبخش هیدروسولفید سدیم در بهبود فعالیت‌های شناختی و حافظه موش‌های آلزایمری، پیشنهاد می‌کنیم که اثرات این ماده طی مطالعات آتی با حجم نمونه‌های بزرگ‌تر و مصرف طولانی مدت سولفید هیدروژن مورد بررسی قرار گیرد. همچنین پیشنهاد می‌شود که اثرات ماده مذکور در سایر علل سیستمیک یا موضعی کاهش توانایی‌های یادگیری و شناختی مورد مطالعه واقع شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان مقاله از همه کسانی که د ر اجرای این مطالعه همراهی کردند تشکر و قدردانی می‌نمایند. مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری حرفه‌ای خانم نسیم پورعابدینی با عنوان "بررسی اثرات سولفید هیدروژن بر یادگیری و حافظه موش‌های آلزایمری مدل استرپتوزوتوسین" با شماره پایان‌نامه ۱۵۰۹ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی قزوین در سال ۱۴۰۰ ثبت شده است.

ملاحظات اخلاقی

این طرح دارای کد اخلاق (IR.QUMS.REC.1400.021) می‌باشد.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض در منافع از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول و مسئول: هدایت کل فرآیند مقاله و تجزیه و تحلیل داده‌ها.
نویسنده دوم: نوشتن و نگارش مقاله، ویرایش مقاله.
نویسنده سوم: جمع‌آوری داده‌ها.

حمایت مالی

حامی مالی ندارد.

References

1. Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. J Clinical Psychiatry 2003;64:7-10.
2. Lu M, Zhao FF, Tang JJ, Su CJ, Fan Y, Ding JH, et al. The neuroprotection of hydrogen sulfide against MPTP-induced dopaminergic neuron degeneration involves uncoupling protein 2 rather than ATP-sensitive potassium channels. Antioxidants & Redox Signaling 2012;17:849-59. doi: 10.1089/ars.2011.4507
3. Kimura H. Hydrogen sulfide as a neuromodulator. Molecular Neurobiology 2002;26:13-19. doi: 10.1385/MN:26:1:013
4. Kimura H. Hydrogen sulfide: its production, release and functions. Amino Acids 2011;41:113-21. doi: 10.1007/s00726-010-0510-x
5. Wei HJ, Li X, Tang XQ. Therapeutic benefits of H2S in Alzheimer's disease. J Clinical Neuroscience 2014;21:1665-69. doi: 10.1016/j.jocn.2014.01.006

6. Xiong J, Wei B, Li YK, Zhan JQ, Jiang SZ, Chen HB. Decreased plasma levels of gasotransmitter hydrogen sulfide in patients with schizophrenia: correlation with psychopathology and cognition. Psychopharmacology 2018;235:2267-74. doi: 10.1007/s00213-018-4923-7

7. Eto K, Asada T, Arima K, Makifuchi T, Kimura H. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. Biochemical and Biophysical Research Communications 2002;293:1485-88. doi: 10.1016/S0006-291X(02)00422-9

8. Liu XQ, Jiang P, Huang H, Yan Y. Plasma levels of endogenous hydrogen sulfide and homocysteine in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia and the significance thereof. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2008;88:2246-49.

9. Kamat PK, Kalani A, Givvimani S, Sathnur PB, Tyagi SC, Tyagi N. Hydrogen sulfide attenuates neurodegeneration and neurovascular dysfunction induced by intracerebral-administered homocysteine in mice. Neuroscience 2013;252:302-19.

10. Kida K, Yamada M, Tokuda K, Marutani E, Kakinohana M, Kaneki M, et al. Inhaled hydrogen sulfide prevents neurodegeneration and movement disorder in a mouse model of Parkinson's disease. Antioxidants & Redox Signaling 2011;15:343-52. doi: 10.1089/ars.2010.3671

11. Hu LF, Lu M, Tiong CX, Dawe GS, Hu G, Bian JS. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models. Aging Cell 2010;9:135-46. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00543.x

12. Xuan A, Long D, Li J, Ji W, Zhang M, Hong L,et al. Hydrogen sulfide attenuates spatial memory impairment and hippocampal neuroinflammation in beta-amyloid rat model of Alzheimer's disease. Journal of Neuroinflammation 2012;9:1-11. doi:10.1186/1742-2094-9-202

13. Esmaeili MH, Enayati M, Khabbaz F, Ebrahimi F, Salarie AA. Glibenclamide mitigates cognitive impairment and hippocampalneuroinflammation in rats with type 2 diabetes and sporadic Alzheimer-like disease. Behavioural Brain Research 2020; 379:112359. doi.10.1016/j.bbr.2019.112359

14. Vorhees CV, Williams MT, Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. Nature Protocols 2006;1:848-58. doi: 10.1038/nprot.2006.116

15. Biessels GJ, Kamal A, Urban IJ, Spruijt BM, Erkelens DW, Gispen WH. Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. Brain Research 1998;800:125-35. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00510-1

16. Kamal A, Biessels GJ, Duis SE, Gispen WH. Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing. Diabetologia 2000;43:500-6. doi: 10.1007/s001250051335

17. Yakovleva O, Bogatova K Mukhtarova R, Yakovlev A, Shakhmatova V, Gerasimova E, et al. Hydrogen sulfide alleviates anxiety, motor, and cognitive dysfunctions in rats with maternal hyperhomocysteinemia via mitigation of oxidative stress. Biomolecules 2020;10:995. doi: 10.3390/biom10070995

18. Zou W, Yuan J, Tang ZJ, Wei HJ, Wen Zhu W, Zhang P, et al. Hydrogen sulfide ameliorates cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats: involving suppression in hippocampal endoplasmic reticulum stress. Oncotarget 2017;8:64203-16. doi: 10.18632/oncotarget.19448

19. Prickaerts J, Blokland A, Honig W, Meng F, Jolles J. Spatial discrimination learning and choline acetyltransferase activity in streptozotocin-treated rats: effects of chronic treatment with acetyl-L-carnitine. Brain Research 1995;674:142-46. doi: 10.1016/0006-8993(95)00006-c

20. Chu QJ, He L, Zhang W, Liu CL, Zhang Q. Hydrogen sulfide attenuates surgical trauma-induced inflammatory response and cognitive deficits in mice. Journal of Surgical Research 2013; 183:330-6. doi: 10.1016/j.jss.2012.12.003

21. Karimi SA, Hosseinmardi N, Janahmadi M, Sayyah M. The protective effect of hydrogen sulfide (H2S) on traumatic brain injury (TBI) induced memory deficits in rats. Brain research Bulletin 2017; 134:177-82. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.07.014

22. Zhang X, Bian JS Hydrogen sulfide: a neuromodulator and neuroprotectant in the central nervous system. ACS Chem Neurosci 2014; 5:876-83. doi: 10.1021/cn500185g

23. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. J Neurosci 1996;16:1066-71. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-03-01066.1996.

24. Wang CM, Yang YJ, Zhang JT, Liu J, Guan XL, Li MX, et al. Regulation of emotional memory by hydrogen sulfide: role of GluN2B-containing NMDA receptor in the amygdala. J Neurochem 2015;132:124-34. doi: 10.1111/jnc.12961

25. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. Science 2006;313:1093-97. doi: 10.1126/science.1128134

26. Takeda A, Suzuki M, Tempaku M, Ohashi K, Tamano H. Influx of extracellular Zn(2+) into the hippocampal CA1 neurons is required for cognitive performance via long-term potentiation. Neuroscience 2015; 304:209-16. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.042

27. Yang YJ, ZhaoY, Yu B, Xu GG, Wang W, Zhan JQ, et al. GluN2B-containing NMDA receptors contribute to the beneficial effects of hydrogen sulfide on cognitive and synaptic plasticity deficits in APP/PS1 transgenic mice. Neuroscience 2016;335:170-83. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.033

28. Nakazawa K, McHugh TJ, Wilson MA, Tonegawa S. NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. Nat Rev Neurosci 2004;5:361-72. doi: 10.1038/nrn1385

29. Tang Y, Ye M, Du Y, Qiu X, Lv X, Yang W, et al. EGFR signaling upregulates surface expression of the GluN2Bcontaining NMDA receptor and contributes to long-term potentiation in the hippocampus. Neuroscience 2015;304:109-21. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.021

30. Brigman JL, Wright T, Talani G, Prasad-Mulcare S, Jinde S, Seabold GK, et al. Loss of GluN2B-containing NMDA receptors in CA1 hippocampus and cortex impairs long-term depression, reduces dendritic spine density, and disrupts learning. J Neurosci 2010; 30:4590-600. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0640-10.2010

31. Dubal DB, Zhu L, Sanchez PE, Worden K, Broestl L, Johnson E, Ho K, et al. Life extension factor klotho prevents mortality and enhances cognition in hAPP transgenic mice. J Neurosci 2015;35:2358-71. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5791-12.2015

32. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2000;21:383-421. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00124-x

33. Ma J, Choi BR, Chung C, Min SS, Jeon WK, Han JS. Chronic brain inflammation causes a reduction in GluN2A and GluN2B subunits of NMDA receptors and an increase in the phosphorylation of mitogen-activated protein kinases in the hippocampus. Mol Brain 2014;7:33. doi: 10.1186/1756-6606-7-33

34. Giuliani D, Ottani A, Zaffe D, Galantucci M, Strinati F, Lodi R, Guarini S. Hydrogen sulfide slows down progression of experimental Alzheimer's disease by targeting multiple pathophysiological mechanisms. Neurobiol Learn Mem 2013;104:82-91. doi: 10.1016/j.nlm.2013.05.006

35. He XL, Yan N, Zhang H, Qi YW, Zhu LJ, Liu MJ, et al. Hydrogen sulfide improves spatial memory impairment and decreases production of Abeta in APP/PS1 transgenic mice. Neurochem Int 2014;67:1-8. doi: 10.1016/j.neuint.2014.01.004

36. Wen X, Qi D, Sun Y, Huang X, Zhang F, Wu J, et al. H(2)S attenuates cognitive deficits through Akt1/JNK3 signaling pathway in ischemic stroke Behav Brain Res 2014;269:6-14. doi: 10.1016/j.bbr.2014.04.027

37. Zhou X, Cao Y, Ao G, Hu L, Liu H, Wu J, et al. CaMKKbetadependent activation of AMP-activated protein kinase is critical to suppressive effects of hydrogen sulfide on neuroinflammation. Antioxid Redox Signal 2014;21:1741-58. doi: 10.1089/ars.2013.5587

38. Liu H, Deng Y, Gao J, Liu Y, Li W, Shi J, et al. Sodium hydrosulfide attenuates beta-amyloid-induced cognitive deficits and neuroinflammation via modulation of MAPK/NF-kappaB pathway in rats. Curr Alzheimer Res 2015;12:673-83. doi: 10.2174/1567205012666150713102326

Journal of Knowledge & Health
in Basic Medical Sciences 2024; Vol 19, No 1

DOI: 10.22100/jkh.v19i1.2910

Original Article

The Effects of Chronic Administration of Sodium Hydrosulfide on Spatial Learning and Memory in Streptoztocin Rat Model of Alzheimer's Disease

Mohammad Hossein Esmaeili (Ph.D.)[1*], Hashem Haghdost (Ph.D.)[1], Nasim Pourabedini (M.D.)[2]

1- Dept. of Physiology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

2- Student of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Received: 12 February 2022**, Accepted:** 17 April 2024

Abstract:

Introduction: *This study aimed to investigate the potential neuroprotective effects of sodium hydrosulfide (NaHS) as an H2S donor on spatial learning and memory in the streptoztocin (STZ) rat model of Alzheimer's disease.*

Methods: *The animals were divided into the following groups: Control, NaHS (2.8 mg/kg per day), and Alzheimer's disease (AD) groups, which included STZ, STZ+saline, and STZ+NaHS. The last three groups consisted of Alzheimer's rats that were administered either saline or NaHS at doses of 2.8 and 5.6 mg/kg per day for a duration of 10 days. To induce AD, STZ at a dose of 3 mg/kg (10 µl per injection site) was administered into the lateral ventricles. All rats underwent training in the Morris water maze.*

Results: *Our results showed that the intraventricular injection of STZ resulted in a significant increase in both the time taken and distance traveled to reach the platform compared to the control group. The memory deficits induced by STZ were mitigated by the administration of sodium hydrosulfide, leading to a decrease in the time and distance needed to reach the platform. Additionally, in the probe test, the percentage of time spent and distance traveled in the target quadrant was significantly higher in the group treated with sodium hydrosulfide group compared to the saline-treated STZ group.*

Conclusion: *Sodium hydrosulfide was found to enhance learning and memory in AD rats. These findings indicate that sodium hydrosulfide treatment may be beneficial for addressing cognitive deficits in AD.*

Keywords: Sodium hydrosulfide; Streptozotocin; Spatial learning, Memory; Alzheimer's disease.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author**: MH. Esmaeili, **Email:** esmail66@yahoo.com*

Citation: Esmaeili MH, Haghdost H, Pourabedini N. The effects of chronic administration of sodium hydrosulfide on Spatial Learning and Memory in streptoztocin rat model of Alzheimer's disease. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2024;19(1):30-39.

CC BY NC