مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هجدهم، شماره 1، دی 1394، صفحه 36-31

اثر تجویز خوراکی سولفات مس بر یادگیری و حافظه فضایی موش های صحرایی نژاد ویستار

محمدرضا پالیزوان(PhD)*[1]، ابوالفضل ژند (MD)[1]، یحیی ژند (MD)[1]، محمدرضا طاهری نژاد (MD)[1]

1-گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

دریافت: 94/3/31، اصلاح:94/5/7، پذیرش:94/7/6

خلاصه

سابقه و هدف: مس یکی از ریزمغذی های اصلی بدن می باشد، اختلال در هموستاز مس سبب ایجاد بیماریهایی مانند منکز و ویلسون می گردد که از عوارض این بیماریها تشنج و اختلال در یادگیری و حافظه می باشد. مصرف غلظت های بالای مس می تواند سبب ایجاد آسیب های دائمی به سلول ها و آسیب نورونی گردد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات سمی مصرف خوراکی سولفات مس بر روی یادگیری در ماز آبی موریس در موش صحرایی می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از 39 سر موش صحرایی نژاد ویستار در دو گروه نر (21 سر) و ماده (18 سر) استفاده شد. هر کدام از گروه های نر و ماده نیز به سه گروه تقسیم شدند. گروه کنترل از آب مقطر و دو گروه دیگر از 1و 1/5 میلی مولار سولفات مس محلول در آب مقطر به مدت یک ماه به عنوان آب مصرفی استفاده نمودند. پس از این مدت، حافظه فضایی موش ها با استفاده از ماز آبی موریس مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: در موش های نر سولفات مس اضافه شده به آب آشامیدنی سبب تغییر معنی داری در مسافت طی شده برای یافتن سکو (3/01±24/09% در گروه کنترل، 2/95±26/06% گرو 1 میلی مولارسولفات مس، 1/82±25//68% گروه 1/5 میلی مولار سولفات مس)، زمان لازم (2/87±23/93 در گروه کنترل، 3/47±25/54 گروه 1 میلی مولار سولفات مس و 1/92±25/33 در گروه 1/5 میلی مولار سولفات مس) برای پیدا کردن سکو و یا سرعت شنا کردن موش ها نشد. مقایسه گروه های مختلف موش های ماده نیز نشان داد که غلظت های 1 و 1/5 میلی مولار سولفات مس نتوانستد به شکل معنی داری سبب اختلال در یادگیری موش ها گردند.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که اضافه شدن سولفات مس به آب آشامیدنی سبب ایجاد اثرات تخریبی بر روی حافظه و یادگیری موش های نر و ماده نمی گردد.

واژه‌های کلیدی: سولفات مس، یادگیری فضایی، ماز آبی موریس، موش صحرایی.

مقدمه

مس یکی از ریزمغذی های اصلی بدن می باشد که به عنوان یک کوفاکتور نقش کلیدی در عملکرد آنزیمهای متابولیکی مثل سیتوکروم اکسیداز c، سوپر اکسید دسموتاز، متالوتیونین، دوپامین بتا هیدروکسیلاز، لیزیل اکسیداز و همچنین فاکتورهای انعقادیV و VIII بازی می کند و در پروسه های سلولی نظیر تولید انرژی در میتوکندری، هموستاز آهن، سم زدایی رادیکالهای آزاد، ساختار ملانین، سنتز نوروترانسمیترها و استحکام بافت همبند نقش دارد(2و1). مطالعات نشان داده‌اند که اختلال در هموستاز مس باعث ایجاد بیماریهایی همانند منکز و ویلسون می گردد (1). در حال حاضر شواهدی دال بر نقش مس در پاتوژنز بیماریهایی مانند آلزایمر و پارکینسون و اسکلروزیس آمیوتروفیک خارجی وجود دارد (3). عوارض نورولوژیک بیماری منکز شامل عقب ماندگی ذهنی، تشنج، هایپوترمی، اختلال بلع و میلین سازی غیر طبیعی به همراه آتروفی مخی و مخچه ای و از دست دادن قابل توجه بافت عصبی در مخچه می باشد (4و5). عوارض نورولوژیک بیماری ویلسون شامل آسیب و دژنراسیون عصبی، اختلالات روانی مانند سایکوز، اختلالات وسواسی، تشنج، سردرد های شبه میگرنی، و اختلالات حافظه می باشد (6-3). قرار گیری در برابر غلظت های بالای مس می تواند اثرات سمی بر روی بسیاری از اندام های بدن داشته باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط نزدیک بین وجود مقادیر زیاد مس در رژیم غذایی و کاهش اعمال شناختی (7) و نیز بروز بیماری آلزایمر (8) را نشان داده است. همچنین ارتباط معکوس بین غلظت سرمی مس و توانایی های شناختی گزارش شده است (11-9). در مورد اثرات سولفات مس بر روی حافظه و یادگیری در زمینه مطالعات حیوانی نتایج ضد و نقیضی وجود دارد. در حالیکه برخی مطالعات نشان داده است که تزریق مس سبب اختلال در یادگیری فضایی موش ها در ماز آبی موریس می گردد (13و12). مطالعات دیگر گزارش کرده اند که علی رغم اثر سولفات مس بر روی مهار القاء LTP این دارو اثری بر روی حافظه فضایی و یادگیری در ماز آبی موریس ندارد (14). در مورد اثرات متفاوت احتمالی مس بر روی جنس های نر و ماده تاکنون تحقیقی انجام نگرفته است. لذا هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر مصرف خوراکی مزمن مس بر روی یادگیری و حافظه فضایی موش های صحرایی نر و ماده در ماز آبی موریس می باشد.

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره 11-159-92 دانشگاه علوم پزشکی اراک می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر محمدرضا پالیزوان

آدرس: اراک، سردشت، میدان بسیج، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی. تلفن: 086-34173502

E-mail: dr.palizvan@arakmu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.18.1.5.5]

[DOI: 10.22088/jbums.18.1.31]

مواد و روش‌ها

این تحقیق تجربی بر روی 21 سر موش نر و 18 سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با وزن بین 200 تا 250 گرم انجام شد. هر گروه از حیوانات نر و ماده به شکل تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. گروه کنترل که به مدت یک ماه از آب مقطر به عنوان آب مصرفی استفاده کردند. گروه 1 میلی مولار سولفات مس که به مدت یک ماه محلول یک میلی مولار سولفات مس در آب مقطر را به عنوان آب مصرفی دریافت کردند و گروه 1/5 میلی مولار سولفات مس که به مدت یک ماه محلول 1 و 1/5 مولار سولفات مس در آب مقطر را به عنوان آب مصرفی دریافت کردند. دسترسی تمام حیوانات به غذا و آب آزادانه بود. یک ماه پس از شروع آزمایش، میزان یادگیری و حافظه فضایی موش ها به وسیله ماز آبی موریس مورد ارزیابی قرار گرفت.

ساختمان ماز آبی: ماز آبی از یک مخزن آب استوانه ای سیاه رنگ (به قطر 140 سانتی متر و ارتفاع 60 سانتی متر) تشکیل شده است که تا ارتفاع 32/5 سانتی متری از آب پر می شود. دمای آب هم دمای اتاق آزمایشگاه و برابر با 22 درجه سانتی گراد است. یک سکوی قابل تغییر به ارتفاع 30 سانتی متر (پایه پایینی که در کف استخر قرار می گیرد 30 سانتی متر و پایه بالایی که محل قرار گیری موش است 10 سانتی متر قطر دارد) و به رنگ سیاه در یک جایگاه مشخص از استخر قرار داده می شود. به شکلی که به اندازه 2/5 سانتی متر زیر آب قرار خواهد گرفت.

استخر در اتاقی قرار می گیرد که اشکالی در خارج از ماز بر روی دیوار آن نصب گردیده و در هنگام آزمایش شخص آزمایش کننده همیشه در یک جا می ایستد. در طول آزمایشها حرکات حیوان توسط دوربین ویدیویی که درست در بالای ماز قرار دارد ثبت می شود و در پایان آزمایشها رفتار حیوان در ماز با استفاده از نرم افزار مورد اندازه گیری قرار می گیرد. این نرم افزار قادر به اندازه‌گیری مسافت طی شده توسط حیوان, متوسط سرعت حرکت حیوان و نیز مدت زمانی که حیوان در هر قسمت از ماز به سر می برد، است.

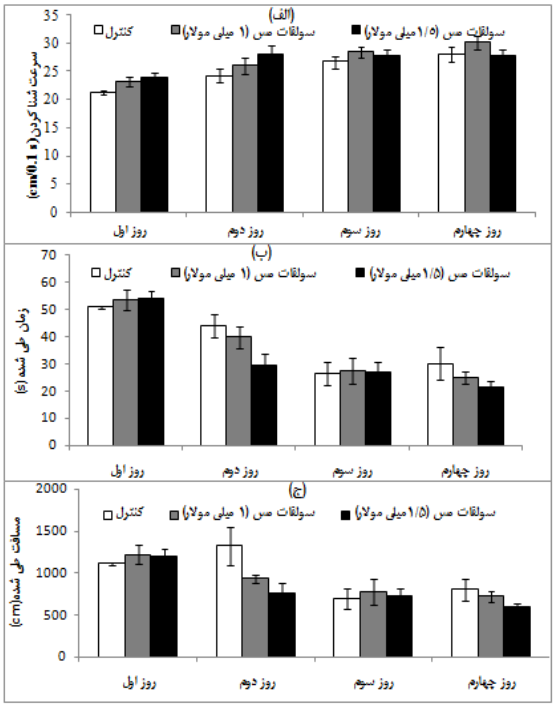
چگونگی انجام آزمایش ها در ماز آبی: کل آزمایش شامل چهار روز آموزش و یک روز آزمون است در هر روز، آموزش شامل چهار بار رها کردن حیوان در ماز آبی می باشد برای انجام این کار ماز به چهار قسمت مساوی تقسیم می شود به این ترتیب در اطراف ماز چهار نقطهٔ شمال، جنوب، مغرب و مشرق ایجاد می شود که در هر بار رها کردن حیوان در آب، موش از یکی از این نقاط به داخل آب رها می گردد. این نقاط به شکل اتفاقی انتخاب می شوند و در هر روز از هر چهار نقطه A، B، C، D جهت رها کردن موش ها به داخل استخر استفاده می شود. در ابتدای آزمایش موش به مدت 10 ثانیه بر روی سکو قرار خواهد گرفت. سپس آن را از استخر خارج کرده و پس از یک دقیقه در یکی از نقاط مورد نظر استخر رها خواهد شد. موش 60 ثانیه برای پیدا کردن سکو وقت دارد. اگر در این مدت سکو را پیدا کند به او اجازه داده می شود تا 10 ثانیه بر روی سکو قرار گیرد و اگر در این مدت 60 ثانیه حیوان قادر به پیدا کردن سکو نباشد به آرامی با دست به طرف سکو راهنمایی خواهد شد. پس از پیدا کردن سکو به او اجازه داده می شود تا 10 ثانیه بر روی سکو قرار گیرد و سپس از استخر خارج شود. در پایان آزمایش‌ها در هر روز حیوان به آرامی توسط حوله خشک شده و به قفس برگردانده می شود. در روز پنجم آزمون probe انجام می شود به این شکل که سکو را از داخل استخر خارج کرده و هر کدام از حیوانات از نقطه B به داخل استخر گذاشته خواهند شد. در مدت 60 ثانیه حضور حیوان در استخر مدت زمانی را که حیوان در هر 15 ثانیه در یک چهارم هدف (یک چهارم از استخر که سکو در آن قرار دارد) شنا می کند اندازه گیری می شود (16و15).

آزمون های آماری: جهت بررسی نتایج از آزمون آنالیز واریانس و به دنبال آن از آزمون توکی استفاده شد. $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

سرعت شنا کردن: بررسی سرعت شنا کردن حیوانات نر و ماده کنترل و گروه‌های مختلف دریافت کننده دارو اختلاف معنی داری را نشان نداد. بنابراین در این تحقیق سولفات مس تاثیری بر میزان حرکت حیوان به عنوان عامل مداخله‌گر در سنجش یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی موریس نداشته است.

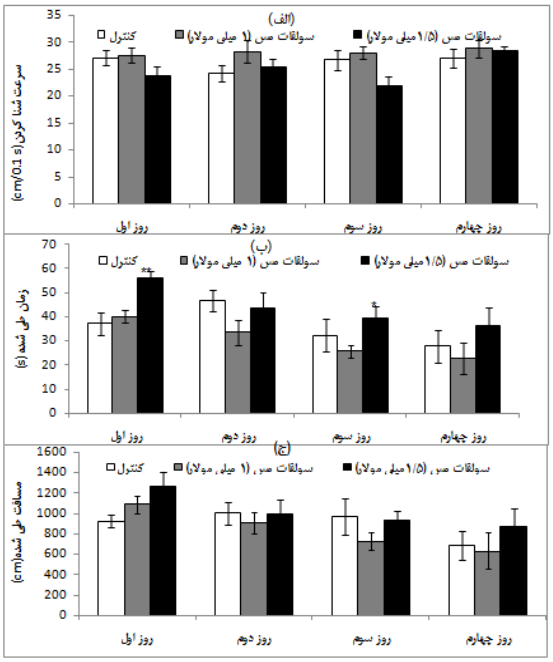
مقایسه میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو: بررسی میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو در موش های نر طی روزهای آموزش نشان داد که در هر گروه با پیشرفت آموزش این مسافت کاهش پیدا می کند ولی در بین موش های نر در گروه های مختلف اختلاف معنی داری در این مورد وجود نداشت (نمودار 1). بررسی مسافت طی شده برای یافتن سکو در موش های ماده نیز نشان داد که میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو در هر گروه با پیشرفت آموزش کاهش پیدا می کند. مقایسه این متغیر در گروه های مختلف نشان داد که در این مسافت اختلاف معنی داری بین گروه ها وجود ندارد (نمودار2).



نمودار 1. مقایسه سرعت شنا کردن (الف)، مدت زمان (ب) و مسافت طی شده(ج) برای یافتن سکو و نیز در چهار روز آموزش ماز آبی موریس در گروه های کنترل، 1 و 1/5 میلی مولار سولفات مس موش های نر.

(Mean±SEM) زمان کوتاه تر نشان دهنده یادگیری بهتر است

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.18.1.5.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.1.31]



نمودار 2. مقایسه سرعت شنا کردن (الف)، مدت زمان (ب) و مسافت طی شده(ج) در چهار روز آموزش ماز آبی موریس در گروه های کنترل، 1 و 1/5 میلی مولار سولفات مس موش های ماده. (Mean±SEM) زمان کوتاه تر نشان دهنده یادگیری بهتر است.

**p=0/005 گروه کنترل با گروه آزمون با دریافت مس به مقدار 1/5 میلی مولار.

*p=0/440 گروه مس 1 و مس 1/5 میلی مولار.

مقایسه میانگین زمان لازم برای یافتن سکو: بررسی میانگین زمان لازم برای یافتن سکو در موش های نر طی روزهای آموزش نشان داد که در هر گروه با پیشرفت آموزش این زمان کاهش پیدا می کند. مقایسه این زمان در گروه های مختلف اختلاف معنی داری را نشان نداد (نمودار 1). بررسی زمان لازم برای یافتن سکو در موش های ماده نیز نشان داد که میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو در هر گروه با پیشرفت آموزش کاهش پیدا می کند. مقایسه این متغیر در گروه های مختلف موش های ماده نشان داد در موش هایی که سولفات مس را با غلظت 1/5 میلی مولار دریافت کرده بودند در روز سوم نسب به موشهای کنترل (p=0/005) و گروه 1 میلی مولار(p=0/044) زمان لازم برای پیدا کردن سکو افزایش معنی داری دارد (نمودار 2).

نتایج حاصل از آزمون probe trial در روز پنجم آزمون: مقایسه درصد زمان طی شده در ربع هدف در مرحله probe trial در روز پنجم اختلاف معنی داری بین گروههای مختلف موش های نر (23/93±2/87 %) در گروه کنترل و 25/54±3/47% در گروه 1 میلی مولار و 25/33±1/92% در گروه 1/5 میلی مولار) و ماده (24/08±1/95% در گروه کنترل و 23/16±2/49% در گروه 1 میلی مولار و 21/89±3/99% در گروه 1/5 میلی مولار) نشان نداد (جدول 1). همچنین مقایسه مسافت طی شده در ربع هدف در مرحله probe trial نیز نشان دهنده عدم وجود اختلاف معنی دار در گروه های نر (24/09±3/01% در گروه کنترل و 26/06±2/95% در گروه 1 میلی مولار و 25/68±1/82% در گروه 1/5 میلی مولار)و ماده (25/68±1/90% در گروه کنترل و 23/21±2/23% در گروه 1 میلی مولار و 22/37±3/23% در گروه 1/5میلی مولار) مختلف بود (جدول 1).

جدول 1. مقایسه درصد مسافت طی شده و زمان سپری شده در ربع هدف در روز پنجم (آزمون probe) ماز آبی موریس در گروه های کنترل، 1 و 1/5 میلی مولار سولفات مس موش های نر و ماده

گروه ها / متغیر	درصد مسافت طی شده در ربع هدف	درصد زمان طی شده در ربع هدف
گروه نر		
کنترل	24/09±3/01	23/93±2/87
1 میلی مولار	26/06±2/95	25/54±3/47
1/5 میلی مولار	25/68±1/82	25/33±1/92
گروه ماده		
کنترل (ماده)	25/68±1/90	24/08±1/95
1 میلی مولار	23/21±2/23	23/16±2/49
1/5 میلی مولار	22/37±3/23	21/89±3/99

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که قرار گیری مزمن در معرض سولفات مس توسط اضافه شدن آن به آب آشامیدنی سبب اختلال در یادگیری فضایی در موشهای نر و ماده نمی گردد که نشان دهنده عدم تاثیر سولفات مس موجود در آب آشامیدنی بر روی یادگیری و حافظه فضایی در موش های نر است. در مورد اثرات مزمن سولفات مس بر روی حافظه و یادگیری نتایج ضد و نقیضی وجود دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که مسمومیت با مس در جوامع مختلف می تواند سبب اختلال در توانایی های شناختی انسان ها گردد (17). تحقیقات بر روی حیوانات نیز نشان داده اند که اضافه کردن سولفات مس به آب آشامیدنی برای مدت 5 ماه می تواند سبب اختلال در یادگیری فضایی موش های سوری گردد(18). از طرف دیگر هم راستا با نتایج این تحقیق Levia و همکارانش گزارش کرده‌اند که تزریق داخل صفاقی سولفات مس در 30 روز متوالی سبب اختلال در یادگیری و حافظه فضایی در موش های صحرایی نمی گردد (14) لذا به نظر می رسد که دو عامل در ایجاد نتایج متفاوت می توانند دخیل باشند اول مدت زمان قرارگیری موش ها در معرض مس به شکلی که اگر مدت زمان قرار گیری کمتر از یک ماه باشد اثرات سوء این ماده بر روی حافظه و یادگیری بروز نخواهد کرد.

احتمال دیگر این است که پاسخ دهی گونه های مختلف حیوانی به سولفات مس متفاوت باشد که کارهای تحقیقاتی که بر روی موش صحرایی انجام گرفته است اثر معنی‌داری را گزارش نکرده اند در حالیکه این اثرات مضر بر روی حافظه در موش های سوری گزارش شده است. یافته دیگر در این تحقیق افزایش زمان پیدا کردن سکو در روز سوم آزمایش در موش های ماده ای که سولفات مس را با غلظت 1/5 میلی مولار دریافت کرده بودند نسبت به گروه کنترل و گروه 1 میلی مولار سولفات مس است. در مورد افزایش این زمان در گروه 1/5 میلی مولار سولفات مس به دلیل اینکه در تمامی روز های قبل و بعد از روز سوم اختلاف معنی داری بین این گروه و گروه های دیگر وجود نداشت نمی توان این نتیجه را گرفت که در این گروه سولفات مس سبب اختلال در یادگیری شده است. بنابر این به نظر می‌رسد که همانند موش های نر، اضافه کردن سولفات مس به آب آشامیدنی موش های ماده برای مدت یک ماه سبب اختلال در حافظه فضایی آنها

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.18.1.5.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.1.31]

نمی گردد. نکته دیگر در مورد نتایج به دست آمده در این تحقیق عدم همخوانی نتایج بدست آمده از ماز آبی موریس با نتایج بدست آمده از ثبت پتانسیل های میدانی در مطالعات قبلی است. تحقیقات قبلی نشان داده اند که در اسلایس های بدست آمده از رت هایی که به مدت یک ماه مس را به همراه آب آشامیدنی دریافت کرده بودند تحریک تتانیک قادر به ایجاد LTP در ناحیه CA1 هیپوکمپ نبود (19و14). به این ترتیب به نظر می رسد که چون مس قادر به مهار LTP در ناحیه CA1 هیپوکمپ است باید بتواند در یادگیری فضایی موش ها در ماز آبی موریس اختلال ایجاد کند. نتایج این تحقیق نشان داد که اضافه کردن مس به آب آشامیدنی موش ها سبب اختلال در حافظه فضایی آنها در ماز آبی موریس نمی گردد. به عبارت دیگر می توان گفت که مس سبب مهار پتانسیل های میدانی و القاء LTP در ناحیه CA1 هیپوکمپ می گردد بدون اینکه بتواند بر روی یادگیری حیوان موثر باشد. در تایید نتایج ما مقالاتی وجود دارد که در آنها محقق بین LTP هیپوکمپ، گیرنده های NMDA و یادگیری فضایی ارتباطی پیدا نکرده است (24-20). در شرایط طبیعی، تقویت طولانی مدت وابسته به NMDA نقشی در یادگیری فضایی هیپوکمپ ندارد. با این حال در هیچکدام از این مقالات در مورد مکانیسم این نوع یادگیری ها و علل احتمالی این نتایج دلیل روشنی ارائه نشده است. احتمالی که می توان از این نتایج به آن رسید این است که این نتایج می توانند شاهدی دیگر از مجموعه شواهدی باشند که معتقدند اساس مولکولی حافظه و یادگیری LTP نیست. به هرحال برای اثبات این احتمال تحقیقاتی در آینده مورد نیاز خواهد بود. در مجموع نتایج این تحقیق نشان داد که اضافه شدن سولفات مس به آب آشامیدنی موش های صحرایی به مدت یک ماه بر روی توانایی یادگیری و حافظه فضایی آنها در ماز آبی موریس تاثیر معنی داری ندارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاومنت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک جهت تامین هزینه مالی این تحقیق تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.18.1.5.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.1.31]

A Study on the Effects of Orally Administered Copper Sulfate on Learning and Spatial Memory of Wistar Rats

M.R. Palizvan (PhD)*[1], A. Jand (MD)[1], Y. Jand (MD)[1], M.R. Taherinejad (MD)[1]

1.Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Science, Arak, I.R. Iran

J Babol Univ Med Sci; 18(1); Jan 2016; PP:31-6

Received: Jun 21th 2015, Revised: Jul 29th 2015, Accepted: Sep 28th 2015.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Copper is one of the main micronutrients in the human body. Malfunction in copper homeostasis results in Menkes syndrome and Wilson's disease, which are associated with complications such as seizure and impairments in learning and memory. Use of high copper concentrations can cause permanent damage to the cells and neurons. The aim of this study was to examine the toxic effects of orally administered copper sulfate on rats' learning in Morris water maze.

METHODS: In this experimental study, 39 Wistar rats were divided into male (n=21) and female (n=18) groups. These two groups were each randomly divided into three sub-groups. The control group received distilled water, while the other two groups were administrated 1 and 1.5 mM of copper sulfate, dissolved in distilled water for a period of one month. After this period, the Morris water maze was incorporated to evaluate the spatial memory of rats.

FINDINGS: In male rats, copper sulfate, which was added to drinking water, made no significant changes in the distance traveled to find the platform (24.09%±3.01 in the control group, 26.06%±2.95 in the 1 mm copper sulfate group, and 25.68%±1.82 in the 1.5 mM copper sulfate group), the time spent to find the platform (23.93±2.87 in the control group, 25.54±3.47 in the 1 mM copper sulfate group, and 25.33±1.92 in the 1.5 mM copper sulfate group), or the swimming speed. The comparison of female groups showed that 1 and 1.5 mM concentrations of copper sulfate could not cause any significant impairments in learning of rats.

CONCLUSION: The results showed that the addition of copper sulfate to drinking water have no detrimental impacts on the memory or learning of male and female rats.

KEY WORDS: *Copper Sulfate, Spatial Learning, Morris Water Maze, Rats.*

Please cite this article as follows:

Palizvan MR, Jand A, Jand Y, Taherinejad MR. A Study on the Effects of Orally Administered Copper Sulfate on Learning and Spatial Memory of Wistar Rats. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(1):31-6.

***Corresponding Author: M.R. Palizvan (PhD)**

Address: Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Science, Bisij Square, Sardasht, Arak, I.R. Iran

Tel: +98 86 34173502

Email: dr.palizvan@arakmu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.18.1.5.5]

[DOI: 10.22088/jbums.18.1.31]

References

1.Fujiwara N, Iso H, Kitanaka N, Kitanaka J, Eguchi H, Ookawara T, et al. Effects of copper metabolism on neurological functions in Wistar and Wilson's disease model rats. Biochem Biophys Res Commun. 2006;349(3):1079-86.

2.Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. Am J Clin Nutr. 1996;63(5):797S-811S.

3.Goldschmith A, Infante C, Leiva J, Motles E, Palestini M. Interference of chronically ingested copper in long-term potentiation (LTP) of rat hippocampus. Brain Res. 2005;1056(2):176-82.

4.Strausak D, Mercer JF, Dieter HH, Stremmel W, Multhaup G. Copper in disorders with neurological symptoms: Alzheimer's, Menkes, and Wilson diseases. Brain Res Bull. 2001;55(2):175-85.

5.Waggoner DJ, Bartnikas TB, Gitlin JD. The role of copper in neurodegenerative disease. Neurobiol Dis. 1999; 6(4):221-30.

6.Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2(9):482-93.

7.Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Schneider JA, Wilson RS, et al. Dietary copper and high saturated and trans fat intakes associated with cognitive decline. Arch Neurol. 2006;63(8):1085-8.

8.Brewer GJ. The risks of copper toxicity contributing to cognitive decline in the aging population and to Alzheimer's disease. J Am Coll Nutr. 2009;28(3):238-42.

9.alustri C, Barbati G, Ghidoni R, Quintiliani L, Ciappina S, Binetti G, et al. Is cognitive function linked to serum free copper levels? A cohort study in a normal population. Clin Neurophysiol. 2010;121(4):502-7.

10.Squitti R, Bressi F, Pasqualetti P, Bonomini C, Ghidoni R, Binetti G, et al. Longitudinal prognostic value of serum "free" copper in patients with Alzheimer disease. Neurology. 2009;72(1):50-5.

11.Squitti R, Ghidoni R, Scrascia F, Benussi L, Panetta V, Pasqualetti P, et al. Free copper distinguishes mild cognitive impairment subjects from healthy elderly individuals. J Alzheimers Dis 2010;23(2):239-48.

12.Cerpa WF, Barría MI, Chacón MA, Suazo M, González M, Opazo C, et al. The N-terminal copper-binding domain of the amyloid precursor protein protects against Cu2+ neurotoxicity in vivo. FASEB J. 2004;18(14):1701-3.

13.Inestrosa NC, Cerpa W, Varela-Nallar L. Copper brain homeostasis: role of amyloid precursor protein and prion protein. IUBMB Life. 2005;57(9):645-50.

14.Leiva J, Palestini M, Infante C, Goldschmidt A, Motles E. Copper suppresses hippocampus LTP in the rat, but does not alter learning or memory in the morris water maze. Brain research. 2009;1256:69-75.

15.Jamali S, Abbasnejad M, Esmaeili mahani S, Badoei-Dalfard A, Kooshki R. Learning and memory impairment induced by the injection of ascorbic acid and ascorbate oxidase into the hippocampus in the morris water maze. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(4):36-43. [In Persian]

16.Fathi F, Hatami H, Ali Hemmati A, Banan Khojasteh SM. Effects of sesame oil on improving spatial memory in alzheimers disease. J Babol Univ Med Sci. 2014;16(2):34-41.[In Persian]

17.Brewer GJ. Copper toxicity in the general population. Clin Neurophysiol. 2010;121(4):459-60.

18.Yang X, Ma Q. Chronic copper exposure causes spatial memory impairment, selective loss of hippocampal synaptic proteins, and activation of PKR/eIF2 α pathway in mice. J Alzheimers Associat. 2014;10(4):P492.

19.Leiva J, Gaete P, Palestini M. Copper interaction on the long-term potentiation. Arch Italien de Biol. 2003;141(4):149-55.

20.Saucier D, Cain DP. Spatial learning without NMDA receptor-dependent long-term potentiation. Nature. 1995;378(6553):186-9.

21.Meiri N, Sun MK, Segal Z, Alkon DL. Memory and long-term potentiation (LTP) dissociated: normal spatial memory despite CA1 LTP elimination with Kv1. 4 antisense. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(25):15037-42.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.18.1.5.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.1.31]

22.Hölscher C. Synaptic plasticity and learning and memory: LTP and beyond. J Neurosci Res. 1999;58(1):62-75.
23.Hölscher C, McGlinchey L, Anwyl R, Rowan M. Dissociation of hippocampal LTP and spatial learning by 1S, 3S-ACPD. Neuropharmacol. 1996;35(6):A15.
24.Shors TJ, Matzel LD. Long-term potentiation: what's learning got to do with it? Behav Brain Sci. 1997;20(4):597-614.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.18.1.5.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.1.31]