مقاله مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۴۰۰، دوره ۲۳، صفحه ۳۶۸-۳۵۹

اثرات تاکرولیموس بر عملکردهای شناختی سیستم عصبی مرکزی

زهرا سلیمی (PhD)[۱و۲]، فرشاد مرادپور (PhD)[۱و۲]، فاطمه زارعی (PhD)[۱و۲]، زهرا رشیدی (PhD)[۱]، محمدرسول خزاعی (PhD)[۱]، سیدمجتبی احمدی (PhD)[۱*]، فاطمه خزاعی (BSc)[۳]

۱-مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲-گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳-کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۲۸، اصلاح: ۱۴۰۰/۱/۷، پذیرش: ۱۴۰۰/۲/۴

خلاصه

سابقه و هدف: تاکرولیموس متعلق به خانواده مهار کننده‌های کلسینورین است و عموماً بعنوان یک سرکوب کننده سیستم ایمنی پس از عمل پیوند عضو، مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به نقش مهاری کلسینورین در شکل پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه به نظر می‌رسد که تاکرولیموس می‌تواند منجر به تغییر در پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیکی و حافظه شود. بنابراین در این مطالعه، تحقیقاتی که در آن‌ها درگیری تاکرولیموس در عملکردهای شناختی مانند شکل پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه بیان شده، بررسی و مکانیسم احتمالی اثر تاکرولیموس بر شکل پذیری سیناپسی و حافظه توضیح داده می شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری، برای دستیابی به یک نگاه اجمالی درباره اثرات تاکرولیموس بر عملکرد های شناختی در پایگاه های اطلاعاتی PubMed و Google Scholar با استفاده از کلید واژه های تاکرولیموس (Tacrolimus)، کلسینورین (Calcineurin)، شکل پذیری سیناپسی (Synaptic Plasticity)، یادگیری (Learning)، حافظه (Memory) و رادیکال های آزاد (Free radicals) جستجو انجام شد و مقالات مربوط به سال های ۱۹۸۷ تا ۲۰۲۱ که مرتبط با موضوع بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در میان ۵۶۳۲ مقاله یافت شده، ۷۲ مقاله با توجه به اهداف تحقیق انتخاب شدند. نتایج به دست آمده نشان داد که تاکرولیموس باعث بهبود عملکردهای شناختی از جمله شکل پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه می‌شود. تاکرولیموس همچنین دارای اثرات حفاظتی در مقابل اختلالات شناختی ناشی از شرایط استرس اکسیداتیو می‌باشد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که تاکرولیموس احتمالاً از طریق مهار کلسینورین، کاهش سطح رادیکال‌های آزاد و تغییر در سطح کلسیم و گلوتامات می‌تواند منجر به بهبود یادگیری، حافظه و شکل پذیری سیناپسی شود.

واژه‌های کلیدی: **تاکرولیموس، کلسینورین، شکل پذیری سیناپسی، یادگیری، حافظه، رادیکال‌های آزاد.**

مقدمه

تقویت طولانی مدت (Long-term potentiation: LTP) به عنوان یکی از مهم‌ترین موضوعات در زمینه علوم اعصاب، به افزایش توان و عملکرد سیناپسی اشاره دارد و به طور گسترده‌ای به عنوان مکانیسم سلولی- مولکولی یادگیری و حافظه، مورد توجه قرار می‌گیرد (۱). به خوبی اثبات شده که انواع مختلفی از پروتئین کینازها و فسفاتازها در شکل پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه نقش دارند (۱). تعادل بین عملکرد فسفوریلاسیون و دفسفریلاسیون سوبستراهای مختلف توسط پروتئین کینازها و پروتئین فسفاتازها یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های تنظیمی در شکل پذیری سیناپسی و نوروپلاستیسیتی می‌باشد (۳و۲). اهمیت پروتئین کینازها در تقویت یادگیری و حافظه به خوبی مشخص شده است در حالیکه نقش پروتئین فسفاتازها در تعدیل یادگیری و حافظه هنوز در حال بررسی است. کلسینورین تنها پروتئین سرین/ترئونین فسفاتاز وابسته به کلسیم- کالمودولین است که با تراکم بالایی در نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکمپ وجود دارد (۵و۴). طی تحقیقات گزارش شده که کلسینورین اثر مهاری بر شکل پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکمپ دارد (۶). شواهد زیادی حاکی از آن است که افزایش بیان کلسینورین به صورت منفی با عملکردهای شناختی ارتباط دارد، در حالیکه کاهش بیان کلسینورین باعث بهبود یادگیری و حافظه می‌شود (۸و۷). تاکرولیموس یا FK506 از گونه‌ای از باکتری استرپتومایسیس (Streptomyces tsukubaensis) مشتق شده است (۹). این دارو برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ توسط Tanaka معرفی شد (۱۰) و سپس مشتقات و آنالوگ‌های زیادی از آن توسط دانشمندان دیگر کشف شد (۱۱). تاکرولیموس دارای اثرات قابل توجهی در سرکوب سیستم ایمنی و مهار فعالیت فسفاتازی کلسینورین می‌باشد. تاکرولیموس پس از اتصال به دومین پروتئینی FKBP اثر مهاری خود را بر عمکرد کلسینورین

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۵۰۰۰۰۰۸۹ دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می باشد.
*مسئول مقاله: دکتر سیدمجتبی احمدی
آدرس: کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری. تلفن: ۰۸۳۳-۴۲۷۴۶۱۸
E-mail: mojtabakmahmadi@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.50.9]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.359]

اعمال می‌کند (۱۲). این دارو معمولاً بیشتر از سیکلوسپورین تجویز می‌شود، زیرا ایمنی بهتری را نشان می‌دهد که همراه با افزایش بقاء در بیماران است (۱۳). جالب توجه است که تاکرولیموس دارای تورلانس خوبی در بین کودکان و نوجوانان است (۱۵و۱۴).

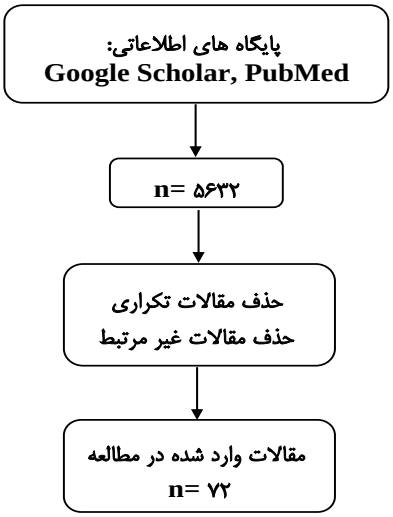
در کارهای بالینی، تاکرولیموس معمولاً پس از عمل پیوند استفاده می‌شود تا احتمال خطر رد عضو را کاهش دهد (۱۶و۱۰). بنابراین پی بردن به اثرات این دارو بر عملکردهای سیستم عصبی مرکزی (CNS) دارای اهمیت ویژه‌ای است. به طور کلی به نظر می‌رسد که استعمال داروی تاکرولیموس می‌تواند منجر به تغییر در عملکردهای شناختی مختلف مانند شکل پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه شود. هدف از این مطالعه بررسی اثرات تاکرولیموس بر عملکردهای شناختی و سپس تعیین مکانیسم‌های احتمالی مرتبط با این اثرات است.

مواد و روش ها

این مطالعه مروری پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد IR.KUMS.REC.1400.111 با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Google Scholar با استفاده از کلید واژه‌هایی چون تاکرولیموس (Tacrolimus)، کلسینورین (Calcineurin)، شکل پذیری سیناپسی (Synaptic Plasticity)، یادگیری (Learning)، حافظه (Memory) و رادیکال‌های آزاد (Free radicals) انجام شد. در نهایت مقالات چاپ شده، مربوط به سال‌های ۱۹۸۷ تا ۲۰۲۱ که مرتبط با موضوع بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. پس از غربالگری مطالعات بر اساس عنوان و خلاصه مقاله، موارد تکراری و مطالعاتی که با هدف مطالعه تناسب نداشتند، حذف شدند.

یافته‌ها

در میان ۵۶۳۲ مقاله یافت شده، پس از بررسی اولیه و حذف مطالعات غیر مرتبط، در نهایت تعداد ۷۲ مقاله با توجه به اهداف تحقیق انتخاب شدند (شکل ۱).



شکل ۱. استراتژی جستجوی مقالات

اثرات تاکرولیموس بر شکل پذیری سیناپسی: هیپوکمپ یکی از مهم‌ترین ساختارهای مرتبط با رفتارها و عملکردهای شناختی است. LTP بطور گسترده‌ای به عنوان مکانیسم سلولی- مولکولی یادگیری و حافظه در هیپوکمپ مورد توجه قرار می‌گیرد. در کارهای تحقیقاتی معمولاً یافته‌های به دست آمده در تحقیقات الکتروفیزیولوژی تائید کننده یافته‌های رفتاری است (۲۰-۱۷). بررسی مکانیسم‌های مولکولی یادگیری و حافظه، بیانگر وجود تنظیم کننده‌های مثبت و منفی در فرآیندهای حافظه و شکل پذیری سیناپسی است (۱۷و۶). تنظیم کننده‌های مثبت مانند پروتئین کیناز وابسته به کلسیم- کالمودولین، پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن و پروتئین کیناز A (PKA) برای شروع شکل پذیری سیناپسی و حافظه بسیار مهم می‌باشند (۲۱و۱۷). در حالیکه بعضی از فسفاتازها از جمله کلسینورین وابسته به کلسیم- کالمودولین و پروتئین فسفاتاز ۱ به عنوان تنظیم کننده‌های منفی شناخته می‌شوند و باعث مهار نوروپلاستیسیتی و حافظه می‌شوند (۲۲).

مطالعات نشان داده‌اند که کلسینورین به عنوان یک تنظیم کننده منفی بطور گسترده‌ای در نواحی مختلفی از هیپوکمپ وجود دارد و فعالیت آن منجر به دفسفوریلاسیون برخی از پروتئین‌های داخل سلول می‌شود که در نهایت القای LTP و حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۴و۲۳). براساس نتایج مطالعه Malleret و همکاران مهار کلسینورین درون‌زا باعث افزایش القای LTP هیپوکمپ در شرایط in vitro و in vivo می‌شود. بعلاوه آن‌ها گزارش کردند که کلسینورین می‌تواند به عنوان مهار کننده در مسیرهای وابسته به PKA عمل کند و باعث تنظیم کاهشی سیگنال‌های مرتبط با حافظه و شکل پذیری سیناپسی شود (۸).

با توجه به اثرات منفی کلسینورین بر شکل پذیری سیناپسی، احتمالاً استعمال تاکرولیموس به عنوان مهارکننده کلسینورین می‌تواند منجر به بهبود شکل پذیری سیناپسی در هیپوکمپ شود. مطالعات قبلی، گزارش کردند که تاکرولیموس غلظت کلسیم را در سیناپس‌های مغزی افزایش داده و باعث آزاد شدن گلوتامات و بهبود الگوی پاسخ دهی خود به خودی می‌شود (۲۶و۲۵). از طرفی دیگر، با توجه به گزارشات متعدد در رابطه با نقش مهم گلوتامات در شکل پذیری سیناپسی (۲۷)، به نظر می رسد که احتمالاً افزایش سطح گلوتامات از طریق مهار کلسینورین، مسئول افزایش شکل پذیری سیناپسی و القای LTP ناشی از تاکرولیموس است.

تحقیقات Moradpour و همکاران تائید کننده وجود رابطه بین تاکرولیموس و نوروپلاستیسیتی است. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که تاکرولیموس به صورت وابسته به دوز باعث افزایش پتانسیل‌های میدانی پس‌سیناپسی تحریکی (Filed Excitatory Post Synaptic Potential: fEPSP) در برش‌های هیپوکمپ می‌شود. در حالیکه تاکرولیموس اثر معنی داری بر دامنه مجموعه اسپایکی (Population Spikes: PS) ندارد (۲۸). اختلاف بین اثر تاکرولیموس بر شیب fEPSP و دامنه PS نشان می دهد که تاکرولیموس ممکن است، اثرات متفاوتی بر القای fEPSP و PS داشته باشد که می‌تواند توسط منحنی E-S کوپلینگ ارزیابی شود. تاکرولیموس اثر تحریکات با فرکانس بالا (High Frequency Stimulation: HFS) را بر منحنی E-S کوپلینگ، تقویت می‌کند (۲۸). همچنین کلسینورین از طریق دفسفوریلاسیون پروتئین‌ها، فعالیت کانال‌های یونی را تنظیم می‌کند (۲۹). بنابراین استعمال

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.50.9]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.359]

تاکرولیموس می‌تواند عملکرد کانال‌های یونی مختلف را تحت تأثیر قرار دهد. طی تحقیقی، duBell و همکاران گزارش کردند که تاکرولیموس از طریق تغییر عملکرد کانال‌های یونی باعث طولانی شدن زمان پتانسیل عمل در میوسیت‌های بطنی می‌شود (۳۰). همچنین Terashima و همکاران گزارش کردند که تاکرولیموس می‌تواند عملکرد کانال‌های پتاسیمی را تنظیم کند. به گونه‌ای که تاکرولیموس باعث افزایش زمان باز شدن کانال پتاسیمی فعال شونده توسط کلسیم، در سلول‌های عصبی هیپوکمپ می‌شود (۳۱).

شواهد مختلف نشان می‌دهند که هیپوکمپ حساسیت بالایی در برابر اثرات تخریبی ناشی از ایسکمی مغزی (TGCI) دارد (۳۵-۳۲). از طرف دیگر مطالعات مختلف تاکید می‌کنند که تاکرولیموس منجر به کاهش مرگ و آسیب‌های عصبی ایجاد شده در هیپوکمپ پس از TGCI می‌شود (۳۷و۳۶). این یافته‌ها نشان می‌دهند که تاکرولیموس می‌تواند در کاهش مرگ عصبی ایجاد شده در هیپوکمپ در اثر ایسکمی موثر باشد. نتایج مطالعه Lee و همکاران نشان داد که تاکرولیموس باعث افزایش بقای سلول‌های عصبی هیپوکمپ در مقابل اثرات سمی ناشی از اسید کاینیک می‌شود. آن‌ها پیشنهاد کردند که افزایش بقای سلول‌های عصبی و بازسازی آن‌ها توسط اثرات محافظتی تاکرولیموس در سیستم عصبی، منجر به افزایش قدرت سیناپسی و بهبود فعالیت‌های سیناپسی می‌شود (۳۸).

همچنین، گزارشات حاکی از این است که فعال شدن کلسینورین منجر به ایجاد تغییرات مختلفی در مورفولوژی شبکه دندریتی و دندریت‌ها می‌شود (۳۹). نتایج مطالعه Spiers-Jones و همکاران نشان داد که تاکرولیموس منجر به رشد قابل توجهی در شبکه دندریتی و افزایش پیچیدگی انشعابات دندریتی می‌شود (۴۰). بنابراین این تغییرات ساختاری ایجاد شده در دندریت‌ها و شبکه دندریتی می‌تواند زمینه ساز افزایش قابلیت شکل پذیری سیناپسی و حافظه باشد.

در بیماری آلزایمر برخی از تغییرات مورفولوژی مانند کاهش سیناپس‌ها و خارهای دندریتی در سلول‌های عصبی رخ می‌دهد که می‌تواند باعث تسریع اختلالات نوروپلاستیستی شود (۴۲و۴۱). بر اساس نتایج مطالعه Wu و همکاران کلسینورین به عنوان میانجی، نقش مهمی در تغییرات مورفولوژیکی ناشی از بتا آمیلوئید مانند کاهش خارهای دندریتی دارد و مهار کلسینورین در بیماری آلزایمر می‌تواند این تغییرات مرتبط با پلاک‌های آمیلوئیدی در دندریت‌ها و خارهای دندریتیک را از بین ببرد (۴۳). علاوه بر این، همانطور که توسط Rozkalne و همکاران گزارش شده است، تجویز تاکرولیموس در موش‌های تراریخته دارای پلاک‌های آمیلوئیدی، کاهش خارهای دندریتی را مرتفع می‌سازد (۴۴). بنابراین، این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که تجویز تاکرولیموس از طریق مهار کلسینورین، می‌تواند به عنوان یک عامل محافظت کننده در برابر تغییرات سیناپسی ایجاد شده ناشی از بتا آمیلوئید، موثر واقع شود.

روی هم رفته، می‌توان نتیجه گرفت که تاکرولیموس نقش مهمی در ایجاد پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیکی از جمله فعالیت کانال‌های یونی، القای LTP و شکل پذیری سیناپسی دارد.

اثرات تاکرولیموس بر یادگیری و حافظه: یادگیری و حافظه قابلیت کسب، ذخیره و بازخوانی دوباره اطلاعات می‌باشند که به روش‌های مختلفی دسته بندی می‌شوند. مکانیسم‌های پیچیده‌ای در یادگیری و حافظه نقش دارند که در نهایت باعث تغییرات بیوشیمیایی، مورفولوژیکی و فیزیولوژیکی در سطح سیناپسی و شبکه‌های عصبی می‌گردند. ارتباط تنگاتنگی بین یادگیری و حافظه وجود دارد به گونه‌ای که به طور مستقل از یکدیگر قابل درک نیستند (۴۵). همانطور که قبلاً ذکر شد، بین کلسینورین و عملکردهای شناختی یادگیری و حافظه ارتباط وجود دارد. تعداد زیادی از تحقیقات نشان می‌دهد که کلسینورین به عنوان یک فسفاتاز وابسته به کلسیم- کالمودولین، اثر مهاری بر یادگیری و حافظه دارد (۶).

یادگیری و حافظه فضایی، توانایی رمزگذاری، ذخیره سازی و بازخوانی اطلاعات مربوط به موقعیت‌های خاص محیطی نسبت به هم و افراد است. Malleret و همکاران گزارش کردند که مهار کلسینورین باعث بهبود حافظه مربوط به موقعیت یابی فضایی می‌شود (۸). موجودات برای زنده ماندن، نیازمند بروز واکنش‌های ترس نسبت به موقعیت‌ها و محیط‌های ناامن می‌باشند. مکانیسم عصبی مرتبط با حافظه ترس برای موجودات اهمیت ویژه‌ای دارد، چون باعث تشخیص و تمایز محیط‌های ناامن از محیط‌های امن می‌شود (۴۶). هیپوکمپ و آمیگدال اصلی‌ترین ساختارهای درگیر در یادگیری و حافظه ترس هستند (۴۷).

در یک مطالعه قبلی، اثر کلسینورین بر یادگیری و حافظه ترس بررسی و گزارش شد که کاهش فعالیت کلسینورین منجر به بهبود یادگیری و حافظه ترس می‌شود (۲۲). این یافته‌ها نشان می‌دهند که تغییر در عملکرد کلسینورین می تواند انواع مختلف یادگیری و حافظه را تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین با توجه به اثر مهاری کلسینورین بر انواع مختلف یادگیری و حافظه، احتمالاً استعمال تاکرولیموس منجر به بهبود یادگیری و حافظه می‌شود. در حمایت از این ایده، مطالعات نشان داده‌اند که تجویز تاکرولیموس منجر به افزایش غلظت کلسیم سیناپسی و تسهیل آزادسازی وابسته به کلسیم گلوتامات در سیناپس‌های مغزی می‌شود (۲۶و۲۵). از طرف دیگر، شواهد تاکید دارند که گلوتامات یکی از مهم‌ترین انتقال دهنده‌های عصبی تحریکی در سلول‌های هرمی قشر مغز و مسیرهای سیناپسی در هیپوکمپ پستانداران است (۲۷). بنابراین، با توجه به اهمیت نقش گلوتامات در عملکردهای شناختی یادگیری و حافظه به نظر می رسد که احتمالاً افزایش سطح گلوتامات توسط تاکرولیموس مسئول بهبود عملکردهای شناختی القا شده توسط این دارو است.

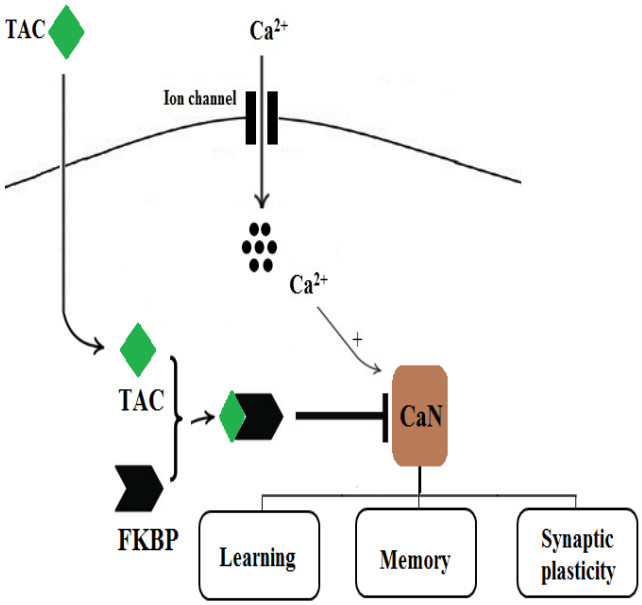
به خوبی اثبات شده است که یادگیری و حافظه شامل سه مرحله کدگذاری، ذخیره سازی و فراخوانی اطلاعات می باشند. مرحله کدگذاری به معنی کسب اولیه اطلاعات است. مرحله ذخیره سازی به معنی نگهداری داده‌ها در CNS است، در حالیکه مرحله فراخوانی فرآیندی است که به موجب آن اطلاعات ذخیره شده، به خاطر آورده می‌شوند تا رفتارهای مختلف را تحت تأثیر قرار دهند (۴۵). گزارش شده که تاکرولیموس به طور انتخابی، مرحله اکتساب و بخاطرآوری را در فرآیندهای یادگیری و حافظه، تحت تاثیر قرار می‌هد (۸). در حمایت از این یافته، در مطالعه‌ای Moradpour و همکاران بیان کردند که تاکرولیموس به صورت وابسته به دوز از طریق مهار کلسینورین منجر به بهبود مرحله بخاطرآوری یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال می‌شود (۲۸). علاوه بر حافظه فضایی و احترازی، طبق برخی از مطالعات بین مهار کلسینورین و حافظه بویایی نیز ارتباط وجود دارد (۴۸). در همین راستا، Christie-Fougere و همکاران گزارش کردند که تاکرولیموس به عنوان بازدارنده‌های کلسینورین باعث افزایش دوره فسفوریلاسیون CREB در سلول‌های میترال و گرانولی نواحی پشتی- میانی و پشتی- جانبی در پیاز بویایی شده و حافظه بویایی را تقویت می کند (۴۹).

تاکرولیموس دارای اثرات محافظتی پایدار و طولانی مدت در برابر تغییرات نوروپاتولوژی می‌باشد. Tanaka و همکاران گزارش کردند که تجویز تاکرولیموس

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.50.9]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.359]

اختلالات یادگیری ایجاد شده را مرتفع می‌کند. طبق نتایج مطالعه آن‌ها، تاکرولیموس اختلالات یادگیری را بیشتر به دلیل جلوگیری از تغییرات نوروپاتولوژیک ایجاد شده، بهبود می‌بخشد (۵۰). همچنین گزارش شده است که اختلالات حافظه میان مدت و طولانی مدت ایجاد شده در موش‌های Tg2576، با تجویز تاکرولیموس به عنوان مهار کننده کلسینورین مرتفع می‌شود (۵۱).

بنابراین می‌توان چنین نتیجه گیری کرد که کلسینورین ارتباط منفی با عملکردهای شناختی مانند یادگیری و حافظه دارد و استعمال تاکرولیموس باعث بهبود انواع مختلف یادگیری و حافظه می شود. به طور کلی، این یافته‌ها مشخص می‌کند که تاکرولیموس حداقل بخشی از تأثیرات بر انواع مختلف عملکردهای شناختی مانند یادگیری، حافظه و نوروپلاستیسیتی را از طریق مهار اثرات منفی کلسینورین بر عملکردهای شناختی و همچنین تغییر در سطح نوروترنسمیتر تحریکی گلوتامات اعمال می‌کند (شکل ۲).



شکل ۲. اثر مهاری تاکرولیموس بر فعالیت کلسینورین. تاکرولیموس پس از اتصال به دومین پروتئینی FKBP اثر مهاری خود را بر کلسینورین اعمال می‌کند. سپس مهار کلسینورین به وسیله تاکرولیموس منجر به تغییر در عملکردهای شناختی مانند شکل پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه می‌شود.

اثرات تاکرولیموس بر رادیکال‌های آزاد: رادیکال‌های آزاد ساختارهای شیمیایی هستند که در مدار خارجی خود، دارای الکترون‌های جفت نشده هستند. این ویژگی باعث می‌شود که رادیکال‌های آزاد واکنش پذیری بالایی داشته باشند. عدم تعادل بین تولید پروکسیدان‌ها و سیستم‌های آنتی اکسیدانی منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود (۵۳و۵۲). بسیاری از مطالعات، دخالت رادیکال‌های آزاد را در آسیب ماکرومولکول‌های سلولی مانند اسیدهای چرب، DNA و پروتئین‌ها تأیید کرده‌اند (۵۵و۵۴). از طرفی، مغز به دلیل انتقالات زیاد اکسیژن که باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شود، در برابر استرس اکسیداتیو بسیار آسیب پذیر است.

به علاوه، مغز در مقایسه با سایر بافت‌های بدن دارای مقادیر زیادی اسیدهای چرب اشباع نشده و فعالیت آنتی اکسیدانی کم است (۵۶). بنابراین تجمع رادیکال‌های آزاد در CNS بسیار خطرناک است.

شواهد متعدد نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو ایجاد شده در اثر تجمع رادیکال‌های آزاد به دلیل ارتباط با مرگ سلول‌های عصبی می‌تواند منجر به اختلالات حافظه و نقصان عملکردهای سیناپسی شود، در حالیکه استفاده از ترکیبات آنتی اکسیدانی می تواند این اختلالات‌ها را برطرف کند (۵۹-۵۷). در راستای این نتایج، Fukui و همکاران گزارش کردند که استرس اکسیداتیو به طور قابل توجهی باعث کاهش یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی و شعاعی می‌شود، در حالیکه استفاده از ترکیبات آنتی اکسیدانی تا حد قابل توجهی این اثرات را کاهش می‌دهند (۶۰). شواهد قبلی نشان داده است که تاکرولیموس دارای تأثیرات مفید و محافظتی در برابر اختلالات عملکردی ناشی از استرس اکسیداتیو است. به علاوه مشخص شده که تاکرولیموس از تکه تکه شدن DNA جلوگیری می‌کند (۶۳-۶۱).

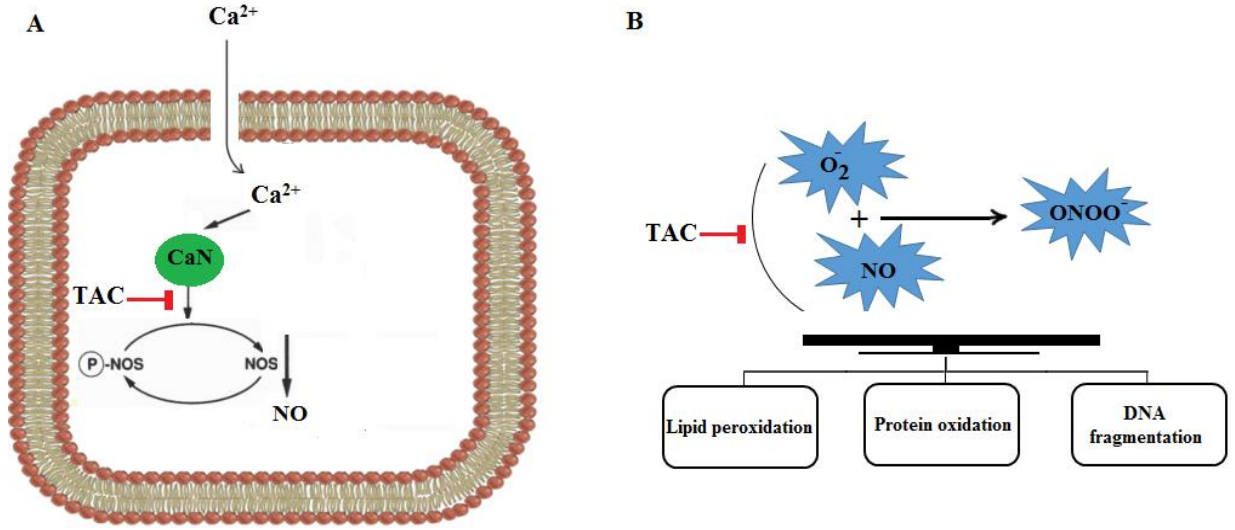
یکی از مهم‌ترین اثرات رادیکال‌های آزاد، انجام واکنش پراکسیداسیون در لیپیدهای غشاء سلولی است که باعث اختلال در عملکرد غشای سلولی می‌شود (۶۴). مطالعه Kaymaz و همکاران نشان داد که تاکرولیموس باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود (۶۵). به خوبی ثابت شده است که مالون دی آلدئید (MDA) یکی از مهم‌ترین محصولات نهایی پراکسیداسیون لیپیدی است و معمولاً به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی اندازه گیری می‌شود (۶۶و۶۴). گزارش شده است که تاکرولیموس باعث کاهش پارامترهای استرس اکسیداتیو مانند کاهش سطح MDA و عملکرد میلوپراکسیداز می‌شود (۶۷).

مهار دفسفوریلاسیون نیتریک اکساید سنتاز باعث کاهش تولید نیتریک اکساید و دیگر رادیکال‌های آزاد وابسته به آن می‌شود که باعث آسیب در سلول‌های مختلف می‌شوند (۶۹و۶۸). کلسینورین فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتاز را به صورت وابسته به کلسیم تنظیم می‌کند (۷۰). فسفریلاسیون نیتریک اکساید باعث غیر فعال شدن این آنزیم می‌شود، در حالیکه دفسفریلاسیون آن به وسیله کلسینورین باعث سنتز نیتریک اکساید می‌شود که می‌تواند با رادیکال‌های سوپراکسید واکنش داده و رادیکال‌های پروکسی نیتریت تولید کند (۷۰و۶۸).

پروکسی نیتریت یک رادیکال آزاد بسیار واکنشی است که منجر به سایتوتوکسیسیتی، نورودژنریشن، مرگ و آپوپتوز سلول‌های عصبی می‌شود (۷۱). تاکرولیموس از طریق مهار تولید نیتریک اکساید، البته به طور غیر مستقیم از طریق مهار دفسفوریلاسیون نیتریک اکساید سنتاز، دارای اثرات محافظتی در سیتم عصبی مغزی می‌باشد (۶۸). از سوی دیگر، در یک مطالعه گزارش شده است که تاکرولیموس می‌تواند تولید رادیکال سوپراکسید را کاهش دهد (۷۲).

براساس این یافته‌ها می توان نتیجه گرفت که کلسینورین باعث تولید نیتریک اکساید می‌شود که می‌تواند با رادیکال‌های سوپراکسید واکنش داده و منجر به تولید رادیکال پراکسی نیتریت شود، در حالیکه تاکرولیموس سطح رادیکال‌های سوپراکسید را کاهش می‌دهد و از تشکیل نیتریک اکساید جلوگیری می‌کند (شکل ۳). بنابراین اختلال در شکل پذیری سیناپسی و عملکردهای شناختی با افزایش آسیب‌های اکسیداتیو ایجاد شده در ماکرو مولکول‌ها در ارتباط است، در حالیکه این اثرات منفی می‌تواند توسط تاکرولیموس خنثی شود.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.50.9]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.359]



شکل ۳. اثر مهاری تاکرولیموس بر تولید رادیکال‌های آزاد. کلسینورین باعث تولید نیتریک اکساید می‌شود که می‌تواند با رادیکال‌های سوپراکسید واکنش داده و منجر به تولید رادیکال پروکسی نیتریت شود. بنابراین کلسینورین باعث افزایش سطح رادیکال‌های آزاد و در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدی، اکسیداسیون پروتئین و قطعه قطعه شدن DNA می‌شود، در حالیکه تاکرولیموس از طریق مهار کلسینورین، باعث کاهش سطح رادیکال‌های سوپراکسید و مهار تشکیل نیتریک اکساید می‌شود.

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از مطالعات بیانگر این است که تاکرولیموس منجر به اثرات مرکزی متنوعی می‌شود. شکل پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه جزو پیچیده‌ترین عملکردهای CNS برای مدیریت اطلاعات هستند. بر اساس یافته‌های این مطالعه، تاکرولیموس منجر به بهبود عملکردهای شناختی مانند یادگیری، حافظه و شکل پذیری سیناپسی می‌شود که این اثرات به طور مفصل در مقاله حاضر شرح داده شده است. به علاوه، در این مقاله مروری مکانیسم‌های مختلفی که تاکرولیموس از طریق آن اثرات حفاظتی خود را بر عملکردهای شناختی اعمال می‌کند، بحث شده است. با توجه به اثرات مهاری کلسینورین بر شکل پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکمپ، می‌توان چنین نتیجه گیری کرد که بسیاری از این اثرات ایجاد شده در سیستم عصبی مرکزی توسط تاکرولیموس، ممکن است از طریق مهار فعالیت کلسینورین باشد.

به خوبی اثبات شده است که فرآیند شکل پذیری سیناپسی عموماً توسط آزادسازی چندین نوروترنسمیتر از نورون‌های پیش‌سیناپسی تنظیم می‌شود. گلوتامات یکی از مهم‌ترین نوروترنسمیترهای تحریکی در CNS است که دارای نقش کلیدی در حافظه، شکل پذیری سیناپسی و القاء LTP است. به علاوه مهار کلسینورین باعث افزایش غلظت گلوتامات می‌شود که می‌تواند به عنوان یک مکانسیم احتمالی دیگر برای اثرات تقویتی تاکرولیموس بر شکل پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه مورد توجه قرار گیرد. همچنین بسیاری از شواهد موجود حاصل از مطالعات نشان می‌دهد که ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو می‌تواند منجر به اختلال در شکل پذیری سیناپسی و کاهش یادگیری و حافظه شود. مغز به دلیل مصرف سطوح بالای اکسیژن، محتوای بالای اسیدهای چرب و سطح پایین فعالیت آنتی اکسیدانتی، نسبت به شرایط استرس اکسیداتیو بسیار آسیب پذیر می‌باشد. از سوی دیگر تاکرولیموس باعث کاهش سطح رادیکال‌های سوپراکسید و مهار تشکیل رادیکال‌های نیتریک اکساید و رادیکال‌های وابسته به نیتریک اکساید که آسیب در سلول‌های مختلف را به دنبال دارند، می‌شود. بنابراین، با توجه به اثرات محافظتی تاکرولیموس در برابر آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو، می‌توان بیان کرد که یک مسیر احتمالی دیگر برای اثرات تاکرولیموس بر شکل پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه از طریق کاهش سطح رادیکال‌های آزاد میانجی گری می‌شود. بر اساس این مطالعه، پیشنهاد می‌شود که تاکرولیموس به عنوان مهار کننده کلسینورین از طریق مسیرهای مختلف عملکردهای شناختی CNS را تحت تاثیر قرار می‌دهد. با این حال، تحقیقات بیشتری برای درک اثرات تاکرولیموس بر عملکردهای شناختی مورد نیاز است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.50.9]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.359]

Effects of Tacrolimus on Cognitive Functions of the Central Nervous System: A Review Article

Z. Salimi (PhD)[1,2], F. Moradpour (PhD)[1,2], F. Zarei (PhD)[1,2], Z. Rashidi (PhD)[1], M. R. Khazaei (PhD)[1], S. M. Ahmadi (PhD)[*1], F. Khazaei (BSc)[3]

1.Fertility and Infertility Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, I.R.Iran

2.Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, I.R.Iran

3.Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 23; 2021; PP: 359-368

Received: Feb 16th 2021, Revised: Mar 27th 2021, Accepted: Apr 24th 2021.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Tacrolimus belongs to the family of calcineurin inhibitors and is extensively used as an immunosuppressive drug after allogeneic organ transplant. According to the inhibitory effects of calcineurin on synaptic plasticity and memory functions, it seems that the administration of tacrolimus leads to changes in the electrophysiological responses and memory functions. Therefore, this article includes studies in which tacrolimus involvement in cognitive functions such as synaptic plasticity, learning and memory are investigated, and the possible mechanism of the effect of tacrolimus on synaptic plasticity and memory are explained.

METHODS: In this narrative review article, we searched PubMed and Google Scholar databases using the keyword "Tacrolimus", "Calcineurin", "Synaptic Plasticity", "Learning", "Memory", and "Free radicals" to provide an overview of effects of tacrolimus on cognitive functions. Finally, articles published on these topics between 1987 and 2021 were investigated.

FINDINGS: Among the 5632 sources found, 72 articles were considered appropriate for the purpose of the research. Findings support that the administration of tacrolimus (TAC) improves cognitive functions such as learning, memory, and synaptic plasticity. Furthermore, TAC has neuroprotective effects against oxidative stress-mediated cognitive dysfunctions.

CONCLUSION: The results of the study showed that TAC may improve learning, memory, and synaptic plasticity, possibly by calcineurin inhibition, reducing the level of free radicals, and altering calcium and glutamate levels.

KEY WORDS: *Tacrolimus, Calcineurin, Synaptic Plasticity, Learning, Memory, Free Radicals*.

Please cite this article as follows:

Salimi Z, Moradpour F, Zarei F, Rashidi Z, Khazaei MR, Ahmadi SM, Khazaei F. Effects of Tacrolimus on Cognitive Functions of the Central Nervous System: A Review Article. J Babol Univ Med Sci. 2021; 23: 359-68.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.50.9]

[DOI: 10.22088/jbums.23.1.359]

***Corresponding Author: S. M. Ahmadi (PhD)**

Address: Fertility and Infertility Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, I.R.Iran

Tel: +98 83 34274618

E-mail: mojtabakmahmadi@yahoo.com

References

1.Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. Neuron. 2004;44(1):5-21.

2.Runyan JD, Moore AN, Dash PK. A role for prefrontal calcium-sensitive protein phosphatase and kinase activities in working memory. Learn Mem. 2005;12(2):103-10.

3.Bassel-Duby R, Olson EN. Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. Annu Rev Biochem. 2006;75:19-37.

4.Chan GC, Tonegawa S, Storm DR. Hippocampal neurons express a calcineurin-activated adenylyl cyclase. J Neurosci. 2005;25(43):9913-8.

5.Havekes R, Nijholt IM, Luiten PG, Van der Zee EA. Differential involvement of hippocampal calcineurin during learning and reversal learning in a Y-maze task. Learn Mem. 2006;13(6):753-9.

6.Baumgärtel K, Mansuy IM. Neural functions of calcineurin in synaptic plasticity and memory. Learn Mem. 2012;19(9):375-84.

7.Foster TC, Sharrow KM, Masse JR, Norris CM, Kumar A. Calcineurin links Ca^{2+} dysregulation with brain aging. J Neurosci. 2001;21(11):4066-73.

8.Malleret G, Haditsch U, Genoux D, Jones MW, Bliss TV, Vanhoose AM, et al. Inducible and Reversible Enhancement of Learning, Memory and Long-Term Potentiation by Genetic Inhibition of Calcineurin. Cell. 2001;104(5):675-86.

9.Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. J Antibiot (Tokyo). 1987;40(9):1249-55.

10.Tanaka H, Kuroda A, Marusawa H, Hatanaka H, Kino T, Goto T, et al. Structure of FK506, a novel immunosuppressant isolated from Streptomyces. J Am Chem Soc. 1987;109:5031-3.

11.Wallemacq PE, Reding R. FK506 (Tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects. Clin Chem. 1993;39(11 Pt 1):2219-28.

12.Bennett PC, Moutsoulas P, Lawen A, Perini E, Ng KT. Novel effects on memory observed following unilateral intracranial administration of okadaic acid, cyclosporin A, FK506 and [MeVal4]CyA. Brain Res. 2003;988(1-2):56-68.

13.Boots JM. Is tacrolimus superior to ciclosporin microemulsion in preventing long-term acute renal transplant rejection?. Nat Clin Pract Nephrol. 2005;1(1):16-7.

14.Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer WE. Childhood nephrotic syndrome-current and future therapies. Nat Rev Nephrol. 2012;8(8):445-58.

15.Skeens M, Pai V, Garee A, Termuhlen AM, Bajwa RP, Gross TG, Soni S. Twice daily i.v. bolus tacrolimus infusion for GVHD prophylaxis in children undergoing stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012;47:1415-8.

16.Saganova K, Orendacova J, Sulla I, Filipcík P, Cízková D, Vanický I. Effects of long-term FK506 administration on functional and histopathological outcome after spinal cord injury in adult rat. Cell Mol Neurobiol. 2009;29(6-7):1045-51.

17.Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TA, Kandel ER, Bourtchouladze R. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP & in hippocampus-based long-term memory. Cell. 1997;88(5):615-26.

18.Lynch MA. Long-term potentiation and memory. Physiol Rev. 2004;84(1):87-136.

19.Salimi Z, Khajehpour L, Moradpour F, Moazedi AA, Pourmotabbed A, Zarei F. Nandrolone improve synaptic plasticity at the hippocampus CA1 area and spatial localization in the Morris water maze of male adolescent rats. Neuros Res. 2020;158:21-9.

20.Salimi Z, Khajehpour L, Moradpour F, Moazedi AA, Pourmotabbed A. The study of effect of nilutamide (an androgen receptor antagonist) on spatial learning and memory in adolescent male rats. J Arak Uni Med Sci. 2019;22(3):81-94. [In Persian]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.50.9]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.359]

21.Lee HK, Barbarosie M, Kameyama K, Bear MF, Huganir RL. Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. Nature. 2000;405(6789):955-9.

22.Ikegami S, Inokuchi K. Antisense DNA against calcineurin facilitates memory in contextual fear conditioning by lowering the threshold for hippocampal long-term potentiation induction. Neuroscience. 2000;98(4):637-46.

23.Price NE, Mumby MC. Brain protein serine/threonine phosphatases. Curr Opin Neurobiol. 1999;9(3):336-42.

24.Mulkey RM, Endo S, Shenolikar S, Malenka RC. Involvement of a calcineurin/inhibitor-1 phosphatase cascade in hippocampal long-term depression. Nature. 1994;369(6480):486-8.

25.Steiner JP, Connolly MA, Valentine HL, Hamilton GS, Dawson TM, Hester L, et al. Neurotrophic actions of non-immunosuppres-sive analogues of immunosuppressive drugs FK506, rapamycin andcyclosporin A. Nat Med. 1997;3(4):421-8.

26.Victor RG, Thomas GD, Marban E, O'Rourke B. Presynaptic modulation of cortical synaptic activity by calcineurin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(14):6269-73.

27.Ottem EN, Beck LA, Jordan CL, Breedlove SM. Androgen-dependent regulation of brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B in the sexually dimorphic spinal nucleus of the bulbocavernosus. Endocrinology. 2007;148(8):3655-65.

28.Moradpour F, Moazedi AA, Pourmotabbed A, Zarei F. Calcineurin is involved in retrieval of passive avoidance memory and synaptic plasticity impairment induced by Nandrolone administration in adolescent male rats. Neurobiol Learn Mem. 2019;163:107032.

29.Herzig S, Neumann J. Effects of serine/threonine protein phosphatases on ion channels in excitable membranes. Physiol Rev. 2000;80(1):173-210.

30.duBell WH, Wright PA, Lederer WJ, Rogers TB. Effects of the immunosuppressant FK506 on excitation-contraction coupling and outward K+ currents in rat ventricular myocytes. J Physiol. 1997;501(Pt 3):509-16.

31.Terashima A, Nakai M, Hashimoto T, Kawamata T, Taniguchi T, Yasuda M, et al. Single-channel activity of the Ca2+-dependent K+ channel is modulated by FK506 and rapamycin. Brain Res. 1998;786(1-2):255-8.

32.Petito CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum, F. Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. Neurology. 1987;37(8):1281-6.

33.Pulsinelli WA, Buchan AM. The four-vessel cocclusion rat model method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation. Stroke. 1988;19(7):913-4.

34.Suda S, Shimazaki K, Ueda M, Inaba T, Kamiya N, Katsura K-I, et al. Combination therapy with bone marrow stromal cells and FK506 enhanced amelioration of ischemic brain damage in rats. Life Sci. 2011;89(1-2):50-6.

35.Sharifi Z-N, Abolhassani F, Zarrindast MR, Movassaghi S, Rahimian N, Hassanzadeh G. Effects of FK506 on Hippocampal CA1 Cells Following Transient Global Ischemia/Reperfusion in Wistar Rat. Stroke Res Treat. 2012;2012:809417.

36.Katsuta K, Umemura K, Ueyama N, Matsuoka N. Pharmacological evidence for a correlation between hippocampal CA1 cell damage and hyperlocomotion following global cerebral ischemia in gerbils. Eur J Pharmacol. 2003;467(1-3):103-9.

37.Furuichi Y, Noto T, Li J-Y, Oku T, Ishiye M, Moriguchi A, et al. Multiple modes of action of tacrolimus (FK506) for neuroprotective action on ischemic damage after transient focal cerebral ischemia in rats. Brain Res. 2004;1014(1-2):120-30.

38.Lee KH, Lee BH. Effects of FK506 on Long-term Potentiation Observed by Optical Imaging in Organotypic Hippocampal Slice Culture. Tissue Eng Regen Med. 2014;11(1):80-6.

39.Zhou Q, Homma KJ, Poo M-M. Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses. Neuron. 2004;44(5):749-57.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.50.9]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.359]

40.Spires-Jones TL, Kay K, Matsouka R, Rozkalne A, Betensky RA, Hyman BT. Calcineurin inhibition with systemic FK506 treatment increases dendritic branching and dendritic spine density in healthy adult mouse brain. Neurosci Lett. 2011;487(3):260-3.

41.Spires TL, Meyer-Luehmann M, Stern EA, McLean PJ, Skoch J, Nguyen PT, et al. Dendritic spine abnormalities in amyloid precursor protein transgenic mice demonstrated by gene transfer and intravital multiphoton microscopy. J Neurosci. 2005;25(31):7278-87.

42.Rabiei Z, Asgharzadeh S, Bigdeli M. Medicinal Herbs Effective in the Treatment of the Alzheimer's Disease. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(3):51-9. [In Persian]

43.Wu H-Y, Hudry E, Hashimoto T, Kuchibhotla K, Rozkalne A, Fan Z, et al. Amyloid beta induces the morphological neurodegenerative triad of spine loss, dendritic simplification, and neuritic dystrophies through calcineurin activation. J Neurosci. 2010;30(7):2636-49.

44.Rozkalne A, Hyman BT, Spires-Jones TL. Calcineurin inhibition with FK506 ameliorates dendritic spine density deficits in plaque-bearing Alzheimer model mice. Neurobiol Dis. 2011;41(3):650-4.

45.Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science, 4th ed. McGraw-Hill; 2000.p. 5.

46.Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. Nat Rev Neurosci. 2013;14(6):417-28.

47.Tovote P, Fadok JP, Luthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. Nat Rev Neurosci. 2015;16(6):317-31.

48.Nakazaw A, Usuda N, Matsui T, Hanai T, Matsushita S, Arai H, et al. Localization of calcineurin in the mature and developing retina. J Histochem Cytochem. 2001;49(2):187-95.

49.Christie-Fougere MM, Darby-King A, Harley CW, McLean JH. Calcineurin inhibition eliminates the normal inverted U curve, enhances acquisition and prolongs memory in a mammalian 3'-5'-cyclic AMP-dependent learning paradigm. Neuroscience. 2009;158(4):1277-83.

50.Tanaka K, Hori K, Wada-Tanaka N, Nomura M, Ogawaa N. FK506 ameliorates the discrimination learning impairment due to preventing the rarefaction of white matter induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. Brain Res. 2001;906(1-2):184-9.

51.Taglialatela G, Hogan D, Zhang W-R, Dineley KT. Intermediate- and long-term recognition memory deficits in Tg2576 mice are reversed with acute calcineurin inhibition. Behav Brain Res. 2009;200(1):95-9.

52.Sharma RK, Pasqualotto FF, Nelson DR, Thomas AJ, Agarwal A. The reactive oxygen species-total antioxidant capacity ROSTAC soure is a new measure of oxidative stress to predict male infertility. Hum Reprod. 1999;14(11):2801-7.

53.Layali E, Tahmasbpour E, Jorsaraei SG. The effects of silver nanoparticles on oxidative stress and sperm parameters quality in male rats. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(2):48-55. [In Persian]

54.Greenlund LJ, Deckwerth TL, Johnson EM. Superoxide dismutase delays neuronal apoptosis: a role for reactive oxygen species in programmed neuronal death. Neuron. 1995;14(2):303-15.

55.Salimi Z, Eskandary A, Headari R, Nejati V, Moradi M, Kalhori Z. Antioxidant effect of aqueous extract of sumac (Rhus coriaria L.) in the alloxan-induced diabetic rats. Indian J Physiol Pharmacol. 2015;59(1):87-93.

56.Kamsler A, Segal M. Hydrogen peroxide as a diffusible signal molecule in synaptic plasticity. Mol Neurobiol. 2004;29(2):167-78.

57.Shirghasemi Alalan F, Hajihosseini R, Rasooli A, Fazeli M. Evaluation of Changes in Biomarkers of Oxidative Stress Response in the Brain of Mice Infected with Street Rabies Virus. J Babol Univ Med Sci. 2021;23:38-45. [In Persian]

58.Salimi Z, Moradpour F, Zarei F, Rashidi Z, Khazaei MR, Ahmadi SM. The effect of blockade of androgen receptors by flutamide on learning and memory, synaptic plasticity and behavioral performances: a review study. Cell Tiss Biol. 2021;15(4):337-46.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.50.9]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.359]

59.Eskandary A, Salimi Z, Zamani, N. Headari, R. , Farokhi, F. Antioxidant effect of aqueous extract of cynodon dactylon in Streptozotocin diabetic rats. Indian J Physiol Pharmacol. 2017;61(3):308-14.

60.Fukui K, Omoi N-O, Hayasaka T, Shinnkai T, Suzuki S, Abe K, et al. Cognitive impairment of rats caused by oxidative stress and aging, and its prevention by vitamin E. Ann N Y Acad Sci. 2002;959:275-84.

61.Ferjani1 H, Achour A, Bacha H, Abid S. Tacrolimus and mycophenolate mofetil associations: Induction of oxidative stress or antioxidant effect?. Hum Exp Toxicol. 2015;34(11):1119-32.

62.Kahraman S, Bambrick LL, Fiskum G. Effects of FK506 and cyclosporin a on calcium ionophore-induced mitochondrial depolarization and cytosolic calcium in astrocytes and neurons. J Neurosci Res. 2011;89(12):1973-8.

63.Cardoso SM, Oliveira CR. The role of calcineurin in amyloid-beta-peptides-mediated cell death. Brain Res. 2005;1050(1-2):1-7.

64.Salimi Z, Headari R, Nejati V, Eskandary A, Ghasemi Z. Effect of Sumac (Rhus coriaria L.) extract on lipid peroxidation and diabetic nephropathy in diabetic rats. J Birjand Univ Med Sci. 2012;18(4):275-84. [In Persian]

65.Kaymaz M, Emmez H, Bukan N, Dursun A, Kurt G, Paşaoğlu H, et al. Effectiveness of FK506 on lipid peroxidation in the spinal cord following experimental traumatic injury. Spinal Cord. 2005;43(1):22-6.

66.Singh R, Pathak DN. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl3-induced epileptogenic foci in the rat brain. Epilepsia. 1990;31(1):15-26.

67.Singh A, Kumar G, Naidu PS, Kulkarni SK. Protective effect of FK506 (Tacrolimus) in pentylenetetrazol-induced kindling in mice. Pharmacol Biochem Behav. 2003;75(4):853-60.

68.Dawson TM, Steiner JP, Dawson VL, Dinerman JL, Uhl GR, Snyder SH. Immunosuppressant FK506 enhances phosphorylation of nitric oxide synthase and protects against glutamate neurotoxicity. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(21):9808-12.

69.Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, Chen HS, Sucher NJ, et al. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. Nature. 1993;364(6438):626-32.

70.Morioka M, Hamada J, Ushio Y, Miyamoto E. Potential role of calcineurin for brain ischemia and traumatic injury. Prog Neurobiol. 1999;58(1):1-30.

71.Rodrigues AD, Scheffel TB, Scola G, Santos MT, Fank B, Dani C, et al. Purple grape juices prevent pentylenetetrazol-induced oxidative damage in the liver and serum of Wistar rats. Nutr Res. 2013;33(2):120-5.

72.Nishinaka Y, Sugiyama S, Yokota M, Saito H, Ozawa T. Protective effect of FK506 on ischemia/reperfusion-induced myocardial damage in canine heart. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;21(3):448-54.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.50.9]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.359]