

دانشور

پزشکی

اثر کوئرستین و نانوکریستال آن بر اختلالات رفتاری ناشی از تزریق کتامین در مدل حیوانی اسکیزوفرنی

نویسندگان: سیده راضیه حسینی^۱، اکبر حاجی‌زاده مقدم^{۲*}، محبوبه زارع^۳، فرشته میرمحمد رضایی^۴

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
۲. دانشیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
۳. استادیار گروه علوم پایه، دانشکده گیاهان دارویی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، ایران
۴. استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

E-mail: a.hajizadeh@umz.ac.ir

* نویسنده مسئول: اکبر حاجی‌زاده مقدم

چکیده

مقدمه و هدف: اسکیزوفرنی بیماری روانی ناتوان‌کننده مزمن است که یکی از عوامل ایجادکننده آن کم‌کاری گیرنده ان‌متیل‌دی‌آسپاراتات است. کوئرستین فلاونوئیدی دارای چندین خاصیت فیزیولوژیکی از قبیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی است که در میوه‌ها و سبزیجات موجود می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی اثر حمایت نورونی کوئرستین و نانوکریستال آن بر اختلالات رفتاری ناشی از تزریق کتامین در مدل حیوانی اسکیزوفرنی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۴۹ سر موش سوری نر به گروه کنترل، شم و بیمار که کتامین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ده روز دریافت کردند و چهار گروه بیمار دیگر که کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین را در دو دوز ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوآژ دریافت کردند، تقسیم شدند. نانوکریستال کوئرستین به روش رسوب‌گذاری تبخیری نانوسوسپانسیون تهیه شد. تست رفتاری زمینه باز در پنجمین و پانزدهمین روز گاوآژ کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین ارزیابی شد.

نتایج: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق کتامین به‌طور معنی‌دار باعث اختلالات رفتاری در مقایسه با گروه کنترل می‌شود و درمان با کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین باعث بهتر شدن اختلالات رفتاری می‌شود.

نتیجه‌گیری: درمان با کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین می‌تواند باعث حمایت از نورون‌های مغزی در برابر اثرات مضر کتامین شود و در نتیجه باعث کاهش اختلالات رفتاری می‌شود.

واژگان کلیدی: اسکیزوفرنی، کوئرستین، نانوکریستال کوئرستین، اختلالات رفتاری، تست زمینه باز

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌وسوم-شماره ۱۲۲
اردیبهشت ۱۳۹۵

دریافت: ۱۳۹۴/۱۱/۲۶
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۵/۰۱/۲۲
پذیرش: ۱۳۹۵/۰۱/۲۹

مقدمه

آسیب‌های اکسیداتیو حاصل عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌هاست (۲۰۱). وجود مقادیر بالایی از فلزات چون آهن، مس و منگنز و سیستم آنتی‌اکسیدانی ضعیف، مغز را نسبت به سایر بافت‌های بدن به استرس اکسیداتیو حساس‌تر می‌کند (۴،۳). استرس اکسیداتیو در مغز توسط پراکسیداسیون لیپیدها، آسیب به پروتئین‌ها و مواد وراثتی منجر به تخریب سلول‌های عصبی می‌شود (۵). یکی از عوامل آسیب‌رسان به سیستم عصبی مرکزی و ایجاد بیماری‌های عصبی مانند پارکینسون، آلزایمر و اسکیزوفرنی استرس اکسیداتیو می‌باشد (۶). اسکیزوفرنی بیماری روانی ناتوان‌کننده مزمن است که دارای مجموعه‌ای از علائم مختلف مانند هذیان، توهم، انزوای اجتماعی و فقر کلام می‌باشد (۷). کم‌کاری گیرنده آن-متیل‌دی‌آسپاراتات توسط آنتاگونیست‌های آن مانند کتامین و فن‌سیکلیدین، علائم شبه‌اسکیزوفرنی را در انسان و جوندگان ایجاد می‌کند (۸). کتامین باعث افزایش سطح گلوتامات و القای سمیت عصبی از طریق کاهش کلسی‌نورین می‌شود و در نهایت تعامل اجتماعی و توجه و عملکرد حافظه کاری را کاهش و فعالیت حرکتی را افزایش می‌دهد (۹). مطالعات بالینی اخیر، افزایش سطوح آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زاد را توسط رژیم غذایی یا مصرف آنتی‌اکسیدان‌های دارویی در بهبود علائم اسکیزوفرنی مؤثر نشان داده است (۱۰). فلاونوئیدهایی مانند کوئرستین به علت حذف رادیکال‌های آزاد و خواص ضدالتهابی، پتانسیل درمانی مناسبی جهت درمان بیماری‌های تحلیل‌رونده عصبی دارند (۱۱)، اما به علت متابولیسم سریع و حلالیت ضعیفشان در آب، استفاده دارویی آن‌ها محدود شده است (۱۲،۱۳). در دهه اخیر، داروهای فراوانی به علت انحلال پایین در مراحل اولیه تحقیقات کنار گذاشته می‌شوند. امروزه، نانوکریستال‌ها به‌عنوان یکی از بهترین روش‌ها برای افزایش حلالیت داروهای فلاونوئیدی معرفی شده‌اند (۱۴،۱۳): بنابراین

هدف از این مطالعه، بررسی اثر حمایت نوروئی کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین بر اختلالات رفتاری مدل حیوانی اسکیزوفرنی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

روش تهیه نانوکریستال کوئرستین:

نانوکریستال کوئرستین به روش رسوب‌گذاری تبخیری نانوسوپانسیون تهیه شد. در این روش به‌طور خلاصه کوئرستین خالص (۵ میلی‌گرم) در حلال اتانول (۱ میلی‌لیتر) حل و نانوکریستال کوئرستین با اضافه کردن سریع ضدحلال هگزان (۲۵ میلی‌لیتر) تشکیل شد. ذرات کریستاله شده با پراندن حلال و ضدحلال به‌وسیله دستگاه روتاری به‌دست آمده‌اند.

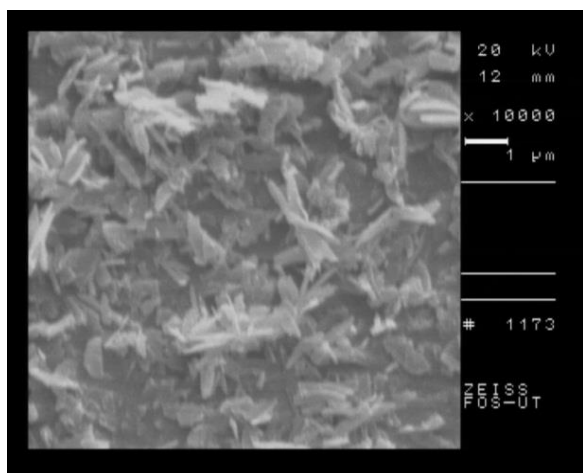
حیوانات و گروه‌های آزمایشی:

در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۹ سر موش سوری نر با محدوده وزنی ۳۰-۲۰ گرم از پژوهشکده انیستیتو پاستور آمل خریداری و به اتاق حیوانات گروه زیست‌شناسی دانشگاه مازندران انتقال داده شدند. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی با درجه حرارت کنترل‌شده و شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی درحالی‌که به آب و غذا به‌جز در هنگام آزمایش‌ها به‌صورت نامحدود دسترسی داشتند، نگهداری می‌شدند. آزمایش‌ها یک هفته بعد از انتقال موش‌ها به حیوان‌خانه به‌منظور سازگاری با محیط انجام شدند. همه آزمایشات با پیروی از قوانین و مقررات استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت که مورد تأیید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه مازندران بودند.

حیوان‌ها به‌طور تصادفی به هفت گروه شامل گروه‌های کنترل، شم و بیمار و چهار گروه تیمار شده با کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین در دوزهای ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تقسیم شدند. موش‌ها در گروه‌های شم و بیمار به‌مدت پانزده روز به‌صورت روزانه، آب مقطر و چهار گروه تیمار شده با کوئرستین و

یافته‌ها

مورفولوژی و سایز ذرات نانوکریستال کوئرستین به وسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سایز ذرات حدود ۱۲۰ نانومتر می‌باشد.



تصویر ۱. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانوکریستال کوئرستین

در این مطالعه، سه شاخص فعالیت حرکتی افقی و اضطراب و فعالیت حرکتی عمودی با استفاده از دستگاه زمینه باز مورد بررسی قرار گرفت.

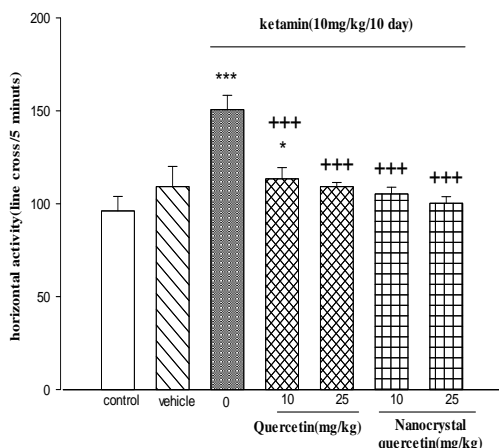
در سنجش روز دهم تزریق کتامین، فعالیت حرکتی افقی در موش‌های بیمار نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری $P < 0.001$ داشت. این شاخص پنج روز بعد از تزریق کتامین، در گروه‌های دریافت‌کننده کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین، کاهش معنی‌داری $P < 0.001$ در مقایسه با گروه بیمار نشان داد؛ البته در گروه‌های دریافت‌کننده کوئرستین همچنان افزایش معنی‌داری $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل مشاهده می‌شود که این اختلاف در گروه‌های دریافت‌کننده نانوکریستال کوئرستین مشاهده نمی‌شود. شاخص فعالیت حرکتی افقی، در گروه‌های دریافت‌کننده کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین، پانزده روز بعد از تزریق کتامین کاهش معنی‌داری $P < 0.001$ در مقایسه با گروه بیمار نشان داد. تنها گروه دریافت‌کننده کوئرستین با دوز ۱۰

نانوکریستال کوئرستین، داروها را با دوزهای ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوژ دریافت نمودند.

تست رفتاری: اثر اختلالات رفتاری ناشی از کتامین در روز دهم، بیست دقیقه بعد از تزریق کتامین و اثر ضداضطرابی کوئرستین و نانوکریستال آن در پنجمین و پانزدهمین روز گاوژ با استفاده از تست زمینه باز مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی اختلالات رفتاری از دستگاه زمینه باز که جعبه‌ای از جنس شیشه با طول و عرض ۴۲ و ارتفاع ۳۵ سانتی‌متر که کف آن به شانزده قسمت مساوی تقسیم شده است، استفاده شد (۱۶،۱۵). برای عادت‌کردن موش به محیط، به مدت دو روز متوالی قبل از انجام تست، موش‌ها به صورت انفرادی به مدت دو دقیقه، داخل دستگاه قرار گرفتند و حداقل یک ساعت قبل از انجام تست اصلی، موش‌ها به اتاق تست منتقل شدند؛ سپس سه شاخص از فعالیت رفتاری موش‌ها به مدت پنج دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفت. تعداد خطوطی که حیوان با چهار دست و پای خود قطع می‌کند، نمایانگر میزان فعالیت حرکتی و مدت زمان سپری‌شده در ۲۵ درصد فضای میانی دستگاه به عنوان شاخص سنجش اضطراب و تعداد دفعات ایستادن روی دو پا به عنوان شاخص سنجش کاوشگری مورد بررسی قرار گرفت. بعد از اتمام تست، دستگاه از فضولات موش توسط الکل ۷۰ درصد شستشو داده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی آماری داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. تمامی محاسبات با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۰ انجام شد و سطح معنی‌دار آزمون‌ها P کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و برای رسم نمودارها از نرم‌افزار سیگماپلات استفاده شد.



نمودار ۳. اثر دوزهای مختلف کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین بر میزان فعالیت حرکتی افقی پانزده روز بعد از آخرین تزریق کتامین.

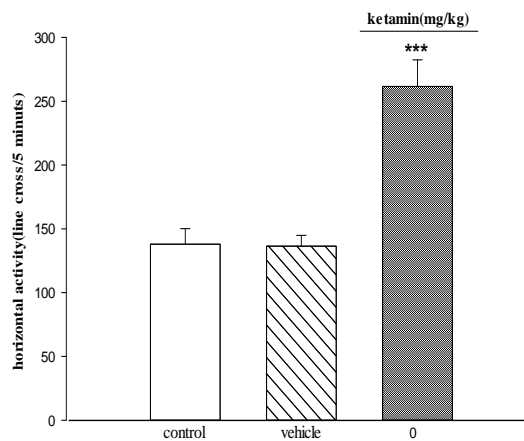
گروه‌ها هفت تایی هستند. (n=7)

در مقایسه با گروه کنترل $P \leq 0.05$ *; $P \leq 0.001$ ***:

در مقایسه با گروه بیمار $P \leq 0.001$ +++:

مدت زمان وسط‌ماندن، در ۲۵ درصد فضای میانی دستگاه زمینه باز که نمایانگر میزان اضطراب می‌باشد، مورد ارزیابی قرار گرفت. این شاخص در موش‌هایی که به مدت ده روز، کتامین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند، در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌داری $P < 0.01$ را نشان داد. شاخص اضطراب در گروه بیمار، پنج روز بعد از آخرین تزریق کتامین، کاهش معنی‌داری $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد و این کاهش در گروه‌های دریافت‌کننده کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین (دوز ۱۰ میلی‌گرم بر وزن بدن) مشاهده می‌گردد؛ اما در گروه دریافت‌کننده نانوکریستال کوئرستین با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کاهش معنی‌داری با گروه کنترل نشان نمی‌دهد. پانزده روز بعد از آخرین تزریق کتامین این شاخص در گروه بیمار، در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری $p < 0.05$ نشان می‌دهد و گروه‌های دریافت‌کننده نانوکریستال کوئرستین افزایش معنی‌داری $P < 0.001$ را در مقایسه با گروه بیمار نشان می‌دهد؛

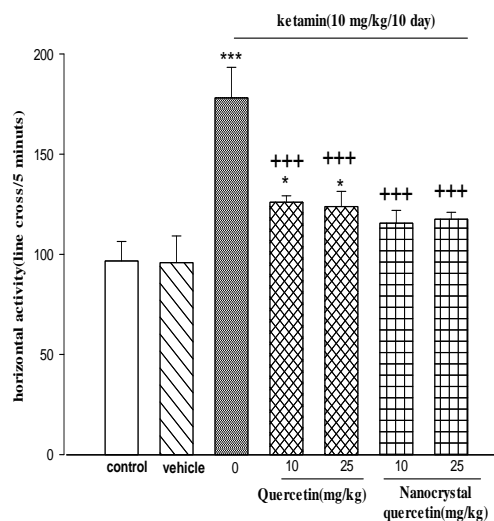
میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن همچنان افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد.



نمودار ۱. اثر کتامین بر میزان فعالیت حرکتی افقی در روز دهم تزریق.

گروه‌ها هفت تایی هستند. (n=7)

در مقایسه با گروه کنترل $P \leq 0.001$ ***:

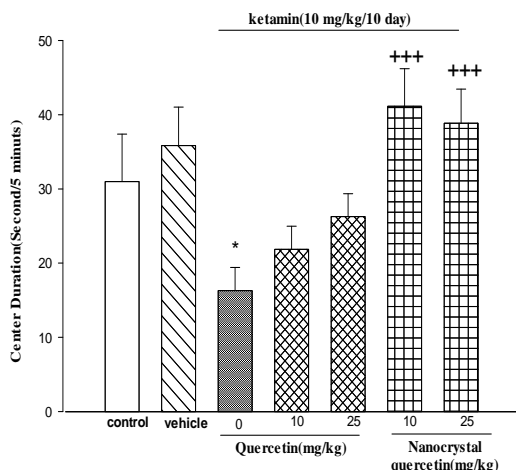


نمودار ۲. اثر دوزهای مختلف کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین بر میزان فعالیت حرکتی پنج روز بعد از آخرین تزریق کتامین.

گروه‌ها هفت تایی هستند. (n=7)

در مقایسه با گروه کنترل $P \leq 0.05$ *; $P \leq 0.001$ ***:

در مقایسه با گروه بیمار $P \leq 0.001$ +++:



نمودار ۶. اثر دوزهای مختلف کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین بر زمان سپری شده در وسط دستگاه، پانزده روز بعد از آخرین تزریق کتامین.

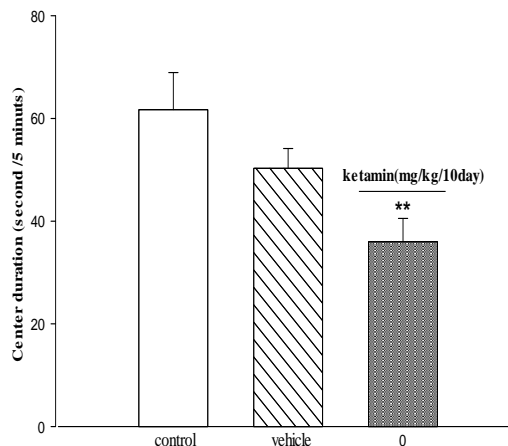
گروه‌ها هفت تایی هستند. (n=7)

در مقایسه با گروه کنترل $P \leq 0.05$ *

در مقایسه با گروه بیمار $P \leq 0.001$ +++

فعالیت حرکتی عمودی در دستگاه زمینه باز سومین شاخصی (شاخص کاوشگری) بود که مورد ارزیابی قرار گرفت. این شاخص در موش‌هایی که ده روز کتامین (بیمار تجربی) دریافت کرده بودند، کاهش معنی‌داری ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. فعالیت حرکتی عمودی پنج روز بعد از آخرین تزریق کتامین در موش‌های گروه دریافت‌کننده کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین با دوز ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، در مقایسه با گروه بیمار افزایش معناداری را نشان می‌دهد؛ البته همچنان در گروه دریافت‌کننده کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن اختلاف معناداری با گروه کنترل مشاهده می‌شود. این شاخص پانزده روز بعد از تزریق کتامین، افزایش معناداری در همه گروه‌ها در مقایسه با گروه بیمار نشان می‌دهد؛ اما همچنان گروه دریافت‌کننده کوئرستین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن اختلاف معناداری با گروه کنترل نشان می‌دهد.

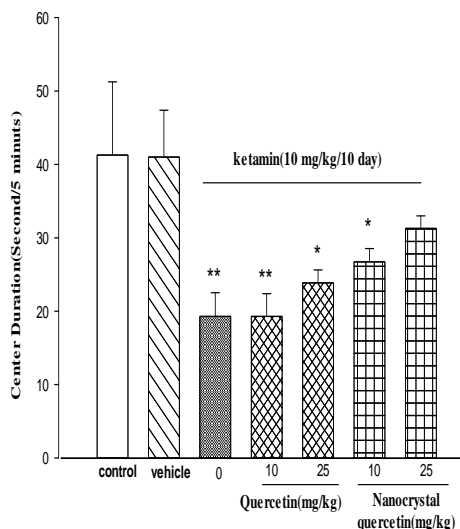
در صورتی که گروه‌های دریافت‌کننده کوئرستین اختلاف معنی‌داری نشان ندادند.



نمودار ۷. اثر کتامین بر زمان سپری شده در وسط دستگاه در روز دهم.

گروه‌ها هفت تایی هستند. (n=7)

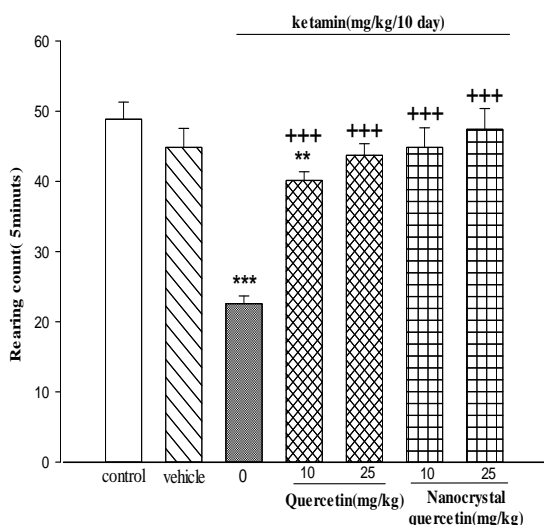
در مقایسه با گروه کنترل $P \leq 0.01$ **



نمودار ۸. اثر دوزهای مختلف کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین بر زمان سپری شده در وسط دستگاه پنج روز بعد از آخرین تزریق کتامین.

گروه‌ها هفت تایی هستند. (n=7)

در مقایسه با گروه کنترل $P \leq 0.001$ ** و $P \leq 0.05$ *



نمودار ۹. اثر کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین بر میزان فعالیت حرکتی عمودی در روز بیست و پنجم.

گروه‌ها هفت تایی هستند. (n=7)

در مقایسه با گروه کنترل $P \leq 0.01$ و $P \leq 0.001$ ***

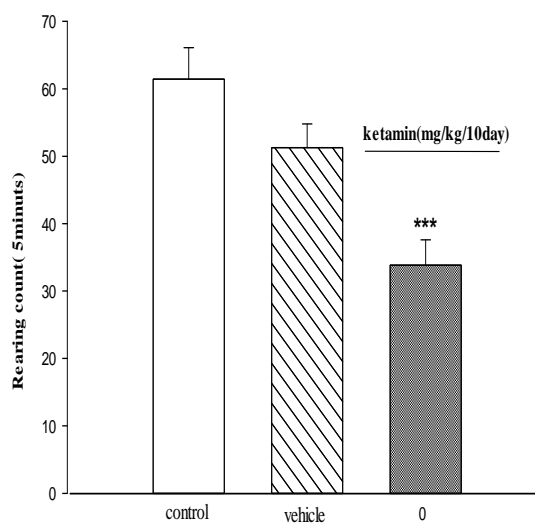
در مقایسه با گروه بیمار $P \leq 0.001$ ***

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق اثرات حفاظتی کوئرستین و نانوکریستال آن را در مقابل اختلالات رفتاری ناشی از تزریق درون صفاقی کتامین در مدل حیوانی اسکیزوفرنی نشان داد.

هدف این مطالعه بررسی اثر حفاظت نورونی کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین و مقایسه آن‌ها در مقابل عوارض ناشی از تزریق درون صفاقی کتامین در مدل حیوانی اسکیزوفرنی می‌باشد.

اثرات جنون‌زایی کتامین با غلظت پلاسمایی حدود ۵۰ تا ۳۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر در پلاسما و تراکم بالاتر از ۵۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر در نواحی مختلف مغزی ایجاد می‌شود (۳۴). مطالعات زیادی نشان دادند که تزریق درون صفاقی کتامین در دوزهای ۲۰ و ۱۰ mg/kg و ۵ علائم اسکیزوفرنی را در موش‌های کوچک آزمایشگاهی ایجاد می‌کند (۱۶-۱۸). نتایج این تحقیقات نشان داد که اختلالات رفتاری ناشی از کتامین، در بین گروه‌های بیمار و تیمار در هر سه شاخص رفتاری تفاوت

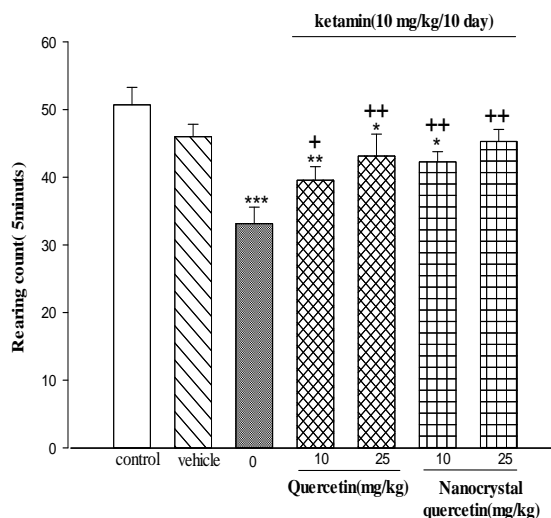


نمودار ۷. اثر کتامین بر میزان فعالیت حرکتی عمودی در روز

دهم.

گروه‌ها هفت تایی هستند. (n=7)

در مقایسه با گروه کنترل $P \leq 0.001$ ***



نمودار ۸. اثر کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین بر میزان فعالیت حرکتی عمودی در روز پانزدهم.

گروه‌ها هفت تایی هستند. (n=7)

در مقایسه با گروه کنترل $P \leq 0.05$ * و $P \leq 0.01$ ** و $P \leq 0.001$ ***

در مقایسه با گروه بیمار $P \leq 0.05$ + و $P \leq 0.01$ ++

لیپیدها و پروتئین‌ها و DNA را دارد (۲۲). ناپاتراسریراکسا و همکارانش در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که کوئرستین باعث بهبود اختلالات شناختی در مدل حیوانی پارکینسونی القا شده توسط ۶- هیدروکسی دوپامین، می‌شود (۲۳). در گزارش دیگر که توسط جیروم و همکارانش انجام گرفت، مشخص شد که کوئرستین مقدار فاگوسیت میلین را در بیماری‌های التهابی عصبی نظیر MS کاهش می‌دهد (۲۴).

حلالیت ضعیف کوئرستین در آب، جذب خوراکی آن را محدود می‌کند. داروهایی که براساس نانوذرات طراحی می‌شوند، حلالیت بیشتر و در نتیجه اثر درمانی بهتر، سمیت کمتر و نیز تجمع دارو در محل اثر را به دنبال خواهند داشت (۲۷-۲۵).

نتایج مطالعات دیگر نشان می‌دهد داروی نانوسوسپانسیون حداکثر سرعت جذب و توزیع را دارد. Xu و همکارانش در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که جذب خوراکی داروی ضدروان‌پریشی اربازول در فرم سوسپانسیون افزایش یافته است (۲۸). همچنین چندین مطالعه روی افزایش جذب داروهای الانزایم و ریسپریدون از طریق Internasal و جذب خوراکی داروی پالپیریدون در فرم نانوامولسیون گزارش دادند (۶-۳۳-۲۸). مطالعات پیشین نشان می‌دهد که نانوکریستال کوئرستین حلالیت و خوردگی رادیکال‌های آزاد بیشتری نسبت به کوئرستین خالص دارد (۱۴).

باتوجه به مزیت‌های ذکر شده در بالا، نانوکریستال کوئرستین به روش رسوب‌گذاری تبخیری نانوسوسپانسیون ساخته شد و اثر حفاظتی کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین بر اختلالات رفتاری ناشی از کتامین با استفاده از تست رفتاری زمینه باز مورد ارزیابی قرار گرفت.

معناداری وجود دارد. بعد از آخرین تزریق کتامین، حرکات رفتاری موش‌ها مورد بررسی قرار گرفت، باتوجه به نتایج فعالیت حرکتی افقی به‌طور معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل افزایش و رفتارهای اضطرابی و کاوشگری در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌دار کاهش نشان دادند.

کتامین به جایگاه PCP که در درون کانال یونی گیرنده NMDA قرار دارد، متصل و منجر به مسدود شدن انتقال یون از غشای سلولی می‌شود و به علت واکنش با سیستم کاتکول آمین ممکن است منجر به تشدید فعالیت دوپامین شود. خاصیت خوداکسیداسیونی ناقل عصبی دوپامین منجر به تولید رادیکال‌های آزاد و در نهایت القای استرس اکسیداتیو می‌شود (۱۹، ۲۰).

ویتلا و همکارانش در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که تزریق کتامین باعث کاهش فعالیت حرکتی عمودی و افزایش فعالیت حرکتی افقی می‌شود و درمان با Mangiferin که یک گزانتین طبیعی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است، توانست اختلالات رفتاری ناشی از کتامین را برگرداند؛ اما روی فعالیت حرکتی عمودی تأثیری نداشت (۱۷). در مطالعه دیگر مارتاگازال و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که کتامین با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، فعالیت حرکتی افقی را در حیوان افزایش می‌دهد و پیش‌درمان با گیاه *Cecropia pachystachya* که یک آنتی‌اکسیدان می‌باشد، باعث کاهش این شاخص رفتاری می‌شود (۱۸).

در این تحقیق مصرف کوئرستین و نانوکریستال کوئرستین به مدت پنج و پانزده روز، بر شاخص‌های رفتاری مدل کتامینی موش‌های اسکیزوفرنی مورد بررسی قرار گرفت. وجود گروه‌های هیدروکسیل فنولی در ساختار شیمیایی کوئرستین خواص متعددی از جمله خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی به آن می‌بخشد (۲۱)؛ بنابراین کوئرستین با اهدا کردن الکترون به رادیکال‌های آزاد، توانایی جلوگیری از اکسیداسیون

اثر به علت افزایش حلالیت و جذب زیستی نانوکریستال کوئرستین نسبت به کوئرستین می باشد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از حمایت های مالی و معنوی حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه مازندران و همچنین از زحمات و همکاری خانم صدیقه خانجانی جلودار در مراحل اجرای این پروژه، تشکر و قدردانی می گردد.

منابع

1. Bitanihirwe BK, Woo T-UW. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011;35(3):878-93.
2. Othmen LB, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, et al. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008;32(1):155-9.
3. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatric neurology*. 2004;30(4):227-35.
4. Berg D, Youdim MB, Riederer P. Redox imbalance. *Cell and tissue research*. 2004;318(1):201-13.
5. Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;62:157-69.
6. Silva A, González-Mira E, Lobo JS, Amaral M. Current progresses on nanodelivery systems for the treatment of neuropsychiatric diseases: Alzheimer's and Schizophrenia. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(41):7185-95.
7. Bhugra D. The global prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*. 2005;2(5):372.
8. Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*. 2006;52(1):139-53.
9. Braithwaite SP, Adkisson M, Leung J, Nava A, Masterson B, Urfer R, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking and function by striatal-enriched tyrosine phosphatase (STEP). *European Journal of Neuroscience*. 2006;23(11):2847-56.
10. Shackelford RE, Manuszak RP, Heard SC, Link CJ, Wang S. Pharmacological manipulation of ataxia-telangiectasia kinase activity as a treatment for Parkinson's disease. *Medical hypotheses*. 2005;64(4):736-41.
11. Marchbanks R, Ryan M, Day I, Owen M, McGuffin P, Whatley S. A mitochondrial DNA sequence variant associated with schizophrenia and oxidative stress. *Schizophrenia research*. 2003;65(1):33-8.
12. Adibkia K, Barzegar-Jalali M, Nokhodchi A, Siah Shadbad M, Omid Y, Javadzadeh Y, et al. A review on the methods of preparation of pharmaceutical nanoparticles. *Pharmaceutical Sciences*. 2009;15(4):303-14.
13. Kakran M, Sahoo NG, Li L, Muller RH. Comparison of homogenization and precipitation techniques for production of quercetin nanocrystals. *Chemeca conference*. Hilton Sydney, New South Wales, Australia, 2011-105.

14. Kakran M, Sahoo NG, Li L, Judeh Z. Fabrication of quercetin nanoparticles by anti-solvent precipitation method for enhanced dissolution. *Powder Technology*. 2012;223:59-64.
15. Belzung C. Open-Field Test. *Encyclopedia of Psychopharmacology*: Springer; 2010. p. 923-6.
16. Chatterjee M, Singh S, Kumari R, Verma AK, Palit G. Evaluation of the antipsychotic potential of *Panax quinquefolium* in ketamine induced experimental psychosis model in mice. *Neurochemical research*. 2012;37(4):759-70.
17. Rao VS, Carvalho AC, Trevisan MTS, Andrade GM, Nobre HV, Moraes MO, et al. Mangiferin ameliorates 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity and oxidative stress in ketamine model of schizophrenia. *Pharmacological Reports*. 2012;64(4):848-56.
18. Gazal M, Kaufmann FN, Acosta BA, Oliveira PS, Valente MR, Ortmann CF, et al. Preventive Effect of *Cecropia pachystachya* Against Ketamine-Induced Manic Behavior and Oxidative Stress in Rats. *Neurochemical research*. 2015:1-10.
19. da Silva Oliveira GL, de Freitas RM. Potential involvement of oxidative stress in induction of neurodegenerative diseases: Actions, mechanisms and neurotherapeutic potential of natural antioxidants. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2014;8(25):685-700.
20. Kapur S, Seeman P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D₂ and serotonin 5-HT₂ receptors—implications for models of schizophrenia. *Molecular psychiatry*. 2002;7(8):837-44.
21. Coneaca G, Gafițanub E, Hădărugăc N, Hădărugăd DI, Rivișc A, Pârvuc D. Quercetin and rutin/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin nanoparticles: Obtaining, characterization and antioxidant activity. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies* 2009,15(3),441-448
22. Jan AT, Kamli MR, Murtaza I, Singh JB, Ali A, Haq Q. Dietary flavonoid quercetin and associated health benefits—an overview. *Food Reviews International*. 2010;26(3):302-17.
23. Sriraksa N, Wattanathorn J, Muchimapura S, Tiamkao S, Brown K, Chaisiwamongkol K. Cognitive-enhancing effect of quercetin in a rat model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2012.
24. Zugno A, Chipindo H, Volpato A, Budni J, Steckert A, de Oliveira M, et al. Omega-3 prevents behavior response and brain oxidative damage in the ketamine model of schizophrenia. *Neuroscience*. 2014;259:223-31.
25. Abraham MH, Acree WE. On the solubility of quercetin. *Journal of Molecular Liquids*. 2014;197:157-9.
26. Crespy V, Morand C, Besson C, Manach C, Demigne C, Remesy C. Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002;50(3):618-21.
27. Mait P, Manna J. Activation of Heat Shock Proteins by Nanocurcumin to Prevent Neurodegenerative Diseases. *Brain Disord Ther*. 2014;3(139):2.
28. Xu Y, Liu X, Lian R, Zheng S, Yin Z, Lu Y, et al. Enhanced dissolution and oral bioavailability of aripiprazole nanosuspensions prepared by nanoprecipitation/homogenization based on acid-base neutralization. *International journal of pharmaceutics*. 2012;438(1):287-95.
29. Gadelha A, Noto CS, de Jesus Mari J. Pharmacological treatment of schizophrenia. *International Review of Psychiatry*. 2012;24(5):489-98.
30. Gao L, Liu G, Ma J, Wang X, Zhou L, Li X, et al. Application of drug nanocrystal technologies on oral drug delivery of poorly soluble drugs. *Pharmaceutical research*. 2013;30(2):307-24.

31. Seju U, Kumar A, Sawant K. Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: in vitro and in vivo studies. *Acta biomaterialia*. 2011;7(12):4169-76.
32. Thombre AG, Shah JC, Sagawa K, Caldwell WB. In vitro and in vivo characterization of amorphous, nanocrystalline, and crystalline ziprasidone formulations. *International journal of pharmaceutics*. 2012;428(1):8-17.
33. Thombre AG, Herbig SM, Alderman JA. Improved ziprasidone formulations with enhanced bioavailability in the fasted state and a reduced food effect. *Pharmaceutical research*. 2011;28(12):3159-70.

The effect of quercetin and its nanocrystalin on behavioral impairment induced by ketamine injection in an animal model of schizophrenia

Raziye Hosseiny¹, Akbar Hajizadeh Moghaddam^{1*}, Mahboobeh Zare², Fereshteh Mermohammad Rezaei¹

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
2. Department of Basic Science, Faculty of Medicinal Plants, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran

* Corresponding author e-mail: a.hajizadeh@umz.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Schizophrenia is a chronic debilitating psychiatric disorder, that one of its causative factors is hypoactive N-methyl-D-aspartate receptors. Quercetin is a flavonoid that has shown several pharmacological activities such as antioxidant properties and is found in vegetables and fruits. This study was performed with the aim of evaluation of the neuroprotective effect of quercetin and its nanocrystal on behavioral impairment induced by ketamine injection in an animal model of schizophrenia.

Materials and Methods: In this study, 49 male mice were divided into 7 groups: control, vehicle, lesioned group that received 10 mg/kg/day of ketamine, i.p. for 10 days and other 4 groups that received 10 and 25 mg/kg/day of quercetin and quercetin nanocrystal orally after injection of ketamine. The quercetin nanocrystal was prepared by the evaporative precipitation of nanosuspension (EPN) method. Open field behavioral test was used at 5th and 15th day during gavage with quercetin and quercetin nanocrystal.

Results: Results of this study indicated that ketamine injection causes significant behavioral impairment in comparison with control group and treatment with quercetin and quercetin nanocrystal improves the behavioral impairment.

Conclusion: Quercetin and quercetin nanocrystal treatment may have a protective effect on brain neurons against harmful effects of ketamine on behavioral impairment.

Keywords: Schizophrenia, Quercetin, Quercetin nanocrystal, Behavioral impairment, Open field test.