

The Neuroprotective Effect of Coenzyme Q10 N on Monosodium Glutamate Induced Cognitive Deficits and Oxidative Stress in the Hippocampus of Rats

Roya Kaveh¹, Mohammad Amin Edalatmanesh^{2*}

1. Department of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

2. Associate Professor, Department of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Received: 2019/04/27

Accepted: 2019/06/26

Abstract

Introduction: Monosodium glutamate (MSG) induced excitotoxicity leads to oxidative stress in different areas of the brain. The aim of this study was to evaluate the neuroprotective effect of coenzyme Q10 (Co-Q10) on amelioration of short-term and long-term memory and oxidative stress parameters in MSG-treated rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 adult male Wistar rats were randomly divided into 4 groups including control, MSG, MSG + Q10-10 and MSG + Q10-20. MSG gavage (4 mg / kg) and coenzyme Q10 injection at doses of 10 and 20 mg / kg (intraperitoneally; i.p.) were performed for 4 weeks. Then, short-term working memory was assessed using the Y maze and long-term avoidance memory was performed with the shuttle box. Hippocampal level of catalase (CAT) and total antioxidant capacity (TAC) were determined by ELISA method and malondialdehyde (MDA) content was determined by thiobarbituric acid method.

Results: In MSG group, there was a significant decrease in alteration behavior, increased latency time to the dark room of the shuttle box, decreased CAT, TAC expression and increased MDA compared to the control group ($p < 0.05$). While in the Q10 treated groups, there was an increase in working and avoidance memory, an increase in CAT and TAC expression and a decrease in MDA in the hippocampus compared to the MSG group ($p < 0.05$).

Conclusion: It seems that Co-Q10 ameliorates MSG induced neurotoxicity and cognitive symptoms through preventing oxidative stress in the hippocampus.

***Corresponding Author:** Mohammad Amin Edalatmanesh

Address: Department of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Tel: 09396335040

E-mail:

amin.edalatmanesh@gmail.com

Keywords: Hippocampus, Monosodium glutamate, Oxidative stress, Rat, Ubiquinone

How to cite this article: Kaveh R., Edalatmanesh M.A. The Neuroprotective Effect of Coenzyme Q10 N on Monosodium Glutamate Induced Cognitive Deficits and Oxidative Stress in the Hippocampus of Rats, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2021; 29(2):268-280.

Introduction

Monosodium glutamate (MSG) is one of the food additives and enhancers that is widely used in processed foods in the world, because it enhances the taste, aroma and acidity of food. MSG is a glutamic acid salt that acts as a neurotransmitter for glutamatergic synapses in different areas of the brain. High consumption of MSG increases the level of glutamic acid in the blood. Glutamic acid plays an important role in many physiological processes in the body and as an excitatory neurotransmitter in the central nervous system, is the energy source of some tissues and a precursor to glutathione synthesis. On the other hand, MSG causes intoxication of hypothalamic and hippocampal neurons by increasing glutamate levels. Increasing the concentration of intracellular calcium following high activity of glutamate receptors activates the caspase enzymes and induces neuronal apoptosis. By increasing oxidative stress, MSG causes peroxidation of cell phospholipid membranes and increases the concentration of malondialdehyde (MDA). It also significantly reduces the activity of catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) enzymes in rats. Coenzyme Q10 (Co-Q10) is a vitamin-like substance and, like other vitamins, is found naturally in food sources, but its amounts are very small in the food sources. Co-Q10 also acts as a redox antioxidant in mitochondria and lipid membranes, thus scavenging free radicals, preventing lipid peroxidation in biological membranes, and reducing low-density lipoprotein (LDL). Accordingly, Co-Q10 supplementation can reduce oxidative stress and increase the activity of antioxidant enzymes in different patients. The aim of this study was to evaluate the neuroprotective effects of Co-Q10 on short- and long-term memory and oxidative stress parameters in the hippocampus of MSG-treated rats.

Methodology

In this study, 40 male Wistar rats weighing 220 ± 10 g were used. In the laboratory, rats were maintained under controlled laboratory conditions at an ambient temperature of 25 ± 1 °C, a relative humidity of $45 \pm 5\%$, and a 12 / 12 light / dark cycle (starting at 6:00). Ethical principles were observed in accordance with international law and the rules of the Ethics Committee of Laboratory Animals of

Islamic Azad University of Shiraz (Ethics Code: IR.IAU.SHIRAZ.REC.1399.009). The animals were randomly divided into 4 groups of 10 including control group, MSG, MSG + Q10-10 and MSG + Q10-20. The control group did not receive any treatment. In the MSG group, MSG (Sigma, Germany) at a dose of 3 g / kg body weight was administered orally for 4 weeks from the start of the test and also Co-Q10 (Sigma, Germany) solvent (sesame oil) was injected intraperitoneally. In groups receiving Co-Q10 (MSG + Q10-10 and MSG + Q10-20) in addition to oral administration of MSG, Q10 with two doses of 10 and 20 mg / kg body weight (13), 1 hour after daily MSG administration and was administered peritoneally with sesame oil solvent for 4 weeks. Using the Y-maze, alteration behavior assessments were used to measure short-term memory (working memory). The entry of the animal into all three arms of the Y-maze was recorded by observation. Alteration behaviors were considered as successful and consecutive (serial) inputs into all arms in overlapping ternary sets. Thus, the observed alteration behavior percentage was calculated multiplied by 100 to the maximum of alteration behaviors (total number of arms inserted). Passive avoidance memory assessment test was performed using a shuttle box. During the acquisition phase, the animal entered the light chamber and was allowed to enter the dark chamber itself. The latency to the dark chamber and the time spent in the dark and light chamber were recorded as 300 seconds. In the training phase, immediately after the animal entered the dark chamber, a guillotine door was immediately inserted between the two chambers and a 2 mA, 50 Hz shock was inserted into the animal through metal rods on the floor of the dark chamber for 2 seconds. In the test phase, 24 and 48 hours after the shock, the animal re-entered the light chamber and the delay time in entering the dark chamber and the time spent in the dark chamber for 300 seconds were recorded. At this stage, the animal did not receive a shock after entering the dark compartment. After behavioral tests and at the end of the fourth week, the animals in each group were anesthetized with a lethal dose of chloroform and immediately the animal's head was removed with a rodent guillotine. The brain completely removed from the skull and it was quickly placed on ice. The hippocampus was carefully separated under a stereoscope (Olympus,

Japan). After washing with saline solution with Tris buffer (Sigma, Germany), hippocampal tissue was homogenized for 5 minutes with the device (MTOPS, Korea) at 5000 doses per minute. The homogenized solution was centrifuged by a refrigerated centrifuge (Domel, Slovenia) and 0.5 mM phenylmethyl sulfonyl fluoride solution (Sigma, Germany) was used as a protease inhibitor. After centrifugation, the supernatant was removed with a sampler and assayed to evaluate oxidative stress factors. Statistical analysis was performed between different groups using SPSS software version 22. One-way analysis of variance and Tukey post hoc test were used to evaluate significant differences between the groups. Statistically, $p < 0.05$ values were considered significant.

Results

The results of statistical analysis in the study groups showed that the percentage of alteration behaviors (working memory) in the MSG group was significantly lower than the control group ($p < 0.001$). On the other hand, Co-Q10 administration improved short-term working memory and had a significant increase compared to the MSG group. There was a significant difference between the MSG + Q10-10 group and the MSG group ($p < 0.05$). Also, there was a significant difference between the MSG + Q10-20 group and the MSG group ($p < 0.001$). There was also a significant difference between MSG + Q10-10 and MSG + Q10-20 ($p < 0.01$, Figure 1).

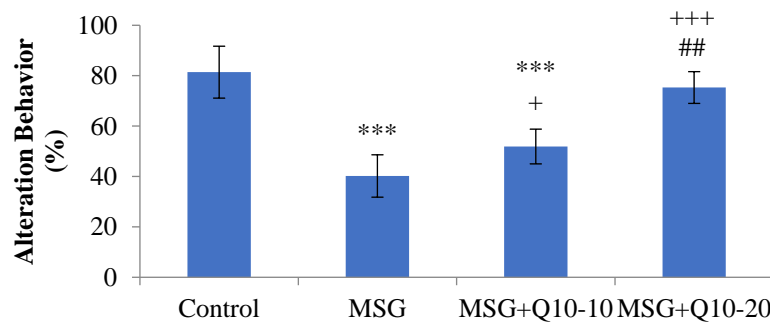


Figure 1. Comparison of the mean \pm SEM of the percentage of alteration behavior in different groups. The results show that there was a significant difference between the control group and MSG and MSG + Q10-10 groups (** $p < 0.001$). Significant increase was observed in MSG + Q10-10 and MSG + Q10-20 groups compared to MSG group (+++ $p < 0.001$ and + $p < 0.05$). Also, a significant increase was observed in MSG + Q10-20 group compared to MSG + Q10-10 group (## $p < 0.01$).

In the shuttle box test, delay in entering the dark chamber before shock induction (acquisition), no significant difference was observed between the study groups. 24 hours after shock induction, the delay in entering the dark chamber showed that there was a significant difference ($p < 0.001$) between the control group and other groups (MSG, MSG + Q10-10 and MSG + Q10-20). In the MSG + Q10-20 group, there was a significant increase in the delay time of entering the dark chamber compared to the control group. Also, in MSG + Q10-20 group compared to MSG group, a significant increase was observed in entering the dark compartment ($p < 0.001$, Figure 2). There was a significant difference between MSG + Q10-10 and MSG + Q10-20 ($p < 0.01$). 48 hours after shock induction, in MSG ($p < 0.01$) and MSG + Q10-10 ($p < 0.05$) groups, a significant decrease was observed in the delay

time of entering the dark chamber. Also, in MSG + Q10-10 and MSG + Q10-20 groups, there was a significant increase compared to MSG group ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). 72 hours after shock induction, MSG group had a significant decrease compared to control ($p < 0.001$). However, both treatment groups with Co-Q10 had a significant increase compared to the MSG group ($p < 0.01$). Also, a significant difference was observed between MSG + Q10-10 and MSG + Q10-20 ($p < 0.01$). In assessing the time spent in the dark chamber, no difference was observed between the study groups in the acquisition phase, while 24 hours, 48 hours and 72 hours after shock induction, this time was in the MSG, MSG + Q10-10 and MSG + Q10-20 groups had a significant increase compared to the control group ($p < 0.001$). Compared with the MSG group, the MSG + Q10-10 and MSG + Q10-20

groups showed a significant decrease in all three time periods of 24, 48 and 72 hours after

shock induction.

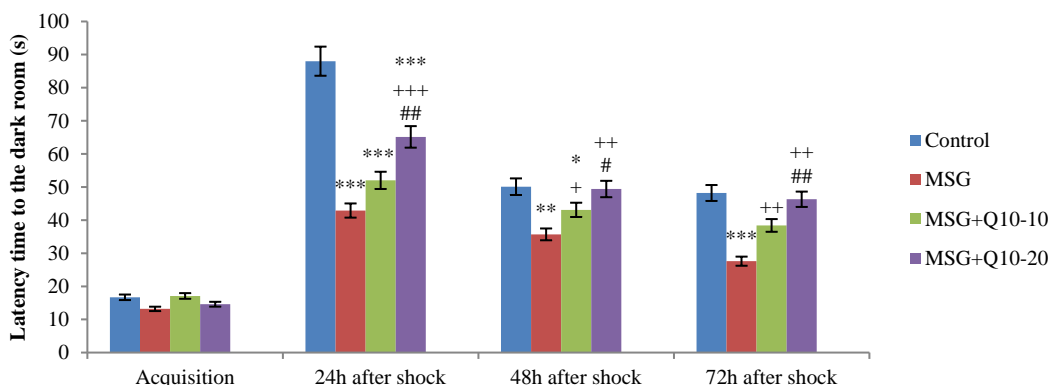


Figure 2. Comparison of the mean ± SEM of the latency time of the dark room. At the acquisition stage, no significant differences were observed between the groups. 24, 48 and 72 hours after shock induction, there was a significant difference between the control group and other groups (**p <0.01, ***p <0.001 and *p <0.05). Also, there was a significant difference between the studied groups and the MSG group at 24, 48 and 72 hours after shock induction (+++p <0.001, ++p <0.01 and +p <0.05). There was a significant difference between the Co-Q10 treated groups with in each of the three time (##p <0.01 and #p <0.05).

The results showed that the hippocampal level of CAT in MSG, MSG + Q10-10 (p <0.001) and MSG + Q10-20 (p <0.01) groups was significantly lower than the control group. While in comparison with MSG group, only MSG + Q10-20 group (p <0.05) had a significant increase in hippocampal level of CAT. Also, MSG + Q10-20 group had a significant increase compared to MSG + Q10-10 group (p <0.05). In assessing total antioxidant capacity (TAC), the hippocampal level of TAC in the MSG and MSG + Q10-10 groups (p <0.001) and the MSG + Q10-20 group (p <0.05) was

significantly reduced compared to the control group. However, only the MSG + Q10-20 group showed a significant increase compared to the MSG group (p <0.05). Also, there was a significant difference in MSG + Q10-20 group with MSG + Q10-10 group (p <0.05). The results of hippocampal content of MDA showed that MSG (p <0.001) and MSG + Q10-10 (p <0.01) groups had a significant increase compared to the control group. Also, compared to the MSG group, a significant increase was seen in the MSG + Q10-20 group (p <0.05, Table 1).

Table 1. Comparison of mean ± SEM of hippocampal catalase (CAT), total antioxidant capacity (TAC) and malondialdehyde (MDA) values in different groups

Groups/Parameter	CAT (U/ml)	TAC (U/ml)	MDA (µmol/l)
Control	14.86±1.02	4.02±0.13	1.92±0.08
MSG	5.9±0.43***	1.47±0.11***	3.68±0.14***
MSG+Q10-10	6.27±0.66***	1.94±0.15***	3.11±0.06***
MSG+Q10-20	10.53±0.39**+#	2.59±0.17*+#	2.02±0.12+

Compared to the control group, there was a significant difference in the hippocampal activity of CAT, TAC and MDA (**p <0.001, *p <0.01 and #p <0.05). Also, compared with the MSG group, there was a significant difference in the MSG + Q10-20 group in CAT expression, TAC and MDA (+p <0.05). Also, there was a significant difference in MSG + Q10-20 group with MSG + Q10-10 group (#p <0.05).

Discussion

The results of the present study showed that the administration of MSG to the rats causes cognitive impairment which decreases the alteration behaviors in the Y maze, short-term memory impairment, decreases the delay time in entering the dark chamber (shock chamber) after shock induction in the shuttle box test and increased time spent in the dark room and long-term memory

impairment were identified. This evidence is consistent with studies showing that MSG has stimulatory toxicity effects in the brain and causes long-term damage to different areas of the brain. In addition, Hassan et al. Reported that MSG-induced neurotoxicity impairs short-term memory and affects exploratory behaviors in mice. Following the administration of MSG and its breakdown into sodium and glutamate ions, the plasma concentration of glutamate increases

several times normal. Interaction of glutamate with its receptors through overactivity of receptors leads to apoptosis and necrosis of nerve cells. With the activity of glutamate receptors, the release of calcium ions from intracellular calcium stores leads to overactive mitochondrial activity and stimulation of a number of intracellular enzymes such as endonucleases, phospholipases and proteases, which destroy cellular structures such as cell skeleton, plasma membrane and DNA. Another study found that treatment of rats with MSG induced cognitive deficits, extensive degeneration in the hippocampus, impaired synaptic plasticity, and impaired short- and long-term memory. It is possible that the excitatory effect of MSG is due to oxidative stress in the hippocampus. Decreased catalase activity, increased MDA content and decreased total antioxidant capacity in the hippocampus after treatment with MSG were seen in the present study (Table 1). Oxidative stress is a feature of neurodegenerative diseases. Because the brain has high metabolic activity and low antioxidant capacity, it is easily exposed to oxidative stress. The production of free radicals leads to peroxidation of cell membranes and DNA, leading to cell death and apoptosis. The production of free radicals is also involved in the process of excitatory toxicity. Free radicals produced by mitochondria following calcium currents stimulate the glutamate receptor. In contrast, the results of the present study showed that coenzyme Q10 improves cognitive impairment due to MSG intoxication. Increased short-term working

memory and improved long-term memory in the shuttle box test point to the protective effects of coenzyme Q10. Coenzyme Q10 reduces the concentration of toxic compounds in the brain, such as MDA, increases the activity of the endogenous antioxidant system, and reduces the rate of mortality due to brain disorders in rats. In vitro, this compound reduces the severity of hypoxia-induced apoptosis and increases the survival of neural stem cells.

Conclusion

The present study showed that MSG causes damage to short-term working memory and avoidance memory and impairs the function of the antioxidant system in the hippocampus of rats. on the other hand, Co-Q10 improves MSG toxicity by amelioration of hippocampal antioxidant function and reducing oxidative stress.

Acknowledgment

The present article is an excerpt from Ms. Roya Kaveh's master's thesis. The authors sincerely appreciate the research department of Shiraz Islamic Azad University in providing the facilities for the implementation of this project.

Conflict of Interest

The authors declare that there are no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

تأثیر حفاظت عصبی کوآنزیم Q10 بر اختلال شناختی و استرس اکسیداتیو ناشی از مونوسدیم گلوتامات در هیپوکامپ موش‌های صحرایی

رویا کاوه^۱، محمدامین عدالت‌منش^{۲*}

۱. کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
 ۲. دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۰۹

چکیده

زمینه و هدف: سمیت تحریکی ناشی از مونوسدیم گلوتامات (MSG) منجر به استرس اکسیداتیو در نواحی مختلف مغز می‌گردد. هدف از مطالعه حاضر، ارزیابی تأثیر محافظت عصبی کوآنزیم Q10 بر بهبود حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت و پارامترهای استرس اکسیداتیو در موش‌های صحرایی تحت تیمار با MSG می‌باشد.
مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به صورت تصادفی در چهار گروه شامل کنترل، MSG، MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20 قرار گرفتند. گاوژ MSG (۳ gr/kg) و تزریق کوآنزیم Q10 در دو دوز ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (درون صفاقی) به مدت ۴ هفته صورت گرفت. سپس ارزیابی حافظه کوتاه‌مدت کاری با استفاده از ماز Y و حافظه بلندمدت اجتنابی با شاتل باکس انجام شد. سطح هیپوکامپی کاتالاز (CAT) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) به روش الایزا و سطح مالون دی‌آلدهید (MDA) به روش تیوباربیتریک اسید انجام شد.

یافته‌ها: در گروه MSG کاهش معنی‌دار رفتار تناوبی، افزایش تأخیر در ورود به محفظه تاریک شاتل باکس، کاهش بیان CAT، TAC و افزایش MDA نسبت به گروه کنترل دیده شد ($p < 0.05$). در حالی که در گروه‌های دریافت‌کننده Q10 افزایش حافظه کاری و اجتنابی، افزایش بیان CAT و TAC و کاهش میزان MDA در هیپوکامپ نسبت به گروه MSG دیده شد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد کوآنزیم Q10 از طریق مهار استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ سبب بهبود علائم شناختی و سمیت عصبی MSG در موش‌های صحرایی گردید.

* نویسنده مسئول: محمدامین عدالت‌منش

نشانی: شیراز، کیلومتر ۵ جاده صدرا، پردیس دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی
 تلفن: ۰۹۳۹۶۳۳۵۰۴۰

رایانامه:
 amin.edalatmanesh@gmail.com
 شناسه ORCID:

0000-0002-7936-1145

شناسه ORCID نویسنده اول:
 0000-0002-6414-7787

کلیدواژه‌ها:

هیپوکامپ، مونوسدیم گلوتامات، استرس اکسیداتیو، موش صحرایی، یوبی کوئینون

۱. مقدمه

مصرف بالای MSG سبب افزایش سطح گلوتامیک اسید در خون می‌گردد. گلوتامیک اسید، نقش مهمی در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیک در بدن دارد و میانجی عصبی تحریکی در سیستم عصبی مرکزی، منبع انرژی برخی از بافت‌ها و پیش‌ساز سنتز گلوپروتئین می‌باشد (۳). مصرف روزانه مقادیر بالای گلوتامیک اسید در غذا به شکل MSG رشد سلولی را مختل می‌کند و منجر به هایپرفاژی، چاقی و

مونوسدیم گلوتامات^۱ (MSG) یکی از افزودنی‌ها و چاشنی‌های غذایی است که در غذاهای فراوری‌شده، به‌طور گسترده در جهان استفاده می‌گردد؛ زیرا موجب تقویت طعم، عطر و اسیدیته غذا می‌شود (۱). MSG، نمک اسید گلوتامیک است که به‌عنوان میانجی عصبی سیناپس‌های گلوتاماترژیک در نواحی مختلف مغز عمل می‌کند (۲).

1 Monosodium Glutamate

Copyright © 2022 Sabzevar University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution- Non Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۹، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۴۰۱، ص ۲۸۰-۲۶۸
 آدرس سایت: <http://jsms.medsab.ac.ir> رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

اینکه تا کنون تأثیر حفاظت عصبی Q10 بر سمیت ناشی از MSG بررسی نشده است، هدف از این مطالعه ارزیابی تأثیرات محافظت‌کننده عصبی کوآنزیم Q10 بر حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت و پارامترهای استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ موش‌های تحت تیمار با MSG می‌باشد.

۲. مواد و روشها

۱.۲. حیوانات و گروه‌های مورد آزمایش

در این مطالعه از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی 220 ± 10 گرم استفاده شد. حیوانات از مؤسسه سرم‌سازی رازی تهیه شدند و پس از انتقال به دانشگاه آزاد اسلامی شیراز به‌منظور سازگاری با محیط جدید به مدت ۷ روز در شرایط استاندارد قرار گرفتند. در آزمایشگاه، موش‌های صحرایی در قفس‌های پلی‌کربنات (محصول شرکت رازی راد، ایران) در شرایط آزمایشگاهی کنترل‌شده، دمای محیط 25 ± 1 درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی 45 ± 5 درصد، چرخه ۱۲/۱۲ نور/ تاریکی (با شروع نور در ساعت ۶:۰۰) نگهداری شدند که در تمام مراحل انجام آزمایش، این شرایط به صورت نسبی تنظیم شده بود. به‌منظور تنظیم دما از دستگاه اسپیلیت گرمایشی سرمایشی (LG, Korea) و برای تنظیم رطوبت محیط از دستگاه رطوبت‌ساز (V-Med, Germany) استفاده شد. غذای استاندارد آزمایشگاهی مخصوص موش‌های صحرایی (محصول شرکت خوراک دام و طیور فارس، ایران) و آب به میزان دلخواه و آزادانه (*ad libitum*) در دسترس حیوانات قرار داشت. رعایت اصول اخلاقی طبق قوانین بین‌المللی و ضوابط کمیته اخلاقی حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی شیراز (کد اخلاق: IR.IAU.SHIRAZ.REC.1399.009) صورت گرفت.

حیوانات به‌صورت تصادفی به چهار گروه ۱۰ تایی شامل گروه کنترل، MSG، MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20 تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ نوع تیماری دریافت نکرد. در گروه MSG، حیوانات مونوسدیم گلوتامات (Sigma, Germany) را با دوز ۳ گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴ هفته از شروع آزمایش به صورت دهانی دریافت کردند (۱۲) و همچنین، حلال کوآنزیم Q10 (Sigma, Germany) یعنی روغن کنجد به‌صورت درون‌صفافی تزریق شد. در گروه‌های دریافت‌کننده کوآنزیم Q10 (MSG+Q10-10) و

بسیاری از تغییرات جدی در اندام‌های مختلف بدن می‌شود (۴). از طرف دیگر، MSG با افزایش میزان گلوتامات سبب ایجاد مسمومیت در نوروهای هیپوتالاموس و هیپوکامپ می‌گردد. افزایش غلظت کلسیم درون سلولی متعاقب فعالیت بالای گیرنده‌های گلوتاماتی سبب فعال شدن آنزیم کاسپاز و القای آپوپتوز نورونی می‌گردد (۵). مشاهدات تجربی نشان داده است که تجویز MSG در موش‌های صحرایی سبب گیجی، کم‌اشتهایی، نداشتن تعادل و نداشتن میل به حرکت نیز شده است (۶). از دیگر مضرات این ماده می‌توان به دژنراسیون شبکه، اختلال در عملکرد غدد درون‌ریز و برخی شرایط پاتولوژیک مانند اعتیاد، سکتة مغزی، صرع، درد نوروپاتی، اسکیزوفرنی، اضطراب و افسردگی اشاره کرد (۷). از طرفی دیده شده است که MSG با افزایش استرس اکسیداتیو، سبب پراکسیداسیون غشای فسفولیپیدی سلول‌ها و افزایش میزان غلظت مالون‌دی‌آلدهید (MDA) می‌گردد. همچنین، سبب کاهش قابل‌توجهی در میزان فعالیت آنزیم‌های کاتالاز^۱ (CAT)، سوپراکسید دیسموتاز^۲ (SOD) و گلوکاتایون پراکسیداز^۳ (GPx) در موش‌های صحرایی می‌شود (۸).

تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها به‌منظور کاهش استرس اکسیداتیو و سم‌زدایی بافت‌ها ضروری به نظر می‌رسد (۹). کوآنزیم Q10 یک ماده شبه‌ویتامین محسوب می‌گردد و مانند سایر ویتامین‌ها به‌طور طبیعی در منابع غذایی یافت می‌شود ولی مقادیر آن در این منابع غذایی بسیار کم است (۱۰). همچنین، کوآنزیم Q10 در شکل احیا به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان در میتوکندری و غشاهای لیپیدی عمل می‌کند و بدین ترتیب در پاکسازی رادیکال‌های آزاد، جلوگیری از پراکسیداسیون لیپید در غشاهای زیستی و نیز در کاهش میزان لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) نقش دارد. بر همین اساس مکمل کوآنزیم Q10 می‌تواند در بیماران مختلف، استرس اکسیداتیو را کاهش و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش دهد (۱۱).

در مطالعه حاضر، با توجه به این فرضیه که مصرف MSG سبب آسیب‌شناختی و مرگ سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ می‌گردد و از آنجایی که هیپوکامپ در فرایند حافظه و یادگیری نقش دارد، کوآنزیم Q10 به دلیل ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان یک عامل حفاظت‌کننده عصبی انتخاب گردید؛ از این رو با توجه به

حیوان مجدد وارد محفظه روشن شد و زمان تأخیر در ورود به محفظه تاریک و نیز مدت زمان باقی ماندن در محفظه تاریک در مدت ۳۰۰ ثانیه ثبت شد. در این مرحله حیوان پس از ورود به محفظه تاریک، شوک دریافت نکرد (۱۶).

۴.۲. آزمون‌های بیوشیمیایی

پس از انجام آزمون‌های رفتاری و در پایان هفته چهارم، حیوانات هر گروه با دوز کشنده کلروفورم بی‌هوش و بلافاصله سر حیوان با دستگاه گیوتین مخصوص جوندگان جدا شد. با جدا کردن کامل مغز از درون جمجمه، مغز به سرعت در یخ قرار داده شد. هیپوکامپ مغز حیوانات با دقت در زیر استریوسکوپ (Olympus, Japan) از بقیه قسمت‌ها جدا شد. پس از شستشو با محلول سالین همراه با بافر تریس (Sigma, Germany)، بافت هیپوکامپ به مدت ۵ دقیقه با دستگاه (MTOPOS, Korea) با ۵۰۰۰ دوز در دقیقه هموژنیزه شد. محلول هموژنیزه شده توسط سانتریفوژ یخچال‌دار (Domel, Slovenia) سانتریفوژ و از محلول ۰/۵ میلی‌مولار فنیل متیل سولفونیل فلوراید (Sigma, Germany) به‌عنوان مهارکننده پروتئازها استفاده شد. پس از سانتریفوژ، محلول رویی به کمک سمپلر برداشته شد و برای ارزیابی عوامل استرس اکسایشی سنجیده شد (۱۷).

برای اندازه‌گیری مقادیر هیپوکامپی آنزیم کاتالاز (CAT) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) از روش ELISA و کیت شرکت زل بایو (ZellBio, Germany) استفاده شد. همچنین، میزان بافتی مالون‌دی‌آلدهید (MDA) بر پایه واکنش با تیوباربیتوریک اسید (Merck, Germany)، سنجش جذب با روش طیف‌سنجی و مقایسه جذب با منحنی استاندارد بررسی شد. مقدار اولیه بافت و رقیق‌سازی عصاره بافتی با توجه به پروتکل کیت‌های الایزا در همه نمونه‌ها یکسان در نظر گرفته شد.

۵.۲. تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش داده شد. برای بررسی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. همچنین برای ارزیابی اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های موردنظر از آنالیز واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. از نظر آماری مقادیر $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

MSG+Q10-20 علاوه بر تجویز دهانی MSG، Q10 با دوز ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان (۱۳)، ۱ ساعت بعد از تجویز MSG روزانه (۱۴) و به مدت ۴ هفته به‌صورت صفاقی به همراه حلال روغن کنجد تجویز شد.

۲.۲. آزمون ارزیابی حافظه کوتاه‌مدت

به کمک ماز Y ارزیابی میزان رفتارهای تناوبی، برای سنجش حافظه کوتاه‌مدت (حافظه کاری) استفاده شد. ماز Y از سه بازو با ابعاد هر بازو ۱۵×۱۵×۶۰ سانتی‌متر تشکیل شده بود که از راه یک محوطه مرکزی مثلث شکل به هم متصل بودند. ابتدا هر حیوان در قسمت انتهایی یک بازو قرار داده شد؛ به طوری که امکان دسترسی آزاد حیوان به سایر بازوهای ماز در دوره زمانی ۵ دقیقه‌ای امکان‌پذیر شد. حیوانات موردآزمایش نوعاً ترجیح دادند به بررسی بازوی جدید بپردازند و تمایلی برای بازگشت به بازویی که آن را قبلاً دیده بودند، نداشتند؛ زیرا فراموش کرده بودند. ورود حیوان به داخل هر بازو با مشاهده ثبت شد. ورود حیوان به بازو زمانی در نظر گرفته شد که پاهای عقبی حیوان به‌طور کامل در داخل بازو قرار می‌گرفت، رفتارهای تناوبی به‌عنوان ورودهای موفق و پشت سر هم (سریال) به داخل همه بازوها در مجموعه‌های ۳ تایی هم‌پوشانی‌کننده در نظر گرفته شد. به این ترتیب درصد تناوب مشاهده‌شده به حداکثر تناوب (تعداد کل بازوهای واردشده) ضرب در ۱۰۰ محاسبه شد (۱۵).

۳.۲. آزمون ارزیابی حافظه اجتنابی غیرفعال

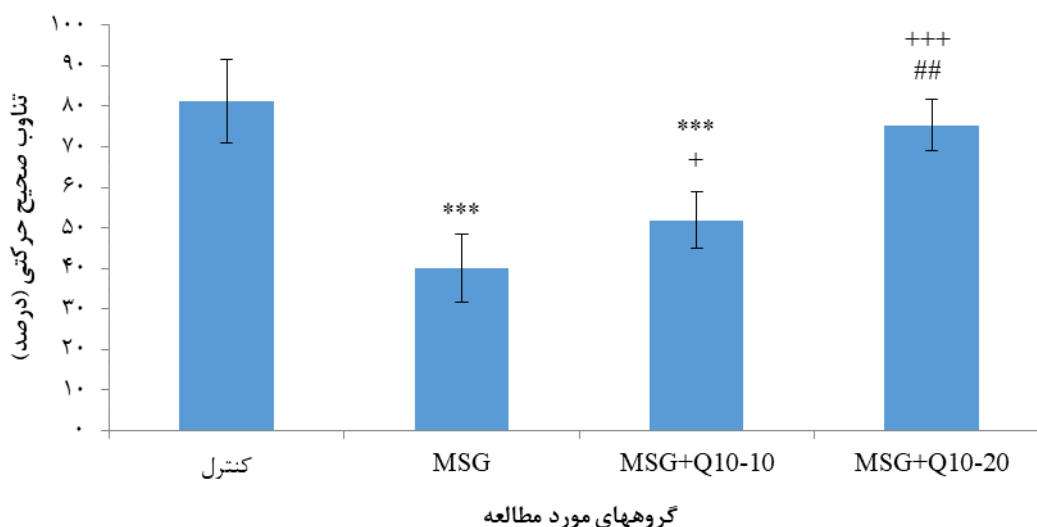
آزمون به کمک دستگاه شاتل باکس که شامل دو محفظه هم‌اندازه روشن و تاریک است و توسط یک درب گیوتینی به هم ارتباط دارند، انجام شد. در کف محفظه‌ها میله‌های استیل متصل به دستگاه الکتروشوک قرار داشت. در مرحله سازگار شدن، حیوان وارد محفظه روشن شد و اجازه داده شد تا خودش وارد محفظه تاریک شود. زمان تأخیر تا ورود به محفظه تاریک و مدت زمان باقی ماندن در محفظه تاریک و روشن در مدت زمان ۳۰۰ ثانیه ثبت شد. در مرحله آموزش، پس از اولین ورود حیوان به محفظه تاریک بلافاصله درب گیوتینی بین دو محفظه بسته و یک شوک ۲ میلی‌آمپری و ۵۰ هرتزی به مدت ۲ ثانیه از طریق میله‌های فلزی کف محفظه تاریک به حیوان وارد شد. سپس درب محفظه برداشته شد تا حیوان خود وارد محفظه روشن شود. این مرحله یک روز بعد از مرحله سازگار شدن انجام شد. در مرحله آزمون، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از وارد شدن شوک،

۳. یافته‌ها

۱.۳. ارزیابی حافظه کوتاه‌مدت کاری

نتایج تجزیه و تحلیل آماری گروه‌های مطالعه نشان داد درصد تناوب حرکتی (حافظه کاری) در گروه MSG نسبت به گروه کنترل، کاهش معناداری داشت ($p < 0/001$). از طرفی، تجویز Q10 سبب بهتر شدن حافظه کوتاه‌مدت کاری شد و افزایش معناداری نسبت به گروه MSG داشت؛ به گونه‌ای که

بین گروه MSG+Q10-10 که میزان ۱۰ میلی‌گرم Q10 دریافت کرده است با گروه MSG اختلاف معنادار بود ($p < 0/05$). همچنین، بین گروه MSG+Q10-20 که به آن دوز ۲۰ میلی‌گرم Q10 تجویز شده است با گروه MSG اختلاف معنادار بود ($p < 0/001$). بین گروه MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20 نیز اختلاف معنادار بود ($p < 0/01$). با این حال اختلافی بین گروه MSG+Q10-20 با گروه کنترل دیده نشد ($p > 0/05$ ، شکل ۱).



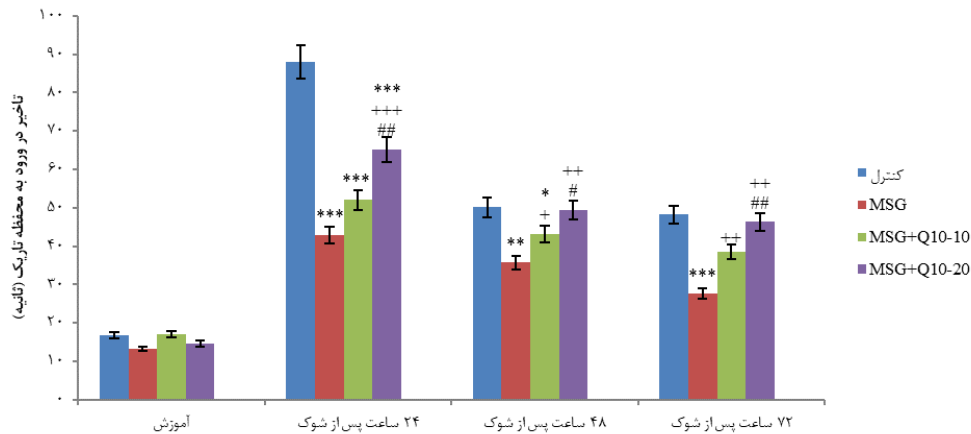
شکل ۱. مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد درصد تناوب صحیح حرکتی در گروه‌های گوناگون

مدت‌زمان تأخیر ورود به محفظه تاریک نسبت به گروه کنترل داشت. همچنین، در گروه MSG+Q10-20 نسبت به گروه MSG، افزایش معناداری در ورود به محفظه تاریک دیده شد ($p < 0/001$ ، شکل ۲). بین گروه MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20 اختلاف معنادار بود ($p < 0/01$). ۴۸ ساعت پس از القای شوک، در گروه‌های MSG ($p < 0/01$) و MSG+Q10-10 ($p < 0/05$) کاهش معنی‌داری در مدت‌زمان تأخیر ورود به محفظه تاریک دیده شد. همچنین، در گروه‌های MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20 در مقایسه با گروه MSG افزایش معنادار بود (به ترتیب: $p < 0/05$ و $p < 0/01$). ۷۲ ساعت پس از القای شوک گروه MSG نسبت به کنترل کاهش معنادار داشت ($p < 0/001$). این در حالی است که هر دو گروه تیمار با Q10 افزایش معنادار نسبت به گروه MSG داشتند ($p < 0/01$). همچنین، اختلافی معنادار بین دو گروه MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20 دیده شد ($p < 0/01$).

نتایج نشان می‌دهد بین گروه کنترل با گروه‌های MSG و MSG+Q10-10 اختلاف معنادار وجود داشت ($p < 0/001$). در گروه‌های MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20 در مقایسه با گروه MSG، افزایش معناداری دیده شد ($p < 0/001$). همچنین افزایش معناداری در گروه MSG+Q10-20 در مقایسه با گروه MSG+Q10-10 مشاهده شد ($p < 0/01$).

۲.۳. ارزیابی حافظه اجتنابی غیرفعال

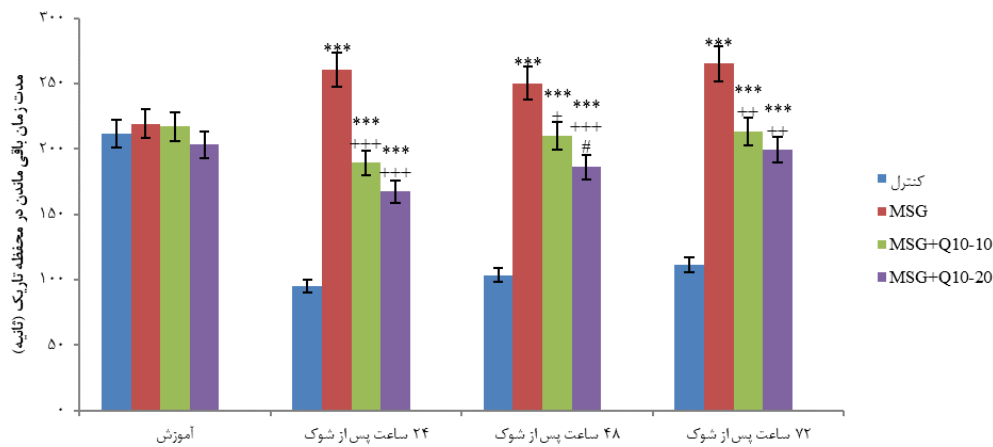
در آزمون شاتل باکس، تأخیر در ورود به محفظه تاریک پیش از القای شوک (مرحله آموزش)، تفاوت معناداری بین گروه‌های مطالعه دیده نشد (شکل ۲). ۲۴ ساعت پس از القای شوک، تأخیر ورود به محفظه تاریک نشان داد بین گروه کنترل با سایر گروه‌ها (گروه‌های MSG، MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20) اختلاف معناداری وجود داشت ($p < 0/001$). در گروه‌های تیمار با Q10، گروه MSG+Q10-20 افزایش معناداری در



شکل ۲. مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد مدت زمان تأخیر ورود به محفظه تاریک

داشت ($p < 0/001$). در مقایسه با گروه MSG، گروه‌های MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20 کاهش معنادار در هر سه بازه زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از القای شوک نشان دادند. در واقع، ۲۴ ساعت پس از القای شوک بین هر دو گروه تیمار با Q10 با گروه MSG اختلاف در سطح $p < 0/001$ معنادار بود. ۴۸ ساعت پس از القای شوک گروه MSG+Q10-10 در سطح $p < 0/05$ و گروه MSG+Q10-20 در سطح $p < 0/001$ افزایش معنادار داشتند. ۷۲ ساعت پس از القای شوک در هر دو گروه تیمار با Q10 نسبت به گروه MSG اختلاف در سطح $p < 0/01$ معنادار بود (شکل ۳). در هیچ‌یک از بازه‌های زمانی، اختلافی معنادار بین دو گروه MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20 با یکدیگر دیده نشد.

در مرحله آموزش، اختلاف معناداری بین گروه‌ها دیده نشد. ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از القای شوک، بین گروه کنترل با گروه‌های دیگر اختلاف معناداری دیده شد ($p < 0/001$ ، $p < 0/01$ و $p < 0/05$). همچنین بین گروه‌های مورد مطالعه با گروه MSG در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از القای شوک، اختلاف معنادار بود ($p < 0/001$ ، $p < 0/01$ و $p < 0/05$). در هر سه بازه زمانی، اختلافی معنادار بین دو گروه تیمار با Q10 دیده شد ($p < 0/01$ و $p < 0/05$). در ارزیابی میانگین مدت زمان حضور حیوان در محفظه تاریک، اختلافی بین گروه‌های مطالعه در مرحله آموزش دیده نشد، در حالی که ۲۴ ساعت، ۴۸ ساعت و ۷۲ ساعت پس از القای شوک، این زمان در گروه‌های MSG، MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20 نسبت به گروه کنترل، افزایش معناداری



شکل ۳. مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد مدت زمان باقی ماندن در محفظه تاریک

MSG+Q10-20 افزایش معناداری نسبت به گروه MSG+Q10-10 داشت ($p < 0/05$).

در ارزیابی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC)، همه گروه‌های مطالعه کاهش معناداری نسبت به گروه کنترل داشتند. در واقع میزان هیپوکامپی TAC در گروه‌های MSG و MSG+Q10-10 در سطح $p < 0/001$ و گروه MSG+Q10-20 در سطح $p < 0/05$ نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت. با وجود این، تنها گروه MSG+Q10-20 در مقایسه با گروه MSG افزایش معناداری از خود نشان داد ($p < 0/05$). همچنین، در گروه MSG+Q10-20 تفاوت معناداری با گروه MSG+Q10-10 دیده شد ($p < 0/05$).

نتایج میزان هیپوکامپی مالون‌دی‌آلدهید نشان داد گروه‌های MSG ($p < 0/001$) و MSG+Q10-10 ($p < 0/01$) نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت. همچنین، در مقایسه با گروه MSG، در گروه MSG+Q10-20 افزایش معنادار دیده شد ($p < 0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد مقادیر هیپوکامپی کاتالاز (CAT)، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) و مالون دی‌آلدهید (MDA) در گروه‌های گوناگون

MDA ($\mu\text{mol/l}$)	TAC (U/ml)	CAT (U/ml)	گروه‌های مورد مطالعه / پارامتر
$1/92 \pm 0/08$	$4/02 \pm 0/13$	$14/86 \pm 1/02$	کنترل
$3/68 \pm 0/12^{***}$	$1/47 \pm 0/11^{***}$	$5/9 \pm 0/43^{***}$	MSG
$3/11 \pm 0/06^{**}$	$1/94 \pm 0/15^{***}$	$6/27 \pm 0/66^{***}$	MSG+Q10-10
$2/02 \pm 0/12^+$	$2/59 \pm 0/17^{*#}$	$10/53 \pm 0/39^{**+#}$	MSG+Q10-20

Y، اختلال در حافظه کوتاه‌مدت، کاهش مدت‌زمان تأخیر در ورود به محفظه تاریک (محفظه شوک) پس از القای شوک در آزمون شاتل باکس و افزایش مدت‌زمان باقی‌ماندن در محفظه تاریک و اختلال در حافظه بلندمدت مشخص گردید. این شواهد هم‌سو با مطالعاتی است که نشان می‌دهد MSG اثرات سمیت تحریکی در مغز دارد و سبب آسیب بلندمدت در نواحی مختلف مغزی می‌گردد (۱۹). علاوه بر این، حسان^۱ و همکاران گزارش کردند که سمیت عصبی ناشی از MSG حافظه کوتاه‌مدت را تخریب می‌کند و بر رفتارهای جستجوگرانه در موش‌ها تأثیر می‌گذارد (۲۰). به دنبال تجویز MSG و تجزیه آن به یون‌های سدیم و گلوتامات، غلظت پلاسمایی گلوتامات تا چندین برابر طبیعی افزایش می‌یابد. برهم کنش گلوتامات با گیرنده‌های آن از طریق فعالیت بیش از حد گیرنده‌ها منجر به آپوپتوز و نکروز

در مرحله آموزش، اختلاف معناداری بین گروه‌ها دیده نشد. پس از القای شوک در هر سه بازه زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بین گروه کنترل با گروه‌های MSG، MSG+Q10-10 و MSG+Q10-20 اختلاف معناداری دیده شد ($p < 0/001$). از طرفی، گروه تیمار با Q10 در مقایسه با گروه MSG پس از القای شوک اختلاف معناداری نشان دادند ($p < 0/05$ ، $^+p < 0/01$ و $^{++}p < 0/001$).

۳.۳. ارزیابی میزان هیپوکامپی کاتالاز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و مالون‌دی‌آلدهید

نتایج نشان داد میزان هیپوکامپی آنزیم کاتالاز (CAT) در گروه‌های MSG، MSG+Q10-10 ($p < 0/001$) و MSG+Q10-20 ($p < 0/01$) نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت. در حالی که در مقایسه با گروه MSG، تنها گروه MSG+Q10-20 ($p < 0/05$) افزایش معناداری در میزان هیپوکامپی آنزیم کاتالاز داشت. همچنین، گروه

در مقایسه با گروه کنترل، گروه‌های مطالعه اختلاف معناداری در بیان CAT، TAC و MDA دیده شد ($p < 0/001$ ، $^{***}p < 0/01$ و $^{**}p < 0/05$). همچنین، در مقایسه با گروه MSG، اختلاف معناداری در گروه MSG+Q10-20 در بیان CAT، میزان TAC و MDA دیده شد ($p < 0/05$). در گروه MSG+Q10-20 نیز تفاوت معناداری با گروه MSG+Q10-10 دیده شد ($p < 0/05$)[#].

۴. بحث و نتیجه‌گیری

مونوسدیم گلوتامات یکی از افزودنی‌های غذایی رایج در بسیاری از کشورها از جمله در غذاهای آسیایی است (۱۸). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز MSG به موش‌های صحرایی سبب اختلال شناختی می‌گردد که با کاهش رفتارهای تناوبی در ماز

درمان بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون، اسکروز آمیوتروفیک جانبی و دیگر اختلالات نشان داده است (۲۶). کوآنزیم Q10 غلظت ترکیبات سمی در مغز مانند MDA را کاهش می‌دهد، فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد را افزایش می‌دهد و نرخ مرگ‌ومیر متعاقب اختلالات مغزی را در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد (۲۷). در شرایط *in vitro* این ترکیب شدت آپوپتوز ناشی از هایپوکسی را کاهش و بقای سلول‌های بنیادی عصبی را افزایش می‌دهد (۲۸). هم‌سو با مطالعات فوق، کاهش میزان MDA، افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در هیپوکامپ موش‌های صحرایی که در معرض تیمار طولانی‌مدت با MSG قرار داشته‌اند، در مطالعه حاضر دیده شد. کوآنزیم Q10 جزو اساسی سیستم فسفوریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری است؛ زیرا در فسفوریلاسیون اکسایشی محصولات مغذی مختلف مانند اسیدهای چرب و کربوهیدرات‌ها نقش دارد که در آن، انرژی حاصل از معادل‌های احیا شده، به ATP تبدیل می‌شود تا ماشین سلولی و فرایندهای بیوسنتز را به حرکت درآورد (۲۹). کوآنزیم Q10، نه تنها به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند بلکه می‌تواند آنتی‌اکسیدان‌های دیگر را نیز بازسازی کند، رشد سلول را تحریک و مرگ سلولی را مهار کند (۳۰).

مطالعه حاضر نشان داد که مونوسدیم گلوتمات سبب آسیب به حافظه کاری کوتاه‌مدت و حافظه اجتنابی می‌شود و عملکرد سیستم آنتی‌اکسیدانی را در هیپوکامپ موش‌های صحرایی تخریب می‌کند. از طرفی کوآنزیم Q10 با بهبود در عملکرد آنتی‌اکسیدانی هیپوکامپ و کاهش استرس اکسیداتیو، سمیت ناشی از MSG را بهبود می‌بخشد.

تشکر و قدردانی

مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد است. نویسندگان از پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی شیراز در اعطای تسهیلات لازم برای اجرای این پروژه قدردانی می‌کنند.

References

- [1]. Vorhees CV. A Test of Dietary Monosodium Glutamate Developmental Neurotoxicity in Rats: A Reappraisal. *Ann Nutr Metab.* 2018;73 Suppl 5:36-42.
- [2]. Garattini S. Glutamic acid, twenty years later. *J Nutr.* 2000;130(4S Suppl):901S-95S.
- [3]. Zanjirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nițulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2019;18(4):1111-1134.
- [4]. Rosa SG, Quines CB, Stangherlin EC, Nogueira CW. Diphenyl diselenide ameliorates monosodium glutamate induced anxiety-like behavior in rats by modulating hippocampal BDNF-Akt pathway and uptake of GABA and serotonin neurotransmitters. *Physiol Behav.* 2016;155:1-8.
- [5]. Yousof SM, Awad YM, Mostafa EMA, Hosny MM, Anwar MM, Eldesouki RE, Badawy AE. The potential neuroprotective role of *Amphora coffeaeformis* algae against monosodium glutamate-induced neurotoxicity in adult

- albino rats. *Food Funct.* 2021;12(2):706-716.
- [6]. Haratipour H, Hesaraki S, Yahyaei B. 2015. Effect of Monosodium glutamate on rat cerebellum. *J Gorgan Uni Med Sci.* 17(3): 18-23. (Persian)
- [7]. Sasaki-Hamada S, Hojyo Y, Mizumoto R, Koyama H, Yanagisawa S, Oka JI. Cognitive and hippocampal synaptic profiles in monosodium glutamate-induced obese mice. *Neurosci Res.* 2020: S0168-0102(20)30437-5.
- [8]. Kayode OT, Rotimi DE, Kayode AAA, Olaolu TD, Adeyemi OS. Monosodium Glutamate (MSG)-Induced Male Reproductive Dysfunction: A Mini Review. *Toxics.* 2020;8(1):7.
- [9]. Gutierrez-Mariscal FM, Arenas-de Larriva AP, Limia-Perez L, Romero-Cabrera JL, Yubero-Serrano EM, López-Miranda J. Coenzyme Q10 Supplementation for the Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7870.
- [10]. Pravst I, Rodríguez Aguilera JC, Cortes Rodríguez AB, Jazbar J, Locatelli I, Hristov H, Žmitek K. Comparative Bioavailability of Different Coenzyme Q10 Formulations in Healthy Elderly Individuals. *Nutrients.* 2020;12(3):784.
- [11]. Suárez-Rivero JM, Pastor-Maldonado CJ, Povea-Cabello S, Álvarez-Córdoba M, Villalón-García I, Munuera-Cabeza M, et al. Coenzyme Q10 Analogues: Benefits and Challenges for Therapeutics. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):236.
- [12]. Rahimi Anbarkeh F, Baradaran R, Ghandy N, Jalali M, Reza Nikravesh M, Soukhtanloo M. Effects of monosodium glutamate on apoptosis of germ cells in testicular tissue of adult rat: An experimental study. *Int J Reprod Biomed.* 2019;17(4):261-70.
- [13]. Gholipour F, Shams J, Zahiroddin A. Protective Effect of Coenzyme Q10 on Methamphetamine-Induced Apoptosis in Adult Male Rats. *Novelty in Biomedicine* 2017; 5(3), 127-32.
- [14]. Ramanathan M, Sivakumar S, Anandvijayakumar PR, Saravanababu C, Pandian PR. Neuroprotective evaluation of standardized extract of *Centella asiatica* in monosodium glutamate treated rats. *Indian J Exp Biol* 2007;45(5):425-31.
- [15]. Esfandiari Z, Edalatmanesh MA. Neuroprotective Effect of Gallic Acid on Memory Deficit and Content of BDNF in Brain Entorhinal Cortex of Rat's Offspring in Uteroplacental Insufficiency Model. *JSSU* 2020; 27(9):1864-1876. (Persian)
- [16]. Delaviz M, Edalatmanesh MA. The effect of trans-Cinnamic acid on prenatal seizures induced cognitive deficits. *J Neyshabur Univ Med Sci* 2019;7(3):104-18. (Persian)
- [17]. Sadoughi SD, Edalatmanesh MA, Rahbarian R. The Effect of Curcumin on Pituitary-Gonadal Axis, DNA Oxidative Damage and Antioxidant Enzymes Activity of Testicular Tissue in Male Diabetic Rats. *J Fasa Univ Med Sci* 2018; 7(4):511-20. (Persian)
- [18]. Acar A. Ameliorative effects of cape gooseberry (*Physalis peruviana* L.) against monosodium glutamate (MSG)-induced toxicity: genetic and biochemical approach. *Environmental Science and Pollution Research.* 2021;28(14):18035-49.
- [19]. Araujo PCO, Quines CB, Jardim NS, Leite MR, Nogueira CW. Resistance exercise reduces memory impairment induced by monosodium glutamate in male and female rats. *Exp Physiol.* 2017;102(7):845-853.
- [20]. Hassaan PS, Dief AE, Zeitoun TM, Baraka AM, Deacon RMJ, Elshorbagy A. Cortical tau burden and behavioural dysfunctions in mice exposed to monosodium glutamate in early life. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220720.
- [21]. Sanabria ER, Pereira MF, Dolnikoff MS, Andrade IS, Ferreira AT, Cavalheiro EA, Fernandes MJ. Deficit in hippocampal long-term potentiation in monosodium glutamate-treated rats. *Brain Res Bull.* 2002;59(1):47-51.
- [22]. Pagano J, Giona F, Beretta S, Verpelli C, Sala C. N-methyl-D-aspartate receptor function in neuronal and synaptic development and signaling. *Curr Opin Pharmacol.* 2021; 56:93-101.
- [23]. Jin L, Li YP, Feng Q, Ren L, Wang F, Bo GJ, Wang L. Cognitive deficits and Alzheimer-like neuropathological impairments during adolescence in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Neural Regen Res.* 2018;13(11):1995-2004.
- [24]. Spaas J, van Veggel L, Schepers M, Tiane A, van Horssen J, Wilson DM, Moya PR, Piccart E, Hellings N, Eijnde BO, Derave W. Oxidative stress and impaired oligodendrocyte precursor cell differentiation in neurological disorders. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2021;78(10):4615-37.
- [25]. Wang B, Huang M, Shang D, Yan X, Zhao B, Zhang X. Mitochondrial Behavior in Axon Degeneration and Regeneration. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13:650038.
- [26]. El Agamy DF, Naguib YM. CoQ10 ameliorates monosodium glutamate-induced alteration in detrusor activity and responsiveness in rats via anti-inflammatory, anti-oxidant and channel inhibiting mechanisms. *BMC Urol.* 2019;19(1):103.
- [27]. Jhun J, Moon J, Ryu J, Shin Y, Lee S, Cho KH, et al. Liposome/gold hybrid nanoparticle encoded with CoQ10 (LGNP-CoQ10) suppressed rheumatoid arthritis via STAT3/Th17 targeting. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241080.
- [28]. Park J, Park HH, Choi H, Kim YS, Yu HJ, Lee KY, et al. Coenzyme Q10 protects neural stem cells against hypoxia by enhancing survival signals. *Brain Res.* 2012; 1478:64-73.
- [29]. Olga Nikolaevna O, Evgeniya Aronovna G, Elena Igorevna K, Margarita Alekseevna B, Mikhail Vladimirovich G, Valery Gennadievich M, Yury Andreevich P, Oleg Stephanovich M. Intravenous Administration of Coenzyme Q10 in Acute Period of Cerebral Ischemia Decreases Mortality by Reducing Brain Necrosis and Limiting Its Increase within 4 Days in Rat Stroke Model. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(12):1240.
- [30]. Belousova M, Tokareva OG, Gorodetskaya E, Kalenikova EI, Medvedev OS. Intravenous Treatment With Coenzyme Q10 Improves Neurological Outcome and Reduces Infarct Volume After Transient Focal Brain Ischemia in Rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016;67(2):103-