

دانشور پزشکی

اثر عصاره آبی‌الکلی بخش‌های هوایی اسطوخودوس بر رفتار اجتنابی غیرفعال و حافظه فضایی در موش سفید بزرگ نر

نویسندگان: بتول رحمتی^{۱*}، زهرا کیاسالاری^۱، مهرداد روغنی^۱، محسن خلیلی^۱،
منیژه کریمی^۱، سیامک افشین مجد^۱، غلامحسین قاندي^۱، فریبا انصاری^۲، زهرا
برارپور^۳، سعیده رضایی^۲

۱. مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد، تهران، ایران.
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.
۳. گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

E-mail: batrahmati@yahoo.com

* نویسنده مسئول: بتول رحمتی

چکیده

مقدمه و هدف: حافظه به‌طور طبیعی با گذشت زمان کاهش می‌یابد. دامانس یا نقصان حافظه یا زوال عقل به‌دلیل آلزایمر و پیری و سایر ریسک فاکتورها، به مقدار زیادی زندگی روزمره فرد را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. اسطوخودوس یک گیاه دارویی مؤثر در درمان التهاب، صرع، افسردگی و اضطراب است؛ همچنین اخیراً گزارش‌هایی مبنی بر تأثیرات آن بر بهبود حافظه ارائه شده است. به‌رحال اثر عصاره آبی‌الکلی بخش‌های هوایی اسطوخودوس بر بهبود حافظه اجتنابی غیرفعال و حافظه فضایی در موش‌های با حافظه سالم مطالعه نشده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، تعداد ۴۰ سر موش سفید بزرگ نژاد NMRI با وزن ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات به چهار گروه ده‌تایی تقسیم گردیدند: گروه ۱، گروه کنترل، روزانه به مدت یازده روز نرسال سالین دریافت می‌کردند؛ گروه‌های ۲ و ۳ و ۴ عصاره آبی‌الکلی بخش‌های هوایی اسطوخودوس با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، روزانه به مدت یازده روز و یک ساعت قبل از هر آزمون رفتاری به‌صورت داخل صفاقی دریافت می‌کردند. حافظه اجتنابی غیرفعال با شاتل باکس و حافظه فضایی با ماز Y بررسی شد.

نتایج: تجویز مزمن عصاره با دوز ۴۰۰ mg/kg به‌طور معنی‌داری حافظه فضایی در ماز Y و نیز حافظه اجتنابی غیرفعال در شاتل باکس را افزایش داد.

نتیجه‌گیری: مصرف تکراری اسطوخودوس (۴۰۰ mg/kg) در موش‌های با حافظه سالم می‌تواند موجب تقویت حافظه شود.

واژگان کلیدی: عصاره آبی‌الکلی اسطوخودوس، حافظه فضایی، حافظه اجتنابی غیرفعال، حافظه سالم، ماز Y.

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌وسوم-شماره ۱۱۹
آبان ۱۳۹۴

دریافت: ۱۳۹۴/۰۶/۱۰
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۴/۰۷/۲۰
پذیرش: ۱۳۹۴/۰۷/۲۷

مقدمه

حافظه به طور طبیعی با گذشت زمان کاهش می‌یابد. اگرچه اطلاعات در ابتدا پذیرش و ذخیره می‌شود، بعد از روزها و هفته‌ها و حتی سال‌ها به سادگی از ذخیره حذف می‌شود. دمانس یا زوال عقل یا هر نوع نقصان حافظه، یک چالش عمومی و رو به افزایش سلامتی است و تعداد افرادی که تحت تأثیر قرار می‌گیرند، به سرعت در حال افزایش هستند. بیماری‌های روانی و پریشانی روان (اضطراب) به عنوان ریسک فاکتورهای دمانس گزارش شده‌اند (۱). سایر ریسک فاکتورهای ثابت شده برای دمانس عبارت‌اند از: پیری، جنس ماده، اثرات ژنتیکی، فاکتورهای عروقی، سیگارکشیدن، مصرف زیاد الکل، استرس اکسیداتیو و استرس‌های التهابی، قرارگرفتن در معرض مواد شیمیایی، چاقی، ترومای سر و افسردگی. برعکس، تحریک فکری، فعالیت اجتماعی، تحصیلات بالا، وضعیت اجتماعی و اقتصادی، رژیم غذایی سالم‌تر و فعالیت فیزیکی متوسط به عنوان فاکتورهای حفاظتی پیشنهاد شده‌اند. بیماری آلزایمر مهم‌ترین دلیل دمانس در دنیاست (۱). اختلال حافظه و نقصان آن به مقدار زیادی زندگی روزمره فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد و مردم در طول زندگی در معرض ریسک فاکتورهای آن هستند؛ بنابراین، جای تعجب نیست که جست‌وجو برای راه‌های بهبود حافظه، تاریخ هزاران ساله دارد. استراتژی‌های بهبود حافظه که در طی قرن‌ها مورد استفاده قرار گرفته، بسیار گسترده است و شامل یک تمرین شناختی ساده، تغییرات رژیم غذایی یا محصولات دارویی حقیقی است که مسیرهای مولکولی فرایندهای حافظه‌ای را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به هر حال بسیاری از این استراتژی‌ها تأثیرات مطلوب و دلخواه ندارند (۱).

بیماری آلزایمر یا Alzheimer Disease (AD) یک اختلال نورودژنراتیو وابسته به سن می‌باشد که با ازدست‌دادن پیش‌رونده حافظه و شناخت مشخص می‌شود. تخمین زده می‌شود که ۵۰ تا ۶۰ درصد موارد

دمانس در اشخاص بالای ۶۵ سال سن در دنیا از نوع آلزایمر می‌باشد (۲). از آنجاکه استرس اکسیداتیو احتمالاً زودرس‌ترین مشکل یک مغز دمانس و AD است، حفاظت نرونی موفق از آسیب اکسیداتیو به طور قوی از بیماری پیشگیری می‌کند (۲). علی‌رغم کوشش‌های ممتد، توسعه یک درمان مؤثر برای آلزایمر و اختلالات شناختی، دور از دسترس می‌باشد. استراتژی‌های درمانی جدید محدود می‌شود به آن‌هایی که علائم دمانس و آلزایمر را کاهش می‌دهند، بدون اینکه مانع ایجاد و پیشرفت بیماری شوند؛ بنابراین، فقط بدتر شدن حتمی و قطعی فرد مبتلا را به تأخیر می‌اندازند. از آنجاکه جمعیت مبتلا به آلزایمر و اختلالات شناختی سریع‌تر از همیشه در حال رشد است، تقاضا برای یک متد درمانی مناسب نیز رو به افزایش می‌باشد. علاوه بر این، اغلب داروهای سینتتیک عوارض جانبی شدیدی دارد که باعث می‌شود بیماران دوز دارو و استفاده از آن را محدود کنند (۳).

Lavandula Officinalis (Lavender) که تحت عنوان اسطوخودوس در ایران شناخته شده است، یک گیاه دارویی و آروماتیک می‌باشد و در طب سنتی مناطق مختلف جهان برای درمان اختلالات دستگاه گوارش و عصبی و روماتیک مورد استفاده قرار می‌گرفته است (۴). همچنین این گیاه در طب سنتی ایران به عنوان ضد قولنج، دیورتیک، ضد صرع و کاهش‌دهنده درد، به خصوص سردردهای عصبی و میگرن مورد استفاده بوده است (۸-۵). ترکیب شیمیایی و ارزش فارماکولوژیکی گیاه، موضوع مطالعات چندی در طی سال‌ها می‌باشد. بیشتر این مطالعات روی عصاره، فرکشن و Essential Oil بخش‌های هوایی و گل‌های این گیاه انجام شده است. مطالعات جدید نیز حاکی از اثرات ضد صرعی، سداتیو، اسپاسمولیتیک، ضد دردی، ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی، No Suppressive، مهار عمل آنزیم استیل کولینستراز و بهبود حافظه می‌باشد (۳، ۹، ۲، ۴، ۱۰، ۱۱، ۱۲ و ۱۳). درباره اثر آن بر حافظه، گزارش شده است که عصاره

در مرحله بعد برای تهیه دوزهای لازم، مقدار معینی از این عصاره در حجم مشخصی از نرمال سالین حل گردید.

حیوانات مورد مطالعه

در این مطالعه، تعداد ۴۰ سر موش سفید بزرگ نژاد NMRI با وزن ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم و با محدوده سنی ۱۰ الی ۱۴ هفته استفاده شد. حیوانات پس از خریداری از مرکز علوم حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، در قفس‌های پنج‌تایی در یک چرخه شبانه‌روزی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت ۳۰ تا ۴۰٪ نگهداری شدند و دمای محیط آزمایشگاه و نیز دمای محل نگهداری آن‌ها 21 ± 2 درجه سانتی‌گراد تنظیم شد. به منظور سازش حیوانات با محیط جدید، قبل از انجام هرگونه آزمایشی، تمامی گروه‌ها به مدت یک هفته در حیوان‌خانه دانشکده نگهداری می‌شدند؛ درحالی‌که از نظر دسترسی به آب و غذا هیچ‌گونه محدودیتی نداشتند. نگهداری و کار با حیوانات مطابق قوانین (NIH) و مقررات داخل کشور و دانشگاه انجام شده است.

گروه‌بندی حیوانات

حیوانات با حافظه سالم به‌طور تصادفی به چهار گروه ده‌تایی تقسیم گردیدند: گروه ۱، گروه کنترل که به‌طور طولانی‌مدت، روزانه به مدت یازده روز نرمال سالین دریافت می‌کردند؛ گروه‌های ۲ و ۳ و ۴، عصاره هیدروالکلی بخش‌های هوایی اسطوخودوس به‌ترتیب با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه (۱۰ و ۱۲ و ۱۳) به مدت یازده روز (۳ و ۴ و ۱۴ و ۱۵)، به‌طوری‌که آخرین تجویز یک ساعت قبل از هر تست رفتاری در روز تست مربوطه بود، به‌صورت داخل صفاقی دریافت می‌کردند.

آبی‌گل‌های لوندرا حافظه فضایی را در مدل‌های حیوانی آلزایمر بهبود بخشیده است (۱۰). همچنین استنشاق روغن گل‌های لوندرا آسیب حافظه ناشی از اسکوپولامین را بهبود بخشیده است (۳). اثرات آنتی‌اکسیدانی و حفاظت عصبی استنشاق روغن گل‌های لوندرا در دمانس ناشی از اسکوپولامین نیز گزارش شده است (۲). با توجه به اثرات و مکانیسم‌های متفاوت اشکال گوناگون دارویی اسطوخودوس (اسانس روغنی و عصاره آبی و عصاره آبی‌الکلی) و نیز مواد موجود در قسمت‌های مختلف گیاه، مثل گل و برگ و ساقه و نیز با توجه به شکل مورد استفاده در طب سنتی (۵)، مطالعه حاضر برای اولین بار اثر عصاره آبی‌الکلی بخش‌های هوایی اسطوخودوس را بر بهبود و تقویت حافظه در شاتل باکس و ماز Y مورد بررسی قرار می‌دهد.

مواد و روش‌ها

داروی مورد استفاده عبارت است از اسطوخودوس (گونه افسینالیس) که از یک فروشگاه محلی در تهران تهیه شد. بعد از عصاره‌گیری برای به‌دست‌آوردن دوزهای مورد استفاده، عصاره در نرمال سالین حل و به‌صورت داخل صفاقی (I.P) تزریق گردید و حجم هر تزریق ۰/۳ میلی‌لیتر در نظر گرفته شد.

روش عصاره‌گیری

بخش‌های هوایی گیاه اسطوخودوس (با Voucher Number PMP-314 که توسط پرفسور امین رئیس، هرباریم دانشکده داروسازی علوم پزشکی تهران مشخص گردید) توسط آسیاب برقی به‌صورت پودر درآمد. با اضافه‌نمودن الکل ۷۰ درجه به این پودر به نسبت ۴ به ۱، یک مخلوط معلق حاصل شد که پس از انکوباسیون ۴۸ ساعته در یک محل تاریک با درجه‌حرارت اتاق، از صافی‌های متعدد گذرانده شد تا تفاله‌ها و ذرات آن جدا شود. محلول باقی‌مانده در بن‌ماری با حرارت ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت که پس از تبخیر آب و الکل یک عصاره عسلی با ویسکوزیته بالا به‌دست آمد. غلظت نهایی پودر، ناشی از عصاره (Yield of Extract) ۱۰٪ بود.

تست‌های رفتاری یادگیری و حافظه

رفتار اجتنابی غیرفعال (Passive Avoidance Test)

ماز Y (Y-maze Task)

رفتار اجتنابی غیرفعال (شاتل باکس)

روزهای نهم تا یازدهم این تست انجام شد. نحوه کار با این دستگاه به این صورت است که در روز اول که روز آدپتاسیون است، ابتدا به مدت ۵ دقیقه هر موش را در فضای شاتل باکس می‌گذاریم. فضا باید تاریک باشد و در میانی شاتل باکس باز باشد. در روز دوم که روز انجام تست است، هر موش ۶۰ دقیقه پس از تزریق دارو به مدت یک دقیقه در بخشی از شاتل که شوک داده نمی‌شود، با در میانی بسته و لامپ خاموش قرار می‌گیرد؛ سپس لامپ را روشن کرده و در میانی را باز کرده و زمان را ثبت می‌کنیم. به محض اینکه موش به فضای تاریک شاتل باکس رفت، زمان را متوقف می‌کنیم و در میانی را می‌گذاریم؛ سپس یک شوک الکتریکی با شدت پایین (0.5 mA; 10 s) به کف پای حیوان وارد می‌شود. اگر موش در طی یک دقیقه به فضای تاریک نرفت، موش را برداشته و پس از مدتی دوباره تکرار می‌کنیم. در روز سوم موش را وارد دستگاه شاتل می‌کنیم، در میانی را می‌گذاریم، سپس لامپ را روشن کرده در میانی را برداشته و زمان را ثبت می‌کنیم. به محض اینکه موش به محوطه تاریک شاتل باکس رفت، زمان را متوقف می‌کنیم. اگر تا مدت زمان ۵ دقیقه به محوطه تاریک نرفت، زمان را ثبت و موش را برمی‌داریم. مدت زمان انتقال حیوان از محفظه روشن به تاریک تحت عنوان Transfer Latency Time (TLT) به ثانیه ثبت می‌گردد. اولین ترایال که روز پس از آدپتاسیون می‌باشد، برای اکتساب (Acquisition) یادگیری و دومین ترایال که ۲۴ ساعت بعد می‌باشد، برای حفظ و یادآوری حافظه (Retention) انجام می‌گیرد. به منظور اجتناب از اکتساب مجدد، در ترایال یادآوری شوک الکتریکی داده نمی‌شود. شاخص یادگیری شامل افزایش در TLT ترایال یادآوری نسبت به ترایال اکتساب می‌باشد (۱۶).

ماز Y

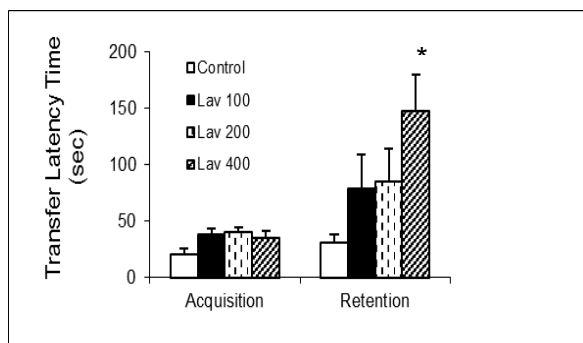
روز نهم دریافت عصاره ۶۰ دقیقه پس از تجویز عصاره این تست انجام گردید. حافظه کوتاه مدت توسط رفتار تناوبی خودبه‌خودی (Spontaneous Alternation Behavior) در ماز وای شکل سنجش می‌شود. این ماز شامل ۳ بازو (طول ۳۵ سانتی‌متر، ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر و عرض ۱۰ سانتی‌متر) به نام‌های A، B، C و یک بخش مثلثی مرکزی می‌باشد که نسبت به هر سه بازو فاصله برابر دارد. ابتدا حیوان در انتهای بازوی A قرار می‌گیرد و اجازه داده می‌شود آزادانه سراسر ماز برای مدت ۸ دقیقه حرکت کند. ورود به هر بازو وقتی شمارش می‌شود که پاهای عقبی حیوان به‌طور کامل وارد بازو شود. رفتار تناوبی خودبه‌خودی تحت عنوان ورود به داخل هر سه بازو براساس انتخاب‌های غیرتکراری (Consecutive Choices) تعریف می‌شود. تعداد ماکزیمم رفتارهای تناوبی خودبه‌خودی برابر است با تعداد کل بازوهای وارد شده منهای ۲ و درصد رفتار تناوبی خودبه‌خودی تحت عنوان (تناوب‌های غیرتکراری) واقعی / تناوب‌های ماکزیمم) $100 \times X$ محاسبه می‌شود. رفتار تناوبی خودبه‌خودی حافظه کاری فضایی را که شکلی از حافظه کوتاه مدت می‌باشد، منعکس می‌کند (۳).

(Rat Chimney Test)

برای بررسی اثر عوارض جانبی دارو بر روی عملکرد حرکتی موش به کار می‌رود. در این تست حیوانات باید از یک لوله پلاستیکی با قطر داخلی ۶ سانتی‌متر و طول ۴۵ سانتی‌متر به صورت عقب‌گرد بالا بروند. اختلال حرکتی با ناتوانی موش در بالارفتن به صورت عقب‌گرد در طی ۶۰ ثانیه نشان داده می‌شود. داده ما را درصد موش‌هایی که قادر به بالارفتن از این لوله پلاستیکی نیستند، تشکیل می‌دهد (۱۷).

آنالیز آماری

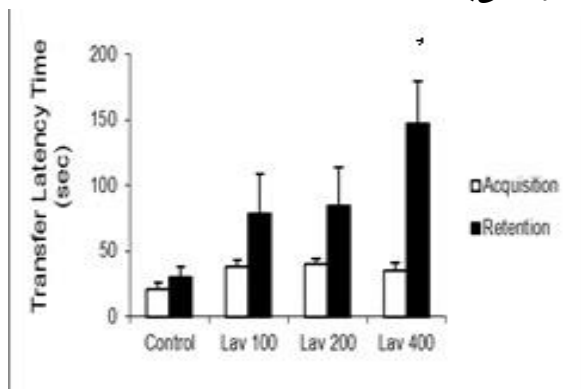
در این مطالعه نتایج به دست آمده به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شد. مقایسه آماری بین گروه‌های



نمودار ۱. اثر عصاره آبی الکی اسطوخودوس با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg بر زمان تأخیر عبور در تست رفتار اجتنابی غیرفعال.

Lav: لاوندولا افسینالیس (اسطوخودوس). (n=7-10). ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین \pm S.E.M مدت زمان تأخیر عبور به ثانیه در روز اکتساب و روز حفظ حافظه می‌باشد. $P \leq 0.05$ * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل است.

نمودار ۲. اثر اسطوخودوس را بر زمان تأخیر عبور در تست رفتار اجتنابی غیرفعال به صورتی نشان می‌دهد که این زمان در روز اکتساب و حفظ حافظه برای هر گروه مقایسه شده است. آزمون آماری T-Test نشان می‌دهد که این زمان‌ها برای گروهی که اسطوخودوس را با دوز ۴۰۰ mg/kg دریافت کرده‌اند، به‌طور معناداری متفاوت می‌باشد $P \leq 0.05$.



نمودار ۲. اثر عصاره آبی الکی اسطوخودوس با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg بر زمان تأخیر عبور در تست رفتار اجتنابی غیرفعال

درحالی‌که زمان تأخیر عبور در روز اکتساب و روز حفظ حافظه برای هر یک از گروه‌ها با هم مقایسه شده است. Lav: لاوندولا افسینالیس (اسطوخودوس). (n=7-10). ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین \pm S.E.M مدت زمان تأخیر عبور به ثانیه در روز اکتساب و روز حفظ حافظه می‌باشد. $P \leq 0.05$ * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با زمان اکتساب خودش است.

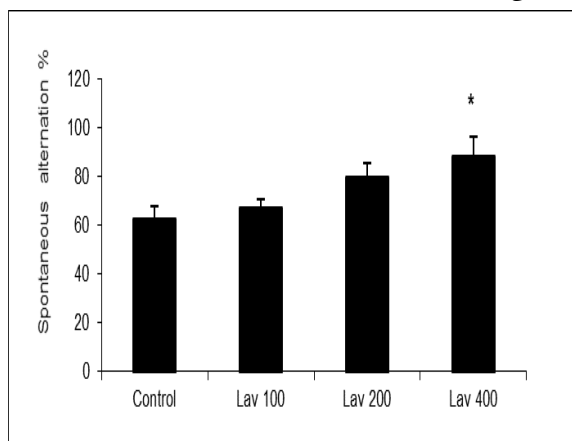
آزمایشی برای فعالیت‌های رفتاری حیوانات در ماز Y توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه (One Way Analysis of Variance) مقایسه شد. مقایسه بین تک‌تک گروه‌های آزمایشی با آزمون تکمیلی Holm-Sidak انجام گرفت. باتوجه به درجه آزادی (F) اختلاف با سطح $p < 0.05$ به‌عنوان پاسخ معنی‌دار در نظر گرفته شد. آنالیز داده‌های غیرپارامتریک نیز به‌وسیله آزمون کروسکال والیس (Kruskal Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks) و آزمون تکمیلی Dunn's Method صورت گرفت. توضیح این نکته لازم است که در تست رفتار اجتنابی پاسیو برای مقایسه گروه‌ها در روزهای اکتساب و یادآوری نیز از آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد؛ همچنین در همین رفتار برای مقایسه روز اکتساب و یادآوری در هر گروه از T-Test استفاده شد.

نتایج

اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکی اسطوخودوس بر یادگیری و حافظه در تست رفتار اجتنابی غیرفعال اثر عصاره آبی الکی اسطوخودوس با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg بر یادگیری و حافظه در تست رفتار اجتنابی غیرفعال بر فاکتور زمان تأخیر عبور در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی، در نمودار ۱ نشان داده شده است. آزمون کروسکال والیس نشان می‌دهد که بین گروه‌ها از نظر اکتساب یادگیری و حافظه اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($F(3,31)=2.7, P=0.06$)؛ اما بین آن‌ها از نظر حفظ یادگیری و حافظه و یادآوری آن اختلاف معنی‌داری وجود دارد $P=0.02$. تست متعاقب Dunn's Method نشان می‌دهد که بین گروهی که اسطوخودوس را با دوز ۴۰۰ mg/kg دریافت کرده‌اند و گروه کنترل، اختلاف معنی‌داری وجود دارد $P \leq 0.05$. این نتیجه حاکی از آن است که اسطوخودوس توانسته است به‌طور وابسته به دوز، موجب تقویت حافظه طولانی‌مدت در تست رفتار اجتنابی غیرفعال بشود.

اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی اسطوخودوس بر حافظه فضایی در تست ماز Y

اثر عصاره آبی الکلی اسطوخودوس با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ و $mg/kg\ 400$ بر حافظه فضایی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی در نمودار ۳ نشان داده شده است. آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان می‌دهد که بین گروه‌ها از نظر حافظه فضایی که به شکل درصد رفتار تناوبی خودبه‌خودی مطرح شده است، اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($F(3,31)=3.89, P=0.01$) همچنین تست متعاقب Holm-Sidak نشان می‌دهد که بین گروهی که اسطوخودوس را با دوز $mg/kg\ 400$ دریافت کرده‌اند و گروه کنترل، اختلاف معنی‌داری وجود دارد $P \leq 0.05$. این نتیجه حاکی از آن است که اسطوخودوس توانسته است به‌طور وابسته به دوز، موجب تقویت حافظه فضایی کوتاه‌مدت شود.



نمودار ۳. اثر عصاره آبی الکلی اسطوخودوس با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ و $mg/kg\ 400$ بر درصد رفتار تناوبی خودبه‌خودی در تست ماز Y-

Lav: لاوندولا افسینالیس (اسطوخودوس). ($n=8-9$)، ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین $\pm S.E.M$ درصد رفتار تناوبی خودبه‌خودی می‌باشد. $P \leq 0.05$ * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد. نتایج حاصل از چیمینی تست نیز حاکی از سلامت رفتار حرکتی و هماهنگی حرکتی بوده است.

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز سیستمیک عصاره آبی الکلی بخش‌های هوایی اسطوخودوس با دوز $mg/kg\ 400$ به مدت ۹ الی ۱۱ روز در حیوانات با حافظه سالم، به‌طور معنی‌داری موجب افزایش حافظه طولانی‌مدت در رفتار اجتنابی غیرفعال و نیز تقویت حافظه فضایی کوتاه‌مدت در ماز Y شده است. تا به حال گزارشی درباره اثر اسطوخودوس بر رفتار اجتنابی غیرفعال در تست شاتل باکس وجود ندارد. همچنین اثر اسطوخودوس بر یادگیری و حافظه فضایی در موش‌های با حافظه سالم و نرمال در ماز Y تا به حال مطالعه نشده است.

در این مطالعه تست خوب شناخته‌شده برای ارزیابی حافظه فضایی وابسته به هیپوکمپ، یعنی ماز Y، مورد استفاده قرار گرفته است (۳). همچنین تست رفتار اجتنابی غیرفعال که برای ارزیابی اثر داروها بر یادگیری و حافظه و نیز مکانیسم‌های درگیر در آن مورد استفاده قرار می‌گیرد نیز استفاده شده است (۱۶).

حافظه احتمالاً توسط چندین شبکه نورونی مجزا تشکیل می‌شود که توسط فرایندهای پاتوفیزیولوژیکی مداخله‌گر در آلزایمر آسیب می‌بیند. هیپوکمپ که یک ناحیه مغزی خوب شناخته‌شده درگیر در تثبیت حافظه می‌باشد، به‌خصوص در بیماری آلزایمر آسیب می‌بیند. علائم دژنراتیو زودرس شامل نقصان‌های معنی‌دار در انجام توانایی‌های شناختی وابسته به هیپوکمپ نظیر یادگیری و حافظه فضایی گزارش شده است (۳).

مدارکی دال بر اثر اسطوخودوس یا *Lavandula officinalis* که مترادف *Lavandula Angustifolia* نیز می‌باشد، بر بهبود حافظه آسیب‌دیده توسط تجویز آمیلوئید بتا (آلزایمر) یا اسکویپولامین موجود است. در مطالعه‌ای در آزمایشگاه ما که هنوز منتشر نشده است، نشان داده شده است که تجویز سیستمیک عصاره آبی الکلی بخش‌های هوایی اسطوخودوس با دوز $mg/kg\ 400$ در موش‌هایی که حافظه‌شان توسط

گیاه مطالعه گردیده است، تفاوت در بعضی از دوزها طبیعی به نظر می‌رسد. تفاوت در نوع تست‌های حافظه نیز می‌تواند توجیه‌گر تفاوت اثر دوزهای مختلف باشد. در مطالعه سهیلی نیز علی‌رغم اینکه دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg در اکتساب یادگیری ماز آبی نقش داشته، در یادآوری حافظه، فقط دوز ۲۰۰ mg/kg مؤثر بوده است. با توجه به اینکه در مطالعه سهیلی و ما از عصاره آبی گل و آبی‌الکلی بخش‌های هوایی گیاه استفاده شده است، اولاً مواد مؤثر می‌توانند در آب محلول باشند و فرار نباشند، ثانیاً مواد مؤثر در گل و سایر بخش‌های گیاه موجود باشد.

قبلاً مهار فعالیت استیل کولینستراز توسط عصاره آبی و متانولی لوندولا آنگوستیفولیا گزارش شده است (۱۸). با توجه به نقش استیل کولین در حافظه و با توجه به اثر اسکوپولامین در کاهش استیل کولین مغز و هیپوکمپ و ایجاد دمانس توسط آن، تأثیرات عصاره در بهبود و تقویت حافظه را احتمالاً می‌توان به نقش آن در افزایش استیل کولین مغز نسبت داد.

تأثیرات آنتی‌اکسیدانی اسطوخودوس نیز گزارش شده است (۱۲و۲). با توجه به نقش اسکوپولامین در افزایش استرس اکسیداتیو و نیز با توجه به بهبود اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین توسط اسطوخودوس، احتمالاً بتوان اثرات آن در تقویت حافظه را نیز به تأثیرات آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داد.

سپاس و قدردانی

پژوهش حاضر مصوب مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد در سال ۱۳۹۲، با حمایت مالی مرکز بوده است که بدین وسیله تشکر می‌شود.

۱/۰ mg/kg اسکوپولامین آسیب دیده است، موجب بهبود حافظه گردید. همچنین اثر عصاره آبی گل‌های خشک‌شده اسطوخودوس در مدل آلزایمر و اثر استنشاق اسانس سرگل‌های آن در دمانس یا اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین نیز مطالعه شده است (۳و۱۰). Hritcu و همکاران گزارش کردند که استنشاق ۲۰۰ میکرولیتر اسانس گل‌های لوندولا آنگوستی فولیا روزی یک ساعت برای مدت ۷ روز در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی که حافظه‌شان توسط ۷/۰ mg/kg اسکوپولامین آسیب دیده بود، در تست ماز Y تأثیر معنی‌داری بر حافظه فضایی کوتاه‌مدت نداشت (۳). اختلاف در نتایج احتمالاً ناشی از اختلاف دوز عصاره، نحوه تجویز و نوع دارو و مدت تجویز آن باشد. همچنین این اختلاف می‌تواند ناشی از دوز اسکوپولامین باشد. این احتمال نیز وجود دارد که مواد مؤثر، بیشتر محلول در آب و کمتر به شکل فرار باشند.

از طرف دیگر، در مطالعه سهیلی کاشانی و همکاران اثر بهبوددهندگی ۲۰ روز تجویز دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg عصاره آبی گل‌های لوندولا آنگوستی فولیا در موش‌های با حافظه سالم و نیز آلزایمری شده در ماز آبی موریس نشان داده شده است (۱۰). در مطالعه ما دوز ۵۰ مطالعه نشده است و در عوض به جای ۲۰ روز، ۹ تا ۱۱ روز تجویز عصاره صورت گرفته است. دوزهای انتخابی ما در مطالعه حاضر، بر مبنای مطالعه قبلی ما که در آن اثر ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg عصاره اسطوخودوس در مهار حملات صرعی نشان داده شده است (۱۲) و نیز همین مطالعه سهیلی کاشانی (۱۰) می‌باشد. از آنجاکه در مطالعه سهیلی، عصاره آبی گل‌های اسطوخودوس استفاده شده است، در مقایسه با مطالعه حاضر که عصاره آبی‌الکلی همه بخش‌های هوایی

منابع

1. Skogen JC, Bergh S, Stewart R, Knudsen AK, Bjerkeset O. Midlife mental distress and risk for dementia up to 27 years later: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) in linkage with a dementia registry in Norway. *BMC Geriatr* 2015; 15: 23.
2. Hancianu M, Cioanca O, Mihasan M, Hritcu L. Neuroprotective Effects of inhaled lavender oil on scopolamine-induced dementia via anti-oxidative activities in rats. *Phytomedicine* 2013; 20: 446-452.
3. Hritcu L, Cioanca O, Hancianu M. Effects of lavender oil inhalation on improving scopolamine-induced spatial memory impairment in laboratory rats. *Phytomedicine* 2012; 19(6): 529-534.
4. Hajhashemi V, Ghannadi A, Sharif B. Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. *Journal of Ethnopharmacology* 2003; 89: 67-71.
5. Ebn-e Sina A. *Ghanoon dar Teb*. Soroosh Press 1991; 66 (In Persian).
6. Razi A. Al-Hawi. Al-Hawi Pharmaceutical Company Press 1990; 358-359 (In Persian).
7. Nafisy A.T. A Review of Traditional Medicine in Iran. Isfahan University Publication 1989; 122 (In Persian).
8. Zargari A, Medicinal Plants. Tehran University Publication 1990; 20-28 (In Persian).
9. Adsercen A, Gauguin B, Gudiksen L, Jager A.K. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 104: 418-422.
10. Soheili Kashani M, Tavirani M.R, Talaei S.A, Salami M. Aqueous extract of lavender (*Lavandula angustifolia*) improves the spatial performance of a rat model of Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin* 2011; 27(2): 99-106.
11. Gilani A.H, Aziz N, Khan M.A, Shaheen F, Jabeen Q, Siddiqui B.S, et al. Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of *lavandula stoechas*. *Journal of Ethnopharmacology* 2000; 71(1-2): 161-167.
12. Rahmati B, Khalili M, Roghani M, Ahghari P. Anti-epileptogenic and antioxidant effect of *Lavandula officinalis* aerial part extract against pentylentetrazol-induced kindling in male mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2013; 148(1): 152-157.
13. Rahmati B, Khalili M, Roghani M, Ahghar P. Anticonvulsant effect of hydro-alcoholic extract of *Lavandula officinalis* on seizures in pentylentetrazol-induced kindling model in male rat. *Daneshvar medicine* 2012; 19(98): 1-9 (In Persian).
14. Xiang G.Q, Tang S.S, Jiang L.Y, Hong H, Li Q, Wang C, Wang X.Y, Zhang T.T, Yin L. PPAR γ agonist pioglitazone improves scopolamine-induced memory impairment in mice. *Journal of Pharmacy and pharmacology* 2012; 64(4): 589-596.
15. Fernandes J.S, Mori M.A, Ekuni R, Oliveira R.M, Milani H. Long-term treatment with fish oil prevents memory impairments but not hippocampal damage in rats subjected to transient, global cerebral ischemia. *Nutrition Research* 2008; 28(11): 798-808.
16. Pachauri S.D, Tota S, Khandelwal K, Verma P.R.P, Nath C, Hanif K, Shukla R, Saxena J.K, Dwivedi A.K. Protective effect of fruits of *Morinda citrifolia* L. on scopolamine induced memory impairment in mice: A behavioral, biochemical and cerebral blood flow study. *Journal of Ethnopharmacology* 2012; 139: 34-41.
17. Burda K, Czubak A, Kus K, Nowakowska E, Ratajczak P, Zin J. Influence of aripiprazole on the antidepressant, anxiolytic and cognitive functions of rats. *Pharmacol Rep* 2011; 63(4): 898-907.
18. Adsercen A, Gauguin B, Gudiksen L, Jäger AK. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 104(3): 418-22.

The effect of *Lavandula officinalis* aerial parts hydroalcoholic extract on rat passive avoidance behavior and spatial memory

Batool Rahmati^{1*}, Zahra Kiasalari¹, Mehrdad Roghani¹, Mohsen Khalili¹, Manijeh Karami¹, Siamak Afshin-Majd^{1,2}, Gholamhossein Ghaedi¹, Fariba Ansari², Zahra Bararpour³, Saeide Rezaei²

1. Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.
2. Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
3. Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

* E-mail: batrahmati@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Memory naturally degrades with the passing of time. Dementia or deficit of memory caused by Alzheimer's disease, aging and other risk factors, greatly affects one's day-to-day life. *Lavandula officinalis* is an effective medicinal plant in treating inflammation, epilepsy, depression and anxiety. Also, recently have been submitted reports about the effects of lavender on memory improvement. However, the effect of aerial part hydro-alcoholic extract of *Lavandula officinalis* has not been studied on passive avoidance and spatial memory in rats with healthy memory.

Materials and Methods: In this study, 40 male NMRI rats weighing 200-250 g were used. Animals were divided into four groups (n=10 each). Control group (group 1) received normal saline, daily, for 9-11 continuous days; groups 2, 3 and 4 received *Lavandula officinalis* aerial part hydroalcoholic extract at doses of 100,200 and 400 mg/kg intraperitoneally (i.p), daily, for 9-11 continuous days 60 min before the behavioral testing. Passive avoidance and spatial memory was tested by shuttle box and Y maze, respectively.

Results: Chronic administration of the extract at a dose of 400 mg/kg significantly enhanced spatial memory in Y maze and also passive avoidance memory in shuttle box.

Conclusion: Repeated consumption of *Lavandula officinalis* (400 mg/kg) in rats with healthy memory may cause memory potentiation.

Keywords: *Lavandula officinalis* hydroalcoholic extract, Spatial memory, Passive avoidance memory, Healthy memory, Y maze