

ارزیابی یادگیری و حافظه موش صحرایی صرعی شده توسط تزریق داخل هیپوکمپی اسید کاینیک پس از دریافت بربرین

نویسندگان: جمشید نارنجکار^{۱*}، مهرداد روغنی^۲ و سعیده ساعدی^۳

۱. دانشیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲. استاد مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳. دانش آموخته پزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

E-mail: narenjkar@yahoo.com

* نویسنده مسئول: جمشید نارنجکار

چکیده

مقدمه و هدف: صرع، دومین بیماری شایع سیستم عصبی مرکزی است. آنجا که شیوع مشکلات حافظه در بیماران صرعی، زیاد است، هدف بررسی حاضر، ارزیابی اثر بربرین بر اختلال یادگیری و حافظه در موش‌های صحرایی صرعی شده بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۳۲ موش نر با وزن ۱۹۰ تا ۲۴۰ گرم استفاده شد که به چهار گروه «شم (Sham) یا کنترل با جراحی کاذب، شم دریافت‌کننده بربرین، صرعی و صرعی دریافت‌کننده بربرین» تقسیم شدند. بربرین به میزان ۲۵ میلی‌گرم برکیلوگرم به‌طور روزانه و به‌صورت داخل‌صفاقی و از یک هفته پیش از جراحی به حیوان‌ها تا ۱ ساعت پیش از جراحی تزریق شد. برای صرعی‌کردن حیوان‌ها از اسید کاینیک حل‌شده در نرمال سالین به میزان ۱ میکروگرم به‌ازای هر موش استفاده شد. موش‌ها در پایان هفته پنجم برای بررسی حافظه و یادگیری، تحت آزمون رفتار احتراز غیرفعال در دستگاه شاتل باکس و آزمون ماز لا قرار گرفتند.

نتایج: تأخیر اولیه در میان گروه‌ها، تفاوتی معنی‌دار نداشت. تأخیر در حین عبور در گروه صرعی شده در حدی معنی‌دار، از گروه شم، کمتر بود ($p < 0.05$) و در گروه صرعی تحت تیمار با بربرین، این مؤلفه (پارامتر) در حد معنی‌دار، بیشتر از گروه صرعی بود ($p < 0.05$). در زمینه رفتار تناوبی در گروه صرعی شده، کاهش معنی‌دار تناوب مشاهده شد ($p < 0.05$) و در گروه پیش‌تیمار با بربرین، این مؤلفه بهبود نیافت؛ به‌علاوه در گروه صرعی پیش‌تیمار با بربرین، کاهش شدت تشنج مشاهده شد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان دادند، تجویز بربرین در صرع لب‌گیجگاهی، سبب بهبود حافظه و یادگیری در آزمون رفتار اجتنابی غیرفعال می‌شود اما موجب بهبود حافظه فضایی نمی‌شود و همچنین، بربرین، اثر ضد تشنج هم دارد.

واژگان کلیدی: بربرین، حافظه، یادگیری، صرع.

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌ودوم-شماره ۱۱۵
اسفند ۱۳۹۳

دریافت: ۱۳۹۳/۰۹/۲۹
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۳/۱۱/۱۳
پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۲۰

مقدمه

اختلال‌های CNS، تنظیم و تعدیل نوروترانسمیترها و سیستم گیرنده‌های آنها توسط این الکلونید گزارش شده است. بربرین دارای خواص محافظت‌کننده عصبی (Neuroprotective) است و نقش آن در بیماری‌های نورودژنراتیو، مانند آلزایمر و سایر اختلال‌های عصبی، نظیر ایسکمی‌های مغزی و افسردگی، اسکیزوفرنی و اضطراب مورد توجه قرار گرفته است (۷-۵). هدف بررسی حاضر، ارزیابی اثر سودمند تجویز بربرین در مدل تجربی صرع القاشده توسط اسید کاینیک در موش صحرایی بر یادگیری و حافظه با استفاده از آزمون‌های شاتل باکس و ماز Y است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق از ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۹۰ تا ۲۴۰ گرم استفاده شد و حیوانات به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. تمام حیوانات در دمای ۲۱ تا ۲۳ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های سه تا چهارتایی در هر قفس قرارداد شدند و آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش به مدت شش هفته دسترسی داشتند؛ در ضمن، بررسی براساس پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های توصیه‌شده انیستیتو ملی بهداشت آمریکا برای نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی به‌انجام رسید. قابل‌اشاره است که نکات اخلاقی درخصوص کار با حیوانات آزمایشگاهی در تمام مدت انجام تحقیق رعایت شد. موش‌های صحرایی به چهار گروه «شم (Sham) یا کنترل با جراحی کاذب، شم دریافت‌کننده بربرین، صرعی و صرعی دریافت‌کننده بربرین تقسیم شدند.

روش صرعی کردن موش‌ها

برای صرعی کردن حیوانات از اسید کاینیک (سیگما، آمریکا) محلول در نرمال سالین به میزان ۱ میکروگرم به‌ازای هر موش، تزریق شده به داخل ناحیه CA3 هیپوکامپ سمت راست با مختصات قدامی خلفی: ۴/۳

صرع، نوعی بیماری است که با تشنج‌های مکرر در دوره‌ای زمانی، خود را نشان می‌دهد. تشنج به حمله‌ای ناگهانی در فعالیت الکتریکی مغز اطلاق می‌شود که می‌تواند باعث کاهش هشیاری، حرکات مکرر و انقباض‌های عضلانی و گاهی اختلال‌های حسی شود. از نظر طبی، صرع به انواعی بسیار تقسیم می‌شود که چند نوع مهم آن عبارت‌اند از: «صرع بزرگ، صرع کوچک و صرع لب‌گیجگاهی» که به صرع اخیر، تشنج حرکتی-روانی هم اطلاق می‌شود زیرا هم هشیاری و هم فعالیت‌های حرکتی را درگیر می‌کند؛ این نوع صرع به درمان‌های دارویی رایج، مقاوم‌تر است و به دلیل وجود کانون‌های تخلیه مکرر در ساختارهای مزایل تمپورال، شامل هیپوکامپ یا آمیگدال رخ می‌دهد و تشنج‌ها با ازدست‌رفتن هوشیاری، همراه بوده، اغلب، خود را با خیره‌شدن و حرکات دهانی گوارشی نشان می‌دهد (۱،۲). بروز مکرر حملات صرع، میزان یادگیری و حافظه را در بیماران مبتلا، به‌طور محسوس کاهش می‌دهد (۳). باوجود آنکه در چند سال اخیر، پیشرفت‌هایی درخصوص درمان‌های دارویی صرع و عوارض ناشی از آن به‌دست آمده، همچنان، برخی بیماران به داروهای رایج پاسخ‌ن داده‌اند و مصرف درازمدت آنها در جلوگیری از پیشرفت بیماری، چندان تأثیر نداشته است (۴)؛ از طرف دیگر، بربرین (Berbrine) یا BBR، نوعی الکلونید گیاهی است که به مقدار زیاد در گیاهانی نظیر زرشک یافت می‌شود و دارای خواص درمانی سودمند در اختلال‌های دستگاه عصبی مرکزی است؛ این الکلونید در هند، چین و کشورهای جنوب شرقی آسیا از سال‌ها پیش به‌عنوان داروی ضدباکتری، ضد درد، مسکن معده و ضدالتهاب مصرف می‌شده. گرچه گزارش‌هایی بسیار، درباره تحقیق فارماکولوژیکی روی این داروی گیاهی منتشر شده‌اند، گزارش‌هایی جدید مبنی بر مفید و مؤثر بودن آن در بیماری‌های نورودژنراتیو و نوروسایکاتریک سبب‌شده که توجه و نظر محققان مرتبط با اختلال‌های یادشده، به این دارو جلب شود. در

محفظه تاریک، از دستگاه استیمولاتور خاص (بهبودپرداز، تهران) استفاده شد؛ بدین منظور، تک‌تحریکی به شدت ۱ میلی‌آمپر و به مدت ۱ ثانیه اعمال شد. در این مطالعه، روش بررسی رفتار احترازی غیرفعال، پس از بررسی به شرح زیر بود:

سازش: در این مرحله، پیش از آغاز آزمایش، هر حیوان برای دو روز متوالی، دست‌کم به مدت ۵ دقیقه در داخل دستگاه قرار داده شد.

اکتساب: در این مرحله (روز سوم)، حیوان در محفظه روشن قرار داده می‌شد و به مدت ۵ دقیقه، این محفظه را تاریک نگه می‌داشتند؛ در این مدت، درب گیوتینی ارتباط‌دهنده محفظه روشن و تاریک به طور کامل، بسته بود؛ در انتهای دوره، لامپ محفظه، روشن و درب گیوتینی، باز می‌شد. به محض بازکردن درب، کورنومتر به کار انداخته می‌شد و مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان از محفظه روشن به محفظه تاریک برود، یادداشت می‌شد که این تأخیر اولیه زمانی، با عنوان تأخیر اولیه یا IL۱ نامیده شد (ملاک برای ورود حیوان به محفظه تاریک، عبور اندام‌های حرکتی پشتی حیوان از درب ارتباط‌دهنده دو محفظه بود)؛ سپس، درب، پایین آورده می‌شد و یک تک‌شوک به حیوان وارد می‌آمد؛ در پایان کار، پس از ۱ دقیقه، حیوان به قفس منتقل می‌شد؛ در خصوص این مرحله، موش‌های با تأخیر اولیه بیشتر از ۶۰ ثانیه از آزمایش‌ها حذف شدند.

نگهداری اطلاعات و به یاد آوردن: این مرحله ۲۴ ساعت پس از مرحله دوم در روز چهارم انجام پذیرفت و مشابه مرحله پیشین بود با این تفاوت که وقتی حیوان به محفظه تاریک وارد می‌شد، هیچ‌گونه شوکی را دریافت نمی‌کرد؛ در این مرحله، تأخیر در حین عبور یا STL اندازه‌گیری شد؛ منظور از تأخیر در حین عبور، مدت زمانی است که پیش از آنکه حیوان به محفظه تاریک وارد شود، در محفظه روشن، باقی می‌ماند؛ زمان قطع آزمایش (Cut off) نیز، ۴۲۰ ثانیه در نظر گرفته شد.

میلی‌متر، جانبی: ۴/۱ میلی‌متر، و وینترال: ۴/۴ میلی‌متر زیر سطح مجسمه با استفاده از سرنگ هامیلتون (حجم تزریقی برابر با ۵ میکرولیتر) و به روش استریوتاکسی و بیهوشی با مخلوط کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گزیلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) استفاده شد؛ گروه شم، فقط محلول سالین را با همان حجم دریافت کرد. بربرین به میزان ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور روزانه و به‌صورت داخل‌صفاتی (حل‌شده در کروموفور ۱۰ درصد) و از یک هفته پیش از جراحی تا ۱ ساعت پیش از جراحی، به حیوان‌ها تزریق شد؛ حجم تزریق نیز در خصوص هر حیوان، ۰/۲ میلی‌لیتر بود.

در ۲۴ ساعت اول پس از جراحی، موش‌ها از نظر رفتار تشنجی بر اساس تقسیم‌بندی Racine (رتبه‌بندی از ۰ تا ۵) در یک فاصله زمانی ۴ ساعته با استفاده از دوربین ثبت رفتار و انتقال داده‌ها به رایانه ارزیابی شدند؛ در این خصوص، نمره ۰ (صفر) برای عدم مشاهده پاسخ، نمره ۱ برای مانینگ، چشم‌زدن، یا کلونوس صورت در حد خفیف، نمره ۲ برای تکان دادن سر یا کلونوس‌های متعدد در ناحیه سر، نمره ۳ برای پرش‌های میوکلونیک در اندام‌های حرکتی جلو، نمره ۴ برای تشنج‌های کلونیک در اندام حرکتی جلویی و بلند شدن روی دو پا و نمره ۵ برای تشنج‌های کلونیک و سرتاسری در بدن و ازدست‌رفتن تعادل در نظر گرفته شدند؛ در پایان کار (هفته پنجم)، برای ارزیابی یادگیری و حافظه حیوان‌ها نیز از روش استاندارد رفتار اجتنابی غیرفعال و ماز Y به شرح زیر استفاده شد:

آزمون رفتار اجتنابی غیرفعال

برای بررسی رفتار احتراز غیرفعال، از دستگاهی به ابعاد ۲۰×۲۰×۸۰ سانتی‌متر (شاتل باکس)، دارای یک محفظه روشن و یک محفظه تاریک استفاده شد. میله‌های فلزی موجود در کف محفظه تاریک برای شوک دادن به پای حیوان به‌کار گرفته شدند. برای اعمال تحریک به

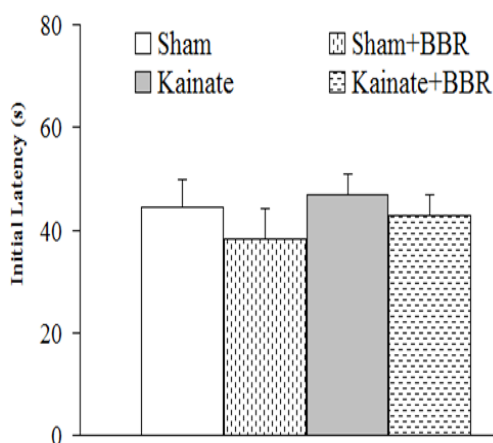
آزمون ماز Y

آزمون ماز Y در پایان کار، دو یا سه روز پیش از آزمون رفتار اجتنابی انجام پذیرفت؛ در این خصوص، میزان عملکرد حیوانها از نظر حافظه کاری از طریق مشاهده و اندازه گیری رفتار تناوب خود به خودی حیوان، در یک جلسه کاری بررسی شد؛ ماز مربوط به این آزمون از جنس پلکسی گلاس بود و هر بازو دارای ابعاد $15 \times 30 \times 40$ سانتی متر بود که بازوها از طریق یک محوطه مرکزی به هم متصل می شدند. برای انجام آزمون، هر موش صحرایی در قسمت انتهایی یک بازو قرار داده می شد و امکان دسترسی آزاد حیوان به تمام نواحی ماز در یک دوره زمانی ۸ دقیقه ای، فراهم می شد. تعداد دفعات ورود حیوان به داخل هر بازو با مشاهده کردن ثبت می شد. ورود حیوان به داخل یک بازو، زمانی بود که پاهای عقبی حیوان به طور کامل در داخل بازو قرار می گرفتند. رفتار تناوب به عنوان ورودهای موفق و پشت سرهم (سریال) به داخل تمام بازوها در مجموعه های سه تایی در نظر گرفته شد؛ بدین ترتیب، درصد تناوب، از نسبت تناوب مشاهده شده به حداکثر تناوب (۲ - تعداد کل بازوهای وارد شده) $\times 100$ محاسبه شد.

نتایج

تأخیر اولیه در آزمون رفتار اجتنابی غیرفعال

نمودار ۱، نتایج مربوط به اندازه گیری تأخیر اولیه در آزمون رفتار اجتنابی غیرفعال را در میان موش های گروه های مختلف نشان می دهد. تأخیر اولیه که خود نشان دهنده توانایی حیوان برای فراگیری رفتار مرتبط است، در گروه صرعی شده با اسید کاینیک و در گروه صرعی شده و تحت تیمار با بربرین در مقایسه با گروه کنترل با جراحی کاذب (شم)، تفاوت معنی دار نشان نداد.



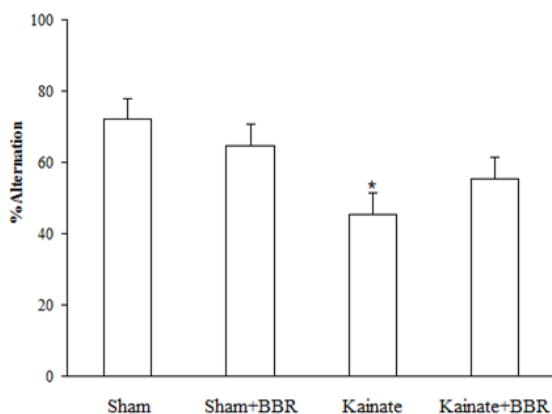
نمودار ۱. میزان تأخیر اولیه در آزمون اجتنابی غیرفعال در میان موش های صحرایی گروه های کنترل و صرعی تیمار شده با بربرین در مقدار ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم، چهار هفته پس از جراحی

تأخیر در حین عبور

نمودار ۲، نتایج مربوط به اندازه گیری تأخیر در حین عبور را در میان موش های گروه های مختلف نشان می دهد. تأخیر در حین عبور، شاخصی از توانایی حیوان برای تثبیت اطلاعات در انبارهای حافظه و به یاد آوردن آنهاست؛ این مؤلفه در گروه صرعی شده با اسید کاینیک به صورت معنی دار و بارز نسبت به گروه با جراحی کاذب، کم تر بود ($p < 0.05$)؛ به علاوه، این مؤلفه در گروه صرعی شده با اسید کاینیک و تحت پیش درمان با مقدار ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم بربرین نیز، کاهش معنی دار را در مقایسه با گروه شم نشان داد؛ هر چند میزان

تجزیه و تحلیل آماری

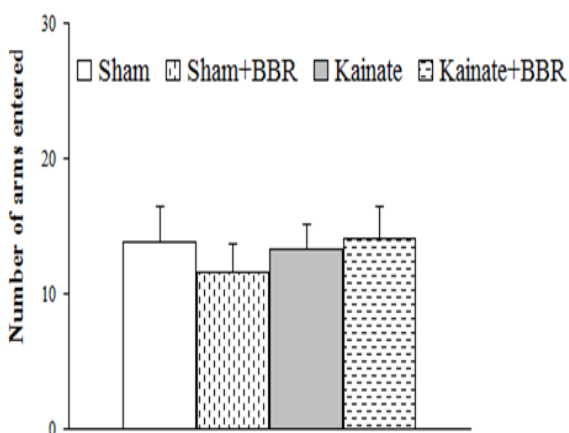
از نظر آماری، تمامی نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد (SEM) بیان شدند. پس از مشخص کردن توزیع داده ها، از آزمون غیر پارامتریک کروسکال والیس برای تجزیه و تحلیل داده های تست رفتاری استفاده شد؛ آزمون آنوای یک طرفه نیز برای آنالیز کمیت رفتار تشنجی به کار گرفته شد. در تمام بررسی ها $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار محسوب شد.



نمودار ۳. میزان درصد تناوب در آزمون ماز Y در میان موش‌های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با بربرین در مقدار ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم، چهار هفته پس از جراحی
* $P < 0.05$ (در مقایسه با گروه کنترل با جراحی کاذب)

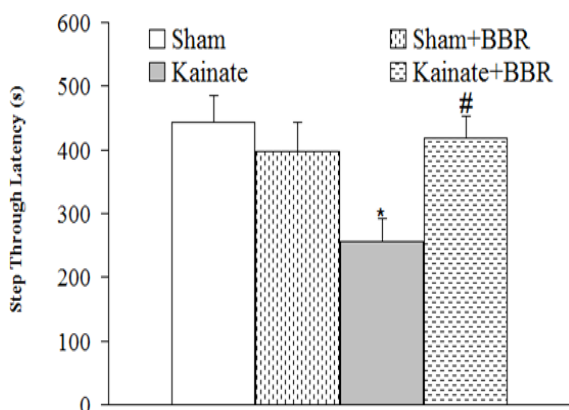
میزان تحرک حیوان در آزمون Y maze

نمودار ۴، نتایج مربوط به میزان تحرک حیوان را در آزمون «Y maze» در میان موش‌های گروه‌های مختلف نشان می‌دهد؛ برای این منظور، تعداد کل بازوهای وارد شده در هر جلسه به عنوان شاخصی از میزان تحرک حیوان لحاظ شدند؛ از این نظر در عمل، تفاوتی معنادار و در حد چشمگیر، میان گروه‌های مختلف مشاهده نشد که خود به خوبی، نشان‌دهنده آن است که اعمال انجام شده برای آنها به طور محسوسی بر رفتار حرکتی حیوان تأثیر نداشته‌اند.



نمودار ۴. میزان رفتار حرکتی حیوان به صورت تعداد کل بازوی وارد شده در آزمون ماز Y در موش‌های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با بربرین در مقدار ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم، چهار هفته پس از جراحی

کاهش آن در مقایسه با گروه صرعی شده، کم‌تر بود؛ در ضمن، تأخیر در حین عبور در گروه صرعی شده و تحت تیمار با بربرین در حد معنی‌دار، بیشتر از گروه صرعی بود ($p < 0.05$).



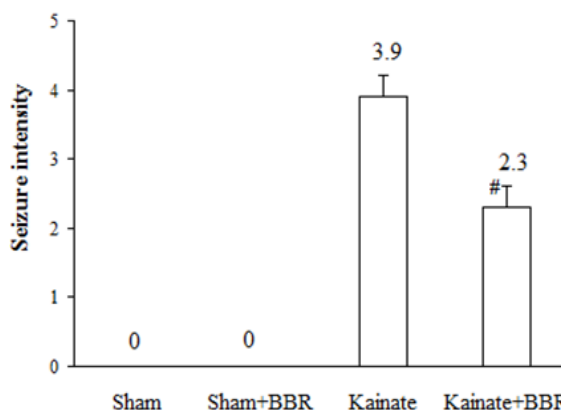
نمودار ۲. میزان تأخیر در حین عبور در آزمون اجتنابی غیرفعال در میان موش‌های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با بربرین در مقدار ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم، چهار هفته پس از جراحی
* $p < 0.05$ (در مقایسه با گروه کنترل با جراحی کاذب)،
$p < 0.05$ (در مقایسه با گروه صرعی)

آزمون Y maze

نمودار ۳، عملکرد موش‌های گروه‌های مختلف را در آزمون «Y maze» نشان می‌دهد؛ از این آزمون برای اندازه‌گیری حافظه فضایی از نوع بازشناختی استفاده می‌شود؛ در این خصوص، درصد تناوب در گروه صرعی شده با اسید کاینیک به طور معنی‌دار از گروه شم، کم‌تر بود ($P < 0.05$)؛ در گروه صرعی شده با اسید کاینیک و تحت پیش‌درمان با بربرین، این مؤلفه نسبت به گروه صرعی به طور غیرمعنی‌دار، بیشتر بود.

کمیت تشنج

نمودار ۵، نیز نتایج مربوط به کمیت رفتار تشنجی حیوان را براساس تقسیم‌بندی راسین (رتبه‌بندی از ۰ تا ۵) در هفته چهارم در میان گروه‌های مختلف نشان می‌دهد؛ در این خصوص در گروه‌های کنترل با جراحی کاذب و شم پیش تیمار شده با بربرین، هیچ‌گونه رفتار تشنجی در حیوان‌ها مشاهده نشد. در گروه صرعی شده با اسید کاینیک، نوعی رفتار تشنجی بارز با میانگین نمره ۳/۹ مشاهده شد و پیش‌درمان با بربرین، کاهش معنی‌دار رفتار تشنجی حیوان‌ها را در پی داشت ($p < 0/05$).



نمودار ۵. شدت رفتار تشنجی براساس تقسیم‌بندی راسین در موش‌های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با بربرین در مقدار ۲۵ میلی‌گرم برکیلوگرم، چهار هفته پس از جراحی # $p < 0/05$ (در مقایسه با گروه صرعی)

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان‌دادند، در گروه صرعی شده تحت تیمار با بربرین، شدت تشنج کاهش یافت؛ هم‌راستا با این نتیجه، مطالعه بهوتادا و همکاران (۲۰۱۰) نشان می‌دهد (۸)، بربرین با مقدار ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم داخل‌صفاقی، باعث کاهش تشنج‌های کلونیک ناشی از اسید کاینیک می‌شود؛ البته همین مطالعه اعلام می‌کند که بربرین، سبب کاهش تشنج‌های ناشی از MES و پنتیلین

تترازول می‌شود؛ همچنین، این مقدار از بربرین، عدم تعادل در آزمون روتاتود را در پی ندارد. به نظر می‌رسد، بربرین با اثرگذاری روی نورو ترانس‌میت‌های از مله سروتونین، نیتریک اکسید و ان متیل دی آسپاراتات از حمله تشنجی جلوگیری می‌کند (۹).

همان‌طور که اشاره شد، تأخیر اولیه، در گروه صرعی شده با اسید کاینیک و در گروه صرعی شده و تحت تیمار با بربرین در مقایسه با گروه کنترل با جراحی کاذب (شم)، تفاوتی معنی‌دار نشان‌داد؛ هم‌راستا با این نتیجه، مطالعه کلایان و همکاران، قابل‌اشاره است که در این مطالعه نیز، گروه تحت تیمار با بربرین، نسبت به گروه‌های دیگر در تأخیر اولیه تفاوتی نداشتند؛ همچنین تأخیر در حین عبور در گروه صرعی شده و تحت تیمار با بربرین، در حد معنی‌دار، بیشتر از گروه صرعی بود (۱۰). در مطالعه‌ای که در گذشته، هونگ و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام دادند، ثابت شده که بربرین، سبب کاهش MMP-9 می‌شود؛ همچنین، مهار فعالیت ژلاتیناز را در پی دارد؛ در نتیجه از آسیب نورون‌ها در هیپوکمپ جلوگیری می‌کند (۱۱)؛ در راستای این موضوع، مطالعه‌ای که کیم و همکاران در سال ۲۰۱۴ در خصوص اختلال حرکتی و حافظه ناشی از پارکینسون انجام داده‌اند، نشان داده که مصرف بربرین به مدت پنج هفته روزانه با جلوگیری از آپوپتوز نورون‌های دوپامینرژیک هیپوکمپ، سبب بهبود حافظه کوتاه‌مدت و اختلال‌های حرکتی می‌شود (۱۲)؛ البته در این مطالعه، مقدار مؤثر را ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم بیان کرده ولی در مطالعه حاضر با مقدار ۲۵ میلی‌گرم برکیلوگرم، نتیجه حاصل شد؛ همچنین، دورایراجان و همکاران (۲۰۱۲) ثابت کرده‌اند، بربرین در موش‌هایی که آلزایمری شده‌اند، سبب افزایش حافظه بلندمدت می‌شود (۱۳)؛ البته در این تحقیق به مدت شش ماه از بربرین با مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم به‌سورت خوراکی استفاده شد.

مختلف مشاهده نشد که خود به خوبی نشان دهنده آن است که اعمال انجام شده درخصوص آنها به طور محسوسی بر رفتار حرکتی حیوان تأثیر نداشته اند.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان دادند، تجویز بربرین در صرع لب گیجگاهی، سبب بهبود حافظه و یادگیری در آزمون رفتار اجتنابی غیرفعال می شود اما موجب بهبود حافظه فضایی نمی شود و همچنین، بربرین دارای اثر ضد تشنج نیز هست.

سپاس و قدردانی

پژوهش حاضر، حاصل پایان نامه دانشجویی خانم سعیده ساعدی، مصوب معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد در سال ۱۳۹۱ بوده، با حمایت مالی این دانشگاه انجام شده است که ایشان، بدین وسیله مراتب سپاس خود را اعلام می کنند.

منابع

1. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Epilepsy. *Progress in Neurobiology* 2004; 73:1-60.
2. Aylward RL. Epilepsy: a review of reports, guidelines, recommendations and models for the provision of care for patients with epilepsy. *Clinical Medicine* 2008; 8: 433-8.
3. Nassiri-Asl M, Mortazavi SR, Samiee-Rad F, Zangivand AA, Safdari F, Saroukhani S, et al. The effects of rutin on the development of pentylentetrazole kindling and memory retrieval in rats. *Epilepsy Behavior* 2010; 18:50-3.
4. Giblin KA, Blumenfeld H. Is epilepsy a preventable disorder? New evidence from animal models. *Neuroscientist* 2010; 16: 253-75.
5. Cui HS, Matsumoto K, Murakami Y, Hori H, Zhao Q, Obi R. Berberine exerts neuroprotective actions against in vitro ischemia-induced neuronal cell damage in organotypic hippocampal slice cultures: involvement of B-cell lymphoma 2 phosphorylation suppression. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2009; 32(1): 79-85.
6. Zhou X Q, X N Zeng. Neuroprotective effects of berberine on stroke models in vitro and in vivo. *Neuroscience Letters* 2008; 447(1): 31-6.
7. Ji HF, Shen L. Berberine: a potential multipotent natural product to combat Alzheimer's disease. *Molecules* 2011; 16(8):6732-40.

مطالعه حاضر نشان می دهد که صرع، سبب کاهش درصد تناوب حافظه فضایی از نوع بازشناختی می شود؛ ولی بربرین به طور معنی دار نتوانست باعث افزایش حافظه فضایی شود؛ مطالعه کلالیان و همکاران (۲۰۱۳) در مغایرت با نتیجه این مطالعه است چراکه در آن مطالعه، درصد تناوب در آزمون ماز Y، در موش های دیابتی به طور معنی داری از گروه شاهد کمتر بود و در گروه دیابتی تحت درمان با بربرین ۱۰۰ میلی گرم برکیلوگرم، نسبت به گروه دیابتی، به طور معنی داری افزایش یافت که به نظر می رسد علت تفاوت موجود، این نکته است که کلالیان و همکاران از مقدار بیشتر دارو و به مدت هفت هفته به شکل خوراکی استفاده کرده اند (۱۰)؛ همچنین، مطالعه بهوتادا و همکاران در سال ۲۰۱۱، مؤید همین مطلب است که تزریق داخل صفاقی ۱۰۰ میلی گرم برکیلوگرم بربرین، سبب کاهش استرس اکسیداتیو و مهار فعالیت استیل کولین استراز می شود و در نتیجه، از اختلال حافظه موش های دیابتی شده جلوگیری می کند (۱۴). در زمینه میزان تحرک حیوان در عمل، تفاوتی معنادار و چشمگیر میان گروه های

8. Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, Dixit P, Umathe S, Mundhada D. Anticonvulsant activity of berberine, an isoquinoline alkaloid in mice. *Epilepsy Behavior* 2010; 18 (3):207-10.
9. Zhan PY, Peng CX, Zhang LH. Berberine rescues D-galactose-induced synaptic/memory impairment by regulating the levels of Arc. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 2014; 117:47-51.
10. Kalalian-Moghaddam H, Baluchnejadmojarad T, Roghani M, Goshadrou F, Ronaghi A. Hippocampal synaptic plasticity restoration and anti-apoptotic effect underlie berberine improvement of learning and memory in streptozotocin-diabetic rats. *European Journal of Pharmacology* 2013; 698(1-3): 259-66.
11. Hong JS, Chu YK, Lee H, Ahn BH, Park JH, Kim MJ, et al. Effects of berberine on hippocampal neuronal damage and matrix metalloproteinase-9 activity following transient global cerebral ischemia. *Journal of Neuroscience Research* 2012; 90 (2): 489-97.
12. Kim M, Cho KH, Shin MS, Lee JM, Cho HS, Kim CJ, et al. Berberine prevents nigrostriatal dopaminergic neuronal loss and suppresses hippocampal apoptosis in mice with Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Medicine* 2014; 33(4):870-8.

13. Durairajan SS, Liu LF, Lu JH, Chen LL, Yuan Q, Chung SK, et al. Berberine ameliorates β -amyloid pathology, gliosis, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease transgenic mouse model. *Neurobiology of Aging* 2012; 33(12): 2903-19.
14. Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, Tawari S, Patil S, Dixit P, et al. Protection of cholinergic and antioxidant system contributes to the effect of berberine ameliorating memory dysfunction in rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Behavioral Brain Research* 2011; 220 (1): 30-41.

Daneshvar
Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
22nd Year, No.115
February- March,
2015*

Received: 20/12/2014

Last revised: 02/02/2015

Accepted: 09/02/2015

Assessment of learning and memory in intrahippocampal kainate epileptic rats following berberine administration

Jamshid Narenjkarm¹, Mehrdad Roghani^{2*}, Saeede Saedi³

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

* E-mail: mehjour@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Epilepsy is the second most common disease of the central nervous system. Since memory disturbance is rather common in epileptic patients, the goal of this study was to assess the effect of berberine on memory deficit in epileptic rats.

Materials and Methods: In this study, 32 male rats weighing 190-240 g were divided into 4 groups: sham, sham receiving berberine, epileptic, and epileptic receiving berberine. Berberine was daily administered at a dose of 25 mg/kg IP, started one week prior to surgery up to one hour before surgery. For induction of epilepsy, 1 µg of kainate/rat dissolved in normal saline was injected. At the end of fifth week, learning and memory in passive avoidance (shuttle box) and Y-maze tests was assessed.

Results: There were no significant differences between the groups regarding initial latency. However, step through latency in epileptic group was significantly lower than the sham group ($p < 0.05$). In epileptic group treated with berberine this parameter was significantly more than the epileptic group ($p < 0.05$). In addition, alternation behavior in the epileptic group decreased ($p < 0.05$) and this was not improved following berberine pretreatment. In addition, seizure intensity in the epileptic group pretreated with berberine reduced versus epileptic rats ($p < 0.05$).

Conclusion: The results of this study showed that administration of berberine in temporal lobe epilepsy improves memory and learning in passive avoidance test, but does not improve spatial memory in Y maze task and it has also anticonvulsant effect.

Key words: Berberine, Memory, Learning, Epilepsy.