Original Article

The Effect of Hydroalcoholic Extract of Salvia leriifolia Root and Fluvoxamine on the Spatial Memory in Male Rats under Immobilization Stress

Soudeh Erish[1], Mehdi Mohammadzadeh[1], Minoo Ilkhanipour[1], Farrin Babaei[1]*

[1]*Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.*

[*]***Corresponding Author:*** **Soudeh Erish**, Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

Email: soarish1366@gmail.com

Received: 6 Oct, 2016

Accepted: 26 Jul, 2016

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 1:38 IRST on Sunday February 25th 2018

Abstract

***Background and Objectives*:** Oxidative stress causes damage in processes, such as learning and memory through affecting the nervous system. Also, using chemical drugs for treatment of stress-induced depression is often associated with attenuation of memory. In the present study, the effect of hydroalcoholic extract of Noroozak (*Salvia leriifolia*) *root* as an antioxidant along with antidepressant drug, fluvoxamine, were investigated on the spatial memory of male rats under immobilization stress.

***Methods*:** In this experimental study, 25 adult male rats (mean weight, 170g), were randomly divided into five groups of 5 each. The animals were orally treated with different doses of drug and extract for 21 days. At the end of the treatment period, a radial 8-arm maze was used to investigate the behavioral indices. Also, malondialdehyde and catalase levels in the brain tissue homogenate and glucose and cortisol levels in blood, were measured. Data analysis was carried out using one-way analysis of variance and post-hoc Tukey's test.

***Results*:** Spatial memory in the rats under immobilization stress (sham group) showed a significant decrease as compared to the control group. Administration of extract of Noroozak root improved the spatial memory in the groups receiving extract and extract-drug compared to sham and fluvoxamine groups. Also, the extract of Noroozak root improved the flovoxamine-induced attenuation of memory, increased catalase, and decreased malondialdehyde, glucose, and cortisol in the groups under treatment with extract and extract-drug compared to sham group.

***Conclusion*:** The findings showed that immobilization stress and fluvoxamine administration for the treatment of stress-induced depression resulted in attenuation of spatial memory; while, the extract of Noroozak root improved memory in all groups due to powerful antioxidant property.

***Keywords*:** Restraint, Physical; Spatial memory; *Salvia leriifolia*; Fluvoxamine; Radial maze.

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره یازدهم، شماره یازدهم، بهمن ۹۶
صفحه ۲۲ الی ۳۲

مقاله پژوهشی
(Original Article)

تأثیر عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه نوروزک و فلوکسامین بر حافظه فضایی موش‌های صحرایی نر تحت استرس بی‌حرکتی

سوده اریش[1*]،مهدی محمدزاده[1]، مینو ایلخانی‌پور[1]، فرین بابائی[1]

[1]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 1:38 IRST on Sunday February 25th 2018

چکیده

زمینه و هدف: استرس اکسیداتیو با تأثیر بر سیستم عصبی، موجب اختلال در فرآیندهایی ازجمله یادگیری و حافظه می‌شود. همچنین استفاده از داروهای شیمیایی برای درمان افسردگی ناشی از استرس اغلب با تضعیف حافظه همراه است. در مطالعه حاضر، اثرات عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه نوروزک (***Salvia leriifolia***) به‌عنوان آنتی‌اکسیدان، به همراه داروی ضدافسردگی فلوکسامین بر حافظه فضایی موش‌های صحرایی نر تحت استرس بی‌حرکتی بررسی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۲۵ سر موش صحرایی نر بالغ (با میانگین وزنی ۱۷۰ گرم) به‌طور تصادفی به ۵ گروه پنج‌تایی تقسیم شدند. حیوانات با غلظت‌های مختلف دارو و عصاره به‌روش خوراکی به مدت ۲۱ روز تیمار شدند. در پایان دوره تیمار، جهت بررسی شاخص‌های رفتاری، از ماز شعاعی ۸ بازویی استفاده گردید. همچنین میزان مالون‌دی‌آلدئید و کاتالاز در هموژنای بافت مغز و مقادیر گلوکز و کورتیزول در خون اندازه‌گیری شد. تحلیل داده‌ها به کمک آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و پس‌آزمون توکی صورت گرفت.

یافته‌ها: حافظه فضایی در موش‌های تحت استرس بی‌حرکتی (گروه شاهد)، کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. تجویز عصاره ریشه نوروزک سبب بهبود حافظه فضایی در گروه دریافت‌کننده عصاره و گروه عصاره - دارو نسبت به گروه شاهد و فلوکسامین شد. همچنین عصاره ریشه نوروزک باعث بهبود حافظه کاهش‌یافته ناشی از فلوکسامین، افزایش کاتالاز، کاهش مالون‌دی‌آلدئید، گلوکز و کورتیزول در گروه‌های تحت‌تیمار عصاره و گروه عصاره - دارو نسبت به گروه شاهد گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد استرس بی‌حرکتی و تجویز فلوکسامین جهت درمان افسردگی ناشی از استرس، منجر به تضعیف حافظه فضایی شده است؛ درحالی که عصاره ریشه نوروزک به‌علت خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی باعث بهبود حافظه در تمام گروه‌ها شد.

کلید واژه‌ها: محدودیت حرکتی؛ حافظه فضایی؛ نوروزک؛ فلوکسامین؛ ماز شعاعی.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
سوده اریش، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
soarish1366@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۵/۴

تاریخ پذیرش: ۹۵/۷/۱۴

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Erish S, Mohammadzadeh M, Ilkhanipour M, Babaei F. The effect of hydroalcoholic extract of salvia leriifolia root and fluvoxamine on the spatial memory in male rats under immobilization stress. Qom Univ Med Sci J 2018;11(11):22-32. [Full Text in Persian]

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 1:38 IRST on Sunday February 25th 2018

مقدمه

حافظه، توانایی به یاد آوردن وقایع گذشته به‌صورت خودآگاه یا ناخودآگاه (۱) و مکانیسمی برای کدبندی، ذخیره‌سازی و فراخوانی اطلاعات ذخیره‌شده است (۲). حافظه نقش اساسی در عملکرد آدمی دارد و بدون آن، انجام ساده‌ترین کارها غیرممکن است. عوامل متعددی ازجمله استرس به‌واسطه تغییر واکنش‌های شیمیایی مغز می‌تواند روی یادگیری و حافظه اثرات منفی بگذارد و به‌طور همزمان منجر به بروز اختلالات نورولوژیکی مانند افسردگی شود (۴،۳). اغلب داروهای ضدافسردگی با افزایش سطح نوروترانسمیترهای مغزی، ضمن درمان افسردگی می‌توانند باعث تضعیف حافظه شوند (۵). فلوکسامین به‌عنوان داروی مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRIs)، باعث افزایش سروتونین در شکاف سیناپسی می‌شود، همچنین افزایش سروتونین موجب اختلال در سیستم کولینرژیک می‌گردد (۶). سیستم سروتوژنیک نقش مهمی را در یادگیری و حافظه ایفا می‌کند. اطلاعاتی که درباره اثرات سروتونین بر حافظه و یادگیری وجود دارد، متناقض است. گزارش شده پارا کلرو فنیل‌آلانین که متوقف‌کننده سروتونین است، عملکرد تثبیت یا به‌خاطرآوری را تسهیل کرده و برای یادگیری احترازی فعال و غیرفعال، اثر تسهیلی، ممانعت‌کنندگی و یا بی‌اثر دارد (۷). از طرفی، بعضی آزمایش‌ها نشان می‌دهد الاپروکلات (یک متوقف‌کننده برداشت مجدد سروتونین)؛ به‌صورت وابسته به دوز، عملکرد یادگیری فضایی را تضعیف می‌کند (۸) به این ترتیب، بررسی بیشتر نقش SSRIs ازجمله فلوکسامین بر روند تغییرات حافظه ضروری است.

از دیرباز نقش گیاهان دارویی در کنترل بیماری‌ها بسیار موردتوجه قرار گرفته است. تأکید محققان علم داروشناسی و داروسازی بیشتر به استفاده از داروهای گیاهی و یافتن ترکیبات مؤثرتر جهت درمان بیماری‌ها می‌باشد (۹). ازجمله گیاهانی که در این خصوص حایز اهمیت است، نوروزک (*Salvia leriifolia*) می‌باشد. نوروزک گیاهی از تیره نعناع بومی استان خراسان و سمنان بوده که خواص دارویی متعددی دارد. گزارش‌های مختلفی در ارتباط با خواص درمانی گیاه نوروزک وجود دارد.

عصاره‌های آبی و الکلی ریشه گیاه دارای خاصیت محافظت‌کنندگی عصبی در برابر کم‌خونی‌های موضعی (Cerebral ischemia) در مغز موش است، همچنین عصاره ریشه و برگ نوروزک دارای خواص ضددردی، آرام‌بخشی، ضدالتهاب و ضدمیکروبی می‌باشد (۱۳-۱۰). سیستم کولینرژیک نیز نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد (۱۴)، عصاره چهارگونه مختلف از *Salvia* ازجمله نوروزک به‌واسطه تأثیر بازدارنده بر آنزیم بوتیریل کولین استراز می‌تواند در معالجه بیماری آلزایمر مفید باشد (۱۵). آلزایمر، به‌عنوان شایع‌ترین علت فراموشی، نوعی بیماری نورودژنراتیو پیشرونده محسوب می‌شود که با از دست‌رفتن نورون‌ها در فضاهای مختلف مغزی و نقصان حافظه همراه است. شواهد متعددی دال بر وجود خاصیت آنتی‌اکسیدانی در برگ و ریشه نوروزک موجود است (۱۶). همچنین در بررسی عصاره ریشه و برگ با استفاده از روش HPLC، مشخص شده است فعالیت آنتی‌اکسیدانی در این عصاره مربوط به ترکیبات شالکونی (Chalcones) می‌باشد. شالکون‌ها، (پیش‌ساز طبیعی فلاون‌ها و دی‌هیدروفلاون‌ها) از توان آنتی‌اکسیدانی بالایی برخوردارند. تحقیقات به آثار دارویی انواع شالکون‌ها ازجمله خواص ضدالتهابی، ضدباکتریایی، ضدقارچی و ضدسرطانی اشاره دارند (۱۸،۱۷). از ترکیبات متابولیتی ثانویه در این گیاه می‌توان به ترپنوئیدها، ساپونین‌ها، فلاونوئیدها، تانن‌ها و آلکالوئیدها اشاره کرد (۱۹).

از متابولیت‌های ثانویه گیاهان، ترکیب‌های فنلی به‌خصوص پلی‌فنل‌ها به لحاظ اعمال فیزیولوژیکی و آثار بهداشتی - درمانی اهمیت ویژه‌ای دارند. مهم‌ترین پلی‌فنل‌ها به گروه فلاونوئیدها تعلق دارند که به لحاظ ساختار فنلی دارای توانایی آنتی‌اکسیدانی هستند (۲۰).

با توجه به اهمیت درمان اختلالات حافظه‌ای ناشی از مصرف دارو ازجمله داروهای ضدافسردگی و با توجه به خواص درمانی نوروزک، در مطالعه حاضر برای اولین‌بار به بررسی اثرات عصاره ریشه نوروزک به همراه داروی فلوکسامین بر حافظه فضایی موش‌های صحرایی نر پرداخته شد. امید است نتایج این مطالعه بتواند زمینه‌ساز تحقیقات بیشتر برای به‌کارگیری عصاره این گیاه دارویی در تقویت و بهبود حافظه باشد.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 1:38 IRST on Sunday February 25th 2018

روش بررسی

این مطالعه تجربی در خانه حیوانات گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه بر روی موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار انجام شد. در این بررسی آزمایشگاهی، از ۲۵ سر موش نر (با محدوده وزنی ۳۰±۱۷۰ گرم) استفاده شد. این مطالعه در شرایط رژیم استاندارد آزمایشگاهی (غذای پلت استاندارد و آب بدون محدودیت) و در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی، دمای ۲±۲۲ درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی ۳۰-۲۵٪) صورت گرفت. حیوانات بعد از گروه‌بندی به مدت یک‌هفته در شرایط یکسان نگهداری شدند. به‌منظور حصول سازش با محیط، تمامی آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل ۲ هفته و استقرار حیوانات در قفس انجام گرفت.

گیاه کامل نوروزک بعد از تهیه از دانشگاه فردوسی مشهد، توسط کارشناس هرباریم گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم شناسایی و تأیید شد. ریشه‌های گیاه نوروزک بعد از تهیه و تمیز کردن، در دمای اتاق و دور از نور خورشید، خشک، سپس به کمک آسیاب برقی به شکل پودر درآمد. جهت تهیه عصاره هیدروالکلی (۳۰٪ آب و ۷۰٪ اتانول ۹۶ درجه)، بعد از محاسبه وزن برای تهیه غلظت مورد نیاز، پودر ریشه را در ظرف مناسبی ریخته و به‌ازای هر گرم پودر، ۵ میلی‌لیتر حلال هیدروالکلی به آن افزوده شد و ظرف روی شیکر بدون حرارت به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفت. بعد از ۲۴ ساعت، محتویات ظرف با پارچه تمیز و قیف بوخنر صاف گردید و حلال آن در دستگاه روتاری، در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد، تحت خلاء جدا شد. در ادامه، محلول صاف‌شده را در چند پلیت ریخته و در آون ۵۰ درجه سانتیگراد خشک گردید. در این مطالعه از داروی فلوکسامین ۱۰۰ میلی‌گرم (ضدافسردگی، ضداضطراب و مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین) خریداری‌شده از شرکت داروسازی سبحان استفاده شد.

برای ایجاد استرس از نوع محدودیت حرکتی، حیوانات در محدودکننده‌های پلاستیکی قرار گرفتند. این وضعیت به‌صورت روزی ۲ ساعت در زمان‌های تعیین‌شده به مدت ۲۱ روز انجام گرفت. این استرس موجب فعال شدن محور HPA می‌شود (۲۱).

حیوانات در این آزمایش، جهت بررسی اثرات عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه نوروزک و فلوکسامین بر حافظه فضایی، به‌طور تصادفی به پنج گروه پنج‌تایی به‌طور تصادفی به شرح زیر تقسیم شدند:

۱. گروه کنترل سالم (دریافت‌کننده فقط آب مقطر)؛

۲. گروه شاهد (دریافت‌کننده استرس بی‌حرکتی و آب مقطر)؛

۳. گروه دریافت‌کننده فلوکسامین (دوز ۱۲۰میلی‌گرم برکیلوگرم به‌طور روزانه) + استرس بی‌حرکتی؛

۴. گروه دریافت‌کننده عصاره ریشه نوروزک (میزان ۲۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم به‌طور روزانه) + استرس بی‌حرکتی؛

۵. گروه دریافت‌کننده عصاره (میزان ۲۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم به‌طور روزانه) و دارو (دوز ۱۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم به‌طور روزانه) + استرس بی‌حرکتی.

عصاره ریشه و دارو پس از حل شدن در آب مقطر (با حجم ۰/۵ سی‌سی با روش گاواژ)، ۳۰ دقیقه بعد از القای استرس (به‌مدت ۲۱ روز) به موش‌های تحت تیمار داده شد. در گروه دریافت‌کننده دارو و عصاره، گاواژ فلوکسامین، ۲۰ دقیقه بعد از گاواژ عصاره ریشه گیاه انجام گرفت.

در ابتدا و پس از اتمام دوره تیمار، وزن موش‌ها به‌دقت و با استفاده از ترازوی دیجیتالی (با دقت ۰/۰۰۱) توزین شد. به‌منظور سنجش یادگیری، از دستگاه رفتاری ماز شعاعی ۸ بازویی چوبی استفاده شد. این سیستم شامل ۸ بازوی یکسان شعاعی است که از یک صفحه مرکزی کوچک دایره‌ای شکل منشعب می‌شود. حیوانات ۲۱ روز تحت تیمار عصاره و دارو بودند و در روز نوزدهم، به‌منظور یادگیری و آشنایی با محیط ماز، هریک از حیوانات به تنهایی به مدت ۵ دقیقه در داخل بازوها رها شدند. در روز بیستم، غذا به‌عنوان پاداش در داخل یکی از بازوهای ماز گذاشته شد و وقتی حیوان غذا را پیدا می‌کرد اجازه داشت تا مقداری از غذا را خورده، سپس به قفس برگردد. بدین طریق حیوانات می‌فهمیدند که باید در ماز به دنبال غذا بگردند. همچنین روی دیوارهای آزمایشگاه، علائمی همچون پوستر، ساعت و عروسک قرار داده شد که این علائم، حیوان را برای یافتن غذا کمک می‌کرد. تمامی رفتار موش‌ها در داخل بازوهای ماز شعاعی، با دوربین مستقر در بالای ماز ضبط گردید.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 1:38 IRST on Sunday February 25th 2018

۲۴ ساعت بعد از آموزش، آزمون سنجش حافظه فضایی انجام شد و زمان یافتن غذا در مدت زمان ۵ دقیقه با کرنومتر اندازه‌گیری شد (۲۲). حیوانات یک‌روز پس از پایان آزمایش‌های رفتاری، کشته شدند و برای ارزیابی‌های بیوشیمیایی، نمونه‌های بافتی موردنیاز در ظروف برچسب‌دار جمع‌آوری شد.

موش‌های تحت تیمار به‌وسیله استنشاق دی اتیل اتر در دسیکاتور بیهوش شدند. سپس هر حیوان بر روی تشتک تشریح فیکس شد. با انجام کالبدشکافی و نمایان شدن قلب حیوان با استفاده از سرنگ‌های ۵ میلی‌لیتری آغشته به ماده ضدانعقاد هپارین، عمل خونگیری از موش صورت گرفت. نمونه‌های خونی جهت اندازه‌گیری میزان گلوکز و کورتیزول پلاسما را در لوله‌های مخصوص آزمایشگاه ریخته و تا زمان انجام آزمایش در فریزر ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند، سپس بافت مورد نظر (بافت مغزی) جدا گردید و تا زمان انجام آنالیزهای بیوشیمیایی در یخچال فریزر ۸۰- درجه سانتیگراد قرار گرفت؛ برای این منظور، بافت‌ها در بافر فسفات ۰/۰۵ مولار در دمای صفر درجه سانتیگراد با pH=۷/۴ و با غلظت ۱۰٪ (وزنی/حجمی) هموژنیزه شدند و در ادامه، محلول‌های حاصل را به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۶۰۰۰g سانتریفوژ کرده و از مایع رویی جهت سنجش میزان تولید محصولات پراکسیداسیون لیپیدی استفاده گردید. سطوح پراکسیداسیون لیپید با استفاده از روش Cheesman و Esterbauer اندازه‌گیری شد. درجه پراکسیداسیون لیپیدها برمبنای میزان تشکیل مالون‌دی‌آلدئید (MDA) مشخص می‌شود. مالون‌دی‌آلدئید (محصول نهایی پراکسیداسیون اسیدهای چرب) با تیوباربیوتیک اسید (TBA) وارد واکنش شده و کمپلکس رنگی تولید می‌کند. در روش اسپکتروفتومتری، معیار اندازه‌گیری براساس رنگ ایجادشده بر اثر واکنش TBA با MDA می‌باشد؛ بدین منظور ۳۰۰ میکرولیتر تری کلرو استیک اسید ۱۰٪ به ۱۵۰ میکرولیتر از نمونه اضافه و به‌مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰g سانتریفوژ شد، سپس ۳۰۰ میکرولیتر از محلول رویی به لوله آزمایش منتقل و با ۳۰۰ میکرولیتر از تیوباربیوتیک اسید ۶۷٪ در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد برای ۲۵ دقیقه انکوبه گردید، سپس بعد از خنک شدن محلول در مدت زمان ۵ دقیقه، رنگ صورتی ناشی از واکنش TBA-MDA ظاهر و به کمک دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۳۵ نانومتر، درجه پراکسیداسیون لیپیدها ارزیابی شد. غلظت MDA به کمک ضریب جذبی کمپلکس TBA-MDA ($€= ۱/۵۶\times۱۰^{۵}$) محاسبه و به‌صورت نانومول برگرم، وزن مرطوب بافت بیان گردید (۲۳).

برای سنجش کاتالاز، بافت‌ها در بافر فسفات با pH=۶/۸ و با غلظت ۱۰٪ (وزنی/حجمی) هموژنیزه شدند، سپس بافت هموژنه به مدت ۵ دقیقه در سانتریفوژ با دور ۵۰۰۰g سانتریفوژ شد. در ادامه، با برداشتن ۱۰۰ میکرولیتر از محلول رویی و افزودن ۲/۸ میلی‌لیتر بافر فسفات به آن، همچنین افزودن ۱۰۰ میکرولیتر از محلول آب اکسیژنه، مقادیر جذب در طول موج ۲۴۰ نانومتر در زمان‌های صفر و ۳۰ ثانیه اندازه‌گیری شد (۲۴).

نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ و روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تعقیبی توکی تحلیل شدند. اختلاف کمتر از ۰/۰۵، معنی‌دار در نظر گرفته شد. داده‌ها برحسب میانگین ± انحراف معیار بیان شدند.

یافته‌ها

جدول شماره ۱: مدت زمان رسیدن به غذا در ماز شعاعی، کورتیزول، گلوکز، مالون‌دی‌الدئید، کاتالاز در گروه‌های تحت بررسی

گروه‌ها	زمان رسیدن به غذا (ثانیه)	کورتیزول میکروگرم بردسی‌لیتر	گلوکز نانوگرم بردسی‌لیتر	مالون‌دی‌آلدئید نانومول برگرم وزن مرطوب بافت	کاتالاز میکرومول برگرم وزن مرطوب بافت
کنترل	۵۱/۸±۹/۱۵	۲/۳۳۶±۰/۵۰۰۴	۲۵۲±۱۵/۱	۹/۹۸±۱/۹۷	۲/۲۰±۰/۱۵
شاهد	۱۱۲/۶±۵۶/۴[d]	۳/۸۶±۰/۴۹۵[e]	۳۲۹/۸±۴۰/۳۱ [d]	۱۵/۸±۱/۴۲ [d]	۱±۰/۲[d]
دارو	۲۴۹/۴±۶۹/۶[a d]	۲/۵۶±۰/۴۸۵[b]	۳۰۸±۱۸/۹۷[e]	۱۰/۴۶±۱/۸۱[a]	۲/۲±۰/۵۲[c]
عصاره	۴۱/۲±۳۴/۴[a]	۱/۱۲۲±۰/۷۰[a e]	۲۲۴/۴±۵/۲۲[a]	۴/۷۳۸±۰/۶۳[a d]	۲/۵±۰/۷۷[b]
دارو- عصاره	۳۵±۶/۶[a]	۱/۷۴±۰/۴۸۷[a]	۱۹۳±۱۱/۰۶[a e]	۱۲/۳۲±۱/۲۰[b]	۱/۰۱±۰/۴۵[a]

($p\leq۰/۰۰۱$) با علامت a، ($p\leq۰/۰۱$) با علامت b، ($p\leq۰/۰۵$) با علامت c در مقایسه با گروه شاهد. ($p\leq۰/۰۰۱$) با علامت d و ($p\leq۰/۰۱$) با علامت e در مقایسه با گروه کنترل.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 1:38 IRST on Sunday February 25th 2018

نتایج بررسی حافظه و یادگیری با استفاده از ماز شعاعی نشان داد مدت زمان پیدا کردن غذا در گروه‌های تحت تیمار با داروی فلوکسامین و گروه شاهد (دریافت‌کننده استرس بی‌حرکتی) در مقایسه با سه گروه دیگر افزایش معنی‌داری (p≤۰/۰۰۱) داشته است. این شاخص در گروه فلوکسامین، افزایش معنی‌داری (p≤۰/۰۰۱) نسبت به گروه‌های (شاهد، عصاره، دارو - عصاره و کنترل سالم) نشان داد. مدت زمان یافتن غذا در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره، دریافت‌کننده عصاره و دارو نسبت به گروه کنترل کاهش یافت، اما این کاهش معنی‌دار نبود.

ارزیابی میزان هورمون کورتیزول در موش‌های صحرایی تحت‌تیمار نشان داد مقدار هورمون کورتیزول در گروه شاهد در مقایسه با سایر گروه‌ها، افزایش معنی‌داری (p≤۰/۰۵) داشته است. تیمار با فلوکسامین (p≤۰/۰۰۹) و نوروزک (p≤۰/۰۰۱) به تنهایی یا همراه با یکدیگر(p≤۰/۰۰۱) نیز منجر به کاهش معنی‌دار کورتیزول در مقایسه با گروه شاهد شد. کاهش کورتیزول فقط در گروه دریافت‌کننده عصاره نوروزک در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار (p≤۰/۰۱) بود. همچنین در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دارو - عصاره و گروه کنترل باگروه‌های فلوکسامین و دارو – عصاره، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در گروه شاهد نسبت به گروه کنترل سالم نیز افزایش معنی‌دار کورتیزول (p≤۰/۰۰۲) وجود داشت.

اندازه‌گیری میزان قند خون در حیوانات مورد مطالعه نشان داد مقدار این شاخص در گروه‌های تحت تیمار با داروی فلوکسامین نسبت به گروه کنترل سالم (p=۰/۰۰۵) و با گروه دریافت‌کننده عصاره و دریافت‌کننده دارو- عصاره (p≤۰/۰۰۱)، افزایش معنی‌داری داشته است. همچنین در گروه شاهد (دریافت‌کننده استرس بی‌حرکتی) در مقایسه با سه گروه دیگر (کنترل سالم، عصاره و دارو - عصاره)، افزایش معنی‌داری (p≤۰/۰۰۱) نشان داد. این شاخص در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره و دریافت‌کننده عصاره - دارو نسبت به گروه کنترل سالم کاهش داشت، اما فقط با گروه دریافت‌کننده عصاره – دارو، کاهش معنی‌دار (p≤۰/۰۰۳) بود.

سنجش میزان مالون‌دی‌آلدئید در مغز نشان داد میزان پراکسیداسیون لیپیدی در گروه شاهد نسبت به گروه‌های کنترل سالم، دارو - عصاره (p≤۰/۰۰۱) و گروه دریافت‌کننده دارو - عصاره (p≤۰/۰۱)، افزایش معنی‌داری داشته است. همچنین کاهش معنی‌داری (p≤۰/۰۰۱) در مقدار مالون‌دی‌آلدئید در گروه دریافت‌کننده عصاره نسبت به چهار گروه دیگر مشاهده گردید. در این بررسی‌ها، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های کنترل سالم، فلوکسامین و نوروزک فلوکسامین مشاهده نشد.

مقدار کاتالاز بافت مغز در گروه شاهد، به‌طور معنی‌دار (p≤۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. تجویز فلوکسامین (p≤۰/۰۲) و نوروزک (p≤۰/۰۰۶) به تنهایی یا همراه با یکدیگر (p≤۰/۰۰۱) منجر به افزایش معنی‌دار غلظت کاتالاز در مقایسه با گروه شاهد گردید.

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد استرس به‌طور معنی‌دار موجب تضعیف یادگیری می‌شود. این نتیجه با مشاهده افزایش مدت زمان پیدا کردن غذا در دستگاه رفتاری توسط موش‌های تحت استرس بی‌حرکتی به اثبات رسید. در این راستا، تحقیقات نشان می‌دهند به‌دلیل تجمع زیاد گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در هیپوکامپ، این ساختار مغزی می‌تواند دستخوش تغییرات ناشی از افزایش گلوکوکورتیکوئیدها در طی استرس شود (۲۵). همچنین در این تحقیق افزایش معنی‌دار میزان هورمون کورتیزول در گروه شاهد و کاهش آن در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره مشاهده گردید. در مطالعات پیشین، اثرات هورمون‌های آدرنال تولیدشده به‌وسیله استرس بر ساختار هیپوکامپ گزارش شده است. قرارگرفتن طولانی‌مدت در معرض استرس و گلوکوکورتیکوئیدها موجب تغییرات زیادی در ساختار هیپوکامپ ازجمله تغییرات نوروشیمیایی و تحریک‌پذیری، کاهش نروژنز، تغییرات مورفولوژی نورونی و حتی مرگ سلولی می‌شود (۲۶). سایر شواهد حاکی از آن است که ایجاد استرس و قرار گرفتن در معرض گلوکوکورتیکوئیدها موجب آتروفی دندریتی و آسیب عصبی به همراه کاهش نروژنز در هیپوکامپ می‌شود (۲۸،۲۷)، همچنین می‌تواند در تغییرات شکل‌پذیری عصبی دخیل باشد (۲۹).

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 1:38 IRST on Sunday February 25th 2018

این‌گونه تغییرات در هیپوکامپ به‌عنوان ساز و کار زیربنایی اختلالات شناختی ناشی از استرس معرفی شده و اغلب به تغییرات در کورتیکوسترون نسبت داده می‌شود. در مطالعه حاضر، افزایش معنی‌دار مقادیر کورتیزول و گلوکز در گروه شاهد تحت استرس بی‌حرکتی نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده گردید، همچنین مقدار گلوکز در گروه دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی ریشه نوروزک کاهش یافت که این با اثر کاهنده قند خون عصاره برگ و دانه نوروزک در مطالعه‌ای دیگر (۳۰)، همخوانی داشت.

در مطالعه حاضر، عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه نوروزک سبب تقویت حافظه در موش‌های بیمار گردید. همچنین نوروزک سبب ارتقای پاسخ به پارامترهای آزمون حافظه فضایی و یادگیری، نسبت به موش‌های شاهد شد. کاهش در زمان رسیدن به بازوی هدف در موش‌های دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی ریشه نوروزک، مبین اثرات مثبت و تقویت‌کنندگی این گیاه بر فرآیند یادگیری و حافظه بود. این غلظت عصاره توانست تضعیف حافظه ناشی از مصرف داروی فلوکسامین را در موش‌های تحت تیمار بهبود بخشد. در تمام دنیا، به منابع گیاهی برای درمان بیماران توجه خاصی می‌شود. گیاهان تیره نعناع که از زمان‌های گذشته در طب سنتی کاربرد داشته‌اند، در زمان حاضر نیز به‌صورت گسترده استفاده می‌شوند.

گزارش‌ها مشابه نشان می‌دهند گونه‌های مختلف جنس *سالویا* از تیره نعناعیان، همچون *Salvia lavandulae*، *Salvia officinalis* و *Salvia miltiorrhiz* دارای اثرات سودمندی بر حافظه و اختلالات شناختی هستند (۳۱). گونه *Salvia lavandulae* دارای اثرات مثبت بر سیستم کولینرژیک است (۳۲). سیستم کولینرژیک نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد؛ به‌طوری‌که با افزایش استیل‌کولین در مغز، بهبود در روند یادگیری و حافظه به‌وجود می‌آید (۱۴). گزارش شده است ترکیبات پلی‌فنولی و فلاونوئیدی موجود در گیاهان، اثر قابل‌توجهی در بهبود عملکرد و فعالیت سیستم کولینرژیک دارند (۳۳)، و باعث مهار آنزیم استیل‌کولین استراز می‌شوند؛ بنابراین، احتمال می‌رود ریشه نوروزک با داشتن چنین ترکیباتی (۱۹) بتواند با تأثیر بر سیستم کولینرژیک سبب بهبود در یادگیری و حافظه شود. مشخص شده است روغن و عصاره اتانولی گیاه *Salvia officinalis* دارای اثرات تقویت‌کنندگی بر فرآیند به‌خاطرآوری حافظه است (۳۴). Kim و همکاران عنوان کردند گونه *Salvia Miltiorrhiza* از تیره نعناعیان، دارای اثرات ضدفراموشی در موش‌هایی است که فراموشی در آنها به‌وسیله اسکوپولامین القا شده است (۳۱).

احتمالاً ترکیبات گیاهان جنس *سالویا* از تیره نعناعیان با ویژگی‌های دارویی و حیاتی خاص، آنها را در طب سنتی برای بهبود بسیاری از بیماری‌ها مطرح ساخته است. تانشینون‌ها ترکیباتی مهم با فراوانی بالا در تیره نعناعیان می‌باشند. تانشینون‌ها گروهی از دی‌ترپنوئیدها بوده که با خواص دارویی بی‌شمار، در درمان و بهبودی بسیاری از بیماری‌ها کاربرد دارند (۳۵). تانشینون موجود در گونه‌هایی از جنس سالویا می‌تواند حافظه تخریب‌شده ناشی از القای اسکوپولامین را در موش بهبود بخشد (۳۱). مشخص شده است در گونه نوروزک، دی‌ترپنی به‌نام دی‌ترپن معطر جدید (II) وجود دارد (۳۶). همچنین فلاونوئیدهایی با فراوانی بالا در گیاهان مختلف ازجمله تیره نعناعیان موجود است. مدارک و شواهد به‌دست‌آمده از مطالعات نشان می‌دهند فلاونوئیدها نیز دارای اثرات بهبوددهندگی حافظه، یادگیری و شناخت هستند (۳۷). بنابراین، بخشی از اثرات تقویت‌کنندگی، بهبوددهندگی و ضدفراموشی عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه نوروزک در این مطالعه می‌تواند ناشی از وجود چنین ترکیبات مؤثر و سودمند موجود در این گونه گیاهی با خواص دارویی بی‌شمار آن مانند اثر بهبوددهندگی بر حافظه و یادگیری باشد.

از طرف دیگر، در پژوهش‌ها ارتباط و اثرات استرس اکسیداتیو با اختلالات شناختی گزارش شده است (۳۸). زمینه‌سازی افزایش استرس اکسیداتیو بافت مغزی در سنین بالا در ابتلا به بیماری آلزایمر در بررسی‌ها نیز تأیید شده است (۳۹). به همین دلیل، درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها به‌عنوان یک روش درمانی در چند بیماری نورودژنراتیو مطرح شده و با توجه به اینکه خاصیت آنتی‌اکسیدانی گیاه نوروزک به اثبات رسیده است، این اثرات درمانی را از این گیاه می‌توان انتظار داشت (۱۶). ویژگی آنتی‌اکسیدانی عصاره هیدروالکلی نوروزک نیز می‌تواند در بهبود عملکرد یادگیری و حافظه نقش داشته باشد. بررسی خاصیت آنتی‌اکسیدانی ریشه گیاه نشان داده است عصاره ریشه نیز واجد ترکیب بوتئین می‌باشد (۱۶).

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 1:38 IRST on Sunday February 25th 2018

بوتئین ترکیبی است شالکونی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی فوق‌العاده شگفت‌انگیز (۱۸)، که نقش مهمی در درمان سرطان‌های ریه و کبد (۴۰)، همچنین القای پدیده آپوپتوزیس در سلول‌های سرطانی HL-60 در خون انسان می‌تواند بازی کند (۴۱).

رادیکال‌های آزاد موجب آسیب اکسیداتیو اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها، لیپیدها، پراکسیداسیون چربی‌های غیراشباع در غشاهای سلولی، افزایش نفوذپذیری عروق ریز (که منجر به ایجاد ادم می‌گردد)، اختلال در عملکرد میتوکندری و در نهایت، سبب آسیب بافتی شده و لذا بالقوه سمی هستند (۴۲). امروزه، استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدانت و از بین‌برنده رادیکال‌های آزاد، به‌منظور به حداقل رساندن ضایعات نورونی متعاقب استرس، آسیب‌های ایسکمی و سایر اختلالات مغزی بسیار مورد توجه قرار گرفته است.

عصاره آبی و الکلی ریشه گیاه نوروزک عمدتاً حاوی ساپونین و تانن است (۴۳). گزارش‌هایی مبنی بر فعالیت ضدایسکمی و ضدهیپوکسی بعضی از این ترکیبات وجود دارد (۴۵،۴۴).

در مطالعه حاضر عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه نوروزک (*Salvia leriifolia*)، از افزایش میزان MDA مغز متعاقب استرس، جلوگیری کرد، همچنین باعث افزایش کاتالاز در بافت مغزی شد. بنابراین، به‌نظر می‌رسد اثرات عصاره ریشه گیاه نوروزک در مهار پراکسیداسیون لیپید به‌علت وجود ترکیبات آنتی‌اکسیدانت و مهارکننده رادیکال‌های آزاد در آن می‌باشد.

Wang و همکاران نشان دادند گیاه *Salvia miltiorrhiza*، غلظت ATP و احتمالاً آدنوزین را در مغز افزایش می‌دهد (۴۶). گزارش‌های متعددی مبنی بر اثرات نورومدولاتوری، ضدهیپوکسی، ضدایسکمی (۴۷) و مهار پراکسیداسیون لیپید (۴۸) در مورد آدنوزین یا آنالوگ‌های آن وجود دارد. این احتمال نیز وجود دارد که عصاره گیاه نوروزک *Salvia leriifolia* از طریق افزایش سطح آدنوزین در مغز، اثرات خود را در مهار پراکسیداسیون لیپید و آسیب‌های ایسکمی اعمال می‌کند و لذا می‌توان مطالعات آینده را در این زمینه متمرکز کرد.

در این مطالعه، اثر داروی فلوکسامین بر روی MDA و کاتالاز مورد بررسی قرار گرفت که سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش کاتالاز در گروه فلوکسامین نسبت به گروه شاهد شد، این یافته با نتایج قبلی مطالعات که اثرات داروهای مختلف ضدافسردگی روی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان را بررسی کرده و نشان دادند در دوز پایین باعث افزایش آنزیم‌ها می‌شود، همخوانی داشت (۴۹). به‌علاوه، در این تحقیق برای اولین‌بار اثر داروی فلوکسامین بر روی هورمون کورتیزول و قند خون مورد بررسی قرار گرفت که باعث کاهش میزان کورتیزول شد، اما روی گلوکز خون نسبت به گروه شاهد تأثیر معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه نوروزک، پراکسیداسیون لیپیدی متعاقب استرس را به‌صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد. همچنین این گیاه، یکی از گونه‌های گیاهی مؤثر بر عملکرد حافظه و به‌خاطرآوری می‌باشد. از طرفی، داروی فلوکسامین باعث تضعیف حافظه می‌شود. بنابراین، با توجه به خواص مهم و سودمند گیاه نوروزک، می‌توان از این گیاه به‌عنوان یک دارو در تقویت حافظه و بهبود اختلالات شناختی استفاده کرد که به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه جهت حمایت از اجرای طرح (به شماره ۵۲-۲ع)، نهایت تشکر و قدردانی را اعلام می‌دارند.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 1:38 IRST on Sunday February 25th 2018

References:

1. De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: From adaptation to disease. Nat Rev Neurosci 2005;6(6):463-75.

2. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong's Review of medical physiology. Norwalk: McGraw-Hill Education; 1999.

3. Tabatabaei M, Shakeri M, Ebadi H. Evaluation of extract of Ginkgo Biloba [EGB] and its effect on memory of healthy volunteer students in Mashad University. Med J Mashad Univ Med Sci 2005;47(86):2-367.

4. Izquierdo I, McGaugh JL. Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. Behav Pharmacol 2000;11(7-8):517-34.

5. Miller J, Michael W, Monnet M, Davy M. Managing antidepression overdoses. Emerg Med Serv 2004;33(10):113-9.

6. Yamauchi M, Miyara T, Matsushima T, Imanishi T. Desensitization of 5-HT2 a receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. Brain Res 2006;1067(1):164-9.

7. Naghadi N, Jalalvand E, Haeri Rohani A, Majlesi N. The effect of fluoxetine injection in the hippocampus CA1 on spatial learning and memory in adult male rats. Physiol Pharmacol 2000;4(2):219-28. [Full Text in Persian]

8. Riekkinen P Jr, Jäkälä P, Sirviö J, Riekkinen P. The effects of increased serotonergic and decreased cholinergic activites on spatial navigation performance in rats, Pharmacol. Pharmacol Biochem Behav 1991;39(1):25-9.

9. Samsamshariat SH, Moattar F. Treatment with plant. Tehran: Roozbahan Pub; 2004. [Full Text in Persian]

10. Hosseinzadeh H, Sadeghnia H, Imenshahidi M, Fazly Bazzaz BS. Review of the pharmacological and toxicological effects of Salvia leriifolia. Iranian J Basic Med Sci 2009;12(1):1-2.

11. Hosseinzadeh H, Lary P. The effect of Salvia leriifolia Benth root extracts on morphine dependence in mice. Phytother Res 2000;14(5):384-87.

12. Hosseinzadeh H, Yavary M. Antiinflammatory effect of Salvia leriifolia Benth leaf extract in mice and rat. Pharm Pharmacol Lett 1999;9(2):60-1.

13. Baghi N. Evaluation effects of antibacterial of salvia leriifolia. Mashhad: Mashhad Medical Sciences University Pub; 1996. [Text in Persian]

14. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. Curr Opin Neurobiol 2006;16(6):710–15.

15. Savelev SU, Okello EJ, Perry EK. Butyryl and acetyl-cholinesterase inhibitory activitive in essential oils of Salvia species and their constituens. Phytother Res 2004;18(4):315-24.

16. Hadad Khodaparast MH, Haghdoost A, Elhami-Rad AH, Movahhed G, Karazhiyan H. Antioxidant activity and thermal properties of Salvia leriifolia (Norozak) root extract. International conference on Innovations in Food a Bioprocess Technologies. Thailand: Pathumthani; 2006. p. 378.

17. Dziedzic SZ, Hudson BJF. Polyhydroxychalcones and flavanones as antioxidants for edible oils. Food Chem 1983;12(3):205-12.

18. Anto RJ, Sukumaran K, Kutta G, Rao MNA, Subbaraju V, Kuttan R. Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds. Cancer Lett 1995;97(1):33-7.

19. Habibi Z, Roustaeian A. Chemical review salvia leriifolia. Tehran: Tehran University Pub; 1998. [Text in Persian]

20. Kähkönen MP, Hopia AI, Vuorela HJ, Rauha JP, Pihlaja K, Kujala TS. Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds J Agric Food Chem 1999;47(10):3954-62.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 1:38 IRST on Sunday February 25th 2018

21. Diamond DM, Bennett MC, Fleshner M, Rose GM. Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. Hippocampus 1992;2(4):421-30.

22. Ichitani Y, Okaichi H, Yoshikawa T, Ibata Y. Learning behavior in chronic vitamin E-deficient and -supplemented rats: Radial arm maze learning and passive avoidance response. Behav Brain Res 1992;51(2):157-64.

23. Hosseinzadeh H, Sadeghnia RH. Safranal, a constituent of Crocus sativus (saffron), attenuated cerebral ischemia induced oxidative damage in rat hippocampus. J Pharm Pharm Sci 2005;8(3):394-9.

24. Aebi H. Catalase invitro. Methods Enzymol 1984;105:121-6.

25. You JM, Yun SJ, Nam KN, Kang C, Won R, Lee EH. Mechanism of glucocorticoid-induced oxidative stress in rat hippocampal slice cultures. Can J Physiol Pharmacol 2009;87(6):440-7.

26. Conrad CD. A critical review of chronic stress effects on spatial learning and memory. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010;34(5):742-55.

27. Drapeau E, Mayo W, Aurousseau C, Le Moal M, Piazza PV, Abrous DN. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100(24):14385-90.

28. Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS. Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induced biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. Eur J Neurosci 2003;17(4):879-86.

29. Sapolsky RM. Stress and plasticity in the limbic system. Neurochem Res 2003;28(11):1735-42.

30. Shokohizade H. The decreasing effects of blood sugar of Salvia leriifolia leaf and seed on mice. Mashhad: Mashhad Ferdwosi Univ Pub; 1997. [Text in Persian]

31. Kim DH, Jeon SJ, Jung JW, Lee S, Yoon BH, Shin BY, et al. Tanshinone congeners improve memory impairments induced by scopolamine on passive avoidance tasks in mice. Eur J Pharmacol 2007;28:140-47.

32. Perry NSL, Houghton PJ, Theobald AE, Jenner P, Perry EK. In-vitro inhibition of erythrocyte acetylcholinesterase by Salvia lavandulaefolia essential oil and constituent terpenes. J Pharm Pharmacol 2000;52(7):895-902.

33. Gomathi R, Manian S. Analgesic and acetylcholinesterase inhibition potential of polyphenols from Scolopia crenata (Flacourtiaceae): An endemic medicinal plant of India. Ind Crops Prod 2015;73:134-43.

34. Eidi M, Eidi A, Bahar M. Effects of Salvia officinalis L. (sage) leaves on memory retention and its interaction with the cholinergic system in rats. Nutrition 2006;22(3):321-6.

35. Dong HK, Sunho K, Su JJ, Kun HS, Seungjoo L, Byung HY, et al. Tanshinone I enhances learning and memory, and ameliorates memory impairment in mice via the extracellular signal-regulated kinase signalling pathway. Br J Pharmacol 2009;158(4):1131–42.

36. Habibi Z, Eftekhar F, Samiee K, Rustaiyan A. Structure and antibacterial activity of a new labdane diterpenoid from Salvia leriifolia. J Nat Prod 2000;63(2):221-70.

37. Rendeiro C, Spencer JPE, Vauzour D, Butler LT, Ellis JA, Williams CM. The impact of flavonoids on spatial memory in rodents: from behaviour to underlying hippocampal mechanisms. Genes Nutr 2009;4(4):251-70.

38. Fukui K, Onodera K, Shinkai T, Suzuki S, Urano S. Impairment of learning and memory in rats caused by oxidative stress and aging, and changes in antioxidative defense systems. Ann N Y Acad Sci 2001;928:168-75.

39. Hadinia A, Aryanpour R, Mehdizadeh M, Mahmodi R, Mossavizadeh A, Delaviz H, et al. The effect of Silybum marianum on GFAP and spatial memory in a mouse model of Alzheimer's disease. Armaghane Danesh 2009;14(4):65-75.

40. Yang EB, Zhang K, Cheng LY, Mack P. Butein, a specific protein tyrosine kinase inhibitor. Biochem Biophys Res Commun 1998;245(2):435-8.

41. Kim NY, Pea HO, Oh GS, Kang TH, Kim YC, Rhew HY, et al. Butein, a plant polyphenol, induces apoptosis concomitant with increased Caspase-activity, decreased Bcl-2 expression and increased bax expression in HL-60cells. Pharm Toxicol 2001;88(5):261-66.

42. Traystman RJ, Kirsch RC, Koehler RC. Oxygen redical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. J Appl Physiol (1985) 1991;71(4):1185-95.

43. Hosseinzadeh H, Khooei AR, Jafari MR, Ghassamipuor J. Evaluation of anti-hypoxic and anti-ischemic effect of alcoholic and aqueous extracts of Salvia lerrifolia Benth root in mice and rats. Irn J Med Plants 2002;1:1-10. [Full Text in Persian]

44. Dou DQ, Zhang YW, Zhang L, Chen YJ, Yao XS. The inhibitory effects of ginsenosides on protein toyrosine kinase activated by hypoxia/reoxygenation in cultured human umbilical uein endothelial cells. Planta Med 2001;67(1):19-23.

45. Wen TC, Yoshimura H, Matsuda S, Lim JH, Sakanaka M. Ginseng root prevents learning disability and neuronal loss in gerbils with minute fore brain ischemia. Acta Neuropathol 1996;91(1):15-22.

46. Wang SX, Xie SH. Effect of ATP quantity of myocardium and brain in mice by extract from Rubia yannanensis, Rubia corliifolia an Salvia miltiorrhiza. Chin Trad Herbal Drug 1986;17:451-53.

47. Nieber K, Eschke D, Brand A. Brain hypoxia: effects of ATP and adenosine. Prog Brain Res 1999;120:287-97.

48. Yavuz O, Turkozkan N, Bilgihan A, Dogulu F, Aykol S. The effect of 2-chloroadenosine on lipid peroxide levl during experimental cerebral ischemia-reperfusion in gerbils. Free Radic Biol Med 1997;22(1-2):337-41.

49. Abdel-Salam OME, Morsy SMY, Sleem AA. The effect of different antidepressant drugs of oxidative stress after lipopolysaccharide administration in mice. EXCLI J 2011;10:290-302.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 1:38 IRST on Sunday February 25th 2018