

بررسی اثر عصاره زالزالک بر یادگیری احترازی غیرفعال در موش صحرایی نر نژاد ویستار

سعید طهماسبی^۱، نسرين حیدریه^{۲*}، حمیدرضا مهاجرانی^۳

۱- دانش آموخته کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران

۲- دکتری فیزیولوژی جانوری، هیأت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران

۳- دکتری فیزیولوژی جانوری، هیأت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران

چکیده

سابقه و هدف: مطالعات اپیدمیولوژیکی و آزمایشات حیوانی نشان می‌دهد که رژیم‌های غذایی غنی از فلاونوئیدها می‌تواند تأثیر مثبتی بر مغز و کاهش شیوع اختلالات تخریب نورونی نظیر آلزایمر و پارکینسون داشته باشد. با توجه به عملکرد مثبت عصاره زالزالک در کاهش عوامل اکسیداتیو و دیگر ویژگی‌های مفید این گیاه در بررسی حاضر اثر تجویز عصاره زالزالک بر یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش صحرایی نر بالغ نژاد Wistar بررسی شد.

مواد و روش‌ها: ۲۴ سر موش صحرایی با وزن تقریبی ۳۰۰ - ۲۵۰ گرم به سه گروه اصلی (در هر گروه n=8) ۱- کنترل منفی ۲- گروه شاهد^۲ (دریافت کننده حلال) ۳- گروه آزمایش دریافت کننده عصاره زالزالک تقسیم شدند. این عصاره بصورت روزانه به مقدار ۱۰۰ mg/kg به صورت گاواژ به مدت دو هفته تجویز گردید. آزمایش یادگیری اجتنابی غیرفعال توسط دستگاه شاتل باکس^۳ انجام گرفت. یک روز پس از مرحله اکتساب، آزمایش به خاطرآوری انجام شد به این ترتیب که حیوان در محیط روشن دستگاه قرار می‌گرفت بعد از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی را باز نموده و مدت زمانی که طول می‌کشید تا وارد اتاق تاریک شود ثبت می‌گردید^۴. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS و آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد بین گروه دریافت کننده حلال و کنترل منفی از نظر زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک و مدت زمان سپری شده در آن تفاوت معنی‌داری وجود نداشت اما بین گروه دریافت کننده عصاره زالزالک و گروه شاهد از نظر زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک افزایش معنی‌دار و از نظر زمان سپری شده در اتاق تاریک کاهش معنی‌داری وجود داشت (P<0.001).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تیمار با عصاره زالزالک که غنی از ترکیبات فلاونوئیدی می‌باشد باعث بهبود یادگیری و حافظه شده است.

واژگان کلیدی: عصاره زالزالک، یادگیری احترازی غیرفعال، موش صحرایی، فلاونوئید

مقدمه

بیماری‌های مرتبط با سن مثل آلزایمر یا پارکینسون رو به افزایش می‌باشد. دیده شده که در افراد مسن تحلیل عملکردی مغز جلویی و هیپوکامپ وجود دارد و حتی ممکن است این امر باعث کاهش مهارت‌های حرکتی و شناختی شود (۱). به نظر می‌رسد که استرس اکسیداتیو سهم مهمی در ایجاد بیماری‌های عمومی و تخریب نورونی داشته باشد. مغز به خاطر مطالبه زیاد

توان یادگیری و قدرت حافظه از ویژگی‌های بارز انسان است و برای ادامه حیات و گذران زندگی عادی و پیشرفت‌های علمی او ضرورتی اجتناب ناپذیر می‌باشد. در یک سنی سلول‌ها شروع به تخریب شدن می‌نمایند که این با افزایش سن رابطه مستقیم دارد (۲۳). که در این صورت توانایی یادگیری و قدرت حافظه کاهش می‌یابد. از سوی دیگر با افزایش جمعیت سالخورده شیوع

آدرس نویسنده مسئول: اراک - قنات ناصری - چهارده متری دوم جنب

آژانس سما پلاک ۶۸۱۹

Email : seetahmasebi@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۷/۱۷

تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۱/۲۴

- | | |
|---|-----------------------------|
| ۱ | Intact |
| ۲ | Sham |
| ۳ | Shuttle box |
| ۴ | S.T.L- Step Through Latency |

اکسیژن حساس ترین ارگان به آسیب اکسیداتیو است (۴). اگرچه مغز کمتر از ۲٪ وزن بدن را تشکیل می دهد اما ۲۰٪ اکسیژن دریافتی را به مصرف می رساند. مصرف بالای اکسیژن باعث کمبود الکترون در زنجیره تنفسی و منجر به تشکیل رادیکال آزاد شده که نهایتاً می تواند منتهی به استرس اکسیداتیو گردد (۱۱). همچنین وجود مقادیر بالای اسیدهای چرب غیر اشباع در غشا نورون ها آنها را مستعد واکنش های اکسیداسیون و تولید آلدئیدهای سمی همانند مالون دی آلدئید می نماید (۱۶). تخریب سلول های عصبی وابسته به سن به طور فزاینده ای با رادیکال های آزاد مرتبط می باشد (۶). رادیکال های آزاد نظیر سوپراکسید و هیدروکسیل فراورده طبیعی متابولیسم اکسیژن در سلول می باشند. علاوه بر این دیگر ملکول ها همانند پراکسید هیدروژن و پراکسید نیتريت، اگرچه خود رادیکال آزاد نیستند اما می توانند در سلول تولید رادیکال آزاد نمایند. استرس اکسیداتیو از یک عدم تعادل بین تولید گونه اکسیژن و نیتروژن فعال با توانایی های دفاع سلول در برابر استرس اکسیداتیو بوجود می آید. حمله رادیکال های آزاد بواسطه اکسیداسیون پروتئین ها، لیپیدهای غشا و DNA موجب آسیب سلولی می گردد (۱۱). از سوی دیگر سوء تغذیه می تواند بواسطه اختلال در عملکرد گردش خون مویرگی مغز در نقصان ظرفیت عصبی سهیم باشد. استرس اکسیداتیو و کمبود مواد مغذی از فعالیت میتوکندری که یک ارگانیل کلیدی برای تولید ATP است، ممانعت بعمل می آورد. کاهش انرژی و تخریب نورونی سرانجام به اختلال در عملکرد شناختی مغز منتهی خواهند شد (۲۹). سلول های طبیعی مکانیسم های متعددی برای حفاظت خود در برابر حمله رادیکال های آزاد دارند. از طرف دیگر گلوکاتایون (GSH)، ویتامین C و همه آنتی اکسیدان های پاک کننده شامل آنزیم های آنتی اکسیداتیو و ترکیبات فعال زیستی همانند فلاونوئیدها دفاع اصلی سلولی به حساب می آیند (۱۶). آنزیم های آنتی اکسیدان در مغز شامل سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز می باشند. سوپراکسید دیسموتاز واکنش O_2^- به پراکسید هیدروژن را کاتالیز و متعاقب آن آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز، تبدیل پراکسید هیدروژن را به آب کاتالیز می نماید (۱۹). همانطور که ذکر گردید یکی از بیماری های سیستم عصبی بیماری آلزایمر است که موجب عارضه فراموشی در ۵۰ تا ۶۰ درصد اشخاص

بالای ۶۵ سال سن می نماید. این بیماری دارای خصیصه هایی مثل تشکیل فیبریل ها و پلاک های وابسته به پیری، فرایندهای اکسیداسیون و التهاب، اختلالات نوروترانسمیتری در سیستم عصبی مرکزی می باشد. که می تواند عواقب وخیمی برای افراد سالخورده به همراه داشته باشد (۱۴). از دیر باز گیاهان دارویی به علت سهولت دسترسی و در برخی موارد عوارض جانبی کمتر که در صورت استفاده در محدوده اطمینان و رعایت ضوابط موجود در پزشکی از جایگاه ویژه ای برای درمان بیماری های رایج بشری برخوردار بوده اند. از طرفی افزایش شمار مبتلایان به اختلالات یادگیری و حافظه در دوران سالخوردگی، انگیزه را در عرصه پژوهش در طب سالمندان برای تحقیق و ردیابی داروها و ترکیبات طبیعی جدید و موثر بر تقویت یادگیری و حافظه بوجود آورده است. از این رو سال های اخیر استفاده از طب گیاهی و داروهای طبیعی برای درمان فراموشی و تقویت حافظه، موضوع بسیاری از پژوهش های علوم پایه و پزشکی بوده است. یافته های بدست آمده از مطالعات اپیدمیولوژیکی و آزمایشات حیوانی نشان می دهد که رژیم های غذایی غنی از فلاونوئیدها می تواند تأثیر مثبتی بر مغز و کاهش شیوع اختلالات تخریب نورونی نظیر آلزایمر و پارکینسون داشته باشد (۲۷، ۱۸، ۴). فلاونوئیدها متعلق به گروه گسترده پلی فنل ها هستند. تاکنون بیش از ۶۰۰۰ فلاونوئیدهای مختلف شناسایی شده است که بر اساس ساختمان به ۶ دسته فلاوونول ها، فلاون ها، ایزوفلاون ها، فلاوانول ها، فلاونون ها و آنتوسیانیدین ها تقسیم بندی می شوند. گیاهان، این متابولیت های ثانویه را از اسید آمینه آروماتیک فنیل آلانین یا تیروزین سنتز می نمایند (۱۲). فلاونوئیدها در پرتقال، همچنین در میوه ها، برگ ها و گل هایی با رنگ ارغوانی و عمدتاً در سبزیجات، هسته ها، حبوبات، ادویه، دانه ها، شراب، چای و آبجو وجود دارند (۲۲). شواهد بیانگر این می باشد که فلاونوئیدها برای رسیدن به سیستم عصبی مرکزی قادرند از سد خونی مغز عبور نمایند. این امر توسط Youdim, 2003 و Abd El Mohsen 2002 بطور جداگانه گزارش گردیده است. تا کنون گیاهان دارویی مختلفی تاکنون برای تقویت حافظه و درمان فراموشی مورد استفاده قرار گرفته اند که از آن میان می توان به کنجد، آب انگور قرمز (۲۸)، ریشه بوزیدان، زعفران، زنجبیل (۱۰)، جینکوبیلوبا (۲۱)، علف چای (۸)، کندر، چای،

شدند.

تهیه مواد: عصاره زالزالک به مقدار ۲۴۰ میلی گرم در هر قرص روکش دار کراتاگل، تهیه شده از فراورده های دارویی گل دارو موجود می باشد. قرص کراتاگوس محلول در آب بوده پس از حل نمودن آن در آب مقدار ۱۰۰ میلی گرم بر وزن بدن بصورت روزانه و تازه تهیه شده و بصورت روزانه به مقدار ۱۰۰ mg/kg به روش گاواژ به مدت دو هفته تجویز گردید (۹).

آزمایش یادگیری احترازی غیرفعال توسط دستگاه شاتل باکس^۷ ساخته شده توسط شرکت ایرانی بیونیک مبین انجام گرفت. این دستگاه شامل یک جعبه از جنس پلکسی گلاس دو قسمتی است که یک بخش آن روشن و بخش دیگرش تاریک است. ابعاد دو قسمت با هم برابر بوده (۲۰ × ۴۰ سانتی متر) و با یک دریچه ۸ × ۸ سانتی متر به هم راه دارند. در کف هر دو بخش میله هایی از جنس فلز ضد زنگ که به فاصله یک سانتی متر از همدیگر تعبیه شده قرار دارد. یک لامپ ۱۰۰ وات ۴۰ سانتی متری بالای قسمت روشن دستگاه قرار دارد. کف قسمت تاریک دستگاه به یک مدار الکتریکی وصل است که با روشن شدن کلید مدار، جریان الکتریکی با مدت، شدت و فرکانس مشخصی از کف آن عبور می کند.

نحوه انجام آزمایش اجتنابی غیرفعال

الف- مرحله سازش: به منظور سازش یا عادت حیوان با محیط ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش حیوان باید در محیط آزمایشگاه قرار گیرد. در مرحله سازش ابتدا حیوان در محیط روشن دستگاه قرار می گرفت بعد از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی را باز نموده و مدت زمانی که طول می کشید تا وارد اتاق تاریک شود ثبت می گردید. پس از ورود کامل درب را بسته و حیوان را از دستگاه برداشته و به قفسه منتقل شد.

ب- مرحله اکتساب (آموزش): ۳۰ دقیقه پس از مرحله سازش انجام می گیرد. موش صحرایی بطور غریزی وذاتی از محیط روشن تنفر داشته ودوری می کند. حیوان در محیط روشن دستگاه قرار می گرفت، بعد از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی را باز نموده و مدت زمانی که طول می کشید تا وارد اتاق تاریک

روغن زیتون، و سویا اشاره کرد. در این رابطه گیاه زالزالک که حاوی ترکیبات فلاونوئیدی همانند کاتچین، اپی کاتچین، روتین، کورستین، ویتکسین رامنوزاید، پروآنتوسیانیدها و آنتوسیانیدها و کلروژنیک اسید و نیز ویتامین C می باشد انتخاب گردید (۱۲). نام علمی این گیاه *Crataegus spp* متعلق به خانواده روزاسه (*Rosaceae*) درختچه ای با خارهای کوتاه یک سانتیمتری و ارتفاع حدود ۳-۱۰ متر با برگ های بادبزی شکل تخم مرغی که قسمت انتهایی آن معمولاً به قسمت های عمیقی تقسیم شده و دنداندار است. میوه آن گوشتی، گرد، زرد مایل به سرخ به قطر ۱/۵ تا ۲ سانتی متر دارای چندین هسته بوده و طعم ترش و شیرین دارد (۵). به علاوه تجویز عصاره آن با اعمال اثر حفاظتی در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از ایجاد رادیکال های آزاد اکسیژن موجب بهبودی عملکرد قلب و کاهش وسعت منطقه انفارکتوس در مدل تجربی ایسکمی رپرفیوژن در موش صحرایی می شود (۲۶، ۱۵، ۷). بنابراین با توجه عملکرد مثبت این عصاره در کاهش عوامل اکسیداتیو و دیگر ویژگی های مفید این گیاه در بررسی حاضر اثر تجویز عصاره زالزالک بر یادگیری احترازی غیرفعال در موش صحرایی بررسی گردید.

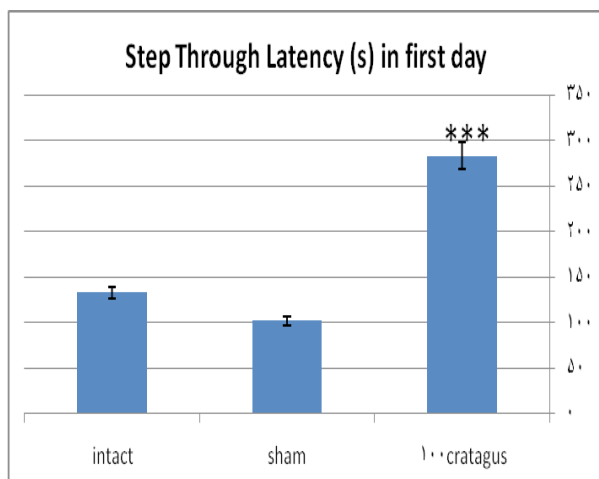
مواد و روش کار

در این تحقیق از ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۳۰۰ - ۲۵۰ گرم استفاده شد (۱۸). حیوانات مورد مطالعه از انستیتو رازی خریداری و در حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی قم نگهداری شدند. در هر قفس پلاستیکی ۲ تا ۳ حیوان تحت دمای 23 ± 2 و رطوبت 50 ± 10 و ۱۲ ساعت چرخه نور و تاریکی نگهداری شدند. آنها بطور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند و فقط در زمان آزمایش از آب و غذا محروم می شدند. تا مدت ۴۸ ساعت پس از استقرار حیوان در این محیط هیچ آزمایشی روی آنها انجام نمی گرفت تا به شرایط جدید عادت پیدا کنند. تمامی آزمایشات با توجه به دستورالعمل های جهانی نگهداری حیوانات انجام گردید. موش ها به سه گروه اصلی (در هر گروه $n=8$) ۱- کنترل منفی^(۵) ۲- گروه شاهد^(۶) (دریافت کننده حلال) ۳- گروه آزمایش دریافت کننده عصاره زالزالک تقسیم

۵ Intact

۶ Sham

نتایج نشان داد بین گروه دریافت کننده حلال (sham) و کنترل منفی (intact) از نظر زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک تفاوت معنی داری وجود ندارد. بین گروه دریافت کننده عصاره زالزالک (Crataegus) و گروه شاهد (sham) از نظر زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک افزایش معنی داری وجود دارد. ($P < 0.001$) (نمودار شماره ۱)



نمودار ۱- اثر مصرف عصاره زالزالک بر تأخیر ورود به اتاق تاریک در یادگیری اجتنابی غیرفعال رت‌های نر که به مدت دو هفته عصاره زالزالک (100mg/kg/day) را از طریق گاوژ دریافت نمودند. در روز آزمون مدت زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک ثبت گردید. نمودارها نشان دهنده میانگین $\pm$ خطای معیار (Mean $\pm$ SEM) می‌باشند. $n=8$, $P < 0.001$ ***

اثر عصاره زالزالک بر تأخیر ورود به اتاق تاریک هفت روز پس از آموزش

نتایج نشان داد بین گروه دریافت کننده حلال و کنترل منفی از نظر زمان تأخیر ورود به قسمت تاریک تفاوت معنی داری وجود ندارد. بین گروه دریافت کننده عصاره زالزالک و گروه شاهد از نظر زمان تأخیر ورود به قسمت تاریک افزایش معنی داری وجود دارد. ($P < 0.001$) (نمودار شماره ۲)

شود ثبت می‌گردید. پس از ورود درب را بسته و شوک پایی (50Hz, 5s, 1.5 mA) وارد می‌شد. ۲۰ ثانیه پس از شوک حیوان را از دستگاه برداشته و به قفسه منتقل شد. دو دقیقه بعد، این مرحله مجدداً تکرار می‌شود اگر حیوان وارد اتاق تاریک می‌شد شوک داده در غیر این صورت پس از ۱۲۰ ثانیه حیوان را از دستگاه برداشته به قفسه منتقل می‌شد. این آزمایش حداکثر سه بار تکرار می‌شد.

ج- مرحله به خاطر آوری (آزمون): یک روز پس از مرحله اکتساب، آزمایش به خاطر آوری را انجام می‌دادیم به این ترتیب که حیوان در محیط روشن دستگاه قرار می‌گرفت بعد از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی را باز نموده و مدت زمانی که طول می‌کشید تا وارد اتاق تاریک شود ثبت می‌گردید^۸. در این مرحله هیچگونه شوک پایی وارد نمی‌شد. در این مرحله تعداد دفعاتی که حیوان وارد اتاق تاریک می‌شد و زمان سپری شده در اتاق تاریک^۹ نیز ثبت می‌گردید. این مرحله وقتی به اتمام می‌رسید که حیوان به مدت ۳۰۰ ثانیه در دستگاه بود. در این بررسی آزمایش اجتنابی غیر فعال جهت اندازه‌گیری حافظه بعد از طول تیمار (که به صورت 100 mg/kg/day به روش گاوژ به مدت دو هفته تجویز گردید) یک و هفت روز بعد از انجام مرحله اکتساب جهت تعیین میزان پایداری حافظه انجام شد.

آنالیز آماری: داده‌ها که شامل تأخیر در ورود به اتاق تاریک و کل زمان سپری شده در اتاق تاریک در روز آزمون بود ثبت گردید. سپس داده‌ها توسط نرم افزار SPSS و آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در تمامی آزمایشات $p < 0.001$ به عنوان اثر معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها: نتایج بررسی تأثیر عصاره زالزالک بر یادگیری اجتنابی غیرفعال در طی روزهای اول و هفتم بعد از آموزش در رابطه با میزان تأخیر اولیه در ورود به اتاق تاریک و مدت زمان ماندن در اتاق تاریک بدین شرح می‌باشد.

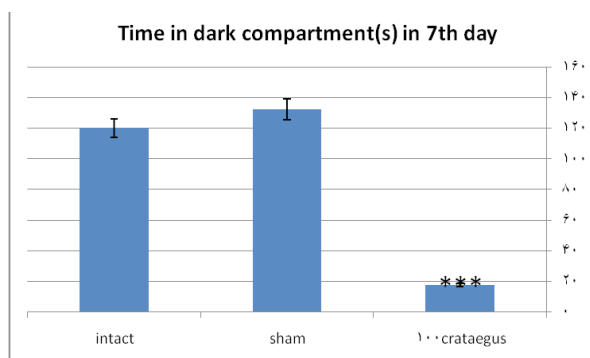
اثر عصاره زالزالک بر تأخیر ورود به اتاق تاریک در روز آزمون

۸ S.T.L- Step Through Latency

۹ T.D.C -Total time in Dark Compartment

اثر عصاره زالزالک بر زمان سپری شده در اتاق تاریک هفت روز پس از آموزش

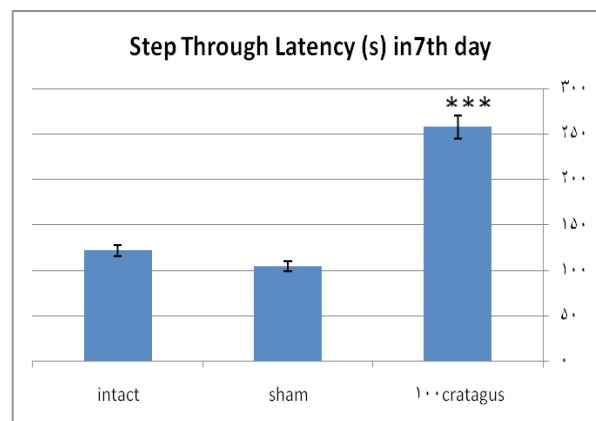
نتایج نشان داد بین گروه دریافت کننده حلال و کنترل منفی از نظر زمان سپری شده در اتاق تاریک تفاوت معنی داری وجود ندارد. بین گروه دریافت کننده عصاره زالزالک و گروه شاهد از نظر زمان سپری شده در اتاق تاریک کاهش معنی داری وجود دارد. ($p < 0.001$) (نمودار شماره ۴)



نمودار ۴- اثر مصرف عصاره زالزالک بر زمان سپری شده در اتاق تاریک هفت روز پس از آموزش در یادگیری اجتنابی غیرفعال رت‌های نر که بمدت دو هفته عصاره زالزالک (100mgr/kg/day) را از طریق گاواژ دریافت نمودند. در روز آزمون مدت زمان سپری شده در اتاق تاریک ثبت گردید. نمودارها نشان دهنده میانگین $\pm$ خطای معیار (Mean $\pm$ SEM) می‌باشند. $n=8$, $P < 0.001$ ***

بحث

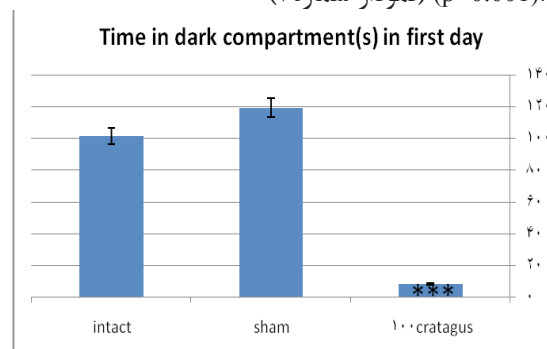
نتایج حاصل از بررسی رفتار اجتنابی غیر فعال نشان داد که تجویز عصاره زالزالک (100mgr/kg/day) بمدت دو هفته به طور معنی داری زمان تأخیر در ورود موش‌ها به اتاق تاریک را در مقایسه با حیوانات شاهد و گروه کنترل افزایش می‌دهد. همچنین مدت زمان حضور در اتاق تاریک را بطور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل و کنترل منفی کاهش می‌دهد بطوریکه این نتیجه در هفت روز بعد از مرحله آموزش تقریباً به قوت خود باقی می‌ماند. گزارش‌های موجود مبنی بر اثر تقویت حافظه و بهبود عملکرد شناختی در اثر مصرف ترکیبات فلاونوئیدی تأییدی بر یافته‌های حاضر است. Unno و همکارانشان در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که تجویز کاتچین افزایش حافظه در آزمایش Y ماز را موجب می‌شود بطوریکه



نمودار ۲- اثر مصرف عصاره زالزالک بر تأخیر ورود به اتاق تاریک هفت روز پس از آموزش در یادگیری اجتنابی غیرفعال رت‌های نر که بمدت دو هفته عصاره زالزالک (100mgr/kg/day) را از طریق گاواژ دریافت نمودند. در روز آزمون مدت زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک ثبت گردید. نمودارها نشان دهنده میانگین $\pm$ خطای معیار (Mean $\pm$ SEM) می‌باشند. $n=8$, $P < 0.001$ ***

اثر عصاره زالزالک بر زمان سپری شده در اتاق تاریک در روز آزمون

نتایج نشان داد بین گروه دریافت کننده حلال و کنترل منفی از نظر زمان سپری شده در اتاق تاریک تفاوت معنی داری وجود ندارد. بین گروه دریافت کننده عصاره زالزالک و گروه شاهد از نظر زمان سپری شده در اتاق تاریک کاهش معنی داری وجود دارد. ($p < 0.001$) (نمودار شماره ۳)



نمودار ۳- اثر مصرف عصاره زالزالک بر زمان سپری شده در اتاق تاریک در یادگیری اجتنابی غیرفعال رت‌های نر که به مدت دو هفته عصاره زالزالک (100mgr/kg/day) را از طریق گاواژ دریافت نمودند. در روز آزمون مدت زمان سپری شده در اتاق تاریک ثبت گردید. نمودارها نشان دهنده میانگین $\pm$ خطای معیار (Mean $\pm$ SEM) می‌باشند. $n=8$, $P < 0.001$ ***

این ترکیب باعث کاهش استرس اکسیداتیو و تأخیر در عملکرد مغز می گردد (۲۳). در یکسری از آزمایشات Yin و همکارانش در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که کاتچین باعث افزایش آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز و گلو تاسیون می گردد. از طرفی اثبات گردیده که سایتوکاین های التهابی نظیر فاکتور نکروز دهنده $TNF-\alpha$ باعث مرگ برنامه ریزی شده سلول می گردد. $TNF-\alpha$ به همراه $IL-1\beta$ می توانند فاکتورهای هسته ای همچون NF- κ B که نقش مرکزی در تنظیم بیان ژن های مرتبط با التهاب و بیماری زایی دارد را فعال نماید. De-Liang Zhang و همکارانش نشان دادند که تیمار با عصاره زالزالک موجب کاهش سطح این پروتئین ها می شود (۳۰). که در نهایت می تواند مرگ سلولی را به تعویق بیندازد. نیتریک اکساید که بواسطه ویژگی پاک کنندگی رادیکال های آزاد بعنوان یک آنتی اکسیدان شناخته شده است نیز در تیمار با عصاره زالزالک افزایش می یابد (۳۰). همانطور که روشن است اختلالات حافظه کاری با افزایش سن ارتباط مستقیم دارد (۲۴). از سوی دیگر اثبات گردیده که NO خود می تواند در نقاطی مثل هیپوکمپ اثر مثبتی در فرایند یادگیری و حافظه داشته باشد (۳)، NO تولید شده در اندوتلیال بدلیل داشتن اثر گشاد کنندگی عروق می تواند موجب بهبودی جریان خون بخصوص در افراد مسن که با عارضه فشار خون و کاهش جریان خون مغز مواجه هستند، شود (۲۰) که این خود در اصلاح فرایند پردازش یادگیری و حافظه موثر می باشد. Veng, L.M و همکارانش نشان دادند که با افزایش سن بیان کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ نیز افزایش می یابد که این عمل با اضافه بار کلسیم در سلول و سمیت آن منجر به مرگ سلول و اختلالات حافظه می گردد (۲۴)، زالزالک به عنوان یک مسدود کننده طبیعی کانال کلسیم شناخته شده (۲۵)، از طرفی Lukic-Panin و همکارانش اثبات کردند که مسدود کننده های کانال کلسیم می توانند از آسیب به سلول های عصبی جلوگیری نمایند (۱۵) که این با مطالعه ما همخوانی دارد. یکی از رایج ترین آسیب های مطرح شده در آلزایمر که با از دست دادن حافظه مرتبط است، نقص در سیستم کولینرژیک می باشد همچنین یافته ها حاکی از آن است که یکی از نوروترانسمیترهای مهم در فرایند یادگیری و حافظه استیل کولین می باشد. اسید کلروژنیک موجود در زالزالک می تواند با کاهش آنزیم استیل کولین استراز

مدت زمان ماندگاری و اثر استیل کولین را در شکاف سیناپسی افزایش دهد (۱۴). ترومبوز فرایند فیزیولوژیکی پیچیده ای است که موجب انسداد عروق و نقص در عمل اکسیژن رسانی و تغذیه بافت ها می گردد. آسیب عروق خونی، چسبندگی و تجمع پلاکت ها همگی پاسخی به آغاز تشکیل ترومبوز می باشند. Arslan و همکارانش نشان دادند که تیمار با عصاره زالزالک بدلیل جلوگیری از تشکیل ترومبوکسان A2 از ایجاد التهاب و تجمع پلاکت توسط این عامل ممانعت مینماید (۲). همچنین در مطالعه ای دیگر Kelly و همکارانش در سال ۲۰۰۰ اثبات کردند که تیمار با عصاره زالزالک به علت جلوگیری از تجمع پلاکت ها و آزادسازی سروتونین سردرد را درمان می نماید. مطالعات بیانگر این واقعیت هستند که مصرف ترکیبات فلاونوئیدی پتانسیل درمان بیماری های شناختی و آلزایمر را دارد و مصرف روزانه آنتی اکسیدان ها می تواند از پیری مغز جلوگیری نماید (۲۳). در این مطالعه نیز یافته ها نشان می دهد که تیمار با عصاره زالزالک که غنی از ترکیبات فلاونوئیدی می باشد باعث بهبود یادگیری و حافظه شده و در مجموع به عنوان عاملی جهت جلوگیری از تخریب نورونی عمل می نماید.

منابع

- (1) Aboukhatwa M, Dosanjh L, Luo y. Antidepressants are a rational complementary therapy for the treatment of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2010; 5(1): 10.
- (2) Arslan R, Bor Z, Bektas N, Meriçli AH, Ozturk Y. Antithrombotic effects of ethanol extract of *Crataegus orientalis* in the carrageenan-induced mice tail thrombosis model. *Thromb Res*, 2011; 127(3): 210-213.
- (3) Bon C, Garthwaite J. On the role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience*, 2003; 23(5): 1941-1948.
- (4) Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, et al. Intake of flavonoids and risk of dementia. *EUR J Epidemiol*, 2000; 16(4): 357-363.
- (5) Dalli E, Colomer E, Tormos MC, Cosín-Sales J, Milara J, et al. *Crataegus laevigata* decreases neutrophil elastase and has hypolipidemic effect A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 2011.
- (6) Eckert A, Keil U, Marques CA, Bonert A, Frey C, et al. Mitochondrial dysfunction apoptotic cell death and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*, 2003; 66(8): 1627-1634.
- (7) Eggeling T, Regitz-Zagrosek V, Zimmermann A, Burkart M. Baseline severity but not gender modulates quantified. *Crataegus* extract effects in early heart failure-A pooled analysis of clinical trials. *Phytomedicine*, 2011.
- (8) El-Sherbiny DA, Khalifa AE, Attia AS, Eldenshary Eel-D. *Hypericum perforatum* extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnestic dose of scopolamine. *Pharmacol Biochem Be*, 2003; 76(3): 525-533.
- (9) Elango C, Jayachandaran KS, Niranjali Devaraj S. Hawthorn extract reduces infarct volume and improves neurological score by reducing oxidative stress in rat brain following middle cerebral artery occlusion. *Int J Dev Neurosci*, 2009; 27(8): 799-803.
- (10) Felipe c, Fonsêca k, Barbosa A, Bezerra J, Neto M. Alterations in behavior and memory induced by the essential oil of *Zingiber officinale* Roscoe (ginger) in mice are cholinergic-dependent. *J Med Plant*, 2008; 2(7): 163-170.
- (11) Floyd R. Antioxidants, oxidative stress and degenerative neurological disorders. *Roy Soc Medicine*, 1999.
- (12) Harborne J, Williams A. Advances in flavonoid research since. *Phytochemistry*, 2000; 55(6): 481-504.
- (13) Kaur T, Pathak CM, Pandhi P, Khanduja KL. Effects of green tea extract on learning memory, behavior and acetylcholinesterase activity in young and old male rats. *Brain Cognition*, 2008; 67(1): 25-30.
- (14) Kwon SH, Lee HK, Kim JA, Hong SI, Kim HC, et al. Neuroprotective effects of chlorogenic acid on scopolamine-induced amnesia via anti-acetylcholinesterase and anti-oxidative activities in mice. *Eur J Pharmacol*, 2010; 649(1): 210-217.
- (15) Lukic-Panin V, Kamiya T, Zhang H, Hayashi T, Tsuchiya A, et al. Prevention of neuronal damage by calcium channel blockers with antioxidative effects after transient focal ischemia in rats. *Brain Res*, 2007; 1176: 143-150.
- (16) Mandal PK, Tripathi M, Sugunan S. Brain oxidative stress: Detection and mapping of anti-oxidant marker 'Glutathione' in different brain regions of healthy male/female, MCI and Alzheimer patients using non-invasive magnetic resonance spectroscopy. *Biochem Bioph Res Co*, 2012; 417(1): 43.
- (17) Mandel SA, Amit T, Kalfon L, Reznichenko L, Youdim MB. Targeting multiple neurodegenerative diseases etiologies with multimodal-acting green tea catechins. *Nutrition*, 2008; 138(8): 1578S-1583S.
- (18) Rasoolijazi H, Joghataie MT, Roghani M, Nobakht M. The Beneficial Effect of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate in an Experimental Model of Alzheimer's disease in Rat: a Behavioral Analysis. *Iranian Biomedical J*, 2007; 11(4): 237-243.
- (19) Rice M. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends Neurosci*, 2000; 23(5): 209-216.
- (20) Schmitt C, Dirsch V. Modulation of endothelial nitric oxide by plant-derived products. *Nitric Oxide*, 2009; 21(2): 77-91.
- (21) Söholm B. Clinical improvement of memory and other cognitive functions by *Ginkgo biloba*: review of relevant literature. *Adv Ther*, 1998; 15(1): 54.
- (22) Timberlake C, Henry B. Plant pigments as natural food colours. *Endeavour*, 1986; 10(1): 31-36.
- (23) Unno K, Takabayashi F, Yoshida H, Choba D, Fukutomi R, et al. Daily consumption of green tea catechin delays

memory regression in aged mice. Biogerontology,2007; 8(2): 89-95.

(24) Veng LM, Mesches MH, Browning MD. Age-related working memory impairment is correlated with increases in the L-type calcium channel protein [alpha] 1D (Cav1. 3) in area CA1 of the hippocampus and both are ameliorated by chronic nimodipine treatment. Mol Brain Res,2003; 110(2): 193-202.

(25) Verma S , Jain V , Verma D, Khamersa R. Crataegus Oxyacantha-A Cardioprotective Herb. J Herbal Med,2007; 1(1): 65-71.

(26) Veveris M, Koch E ,Chatterjee S. Crataegus special extract WS® 1442 improves cardiac function and reduces infarct size in a rat model of prolonged coronary ischemia and reperfusion. Life Sci,2004; 74(15): 1945-1955.

(27) Williams R, Spencer J .Flavonoids. cognition and dementia: actions, mechanisms and potential therapeutic utility for Alzheimer's disease. Free Radical Bio Med,2011.

(28) Yang J, Martinson T, Liu R. Phytochemical profiles and antioxidant activities of wine grapes. Food Chem ,2009; 116(1): 332-339.

(29) Zarchin N, Meilin S, Rifkind J, Mayevsky A. Effect of aging on brain energy-metabolism. Mol Physiol ,2002;132(1): 117-120.

(30) Zhang DL, Zhang YT, Yin JJ, Zhao BL. Oral administration of Crataegus flavonoids protects against ischemia/reperfusion brain damage in gerbils. J Neurochem,2004; 90(1): 211-219.