مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی
دوره سوم، شماره دوازدهم، پاییز ۱۳۹۲

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

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

سعید طهماسبی[۱] نسرین حیدریه*[۲] حمیدرضا مهاجرانی[۳]

۱-دانش‌آموخته 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 وروش‌ها: ۲۴ سر موش صحرایی با وزن تقریبی ۳۰۰ - ۲۵۰ گرم به سه گروه اصلی(در هر گروه n=8) ۱-کنترل[۱]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 افزارSPSS وآنالیز واریانس یکطرفه و آزمون توکی مورد تجزیه وتحلیل 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 صحرائی، فلاونوئید

مقدمه

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 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

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
٤ S.T.L- Step Through Latency

اکسیژن حساس‌ترین ارگان به آسیب اکسیداتیو است(۴). اگرچه مغز کمتر از ۲٪ وزن بدن را تشکیل می‌دهد اما ۲۰٪ اکسیژن دریافتی را به مصرف می‌رساند. مصرف بالای اکسیژن باعث کمبود الکترون در زنجیره تنفسی و منجر به تشکیل رادیکال آزاد شده که نهایتاً می‌تواند منتهی به استرس اکسیداتیو گردد(۱۱). همچنین وجود مقادیر بالای اسیدهای چرب غیر اشباع در غشا نورون‌ها آنها را مستعد واکنش‌های اکسیداسیون و تولید آلدئیدهای سمی همانند مالون‌دی‌آلدئید می‌نماید(۱۶). تخریب سلول‌های عصبی وابسته به سن به طور فزاینده‌ای با رادیکال‌های آزاد مرتبط می‌باشد(۶). رادیکال‌های آزاد نظیر سوپراکسید و هیدروکسیل فراورده طبیعی متابولیسم اکسیژن در سلول می‌باشند. علاوه بر این دیگر ملکول‌ها همانند پراکسید هیدروژن و پراکسید نیتریت، اگرچه خود رادیکال آزاد نیستند اما می‌توانند در سلول تولید رادیکال آزاد نمایند. استرس اکسیداتیو از یک عدم تعادل بین تولید گونه اکسیژن و نیتروژن فعال با توانایی‌های دفاع سلول در برابر استرس اکسیداتیو بوجود می‌آید. حمله رادیکال‌های آزاد بواسطه اکسیداسیون پروتئین‌ها، لیپیدهای غشا و DNA موجب آسیب سلولی می‌گردد(۱۱). از سوی دیگر سوء تغذیه می‌تواند 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 ارگانل کلیدی برای تولید ATP است، ممانعت بعمل می‌آورد. کاهش انرژی و تخریب نورونی سرانجام به اختلال در عملکرد شناختی مغز منتهی خواهند شد(۲۹). سلول‌های طبیعی مکانیسم‌های متعددی برای حفاظت خود در برابر حمله رادیکال‌های آزاد دارند. از طرف دیگر گلوتاتیون (GSH)، ویتامین C و همه آنتی‌اکسیدان‌های پاک‌کننده شامل آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو و ترکیبات فعال زیستی همانند فلاونوئیدها دفاع اصلی سلولی به حساب می‌آیند(۱۶). آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در مغز شامل سوپراکسیددیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز می‌باشند. سوپراکسید دیسموتاز واکنش -O2 به پراکسید هیدروژن را کاتالیز و متعاقب آن آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز، تبدیل پراکسید هیدروژن را به آب کاتالیز می‌نماید(۱۹). همانطور که ذکر گردید یکی از بیماری‌های سیستم عصبی بیماری آلزایمر است که موجب عارضه فراموشی در ۵۰ تا۶۰ درصد اشخاص بالای ۶۵ شال سن می‌نماید. این بیماری دارای خصیصه‌هایی مثل تشکیل فیبریل‌ها و پلاک‌های وابسته به پیری، فرایندهای اکسیداسیون و التهاب، اختلالات نوروترانسمیتری در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. که می‌تواند عواقب وخیمی برای افراد سالخورده به همراه داشته‌باشد(۱۴).از دیر باز گیاهان داروئی به علت سهولت دسترسی و در برخی موارد عوارض جانبی‌کمتر که در صورت استفاده در محدوده اطمینان و رعایت ضوابط موجود در پزشکی از جایگاه ویژه‌ای برای درمان بیماری‌های رایج بشری برخوردار بوده‌اند. 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 سال‌های اخیر استفاده از طب گیاهی و داروهای طبیعی برای درمان فراموشی و تقویت حافظه، موضوع بسیاری از پژوهش‌های علوم پایه و پزشکی بوده است. یافته‌های بدست آمده از 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(۲۷،۱۸،۴). فلاونوئیدها متعلق به گروه گسترده پلی‌فنل‌ها هستند. تاکنون بیش از ۶۰۰۰ فلاونوئیدهای مختلف شناسایی شده‌است که بر اساس ساختمان به ۶ دسته فلاوونول‌ها، فلاون‌ها، ایزوفلاون‌ها، فلاوانول‌ها، فلاوونون‌ها و آنتوسیانیدین‌ها تقسیم‌بندی می‌شوند. گیاهان، این متابولیت‌های ثانویه را از اسیدآمینه آروماتیک فنیل‌آلانین یا تیروزین سنتز می‌نمایند(۱۲). فلاونوئیدها در پرتقال، همچنین در میوه‌ها، برگ‌ها و گل‌هایی با رنگ ارغوانی و عمدتاً در سبزیجات، هسته‌ها، حبوبات، ادویه، دانه‌ها، شراب، چای و آب‌جو وجود دارند(۲۲). شواهد بیانگر این می‌باشد که فلاونوئیدها برای رسیدن به سیستم عصبی مرکزی قادرند از سد خونی مغز عبور نمایند. این امر توسط Youdim.,2003 و Abd El Mohsen2002 بطور جداگانه گزارش گردیده است. تا کنون گیاهان دارویی مختلفی تاکنون برای تقویت حافظه و درمان فراموشی مورد استفاده قرار گرفته‌اند که از آن میان می‌توان به کنجد، آب انگور قرمز(۲۸)، ریشه بوزیدان، زعفران، زنجبیل(۱۰)، جینکوبیلوبا(۲۱)، علف چای(۸)، کندر، چای،

روغن زیتون، و سویا اشاره کرد. در این رابطه گیاه زالزالک که حاوی ترکیبات فلاونوئیدی همانند کاتچین، اپی‌کاتچین، روتین، کورستین، ویتکسین‌رامنوزاید، پروآنتوسیانیدها و آنتوسیانیدها و کلروژنیک اسید و نیز ویتامین c می‌باشد انتخاب گردید(۱۲. نام علمی این گیاه Crataegus spp متعلق به خانواده روزاسه (Rosaceae) درختچه‌ای با خارهای کوتاه یک سانتیمتری و ارتفاع حدود ۳-۱۰ متر با برگ‌های بادبزنی شکل تخم‌مرغی که قسمت انتهایی آن معمولاً به قسمت‌های عمیقی تقسیم شده و دندانه‌دار است. میوه آن گوشتی، گرد، زرد مایل به سرخ به قطر ۱/۵ تا ۲ سانتی‌متر 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 رادیکال‌های آزاد اکسیژن موجب بهبودی عملکرد قلب و کاهش وسعت منطقه انفارکتوس در مدل تجربی ایسکمی رپرفیوژن در موش صحرایی می‌شود(۲۶،۱۵،۷). بنابراین با توجه عملکرد مثبت این عصاره در کاهش عوامل اکسیداتیو و دیگر ویژگی‌های 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 ۲تا ۳ حیوان تحت دمای ۲ ± ۲۳ و رطوبت ۱۰٪±۵۰ 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 می‌شدند. تا مدت ۴۸ ساعت پس از استقرار حیوان در این محیط هیچ آزمایشی روی آنها انجام نمی‌گرفت تا به شرایط جدید عادت پیدا کنند. تمامی آزمایشات با توجه به دستورالعمل‌های جهانی نگهداری حیوانات انجام گردید. موش‌ها 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 شدند.

تهیه مواد :عصاره زالزالک به مقدار ۲۴۰ میلی‌گرم در هر قرص روکش‌دار کراتاگل، تهیه شده از فراورده‌های دارویی گل‌دارو موجود می‌باشد. قرص کراتاگوس محلول در آب بوده پس از حل‌نمودن آن در آب مقدار ۱۰۰میلی‌گرم بر وزن بدن بصورت روزانه و تازه تهیه شده و بصورت روزانه به مقدار mg\kg ۱۰۰به 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 پلکسی‌گلاس دو قسمتی است که یک بخش آن روشن و بخش دیگرش تاریک است. ابعاد دو قسمت با هم برابر بوده (۲۰ ´ ۴۰ ´ ۲۰ سانتی‌متر) و با یک دریچه ۸´۸ سانتی‌متر به هم راه دارند. در کف هردو بخش میله‌هایی از جنس فلز ضد زنگ که به فاصله یک سانتی‌متر از همدیگر تعبیه شده قرار دارد. یک لامپ ۱۰۰ واتی 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 می‌کند.

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 قرارگیرد. در مرحله سازش ابتدا حیوان در محیط روشن دستگاه قرار می‌گرفت بعد از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی را باز نموده ومدت زمانی که طول می‌کشید تا وارد اتاق تاریک شود ثبت می‌گردید. پس از ورود کامل درب را بسته و حیوان را از دستگاه برداشته و به قفسه منتقل شد.

ب- مرحله اکتساب (آموزش): ۳۰دقیقه پس از مرحله سازش انجام می‌گیرد .موش صحرایی بطورغریزی وذاتی ازمحیط روشن تنفرداشته ودوری می کند.حیوان در محیط روشن دستگاه قرار می‌گرفت، بعد از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی را باز نموده ومدت زمانی که طول می‌کشید تا وارد اتاق تاریک

۵ Intact
۶ Sham
۷ Shuttle box

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 مجددا 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 می شد. این آزمایش حداکثر سه بار تکرار می‌شد.

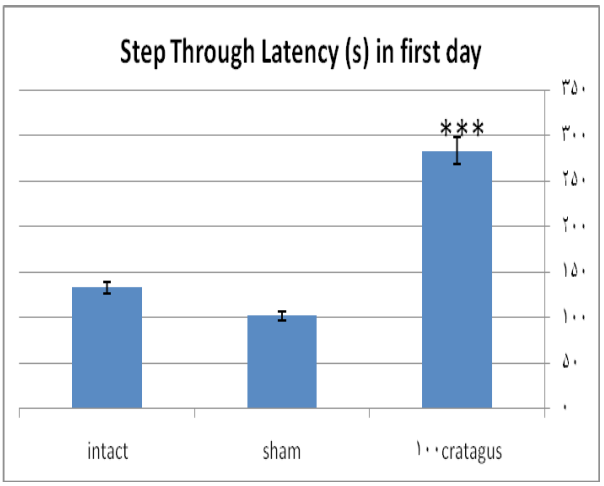
ج- مرحله به خاطر آوری (آزمون): یک روز پس از مرحله اکتساب، آزمایش به خاطرآوری را انجام می‌دادیم به این ترتیب که حیوان در محیط روشن دستگاه قرار می‌گرفت بعد از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی را باز نموده ومدت زمانی که طول می‌کشید تا وارد اتاق تاریک شود ثبت می‌گردید[8]. در این مرحله هیچگونه شوک پایی وارد نمی‌شد. در این مرحله تعداد دفعاتی که حیوان وارد اتاق تاریک می‌شد و زمان سپری شده در اتاق تاریک[9] 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 ۱۰۰mg\kg\dayبه روش گاواژ 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 افزارSPSS وآنالیز واریانس یکطرفه وآزمون توکی مورد تجزیه وتحلیل قرار گرفتند. در تمامی آزمایشات $p < ۰/۰۰۱$ به عنوان اثر معنی‌دار 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.

اثرعصاره زالزالک بر تأخیر ورود به اتاق تاریک در روز آزمون

نتایج نشان داد بین گروه دریافت کننده حلال (sham) و کنترل منفی (intact) ازنظر زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. بین گروه دریافت کننده عصاره زالزالک (Crataegus) و گروه شاهد(sham) از نظر زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک افزایش معنی‌داری وجود دارد.($P<0.001$) (نمودار شماره۱)



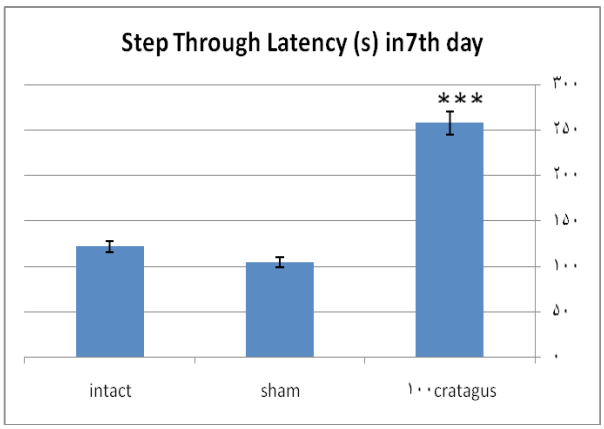
نمودار۱- اثر مصرف عصاره زالزالک بر تأخیر ورود به اتاق تاریک در یادگیری اجتنابی غیرفعال رت‌های نر که بمدت دو هفته عصاره زالزالک /100mgr (kgr/dayرا از طریق گاواژ دریافت نمودند. در روز آزمون مدت زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک ثبت گردید. نمودارها نشان دهنده میانگین ± خطای معیار (Mean±SEM) می‌باشند.n=8، P<0.001***

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

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

۸ S.T.L- Step Through Latency

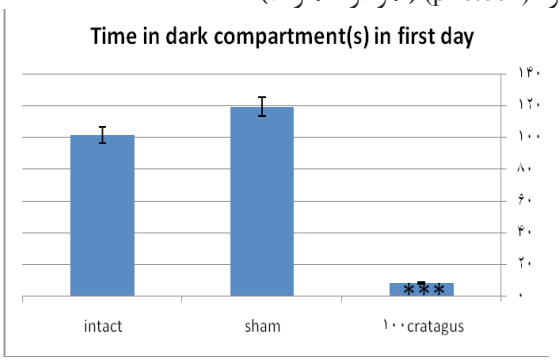
۹ T.D.C -Total time in Dark Compartment



نمودار۲- 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/kgr/day)را از طریق گاواژ دریافت نمودند. در روز آزمون مدت زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک ثبت گردید. نمودارها نشان دهنده میانگین ± خطای معیار (Mean±SEM) می‌باشند.n=8، P<0.001***

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

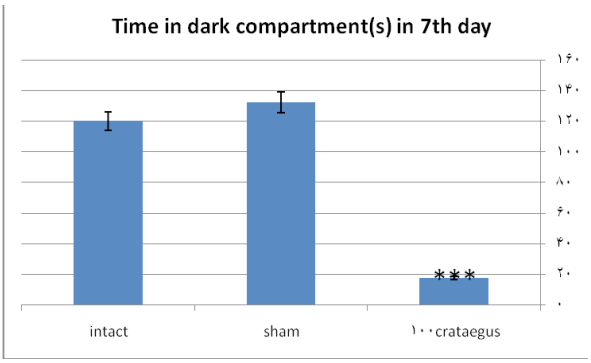
نتایج نشان داد بین گروه دریافت کننده حلال و کنترل منفی از نظر زمان سپری شده در اتاق تاریک تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. بین گروه دریافت کننده عصاره زالزالک و گروه شاهد از نظر زمان سپری شده در اتاق تاریک کاهش معنی‌داری وجود دارد.($p<0.001$) (نمودار شماره۳)



نمودار۳- 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/kgr/day) را از طریق گاواژ دریافت نمودند. در روز آزمون مدت زمان سپری شده در اتاق تاریک ثبت گردید. نمودارها نشان دهنده میانگین ± خطای معیار (Mean±SEM) می‌باشند.n=8، *** P<0.001

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 معنی‌داری وجود ندارد. بین گروه دریافت کننده عصاره زالزالک و گروه شاهد از نظر زمان سپری شده در اتاق تاریک کاهش معنی‌داری وجود دارد.($p<0.001$) (نمودار شماره۴)



نمودار۴- 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/kgr/day)را از طریق گاواژ دریافت نمودند.در روز آزمون مدت زمان سپری شده در اتاق تاریک ثبت گردید. نمودارها نشان دهنده میانگین ± خطای معیار (Mean±SEM) می‌باشند. n=8، P<0.001***

بحث

نتایج حاصل از بررسی رفتار اجتنابی غیر فعال نشان داد که تجویز عصاره زالزالک (100mgr/kgr/day) بمدت دو هفته به طور معنی‌داری 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 معنی‌داری 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

این ترکیب باعث کاهش استرس اکسیداتیو و تأخیر در عملکرد مغز می‌گردد(۲۳). در یکسری از آزمایشات Yin و همکارانش در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که کاتچین باعث افزایش آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز و گلوتاسیون می‌گردد. از طرفی اثبات گردیده که سایتوکاین‌های التهابی نظیر فاکتور نکروز دهنده TNF-α باعث مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌گردد. TNF-α به همراه IL-1β می‌توانند فاکتورهای هسته‌ای همچون NF-KB که نقش مرکزی در تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با التهاب و بیماری‌زایی دارد را فعال نماید. De-Liang Zhang و همکارانش نشان دادند که تیمار با عصاره زالزالک موجب کاهش سطح این پروتئین‌ها می‌شود(۳۰). که در نهایت می‌تواند مرگ سلولی را به تعویق بیاندازد. نیتریک اکساید که بواسطه ویژگی پاک کنندگی رادیکال‌های آزاد بعنوان یک آنتی‌اکسیدان شناخته‌شده است نیز در تیمار با عصاره زالزالک افزایش می‌یابد(۳۰). همانطور که روشن است اختلالات حافظه کاری با افزایش سن ارتباط مستقیم دارد(۲۴). از سوی دیگر اثبات گردیده که NO خود می‌تواند 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 می‌تواند 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 می‌باشد. Veng, L.M وهمکارانش نشان دادند که با افزایش سن بیان کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نیز افزایش می‌یابد که این عمل با اضافه بار کلسیم در سلول و سمیت آن منجر به مرگ سلول و اختلالات حافظه می‌گردد(۲۴)، زالزالک به عنوان یک مسدود کننده طبیعی کانال کلسیم شناخته شده(۲۵)، از طرفی Lukic-Panin و همکارانش اثبات کردند که مسدود کننده‌های کانال کلسیم می‌توانند از آسیب به سلول‌های عصبی جلوگیری نمایند(۱۵) که این با مطالعه ما همخوانی دارد. یکی از رایج‌ترین آسیب‌های مطرح شده در آلزایمر که با از دست دادن حافظه مرتبط است، نقص در سیستم کولینرژیک می‌باشد همچنین یافته‌ها حاکی از آن است که یکی از نوروترانسمیترهای مهم در فرایند یادگیری و حافظه استیل کولین می‌باشد. اسید کلروژنیک موجود در زالزالک می‌تواند با کاهش آنزیم استیل‌کولین‌استراز مدت زمان ماندگاری و اثر استیل‌کولین را در شکاف سیناپسی افزایش دهد(۱۴). ترومبوز فرایند فیزیولوژیکی پیچیده‌ای است که موجب انسداد عروق و نقص در عمل اکسیژن رسانی و تغذیه بافت‌ها می‌گردد. آسیب عروق خونی، چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها همگی پاسخی به آغاز تشکیل ترومبوز می‌باشند. 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 مطالعه‌ای دیگر Kelly و همکارانش در سال ۲۰۰۰ اثبات کردند که تیمار با عصاره زالزالک به علت جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها و آزادسازی سروتونین سردرد را درمان می‌نماید. مطالعات بیانگر این واقعیت هستند که مصرف ترکیبات فلاونوئیدی پتانسیل درمان بیماری‌های شناختی و آلزایمر را دارد و مصرف روزانه آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند از پیری مغز جلوگیری نماید(۲۳). در این مطالعه نیز یافته‌ها نشان می‌دهد که تیمار با عصاره زالزالک که غنی از ترکیبات فلاونوئیدی می‌باشد باعث بهبود یادگیری و حافظه شده و در مجموع به عنوان عاملی جهت جلوگیری از تخریب نورونی عمل می‌نماید.

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) Søholm 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.