

## تأثیر Ginkgo بر کاهش حافظه ناشی از باکلوفن با روش شرطی احترازی غیر فعال در حافظه بلند مدت موش آزمایشگاهی

الهه نوشین فر<sup>۱\*</sup>، مصطفی رضائی طاویرانی<sup>۲</sup>، اکرم صفائی<sup>۳</sup>، یارا تمبرچی<sup>۴</sup>

- ۱- مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۲- بخش فیزیولوژی بیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۳- مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۴- بخش علوم کلینیکال، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۱/۱۰

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۰۷/۲۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** جینکو (Ginkgo) داروی گیاهی است که اثر مثبت بر بهبود حافظه دارد. در انواع نوروپاتی مانع از آسیب اکسیداتیو میتوکندری‌ها شده از مرگ سلولی جلوگیری می‌کند. از طرفی باکلوفن که به عنوان ضد درد و ضد التهاب تجویز می‌گردد اثر مهاری بر حافظه دارد هدف این تحقیق بررسی تداخل جینکو و باکلوفن بر رفتار شرطی احترازی غیرفعال در حافظه موش می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** برای سنجش حافظه روش یادگیری احترازی غیر فعال انتخاب و بدین منظور از دستگاه Imaze استفاده گردید. موش‌ها به شش گروه تقسیم شدند، به گروه ۱ فقط جینکو به صورت خوراکی، به گروه ۲ و ۳ دوزهای مختلف باکلوفن به صورت داخل صفاقی تزریق شد، به گروه ۴ و ۵ تجویز توام جینکو و باکلوفن و گروه ۶ به عنوان گروه کنترل نرمال سالیین تزریق شد. تمامی تزریق‌ها در یک ساعت معین در روز انجام گرفت.

**نتایج:** تزریق جینکو به تنهایی در مقایسه با کنترل تغییری در حافظه ایجاد نکرد. تزریق باکلوفن با دوزهای مختلف به طور معنی دار موجب کاهش حافظه شد. تزریق توام جینکو و باکلوفن موجب بهبود حافظه گردید. برای تحلیل نتایج از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد و  $p < 0.05$  به عنوان معیار معنی دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

**نتیجه‌گیری:** تجویز باکلوفن موجب کاهش و اختلال حافظه گردید، تجویز جینکو اختلال حافظه القا شده توسط باکلوفن را از بین برد، به نظر می‌رسد این عملکرد از طریق تداخل با سیستم نوروترانسمیتری گابا آرژیک صورت می‌گیرد، احتمالاً جینکو می‌تواند به عنوان داروی کمکی در کاهش عوارض استفاده از باکلوفن موثر باشد.

**کلمات کلیدی:** جینکو بیلوبا، باکلوفن، یادگیری

### مقدمه

می‌گردد (۳). از طرفی جینکو یک داروی گیاهی است که خواص متعددی داشته از جمله تأثیر مثبت آن بر بهبود حافظه در برخی موارد گزارش شده است (۴، ۵). در کنار خواص آنتی اکسیدانی به واسطه اثر روی سلول‌های التهابی و مهار تولید اکسیژن و نیتروژن فعال از خود اثرات ضد التهابی نشان می‌دهد. عصاره Ginkgo تولید فرآورده‌های ناشی از تخریب و اکسیداسیون LDL را کاهش می‌دهد و در انواع نوروپاتی مانع از آسیب اکسیداتیو میتوکندری‌ها شده از مرگ سلولی جلوگیری می‌کند و به

موضوع حافظه و یادگیری از موارد با اهمیت در زندگی انسان است و تحقیقات درباره بهبود آن همچنان ادامه دارد. باکلوفن به عنوان آگونیست گیرنده‌های گابا بی سیستم گابا آرژیک را فعال می‌کند، فعالیت این سیستم تأثیر مهاری بر اجرای حافظه دارد (۱) و موجب مهار پیش سیناپسی نرون‌های موثر در حافظه و یادگیری می‌گردد (۲)؛ لذا تجویز باکلوفن با تخریب حافظه همراه

\* نویسنده مسئول: الهه نوشین فر، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۹۱۲۵۲۰۷۶۸۶  
Email: e\_nooshinfar@yahoo.com



مقدار ۴۰ mg / kg عصاره Ginkgo (خریداری شده از شرکت تولید دارو ایران) روزانه به مدت یک هفته به طور خوراکی از طریق گاواژ داده شد. گروه ۲ و ۳ تزریق باکلوفن (به صورت داخل صفاقی به مقدار ۲/۵ mg/kg و ۵ mg/kg نیم ساعت قبل از آموزش انجام شد (۲۱) (باکلوفن از شرکت توکریس خریداری شد). گروه ۴ و ۵ تجویز توام جینکو به مقدار ۴۰ mg/kg و باکلوفن با دوزهای ۲/۵ mg/kg و ۵ mg/kg انجام شد. گروه ۶ به عنوان گروه کنترل، نرمال سالیین نیم ساعت قبل از آموزش تزریق شد (۲۱). سنجش یادگیری و حافظه با روش اجتنابی غیر فعال<sup>۱</sup> انجام شد. به این منظور از دستگاه سنجش حافظه<sup>۴</sup> که دارای ۲ محفظه روشن و تاریک است استفاده گردید. حیوانات در قفس‌ها نگهداری شده و آب و غذا به میزان کافی در اختیار آنان قرار داشت و دوره روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته در محیط حیوان‌خانه برقرار شد، حیوانات در روز آزمایش به آزمایشگاه آورده شدند تا به محیط آزمایشگاه عادت کنند. مراحل آزمایش شامل ۳ مرحله سازش - آموزش و بخاطر آوری بود. (مرحله سازش): بدین منظور ابتدا حیوان در قسمت روشن دستگاه قرار داده شد، حیوان به طور غریزی تمایل به ورود به بخش تاریک دارد زمان تاخیر در قدم گذاری به اتاق تاریک<sup>۵</sup> به عنوان STL1 اندازه‌گیری گردید. (مرحله آموزش): در مرحله دوم بعد از گذشت ۵ دقیقه مجدداً حیوان به دستگاه برگردانده شد و STL2 اندازه‌گیری گردید و به دنبال ورود به قسمت تاریک شوک الکتریکی دریافت کرد. (مشخصات شوک: فرکانس ۵۰ هرتز، مدت ۲ ثانیه، شدت ۰/۲۸ میلی آمپر) دو دقیقه بعد دوباره حیوان به دستگاه برگردانده شد چنانچه تا مدت ۱۲۰ ثانیه از ورود به محفظه تاریک اجتناب می‌کرد نشانه آن بود که مرحله آموزش با موفقیت انجام شده است. (مرحله بخاطر آوری): در مرحله سوم بعد از ۲۴ ساعت حیوان به دستگاه برگردانده شده و زمان تاخیر ورود به اتاق تاریک (STL بعد از آموزش) به عنوان معیار حافظه بلند مدت در نظر گرفته شد و رفتار حیوان تا ۶۰۰ ثانیه بررسی گردید. ضعف یادگیری در تعدادی از حیوانات به عنوان متغیر مزاحم مطرح بود که در این صورت موش‌هایی که سرعت یادگیری بسیار پایین داشتند و به آموزش پاسخ نمی‌دادند قبل از ادامه مراحل از گروه‌ها حذف می‌شدند (۲۱). روش آماری استفاده شده در این تحقیق آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) بود در صورت وجود اختلاف

همین دلیل می‌تواند اثرات مفیدی بر بیماری‌های دژنراتیو عصبی داشته باشد (۶-۸). جینکو یک عصاره مالتی فانکشنال است و می‌تواند روی کم خونی مغز تاثیرات مطلوب بگذارد (۹) اگر چه نشان داده شد که جینکو به تنهایی موجب افزایش حافظه نمی‌شود (۱۰، ۱۱) ولی در کاهش فراموشی اهمیت دارد (۱۶-۱۲). برخی گزارشات نشانگر تداخل عملکرد جینکو با سیستم‌های نوروترانسمیتری می‌باشد (۵)، از جمله درباره تداخل عملکرد جینکو با سیستم کولی نرژیک (۱۷) آدرنرژیک (۱۸)، گزارشی ارائه گردیده است. گلوتامات و گاما آمینوبوتیریک اسید<sup>۳</sup> دو ناقل شیمیایی هستند که با ارتباط سیناپسی گسترده در CNS مرتبط هستند. گلوتامات نوروترانسمیتر تحریکی اصلی در مغز و نخاع است در حالی که GABA مسئول اکثر ارتباطات مهارتی در مغز است. GABA در مغز از تأثیر آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) بر گلوتامات ایجاد می‌شود (۱۹). گلوتامات نوروترانسمیتری تحریکی است که دو نوع رسپتور متابوتروپیک (مکانیسم عمل با پیامبر ثانویه) و یونوتروپیک (که کانال‌های یونی هستند) دارد. مسیر GABA نیز نقش مهمی در رشد مغز دارد و تعادل سیستم گابارژیک و گلوتاماترژیک مدلینگ کورتکس مخ را با جایگزینی سلول‌های اصلی، هرمی و اینتر نورون‌ها تسهیل می‌کند (۱۹) استقرار سیستم گابارژیک و مهاجرت اینترنورون‌های گابارژیک نقش حیاتی در رشد قسمت مهارتی کورتکس بازی می‌کنند که سیستم تحریکی گلوتاماترژیک را کنترل می‌نمایند (۲۰).

در این تحقیق به منظور بررسی مکانیزم عملکرد جینکو بر روی سیستم‌های نوروترانسمیتری مطرح در یادگیری و حافظه به تعیین تأثیر جینکو و آگونیست گابا (باکلوفن) بر رفتار شرطی اجتنابی غیر فعال (به عنوان یکی از روش‌های ارزیابی حافظه) در موش پرداخته شد. انجام این تحقیق علاوه بر ارائه اطلاعات در مبانی و اصول انجام یادگیری و حافظه، همچنین نگاهی به درمان‌های ترکیبی بر ترمیم حافظه دارد.

## مواد و روش‌ها

از تعداد ۷۲ سر موش سفید آزمایشگاهی نر نژاد ویستاردر محدوده وزنی معین بین ۲۳۰-۱۸۰ گرم (۳۰ روزه) استفاده شد که به شش گروه تقسیم شدند (در هر گروه ۱۲ = n). گروه ۱

مقدار ۴۰ mg/kg جینکو خورنده شده بود، نشانگر آن بود که میانگین STL در این گروه‌ها در مقایسه با گروه‌هایی که فقط به همان مقدار باکلوفن تزریق شده بود به طور معنی داری افزایش نشان داد ( $p < 0.05$ ) (نمودار ۱).

نمودار نشانگر تغییرات STL (زمان تاخیر قدم گذاری به اتاق تاریک) و مقایسه در گروه‌های مختلف تحت تیمار و کنترل در رفتار شرطی احترازی غیر فعال در موش در نمودار ۲ نشان داده شده است.

مقایسه بین دز باکلوفن به صورت مجزا و توام با جینکو در نمودار ۳ نشان داده شده است. جینکو کاهش حافظه ناشی از تزریق باکلوفن را برگشت داده است.

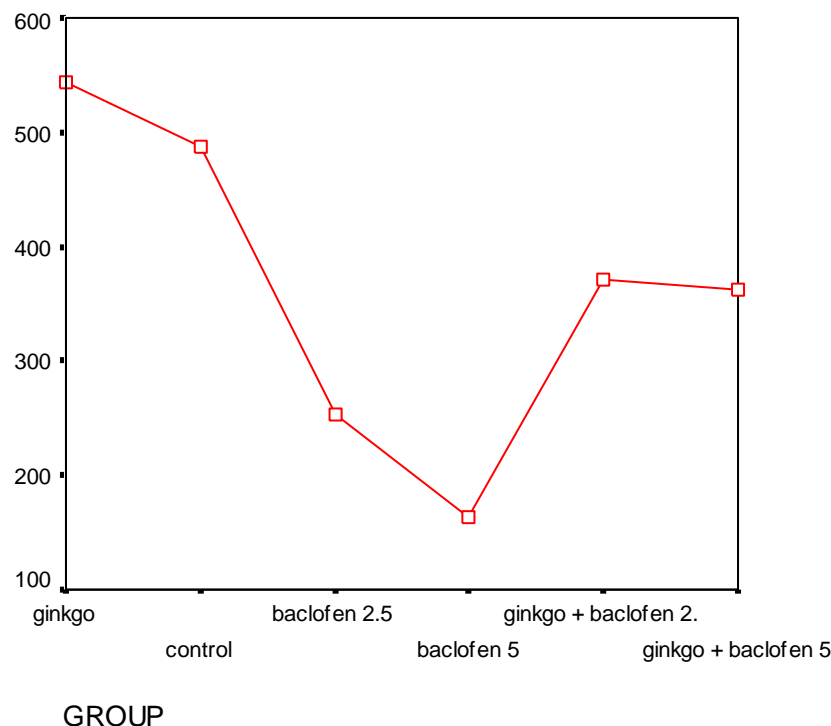
### بحث

در این مطالعه تزریق جینکو به تنهایی در مقایسه با کنترل تغییری در حافظه ایجاد نکرد. تزریق باکلوفن با دوزهای مختلف

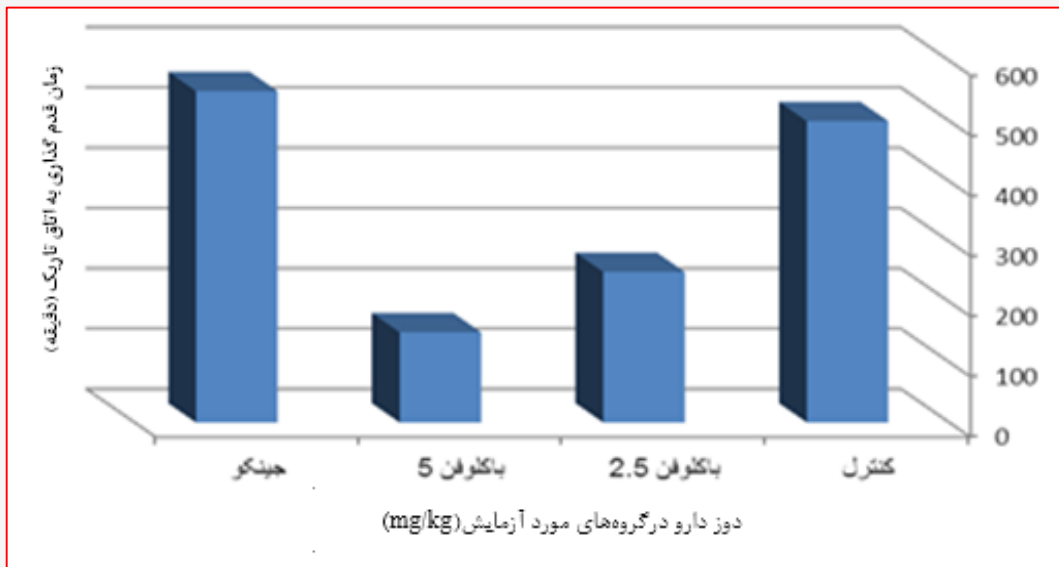
معنی دار بین گروه‌ها تست توکی انجام گردید و  $P < 0.05$  به عنوان معیار معنی دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

### نتایج

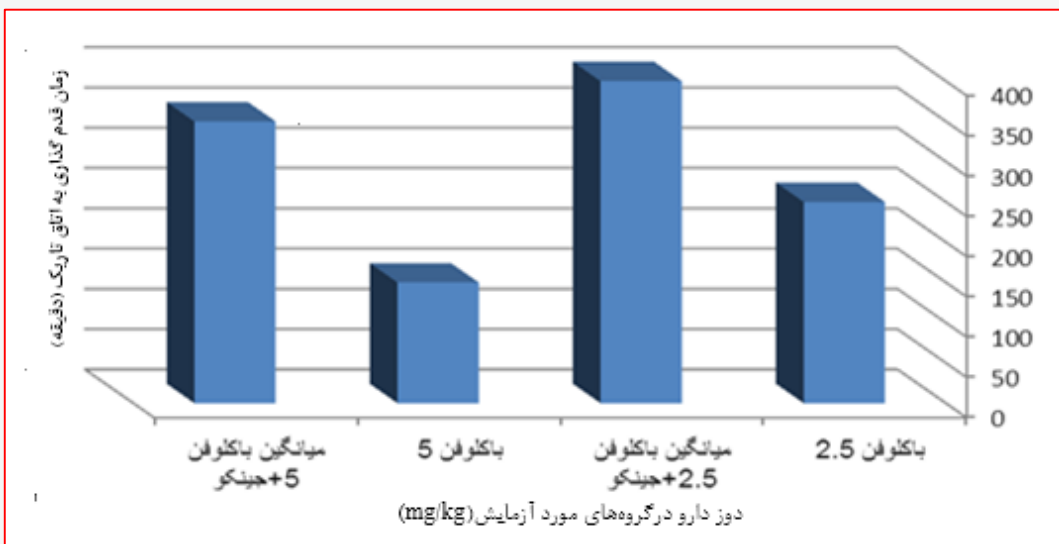
بر طبق نتایج ثبت شده، تأثیر خوراکی جینکو به مدت یک هفته روزانه به مقدار ۴۰ mg/kg به موش‌ها و بررسی نتایج حاصل از تعیین میانگین زمان قدم گذاری به اتاق تاریک در تست احترازی غیر فعال حافظه و یادگیری و مقایسه آن با گروه کنترل نشانگر اختلاف معنی دار آماری بین دو گروه نبود. (نمودار ۱) ( $p > 0.05$ ) از طرفی، تزریق ۵ mg/kg و ۲/۵ mg/kg باکلوفن (اگونیست رسپتورهای گابابی) ۳۰ دقیقه قبل از آموزش نشان داد که در هر دو مورد میانگین STL (زمان تاخیر قدم گذاری به اتاق تاریک) در مقایسه با کنترل به طور معنی داری کاهش یافت ( $p < 0.05$ ) (نمودار ۱). تزریق ۵ mg/kg و ۲/۵ mg/kg باکلوفن ۳۰ دقیقه قبل آموزش به موش‌هایی که یک هفته روزانه



نمودار ۱: نمودار نشانگر تغییرات STL (زمان تاخیر قدم گذاری به اتاق تاریک به دقیقه) و مقایسه آن در گروه‌های مختلف تحت تیمار دوزهای مختلف دارو (mg/kg) و گروه کنترل در رفتار شرطی احترازی غیر فعال در موش است. شکل نشان می‌دهد که جینکو کاهش حافظه ناشی از تزریق باکلوفن را برگشت داده است ( $p < 0.05$  \*). نتایج به صورت (Mean  $\pm$  SEM) نشان داده شده است (n در هر گروه = ۱۲).



نمودار ۲: نمودار نشانگر تغییرات STL (زمان تاخیر قدم گذاری به اتاق تاریک) مقایسه در گروه‌های مختلف تحت تیمار و کنترل در رفتار شرطی احترازی غیر فعال در موش است.



نمودار ۳: نمودار نشانگر تغییرات STL (زمان تاخیر قدم گذاری به اتاق تاریک). در این شکل مقایسه بین دز باکلوفن (mg/kg) به صورت مجزا و توام با جینکو نشان داده شده است. جینکو کاهش حافظه ناشی از تزریق باکلوفن را برگشت داده است.

پیش سیناپسی نرون‌های موثر در حافظه و یادگیری می‌گردد (۲)؛ لذا تجویز باکلوفن با تخریب حافظه همراه می‌گردد (۳). مطالعاتی که بر روی موش سوری انجام شد نشان داد که دوزهای مختلف باکلوفن موجب تخریب حافظه در تست احترازی غیر فعال با روش

به طور معنی دار موجب کاهش حافظه شد، تزریق توام جینکو و باکلوفن موجب بهبود حافظه گردید. باکلوفن به عنوان آگونیست گیرنده‌های گابا بی، سیستم گابا آرژیک را فعال می‌کند فعالیت این سیستم تاثیر مهاری بر اجرای حافظه دارد (۱) و موجب مهار

یک آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های گابا B عمل نماید که پاسخ دقیق نیازمند تحقیقات بیشتری می‌باشد. جینکو به عنوان آنتاگونیست رقابتی رسپتورهای گابا A شناخته شده است (۲۴). با تأثیر عصاره جینکو بر روی رسپتورهای بتا ادرنرژیک هیپوکمپ موش نشان داده شد که کاهش معنی دار در دانسیته رسپتور در کورتکس فرونتال هیپوکمپ موش‌ها ایجاد شد که نشانگر تأثیر مساعد جینکو بر حافظه با ایجاد تغییرات در سیستم آدرنرژیک است (۱۸) که این موضوع نیز می‌تواند در بررسی مکانیزم تأثیر جینکو در برگشت حافظه ناشی از تجویز باکلوفن در نظر گرفته شود. همچنین جینکو می‌تواند موجب فعال شدن مکانیزم‌های آدرنورسپتور گردد (۲۵). احتمال دیگر در مورد مکانیزم عملکرد جینکو در بخشی از اثرات فارماکولوژیک آن در برطرف کردن کم خونی ایجاد شده در مغز می‌باشد که می‌تواند، موجب بهبود فعالیت سایر سیستم‌های نوروترانسمیتری مطرح در حافظه و یادگیری شود (۲۴).

### نتیجه‌گیری

در این تحقیق تجویز باکلوفن موجب کاهش و اختلال حافظه گردید، تجویز جینکو اختلال حافظه القا شده توسط باکلوفن را از بین برد. احتمالاً جینکو می‌تواند به دلیل داشتن تأثیر بر سیستم‌های نوروترانسمیتری مطرح در حافظه و یادگیری به عنوان داروی کمکی در کاهش عوارض استفاده از باکلوفن مؤثر باشد بدیهی است که انجام تحقیقات بعدی در کلینیک و بر روی انسان به آن قطعیت بیشتری خواهد داد.

### تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (قرارداد شماره ۳/۱۵۲۰) انجام شده است که بدینوسیله تشکر و قدردانی می‌گردد.

### تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را اعلام نکرده‌اند.

Step down گردید (۲۱)، نتایج به دست آمده در این تحقیق نیز مؤید همین نظر است که باکلوفن با دوزهای ۵ mg/kg و ۲/۵ mg/kg نیم ساعت قبل از آموزش موجب کاهش حافظه با روش اجتنابی غیر فعال<sup>۱</sup> گردید. باکلوفن همچنین به عنوان ضد درد و ضد التهاب تجویز می‌گردد؛ لذا کاهش حافظه القا شده با تجویز باکلوفن می‌تواند به عنوان یک تأثیر مضر مطرح باشد، به همین منظور اهمیت دارد که بررسی شود که آیا تجویز جینکو در چنین شرایطی با توجه به خواص این عصاره گیاهی می‌تواند تأثیر برگشت پذیر بر حافظه داشته باشد؟ جینکو یک داروی گیاهی است که خواص متعددی داشته از جمله تأثیر مثبت آن بر بهبود حافظه در برخی موارد گزارش شده است (۴)، در این تحقیق نشان داده شد که بین عملکرد جینکو و نقش سیستم گابارژیک در مهار حافظه تداخل عمل وجود دارد. در حیواناتی که دچار اختلال حافظه به دنبال تجویز باکلوفن شده بودند چنانچه از جینکو برخوردار باشند این اختلال به طور معنی دار کاهش می‌یابد و حافظه را بهبود می‌بخشد این یافته ضمن تأیید کارهای دیگران (۱۲، ۲۲) نشان می‌دهد که جینکو با دوز استفاده شده در این تحقیق توانست موجب رفع اختلال حافظه و بهبود آن شود و لذا اثر مثبت آن در رفتار شرطی احترازی غیر فعال موش با روش passive avoidance مورد استفاده در این تحقیق نیز ثابت گردید. در این تحقیق نشان داده شد که بین عملکرد جینکو و نقش سیستم گابارژیک در مهار حافظه تداخل عمل وجود دارد که در این مورد احتمالات زیر را می‌توان مطرح کرد: جینکو می‌تواند از طریق افزایش فعالیت سایر نوروترانسمیترهای مطرح در حافظه و یادگیری مثل گلوتامینرژیک و ادرنرژیک عمل کند. مطالعات زرین دست و همکاران در مورد تأثیر تزریق داخل هیپوکمپ داروی گابا ارژیک نشان داد که تزریق داخل بطن CGP<sup>۲</sup> (آنتاگونیست گابا B) که به تنهایی روی حافظه بی تأثیر است، توانست اثرات باکلوفن را کاهش دهد (۲۳). پس احتمال دیگر آنست که جینکو به عنوان



## References

1. Pitsikas N, Rigamonti A, Cella S, Muller E. The GABA<sub>B</sub> receptor and recognition memory: possible modulation of its behavioral effects by the nitrenergic system. *Neuroscience*. 2003;118(4):1121-7.
2. Schuler V, Lüscher C, Blanchet C, Klix N, Sansig G, Klebs K, et al. Epilepsy, Hyperalgesia, Impaired Memory, and Loss of Pre- and Postsynaptic GABA<sub>B</sub> Responses in Mice Lacking GABA<sub>B</sub> (1). *Neuron*. 2001;31(1):47-58.
3. Zarrindast M, Haidari H, Jafari M, Djahanguiri B. Influence of  $\beta$ -adrenoceptor agonists and antagonists on baclofen-induced memory impairment in mice. *Behavioural pharmacology*. 2004;15(4):293-7.
4. Hasenöhrl R, Häcker R, Huston J. Enhanced conditioned inhibitory avoidance by a combined extract of *Zingiber officinale* and *Ginkgo biloba*. *Phytotherapy Research*. 2002;16(4):312-5.
5. Stough C, Clarke J, Lloyd J, Nathan PJ. Neuropsychological changes after 30-day *Ginkgo biloba* administration in healthy participants. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 24-131:(2)4:001
6. Sastre J, Millan A, de la Asuncion JG, Pla R, Juan G, Pallardo FV, et al. *Ginkgo Biloba* Extract (EGB 761) Prevents Mitochondrial Aging by Protecting Against Oxidative Stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 1998;24(2):298-304
7. Luo Y. *Ginkgo biloba* neuroprotection: therapeutic implications in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2001;3(4):401-7.
8. Christen Y. *Ginkgo biloba* and neurodegenerative disorders. *Front Biosci*. 2004;9:3091-104.
9. Tulsulkar J, Shah ZA. *Ginkgo biloba* prevents transient global ischemia-induced delayed hippocampal neuronal death through antioxidant and anti-inflammatory mechanism. *Neurochemistry international*. 2013;62(2):189-97.
10. Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R. *Ginkgo* for memory enhancement. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2002;288(7):835-40.
11. Moulton PL, Boyko LN, Fitzpatrick JL, Petros TV. The effect of *Ginkgo biloba* on memory in healthy male volunteers. *Physiology & behavior*. 2001; (4)73: 165-659.
12. Das A, Shanker G, Nath C, Pal R, Singh S, Singh HK. A comparative study in rodents of standardized extracts of *Bacopa monniera* and *Ginkgo biloba*: Anticholinesterase and cognitive enhancing activities. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2002;73(4):893-900.
13. Lee T, Chen C, Wang LCH. Effect of ginkgolides on  $\beta$ -amyloid-suppressed acetylcholine release from rat hippocampal slices. *Phytotherapy Research*. 2004;18(7):556-60.
14. Williams B, Watanabe CMH, Schultz PG, Rimbach G, Krucker T. Age-related effects of *Ginkgo biloba* extract on synaptic plasticity and excitability. *Neurobiology of aging*. 2004;25(7):955-62.
15. Smith J, Luo Y. Studies on molecular mechanisms of *Ginkgo biloba* extract. *Applied microbiology and biotechnology*. 2004;64(4):465-72.
16. Stackman RW, Eckenstein F, Frei B, Kulhanek D, Nowlin J, Quinn JF. Prevention of age-related spatial memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by chronic *Ginkgo biloba* treatment. *Experimental neurology*. 2003;184(1):510-20.
17. Lee T, Shiao YJ, Chen CF, Wang LCH. Effect of Ginseng Saponins on  $\beta$ -Amyloid-Suppressed Acetylcholine Release from Rat Hippocampal Slices. *Planta Med*. 2001;67(634):634-7.
18. Hadjiivanova CI, Petkov V. Effect of *Ginkgo biloba* extract on  $\beta$ -adrenergic receptors in different rat brain regions. *Phytotherapy Research*. 2002;16(5):488-90.
19. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *The Journal of nutrition*. 2000;130(4):1007S15-S
20. Levitt P, Eagleson KL, Powell EM. Regulation of neocortical interneuron development and the implications for neurodevelopmental disorders. *Trends in neurosciences*. 2004;27(7):400-6.
21. Zarrindast M, Haidari H, Jafari M, Djahanguiri B. Influence of [beta]-adrenoceptor agonists and antagonists on baclofen-induced memory impairment in mice. *Behavioural pharmacology*. 2004;15(4):293-7.
22. Petkov V, Belcheva S, Petkov V. Behavioral Effects of *Ginkgo biloba* L., *Panax ginseng* CA Mey. and *Gincosan*®. *The American journal of Chinese medicine*. 2003;31(06):841-55.
23. Zarrindast M, Bakhsha A, Rostami P, Shafaghi B. Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Journal of Psychopharmacology*. 2002;16(4):313-9.
24. Huang CC, Hsu KS. Local protein synthesis and GABAB receptors regulate the reversibility of long-term potentiation at murine hippocampal mossy fibre-CA3 synapses. *The Journal of physiology*. 2004;561(1):91-108.
25. Zarrindast MR, Khodjastehfar E, Oryan S, Torkaman-Boutorabi A. Baclofen-impairment of memory retention in rats: possible interaction with adrenoceptor mechanism (s). *European journal of pharmacology*. 2001;411(3):283-8



Original Article

## The Effect of Ginkgo on Baclofen Induced Amnesia using Passive Avoidance Learning and Memory in Rats

Nooshinfar E<sup>1, 2\*</sup>, Rezaei Tavirani M<sup>3</sup>, Safaei A<sup>3</sup>, Tambrchi Y<sup>4</sup>

1- Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Physiology Biology, Basic Science Department, Paramedical Faculty, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.

Received: 20 Oct 2014

Accepted: 30 Jan 2015

### Abstract

**Background & Objective:** Ginkgo biloba is an herbal medicine that has a positive effect on improving memory. It prevents oxidative damage in mitochondria and cell death in a variety of Neuropathies. Besides, baclofen is prescribed for its analgesic and anti-inflammatory effects but has negative impact on memory. The objective of this study is to investigate the interaction of ginkgo with GABA b receptor agonist (baclofen) by passive avoidance behavior in mice.

**Materials & Methods:** Passive avoidance learning and memory method was used to evaluate memory by I maze shuttle box. The rats were divided into six groups. The first group were fed with only oral Ginkgo. The second and the third groups received different dosages of intraperitoneal baclofen. Groups four and five received both ginkgo and baclofen. The sixth group, as the control group, received only saline. All the injections were performed at a certain time in a day.

**Result:** The injection of ginkgo alone, compared with control group, didn't create any significant change in memory. The injection of different dosages of baclofen decreased the memory significantly ( $p < 0.05$ ). The injection of both ginkgo and baclofen improved memory ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Administration of baclofen reduces and impairs memory. Ginkgo improved baclofen induced amnesia. It seems that this operation is done by interference with GABA neurotransmitters. Ginkgo biloba can possibly be used as an adjuvant drug to decrease the side effects of baclofen.

**Keywords:** Ginkgo biloba, baclofen, learning

\*Corresponding author: Elaheh Nooshinfar, Cancer researches center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Tel: +989125207686

Email: e\_nooshinfar@yahoo.com