مقاله پژوهشی

پیش تیمار عصاره الکلی اسکروفولاریا استریاتا بر حافظه‌ی فضایی و پروکسیداسیون لیپیدی رت‌های نر طی اعتیاد به کریستال مت

سمیه حاتمی، حمیرا حاتمی*، فرزام شیخ زاده، غلامرضا دهقان

گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۵/۱۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۱/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: کریستال مت با القاء استرس اکسیداتیو سبب آسیب سلول‌های مغزی می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر اثر تزریق بلندمدت عصاره الکلی اسکروفولاریا استریاتا بر حافظه‌ی فضایی و پروکسیداسیون لیپیدی رت‌های نر طی اعتیاد به کریستال مت مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ۴۹ سر رت نر در ۷ گروه شامل: کنترل، سالین، کریستال مت (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، عصاره اسکروفولاریا استریاتا (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، پیش تیمار عصاره (۱۰۰) + کریستال مت (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و پیش تیمار عصاره (۲۰۰) + کریستال مت (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) استفاده شد. جهت ارزیابی حافظه‌ی فضایی از آزمون ماز آبی موریس و برای سنجش پروکسیداسیون لیپیدی از شاخص مالون دی آلدئید (MDA) استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام گردید.

نتایج: کریستال مت سبب کاهش حافظه فضایی گردید ($P<0/001$). اسکروفولاریا سبب بهبود حافظه نسبت به گروه کنترل شد ($P<0/05$). پیش تیمار اسکروفولاریا سبب بهبود حافظه فضایی در گروه دریافت‌کننده کریستال مت گردید ($P<0/05$) میزان مالون دی آلدئید در گروه کریستال مت افزایش پیدا کرد، ولی پیش تیمار اسکروفولاریا سبب کاهش سطوح افزایش یافته مالون دی آلدئید گردید ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد داروهای روان‌گردان با القاء استرس اکسیداتیو می‌توانند سبب تخریب حافظه فضایی گردند. پیش تیمار اسکروفولاریا استریاتا به‌عنوان آنتی‌اکسیدان، حافظه فضایی کاهش یافته توسط کریستال مت را بهبود می‌بخشد.

کلمات کلیدی: کریستال مت، حافظه‌ی فضایی، عصاره اسکروفولاریا استریاتا، استرس اکسیداتیو

مقدمه

الگوی مصرف مواد در ایران در سال‌های اخیر بسیار تغییر کرده و از مواد افیونی سنتی مثل تریاک به اپیوئیدهایی با اشکال جدیدتر مثل کراک، هروئین و مواد صناعی مثل مت آمفتامین یا شیشه تبدیل شده است (۱). شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد آسیب‌های مغزی قابل‌توجهی با استفاده از مت آمفتامین‌ها ایجاد می‌شود. کریستال یا کریستال مت جزء گروه آمفتامین‌ها است. این ترکیب با تقلید اعمال آدرنالین بدن، سبب افزایش ضربان قلب، فشارخون، افزایش تعداد تنفس و انقباض رگ‌های خونی می‌گردد. مت آمفتامین دارای حلالیت بالا در چربی است، بنابراین به‌راحتی از سد خونی مغزی عبور کرده (۲) و با عمل روی سیستم عصبی مرکزی، سبب آزاد شدن نروترانسمیترهای مونوآمینی شامل دوپامین، نورآدرنالین و سروتونین می‌شود (۳). مت آمفتامین‌ها با تهی کردن وزیکول-های حاوی سروتونین در پایانه‌های عصبی سروتونرژیک مغز و جلوگیری از ساخت آن باعث می‌شوند که مغز تا حد زیادی از این انتقال‌دهنده مهم عصبی تهی گردد. کاهش سروتونین مغز نیز سبب اختلال در برخی فعالیت‌های حافظه و تمرکز می‌گردد (۲). درگیری فیبرهای سروتونرژیک بخش قشری و زیر قشری در فعالیت‌های شناختی به اثبات رسیده است، به‌طوری‌که گیرنده‌های سروتونینی در اکتساب و به یادآوری حافظه نقش مهمی دارند. مشخص شده کریستال سبب کاهش حافظه، گیجی و فراموشی می‌گردد. مصرف بلندمدت کریستال با تخریب پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک و سروتونرژیک در مغز مصرف‌کنندگان شیشه، سبب بروز اختلالات شناختی و حرکتی می‌گردند (۳). همچنین طی مطالعات تصویربرداری از مغز افراد مصرف‌کننده‌ی شیشه و کریستال مت، مشخص شد که حاملین

*نویسنده مسئول: **حمیرا حاتمی**، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
Email: homeirahatami@yahoo.com

نوروترانسمیتر دوپامین در مغز این افراد به نحو چشم‌گیری کاهش‌یافته و سبب ایجاد اختلالات شناختی و حرکتی گردیده است (۴). مناطق مختلفی از مغز در فرایند حافظه و یادگیری نقش دارند. یکی از مناطق درگیر در این فرایند قشر پری فرونتال است که با مناطقی از مغز شامل ساقه‌ی مغز و بخش زیر قشری دارای ارتباط گسترده است (۵). مطالعات نشان داده که قشر پری فرونتال در فرایندهای تثبیت حافظه و بازیابی حافظه دارای نقش بسیار مهمی است؛ بنابراین قشر پری فرونتال یک نقش کلیدی در فرایند حافظه و یادگیری دارد، به‌طوری‌که در تثبیت، تحکیم و فراخوانی حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت نقش مهمی دارد. به دلیل آتروفی قشر پری فرونتال توسط مت آمفتامین موجود در شیشه، مهارت‌های حافظه‌ای وابسته به این بخش شدیداً تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۶). از طرفی برخی از آسیب‌های ایجادشده در سیستم اعصاب مرکزی به دنبال مصرف آمفتامین‌هایی نظیر کریستال مت، به دلیل افزایش شکل‌گیری رادیکال‌های آزاد است. سیستم اعصاب مرکزی به علت میزان بالای مصرف اکسیژن، غلظت نسبتاً پایین آنتی‌اکسیدان‌های کلاسیک و محتوای بالای لیپیدهای غیراشباع (که بیشتر از همه مستعد اکسیداسیون هستند)، نسبت به حملات اکسیداتیو آسیب‌پذیر می‌باشند (۷). همچنین ترکیبات مت آمفتامینی با القاء استرس اکسیداتیو در سلول‌های مغزی سبب پروکسیداسیون لیپیدی شده و با تخریب غشای سلول سبب مرگ سلولی می‌شوند. استرس اکسیداتیو ناشی از یک عدم تعادل بین تولید گونه‌های باز فعال اکسیژن و توانایی سیستم زیستی برای سم‌زدایی این واسطه‌های فعال است (۸). مطالعات مختلفی بیان می‌کنند که تولید گونه‌های بازفعال اکسیژن در محیط in-vivo با اختلال در تثبیت حافظه در ارتباط است (۹). استرس اکسیداتیو سبب القای آسیب اکسیداتیو در هیپوکامپ و سلول‌های هرمی می‌گردد.

این در حالی است که گیاه اسکروفولاریا استریاتا به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان با گرفتن رادیکال‌های آزاد، فعالیت‌های یادگیری و حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۰). *Scrophularia striata* به نام محلی تشنه دارو گیاهی است خودرو، چندساله و از تیره‌ی گل میمون (۱۱). پراکنش این گیاه در نواحی مرکزی اروپا، آمریکای شمالی، آسیا و به‌خصوص در نواحی مدیترانه‌ای است. اسکروفولاریا استریاتا یک‌گونه‌ی بومی ایران است که در مناطق سردسیر و کوهستانی زاگرس رشد می‌کند و تاکنون اثرات متعدد درمانی از گونه‌های مختلف این گیاه گزارش شده است. ازجمله مطالعات صورت گرفته بر روی این‌گونه اثرات ترمیمی و ضدالتهاب، آنتی‌سپتیک، جلوگیری کنندگی در تولید NO در ماکروفاژهای فعال‌شده و متالو پروتئینازهای ماتریکس (۱۲) نشان داده شده است همچنین اسکروفولاریا استریاتا به‌عنوان یک عامل حفاظتی در درمان نقایص شناختی محسوب می‌شود؛ بنابراین به نظر می‌رسد عصاره اسکروفولاریا استریاتا به‌واسطه تعدیل وضعیت ردوکس سلول‌های تحت شرایط استرس اکسیداتیو، به‌ویژه سلول‌های مغزی، اثرات حفاظتی خود را بر سیستم اعصاب مرکزی و عملکرد شناختی در شرایط پاتولوژیک اعمال می‌نماید (۱۳). بااین‌وجود تاکنون اثر عصاره اسکروفولاریا استریاتا بر عملکرد حافظه فضایی در مدل‌های تجربی معتاد به کریستال مت مطالعه نشده است. ازاین‌رو در مطالعه حاضر اثر تزریق کریستال مت به‌عنوان یک ماده محرک روانی و ایجاد کننده دوره‌های شدید گیجی و فراموشی و نیز اثر پیش تیمار تزریق بلندمدت عصاره اسکروفولاریا استریاتا به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان، با دوزهای مختلف بر روی عملکرد حافظه فضایی و نیز میزان پرواکسیداسیون لیپیدی در قشر پری فرونتال رت‌های معتاد به کریستال مت مطالعه گردید.

مواد و روش ها

حیوانات

در این مطالعه‌ی تجربی از ۴۹ سر رت صحرائی نر با محدوده وزنی ۷۰±۲۰۰ گرم استفاده شد که به‌طور تصادفی در ۷ گروه هفت‌تایی قرار داده شدند. همه‌ی رت‌ها دارای شرایط یکسان دمایی ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و شرایط سیکل روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته (۷ صبح تا ۷ شب) بودند. کلیه آزمایش‌ها روی حیوانات با رعایت اصول اخلاقی و ثبت‌شده بین‌المللی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد.

گروه‌های آزمایشی

رت‌ها به‌طور تصادفی به هفت گروه هفت‌تایی ذیل تقسیم شدند: I- گروه کنترل، II- گروه شاهد (سالین ۰/۹ درصد) به مدت ۵ روز، III- گروه دریافت‌کننده کریستال مت (۵ mg/kg) به مدت ۵ روز، IV- گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی اسکروفولاریا استریاتا (۱۰۰ mg/kg) به مدت ۲۱ روز، V- گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی اسکروفولاریا استریاتا (۲۰۰ mg/kg) به مدت ۲۱ روز، VI- گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی اسکروفولاریا استریاتا (۱۰۰mg/kg) + کریستال مت (۵ mg/kg) به مدت ۲۱ روز، VII - گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی اسکروفولاریا استریاتا

(۲۰۰ mg/kg) + کریستال مت (۵ mg/kg) به مدت ۲۱ روز. تمامی تزریق‌ها به‌صورت درون صفاقی (۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن) انجام گردید.

(لازم به ذکر است کریستال مت در همه‌ی گروه‌ها به مدت ۵ روز تزریق شده است. منظور از ۲۱ روز تزریق، ۱۶ روز تزریق گیاه به‌تنهایی به‌صورت پیش تیمار و در ادامه تزریق گیاه همراه با کریستال مت به مدت ۵ روز است).

تهیه عصاره الکلی اسکروفولاریا استریاتا

برای تهیه عصاره ابتدا ساقه و برگ‌های اسکروفولاریا استریاتا با استفاده از آسیب مکانیکی پودر گردید. سپس با استفاده از حلال متانولی اسکروفولاریا اقدام به عصاره‌گیری به روش سوکسله گردید. در این روش عصاره‌گیری ۱۰ گرم پودر گیاه اسکروفولاریا در ۳۰۰ میلی‌لیتر متانول ۹۹/۵ در صد به مدت سه روز خیسانده شد. پس از صاف کردن محلول به‌دست‌آمده با صافی، حلال توسط دستگاه اواپوراتور تحت خلأ و در دمای ۶۰- ۵۰ درجه سلسیوس حذف شد. عصاره به‌دست‌آمده تا زمان استفاده در یخچال در دمای زیر صفر نگه‌داری گردید (۱۴).

روش مطالعه حافظه فضایی در ماز آبی موریس

جهت ارزیابی اثرات تخریبی کریستال مت و نیز اثرات حفاظتی اسکروفولاریا استریاتا بر حافظه فضایی روش ماز آبی موریس مورد استفاده قرار گرفت. این دستگاه از یک حوضچه استوانه‌ای شکل سیاه‌رنگ (به قطر ۱۳۶ سانتی‌متر و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر) با یک سکوی پنهان به قطر ۱۰ سانتی‌متر تشکیل شده است. نیم ساعت پس از تزریق ماده مخدر، سنجش حافظه فضایی به عمل آمد. هر موش به مدت ۵ روز و هر روز یک نوبت (هر نوبت شامل ۴ تجربه) از ۴ ربع حوضچه به‌طور تصادفی تحت آزمایش قرار گرفت. فضای اطراف حوضچه با ۴ جهت اصلی شمال، جنوب، شرق و غرب مشخص شد تا ۴ موقعیت آلترناتیو برای شروع سنجش ماز آبی موریس فراهم شود. به هر موش ۶۰ ثانیه اجازه شنا برای یافتن سکو داده شد. اگر موش در پایان ۶۰ ثانیه موفق به یافتن سکو نمی‌شد از آب خارج می‌گردید و بر روی سکو قرار داده می‌شد. در پایان هر تجربه موش‌ها به مدت ۱۵ ثانیه بر روی سکو استراحت کردند. زمان سپری شده برای یافتن سکو و مسافت طی شده برای رسیدن به سکو، به‌عنوان پارامترهای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی ثبت گردید. لازم به ذکر است که سرعت شنای حیوانات نیز به‌عنوان شاخصه‌ای از توانایی حرکتی حیوانات مورد ارزیابی قرار گرفت (سنجش ماز آبی موریس همیشه در فاصله قبل از ظهر انجام می‌گرفت) (۱۵).

نمونه‌برداری

۲۴ ساعت بعد از آخرین سنجش ماز آبی موریس، تمامی رت‌ها با تزریق داخل صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شدند. سپس سر به‌وسیله گیوتین جدا شد و بلافاصله مغز خارج گردید و توسط سالین ۰/۹ درصد استریل سرد شستشو داده شد. تمامی نمونه‌ها در فریزر C° ۸۰- نگه‌داری شدند.

تهیه هموژن از بافت مغز

پس از خارج کردن بافت‌های مغز از فریزر C° ۸۰- و جدا کردن بخش جلوی پیشانی، به‌منظور تهیه هموژن روی هر یک از آن‌ها محلول سرد کلرید پتاسیم 1.15% با نسبت (۱:۱۰ w/v) اضافه گردید. سپس با استفاده از هموژنایزر مکانیکی هموژن بافت‌های جلوی پیشانی تهیه گردید و بعد از سانتریفیوژ کردن در دور g ۲۰۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای C° ۴ محلول رویی استخراج شد تا برای آنالیزهای بیوشیمیایی مورد استفاده قرار گیرد.

سنجش پروکسیداسیون لیپیدی

مالون دی آلدئید حاصل تجزیه پلی اسیدهای چرب غیراشباع است. تولید این ماده به‌عنوان بیومارکری برای سنجش میزان پروکسیداسیون لیپیدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اساس روش اندازه‌گیری MDA بر پایه واکنش با تیوباربیتوریک اسید است. ماده حاصله TBARS است که در طول‌موج ۵۳۵ نانومتر دارای جذب نوری است. ۳ میلی‌لیتر اسید فسفریک ۱٪ و ۱ میلی‌لیتر محلول آبی TBA ۰/۶٪ (w/v) به ۰/۵ میلی‌لیتر محلول رویی اضافه گردیده و به مدت ۴۵ دقیقه در حمام آب جوش حرارت دید. پس از سرد شدن، ۴ میلی‌لیتر n-بوتانول به مخلوط اضافه شد و پس از به هم زدن به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰g سانتریفوژ شد. سپس جذب نوری نمونه‌ها در طول‌موج ۵۳۵ نانومتر اندازه‌گیری شد. غلظت‌های TBARS با استفاده از منحنی استاندارد MDA محاسبه شد که برحسب nmol/mg پروتئین بیان شده است (۱۶).

آنالیز آماری داده‌های پرواکسیداسیون لیپیدی (MDA) و پارامترهای حافظه فضایی به‌صورت میانگین±خطای استاندارد (Mean±SE) ارائه گردیده و اختلاف معنی‌دار توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA)، با آزمون تعقیبی Tukey به‌وسیله

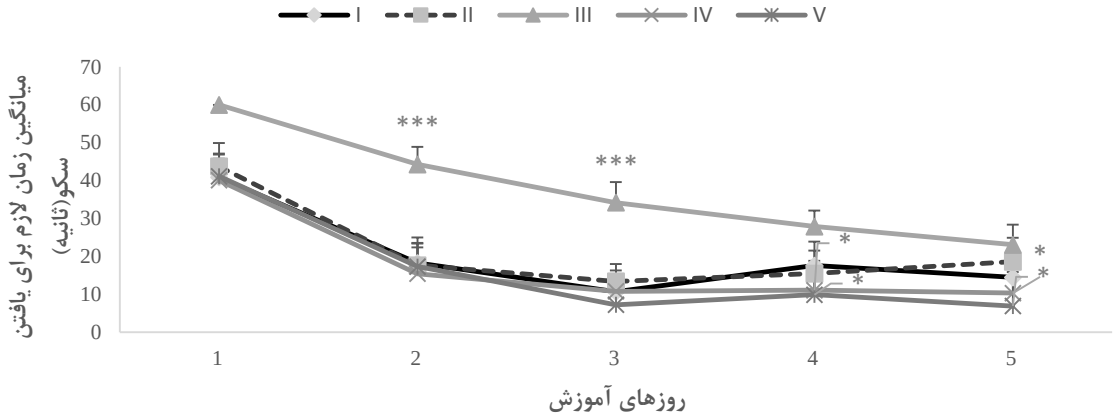
نرم‌افزار SPSS-16 مورد بررسی قرار گرفت و نمودارهای مربوطه از طریق نرم‌افزار Excel۲۰۰۷ رسم گردید. اختلافات در سطح (P<۰/۰۵) معنی‌دار تلقی شدند.

نتایج

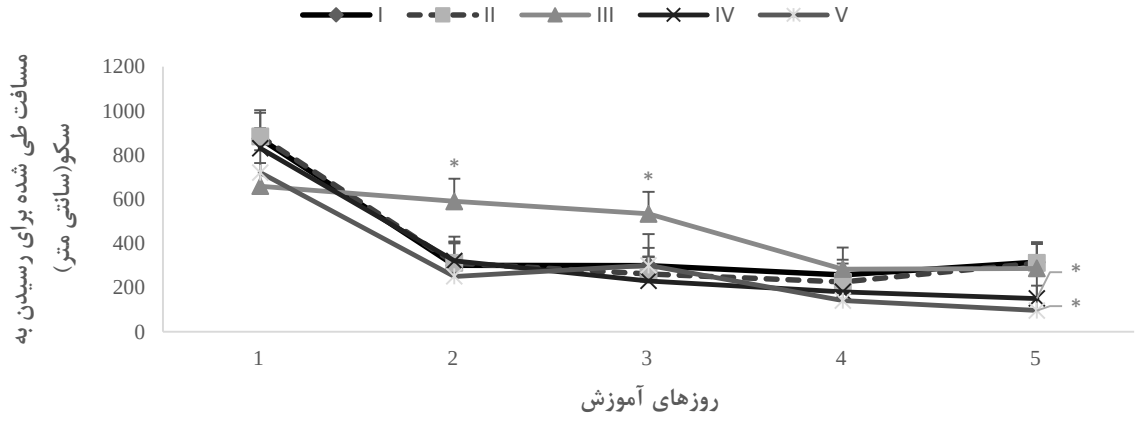
آنالیز نتایج میانگین زمان و مسافت بین گروه کنترل، سالین، گروه دریافت‌کننده کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و گروه‌های دریافت‌کننده عصاره اسکروفولاریا استریاتا (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم):

ازآنجایی‌که سرعت شنای حیوانات تفاوت معنی‌داری را در بین گروه‌های آزمایشی طی آزمون ماز آبی موریس نشان نداد، لذا نمودار مربوطه آورده نشده است.

در نمودار ۱ با توجه به آنالیز داده‌های زمان، میانگین زمان سپری شده برای رسیدن به سکو بین گروه کنترل، سالین و گروه کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) در روز دوم و روز سوم (P<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌داری داشت. همچنین میانگین مدت‌زمان یافتن سکو بین گروه کنترل، سالین با گروه‌های



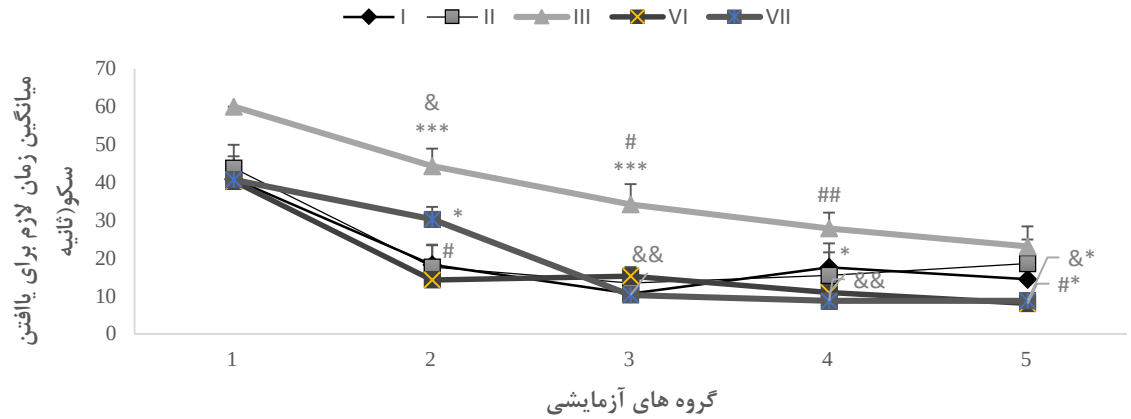
نمودار ۱- نتایج آزمون ماز آبی موریس در طی ۵ روز آموزش بین گروه‌های کنترل (I)، سالین (II) و گروه کریستال مت با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (III)، گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (IV) و گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (V). نتایج به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد بیان شده است. * (P<۰/۰۵) بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه سالین با گروه‌های دریافت‌کننده عصاره (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) است. *** (P<۰/۰۰۱) بیانگر اختلاف معنی‌دار گروه سالین با گروه کریستال مت (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) است.



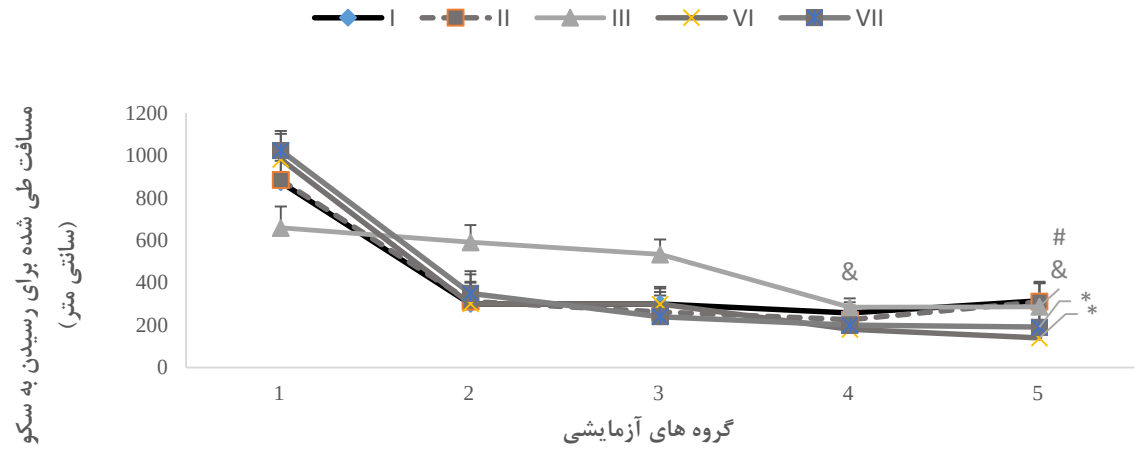
نمودار۲- نتایج آزمون ماز آبی موریس در طی ۵ روز آموزش بین گروه‌های کنترل (I)، سالین (II)، گروه کریستال مت با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (III) گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (IV) و گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (V) نتایج به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد بیان شده است. * (P<۰/۰۵)، بیانگر اختلاف معنی‌دار گروه سالین با سایر گروه‌ها است.

دریافت‌کننده عصاره با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در روزهای چهارم و پنجم تفاوت معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۵).

در نمودار ۲ با توجه به آنالیز داده‌های مسافت، میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو بین گروه کنترل، سالین و گروه کریستال ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم در روز دوم و سوم تفاوت معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۵). همچنین در میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو بین گروه کنترل، سالین و گروه‌های دریافت‌کننده عصاره گیاهی (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/



نمودار ۳- نتایج آزمون ماز آبی موریس در طی ۵ روز آموزش بین گروه‌های کنترل (I)، سالین (II)، گروه کریستال با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (III)، گروه کریستال با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (VI)، گروه کریستال با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (VII). * (P<۰/۰۵) ، بیانگر اختلاف معنی‌دار گروه سالین با گروه‌های کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم است. # بیانگر اختلاف معنی‌دار گروه کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) با گروه‌های کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم است. & بیانگر اختلاف معنی‌دار گروه کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) با گروه‌های کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم است.



نمودار ۴- نتایج آزمون ماز آبی موریس در طی ۵ روز آموزش بین گروه‌های کنترل (I)، سالین (II)، گروه کریستال مت با دوز ۵ (III)، گروه کریستال با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (VI)، گروه کریستال با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (VII). نتایج به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد بیان شده است. * (P<۰/۰۵) بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه سالین و گروه‌های کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم است. # بیانگر اختلاف معنی‌دار گروه کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) با گروه‌های کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم است. & بیانگر اختلاف معنی‌دار گروه کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) با گروه‌های کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم است.

کیلوگرم) طی روز پنجم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P<۰/۰۵).

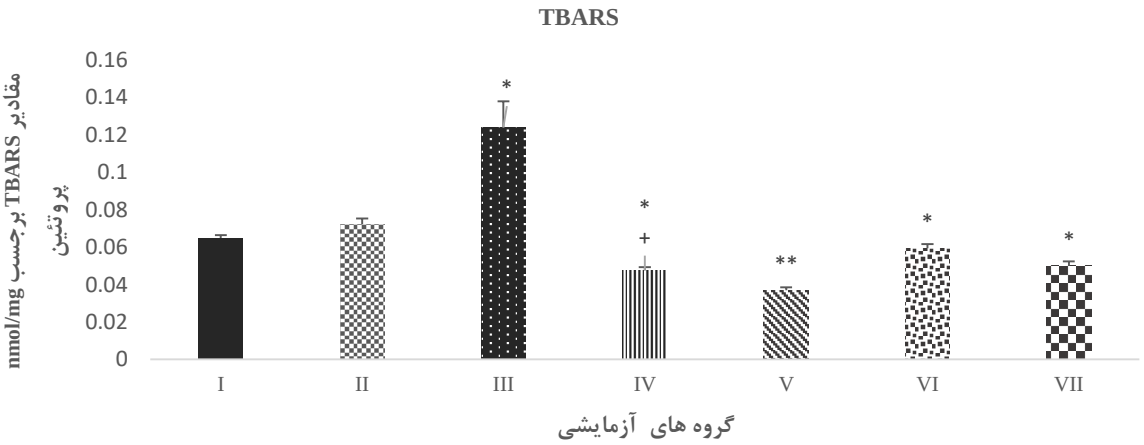
آنالیز نتایج میانگین زمان و مسافت بین گروه کنترل، سالین، کریستال مت (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و گروه دریافت‌کننده کریستال مت (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) با پیش تیمار عصاره اسکوفولاریا استریاتا (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم):

در نمودار ۳ با توجه به آنالیز داده‌های زمان، میانگین زمان سپری شده برای رسیدن به سکو در مقایسه بین گروه سالین با گروه دریافت‌کننده کریستال مت (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره گیاهی (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در روزهای چهارم و پنجم و با گروه دریافت‌کننده کریستال مت (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره گیاهی (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در روزهای دوم و پنجم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P<۰/۰۵). بین گروه دریافت‌کننده کریستال مت با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و گروه دریافت‌کننده کریستال مت (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره گیاهی (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و گروه دریافت‌کننده کریستال مت (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره گیاهی (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در روزهای دوم و پنجم (P<۰/۰۵) و در روزهای سوم و چهارم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P<۰/۰۱).

در نمودار ۴ با توجه به آنالیز داده‌های مسافت، میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو بین گروه کنترل، سالین با گروه کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره گیاهی (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در روز پنجم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P<۰/۰۵). همچنین بین کریستال مت با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم با گروه کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره گیاهی (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در روز پنجم و با گروه کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره گیاهی (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در روز چهارم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P<۰/۰۵).

نتایج سنجش پروکسیداسیون لیپیدی

آنالیز داده‌های پروکسیداسیون لیپیدی بین گروه‌های کنترل، سالین، کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، عصاره اسکروفولاریا استریاتا (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و پیش تیمار کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) با عصاره اسکروفولاریا استریاتا (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم): در نمودار ۵ با توجه به آنالیز داده‌های



نمودار ۵- نتایج سنجش میزان TBARS برای ارزیابی میزان پروکسیداسیون لیپیدی. نتایج به‌صورت میانگین±خطای استاندارد بیان شده است. کنترل (I)، سالین (II)، گروه کریستال مت با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (III)، گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (IV)، گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (V)، گروه کریستال با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (VI) و گروه کریستال با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پیش تیمار شده با عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (VII). * (P<۰/۰۵) ، ** (P<۰/۰۱) بیانگر اختلاف معنی‌دار گروه سالین با سایر گروه‌های آزمایشی است. + (P<۰/۰۵) بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم است.

پروکسیداسیون لیپیدی، مقادیر TBARS بین گروه سالین و گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دوزهای ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (P<۰/۰۵) و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (P<۰/۰۱) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. همچنین بین گروه سالین و گروه‌های کریستال (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره اسکروفولاریا استریاتا (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P<۰/۰۵). بین گروه‌های دریافت‌کننده عصاره اسکروفولاریا استریاتا (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P<۰/۰۵).

بحث و نتیجه گیری

در بررسی حاضر تأثیر تزریق کریستال مت و نیز تأثیر تزریق بلندمدت عصاره‌ی الکلی اسکروفولاریا استریاتا به‌تنهایی و نیز به‌صورت پیش تیمار+ کریستال مت بر روی تغییرات پارامترهای حافظه فضایی و وضعیت اکسیداتیو نمونه‌ها مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز داده‌های حاصل از تست ماز آبی موریس، حاکی از کاهش معنی‌دار حافظه فضایی در رت‌های صحرائی نر بالغی است که کریستال مت را دریافت نموده‌اند. در این پژوهش از دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کریستال مت استفاده شد و نتایج نشان داد که میزان حافظه فضایی در این دوز کاهش معنی‌داری داشت (نمودار ۱ و ۲). همچنین کریستال مت تغییر معنی‌داری در سرعت شنای حیوانات ایجاد نکرد که بیانگر عدم دخالت سرعت شنا در میزان یادگیری و حافظه حیوانات است. همسو با این پژوهش در گزارشی مشخص گردید، میانگین زمان لازم برای رسیدن به سکو در بین گروه‌های کریستال مت (با دوز ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری بالا بوده که بیانگر تخریب حافظه توسط کریستال مت است (۱۷). در تحقیقی دیگر که توسط حاتمی و همکاران با دستگاه شاتل باکس انجام گرفت، مشخص گردید که کریستال در دوز ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم سبب کاهش معنی‌دار حافظه اجتنابی غیرفعال می‌شود که با یافته‌های حاضر همسو است (۱۸). در گزارشی دیگر اثرات ارائه مت آمفتامین در طول دوره‌های مختلف حاملگی بررسی و مشخص گردید، دوزهای بالای کریستال مت (۱۵ و ۲۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) سبب تخریب حافظه در فرزندان می‌گردد، درحالی‌که دوزهای پایین (۵ و ۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) اثری روی عملکردهای شناختی فرزندان ندارد (۱۹). همچنین گزارش شده که تزریق مت آمفتامین در دوزهای ۵ و ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم در رت‌های ۲۰-۱۱ روزه سبب تخریب حافظه فضایی می‌شود که این یافته تا حدودی با نتایج مقاله حاضر همسو است (۲۰). در آزمایش دیگر که توسط yan-Jion Chen و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام گرفت مشخص شد که تزریق مت آمفتامین سبب تخریب حافظه و یادگیری در رت‌ها می‌شود. استفاده از دو دوز ۵ mg/kg و ۱۰ از مت آمفتامین، نشان داد که تکرار تزریق دوز ۱۰ mg/kg مت آمفتامین سبب طولانی شدن زمان تأخیر در فاز یادگیری می‌شود درحالی‌که تزریق دوز ۵ اثری روی یادگیری ندارد که با یافته‌های حاضر مغایرت دارد. این یافته‌ها ثابت می‌کند دوز بالای مت آمفتامین سبب تخریب حافظه و یادگیری می‌شود درحالی‌که دوز ۵ مؤثر نیست. در این آزمایش مشخص شد تزریق کریستال مت یا از طریق اثر روی مسیرهای سیگنالی منجر به کاهش حافظه می‌شود و یا از طریق اثرات مستقیم نوروتوکسیک و آسیب‌های نورونی منجر به کاهش حافظه می‌گردد. همچنین در این آزمایش مشخص شد که تزریق مت آمفتامین در دوز ۱۰ mg/kg طی ۷ روز سبب کاهش بیان ERK (extracellular signal – regulated protein kinase) در قشر پری فرونتال می‌شود. مشخص شده که قشر پری فرونتال و هیپوکامپ در حافظهٔ کوتاه‌مدت و بلندمدت نقش دارند (۲۱).

به‌طورکلی به نظر می‌رسد تخریب نورون‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک توسط مواد روان‌گردان همچون کریستال مت سبب تخریب حافظه و یادگیری می‌شود (۲۲). در پژوهشی که توسط دکتر محمدرضا زرین‌دست و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام گرفت مشخص شد که گیرنده‌های دوپامین نقش اساسی در تبدیل فعالیت نورون‌های دخیل در انواع مختلف حافظه و یادگیری دارند و می‌توانند توانایی یادگیری و ذخیرهٔ اطلاعات را تغییر دهند (۲۳).

به نظر می‌رسد اثرات منفی تزریق کریستال مت بر حافظه و یادگیری از طریق افزایش بار اکسیداتیو واسطه‌گری می‌شود که صدمات جبران‌ناپذیری را به مغز و سلول‌های عصبی وارد می‌آورد (۲۴). همان‌طور که در بخش مقدمه اشاره گردید هنگامی‌که تولید گونه‌های باز فعال اکسیژن (ROS) از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلولی تجاوز کند، استرس اکسیداتیو روی می‌دهد که درنهایت منجر به آسیب به ماکرومولکول‌هایی نظیر لیپیدهای غشایی، پروتئین‌های ضروری و نوکلئوتیدها می‌گردد. استرس اکسیداتیو با افزایش تولید ROS و یا با کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی تشدید می‌شود. سلول‌های سیستم عصبی مرکزی

مصرف اکسیژن بالائی دارند و غنی از پلی اسیدهای چرب غیراشباع می‌باشند، بنابراین نورون‌ها به‌طور مشخص نسبت به پروکسیداسیون لیپیدی حساس می‌باشند (۲۵). در بخش دیگری از این پژوهش مشخص شد که تزریق کریستال مت در دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم سبب افزایش سطح TBARS می‌شود (نمودار ۵). پژوهش دیگری توسط Ayhan Cöngöloglu و همکاران بر روی اثرات اکسیداتیو مت آمفتامین انجام گرفت. در این تحقیق مشخص شد که تزریق بلندمدت دوز ۱۰MA میلی‌گرم /کیلوگرم سبب افزایش فعالیت SOD می‌شود که این بخش در توافق با نتایج حاضر است اما نتایج همین مطالعه در ارتباط با اثر تزریق کریستال مت بر روی سطح TBARS حاکی از عدم‌تغییر معنی‌دار در میزان TBARS است که با نتایج یافته‌های ما در تضاد است (۲۶). در سال ۲۰۰۶، Frey BN و همکاران طی آزمایشی نشان دادند که مت آمفتامین با القاء استرس اکسیداتیو سبب تغییر در مارکرهای استرس اکسیداتیو می‌شود. مشخص شد که حدود ۲۴ ساعت پس از تزریق دوزهای ۱ و ۲ و ۴ میلی‌گرم/کیلوگرم از مت آمفتامین در استریاتوم و ۲۴ ساعت بعد از تزریق در هیپوکامپ تغییری در مارکرهای استرس اکسیداتیو ایجاد شده و با ایجاد پروکسیداسیون لیپیدی سبب افزایش در سطح TBARS می‌شود. مشخص‌شده که با مصرف مت آمفتامین نورون‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک دچار تخریب شده و سبب ایجاد توکسی سیتی القاء شده با ROS می‌شود (۲۷). این یافته‌ها، شواهد و مدارک مهمی هستند که نشان می‌دهند استرس اکسیداتیو در اختلالات حافظه و یادگیری نقش دارد. افزایش استرس اکسیداتیو اثرات مضری را بر عملکرد سیستم عصبی اعمال می‌کند که با نقایص شناختی ایجاد شده در آن‌ها ارتباط دارد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تزریق عصاره الکلی اسکروفولاریا استریاتا اختلالات به وجود آمده در عملکرد یادگیری و حافظه فضایی را بهبود می‌بخشد. گیاه اسکرروفولاریا استریاتا ازجمله گیاهانی است که به دلیل داشتن ظرفیت‌های آنتی‌اکسیدانی تاکنون در امر درمان مورد استفاده قرار گرفته است. مشخص شده که اسکروفولاریا استریاتا حاوی مقادیر فراوانی ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی است که به‌عنوان مواد مؤثر در داشتن ظرفیت آنتی‌اکسیدانی این گیاه به‌حساب می‌آید (۲۸). نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان داد که تزریق دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از عصاره سبب بهبود حافظه نسبت به گروه شاهد می‌شود (نمودار ۱و۲). بخش دیگری از نتایج پژوهش حاضر نشان داد که پیش تیمار عصاره گیاهی اسکروفولاریا استریاتا (دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰)، کاهش حافظه فضایی ناشی از تزریق کریستال مت با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم را به‌طور معنی‌داری بهبود می‌بخشد. تزریق عصاره اسکروفولاریا استریاتا مسافت و زمان سپری شده برای یافتن سکو را به‌طور معنی‌داری کاهش داده (نمودار ۳و۴) ولی در سرعت شنای رت تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد که بیان می‌کند کاهش زمان سپری شده و مسافت طی شده برای رسیدن به سکو به دلیل اثر عصاره این گیاه بر روی سرعت شنا نیست. به عبارتی این داده‌ها نشان می‌دهند که عصاره اسکروفولاریا استریاتا هیچ اثری بر روی توانائی حرکتی حیوانات ندارد. در یک مطالعه که در سال ۲۰۱۳ توسط Parvin Salavati و همکاران انجام گرفت، اثر افزایش دهنده فعالیت‌های شناختی ترکیب methoxycinnamoyl harpagide استخراج شده از ریشه گیاه اسکروفولاریا در تست واتر میز مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که این ترکیب در بهبود حافظه فضائی نقش مهمی دارد، همچنین نشان دادند که ریشه‌ها و بخش‌های هوایی گیاه اسکروفولاریااستریاتا دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد عصاره متانولی این گیاه دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی باکتریایی است که به علت حضور فلاونوئیدها، کومارین و مونوترپن‌ها است (۲۹). Ding Q و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند ترکیب E-p-methoxcinnamic asid استخراج شده از ریشه گیاه اسکروفولاریا دارای اثر آنتی اکسیداتیو معنی‌داری است و سبب مهار تولید بیش‌ازحد نیتریک اکسید و پراکسید سلولی در نورون‌های آسیب‌دیده توسط گلوتامات می‌شود. همچنین مشخص شد که ترکیب E-p-methoxcinnamic فعالیت ضد فراموشی معنی‌داری دارد (۳۰).

قسمت دیگری از نتایج حاضر نشان داد که عصاره اسکروفولاریا استریاتا بیومارکر پروکسیداسیون لیپیدی در قشر پری فرونتال رت‌های معتاد به کریستال مت را به‌طور معنی‌داری تعدیل می‌کند (نمودار۵). پروکسیداسیون لیپیدی یکی از بهترین پارامترهای اندوژن با کاربرد وسیع برای نشان دادن میزان فعالیت ROS در محیط in-vivo است. یکی از محصولات پروکسیداسیون لیپیدی، مالون دی آلدئید است که به‌عنوان نشانگری حساس و قابل‌اطمینان برای استرس اکسیداتیو در نظر گرفته شده است. Mohaddese Mahboubi و همکاران در سال

۲۰۱۳ نشان دادند که گیاه اسکروفولاریا استریاتا دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است که این خاصیت بیشتر به دلیل داشتن ترکیبات فلاونوئیدی زیاد در عصاره اتانولی و متانولی است. آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی شامل بسیاری از ترکیبات مختلف فنلی مثل ترکیبات نیتروژنی و کاروتنوئیدها است (۳۱).

در سال ۲۰۰۸ Filomena Coforti و همکاران در پژوهشی نشان دادند که عصاره گیاه اسکروفولاریااستریاتا دارای اثرات آنتی اکسیداتیو بوده و می‌تواند سبب مهار اکسیداسیون اسید لینولئیک، محافظت در برابر اکسیداسیون و رادیکال‌های آزاد و نیز مهار پروکسیداسیون لیزوزوم‌ها و رادیکال‌های DPPH شود. همچنین مشخص شده که خاصیت آنتی‌اکسیدانی این گیاه به دلیل داشتن مقادیر زیادی ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی است (۳۲). در پژوهشی دیگر که اثرات آنتی‌اکسیدانی عصاره‌ی اسکروفولاریا در مقابل نوروتوکسی سیتی القاء شده در Pc12 مورد ارزیابی قرار گرفت، مشخص شد این گیاه دارای ژن‌های نوروپروتکتیو بوده و توانایی کاهش گونه‌های باز فعال اکسیژن را دارا است (۳۳). از طرفی Velioglu و همکاران در سال ۱۹۹۸ در آزمایشی نشان دادند که هیچ ارتباطی بین وجود ترکیبات فنلی و فعالیت آنتی اکسیداتیو وجود ندارد (۳۴).

بنابراین می‌توان این‌طور نتیجه‌گیری نمود که کریستال مت از طریق افزایش بار اکسیداتیو سلول‌های مغزی منجر به اختلالات عملکرد حافظه فضایی می‌گردد. عصاره اسکروفولاریا استریاتا به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان از طریق روبیدن رادیکال‌های آزاد و تعدیل پارامترهای استرس اکسیداتیو، محیط مناسبی را برای عملکرد نورون‌ها فراهم می‌کند. بدین ترتیب عصاره اسکروفولاریا استریاتا تا حدودی قادر به بازگرداندن عملکرد حافظه فضایی که به‌طور معنی‌داری در گروه‌های دریافت‌کننده کریستال مت دچار اختلال گردیده بود، است.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر مستخرج از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد بوده و بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی محترم دانشگاه تبریز در تأمین اعتبار لازم قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Wang JH, Wilson F. Ketamine affects memory consolidation: Differential effect in T-Maze and passive avoidance paradigms in mice. Neuroscience. 2006; 140 (3): 993-1002.
2. Parrott AC, Milani RM, Parmar R, Turner JD. Recreational ecstasy/MDMA and other drug users from the UK and Italy: psychiatric symptoms and psychobiological problems .Psychopharmacolo. 2001; 159 (1): 77-82.
3. Jun-ichi I, Kaori Y, Taro A, Yoshimi M, Yoshio G. Differential effects of methamphetamine and cocaine on behavior and extracellular levels of dopamine and 3, 4-Dihydroxyphenylalanine in the nucleus accumbens of conscious rats. European Journal of Pharmacology. 2006; 549(1-3): 84–90.
4. Chang L, Ernst T, Speck O, Patel H, DeSilva M, Leonido-Yee M. Perfusion MRI and Computerized Cognitive Test Abnormalities in Abstinent Methamphetamine Users. Psychiatry Res. (2002); 114: 65-79.
5. Schuster GM, Schmidt WJ. D-Cycloserine reverses the working memory impairment of hippocampal-lesioned rats in a spatial learning task, Eur. J. Pharmacol. 1992; 224(1): 97–98.
6. Williams MT, Morford LL, Wood SL, Wallace T. Developmental D-methamphetamine treatment selectively induces spatial navigation impairments in reference memory in the Morris water maze while sparing working memory. Synapse. 2003; 48(3): 138–148.
7. Deupree DL, Turner DA, Watters CL. Spatial performance correlates with in vitro potentiation in young and aged Fischer 344 rats. Brain Res. 1991; 554(1-2): 1-9.
8. Shukla V, Mishra SK, Pant HC. Oxidative stress in neurodegeneration. Adv Pharmacol Sci. 2011; 7(5): 376-385.
9. Kim D, Hao J, Liu R, Turner G, Shi FD, Rho JM. Inflammation-Mediated Memory Dysfunction and Effects of a Ketogenic Diet in a Murine Model of Multiple Sclerosis. PLoS ONE 7. 2012; 7(5):35476.
10. Wollert CK, Drexler H.The role of interleukin-6 in the failing heart. Heart Fail Rev. 2001; 6 (2): 95-103.
11. Babri S, Doosti MH, Fatehi L, Salari AA. The effects of Scrophularia striata extract on anxiety and depression behaviors in adult male mice. 2012; 18(2):133-140. (In Persian).
12. Shoohani B, Hemati A.A. Effects of Scrophularia striata Extract on Wound Healing in Rabbit. Ilam University Med. Sci. J. 2010; 4(2): 9-16. (In Persian).

13. Ding Q, Dimayuqa E, Keller JN. Oxidative damage, protein synthesis, and protein degradation in Alzheimer's disease. Curr. Alzheimer Res. 2007; 4(1): 73–79.
14. Hajiaghaee R, Monsef-Esfahani HR, Khorramizadeh MR, Saadat F, Shahverdi AR, et al. Inhibitory effect of aerial parts of Scrophularia striata on matrix metalloproteinases expression. Phytother Res. 2007; 21 (12): 1127- 9.
15. Giralt A, Saavedra A, Carretón, O Xifró X, Alberch J, Pérez-Navarro E,Increased PKA signaling disrupts recognition memory and spatial memory: role in Huntington's disease. Hum Mol Genet .2011; 20 (21):4232-47.
16. Ghadrdoost B, Vafaei A A, Rashidy-Pour A, Hajisoltani R, Bandegi A R, et al. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. European Journal of Pharmacology. 2011; 667(1): 222-229.
17. Linda C, Thomas E, Oliver S, Hetal P, Menaka D, et al. Perfusion MRI and computerized cognitive test abnormalities in abstinent methamphetamine users. Psychiatry Res. 2002; 114(2): 65-79.
18. Hatami H, Babri Sh, Garebagei P. Comprative study of interaperitoneal injection of ecstasy, crystal, glass and heroine on passive avoidance learning in male rats. Journal of psychology- university of Tabriz. 2010; 5 (19): 67-47.
19. Williams M T, Morford L L, Wood S L, Wallace T L, Fukumura M, et al. Developmental D- methamphetamine treatment selectively induces spatial navigation impairments in reference memory in the Morris water maze while sparing working memory. Synapse.2003; 48(3): 138–148.
20. Cadet JL, Jayanthi S, Deng X. cellular and molecular bases of methamphetamine-induced nerve terminal degeneration and neuronal apoptosis. FASEB J. 2003; 17(13): 1775–1788.
21. Yan-Jiong Ch, Yan-Ling Li, Qing Z, Yan-Fang Yu, Hong-Liang Su1, et al. Tetrahydropalmatine protects against methamphetamine-induced spatial learning and memory impairment in mice. Neurosci Bull June. 2012; 28(3): 222–232.
22. Ignacio G, lez B, and Alfredo F. Serotonin/dopamine interaction in memory formation. Progress in Brain Research, Vol.PLoS One. 2008; 172: 603-623.
23. Zarrindast MR, Nouraei N, Khallilzadeh A, Askari E. Influence of acute and sub-chronic nicotine pretreatment on morphine state-dependent learning. Behav Brain Res. 2006; 173(2): 268-73.
24. Mills EM, Weaver E, Abramson1 M, Pfeiffer M, Sprague JE. Influence of dietary fats on ecstasy-induced Hyperthermia. Br J Pharmacol. 2007; 151 (7): 1103–1108.
25. Ghadrdoost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Hajisoltani R, Bandegi AR, Motamedi F, et al. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. Eur J Pharmacol 667. 2011; 667(1-3):222-229.
26. Cöngölolu A, T Türkbay T, Doruk A, Topal T, Savafler A, Aydn A. Long-Term Methylphenidate Treatment Causes Increased Superoxide Dismutase Activity and Unchanged Lipid Peroxidation in Rat Brain. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2006; 16(2):79-83.
27. Frey BN, Martins MR, Petronilho FC, Dal-Pizzol F, Quevedo J, et al. Increased oxidative stress after repeated amphetamine exposure: possible relevance as a model of mania. Bipolar Disord. 2006; (8): 275–280.
28. Monsef-Esfahani HR, Hajiaghaee R, Shahverdi AR, Khorramizadeh MR, Amini M. Flavonoid, cinnamic acid and phenyl propanoid from aerial parts of Scrophularia striata. Pharm. Biol. 2010; 48 (3): 333 - 6.
29. Parvin S, Mina R, Hamid R. Monsef-E, Reza H, et al. Neuroprotective Effect of Total and Sequential Extract of Scrophularia striata Boiss. In Rat Cerebellar Granule Neurons Following Glutamate- Induced Neurotoxicity: An In-vitro Study. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2013; 12 (2): 389-394.
30. Ding Q, Dimayuqa E, Keller JN. Oxidative damage, protein synthesis, and protein degradation in Alzheimer's disease. Curr. Alzheimer Res. 2007; 4 (1): 73–79.
31. Mahboubi M, Kazempour N, Nazar A. Total Phenolic, Total Flavonoids, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Scrophularia Striata Boiss Extracts. Jundishapur J Nat Pharm Prod. 2013; 8 (1):15-19.
32. Filomena C, Silvio Sb, Mariangela M, Federica M, Giancarlo A. In vivo anti-inflammatory and in vitro antioxidant activities of Mediterranean dietary plants. Journal of Ethnopharmacology. 2008; (116): 144–151.
33. Azadmehr A, Oghyanous KA, Hajiaghaee R, Amirghofran Z, Azadbakht M. Antioxidant and neuroprotective effects of Scrophularia striata extract against oxidative stress-induced neurotoxicity. Cell Mol Neurobiol. 2013; 33(8):1135-41.
34. Velioglu YS, Mazza G, Gao L, Oomah BD. Antioxidant Activity and Total Phenolics in Selected Fruits, Vegetables, and Grain Products. J Agri Food Chem. 1998; 46(10):4113-718.

Original Article

Pretreatment of Alcoholic Extract of *Scrophularia Striata* on Spatial Memory and Lipid Peroxidation in Male Rats During Crystal Meth Addiction

Hatami S, Hatami H*, Sheikhzade F, Dehghan GH

Department of Animal Biology, Faculty of Natural Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Received: 05 Aug 2016 Accepted: 18 Apr 2017

Abstract

Background & Objective: Crystal meth damages the brain cells by inducing oxidative stress. In the present study the long- term injection effect of alcoholic extract of Scrophularia Striata on spatial memory and lipid peroxidation in male rats during crystal meth addiction was investigated.

Material & Methods: 49 male rats were divided in 7 groups including: control, sham (saline), crystal meth (5 mg/kg), Scrophularia Striata extract (100 and 200 mg/kg), pretreatment of Scrophularia Striata (100 mg/kg) + crystal meth (5 mg/kg), and pretreatment of Scrophularia Striata (200 mg/kg) + crystal meth (5 mg/kg). Morris water maze test was used for assessing the spatial memory, and Malondialdehyde (MDA) was assayed as an index of lipid peroxidation. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to analyze the data.

Results: Spatial memory was significantly reduced by Crystal meth ($P<0.001$). Spatial memory was significantly improved by Scrophularia (100 and 200 mg/kg) in comparison to control group ($P<0.05$). Pretreatment of Scrophularia in both doses significantly improved the spatial memory in crystal meth group ($P<0.05$). MDA level significantly increased in crystal meth group ($P<0.05$), but pretreatment of Scrophularia significantly reduced the elevated level of MDA ($P<0.05$).

Conclusion: It seems that, psychoactive drugs can impair spatial memory by inducing oxidative stress. Pretreatment of Scrophularia as an antioxidant, improves spatial memory which has been reduced by crystal meth.

Keywords: Crystal meth, Spatial memory, Scrophularia Striata, Oxidative stress

***Corresponding author: Homeira Hatami,** Department of Animal Biology, Faculty of Natural Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Email: homeirahatami@yahoo.com