

بررسی تاثیر عصاره الکلی برگ توت سفید بر اختلال حافظه فضایی ایجاد شده توسط

اسکوپولامین در موش‌های صحرایی

امید رضا تمتأجی^۱، مژگان محمدی فر^۲، محمد بهنام^۱، محسن تقی زاده^۲، سید علی رضا طلابی^{*}

۱. دانشجو، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۲. دانشجو، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۳. دانشیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۴. دانشجو، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران (مؤلف مسئول)، تلفن ثابت: ۰۳۱۵۵۶۲۱۱۵۷، talaei@kaums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: بسیاری از توانایی‌های یادگیری و حافظه در بیماری‌های مختلفی مانند آزرایمر و دمانس کاهش پیدا می‌کند. مطالعه حاضر اثر عصاره الکلی برگ توت سفید را بر اختلال یادگیری و حافظه فضایی در مدل حیوانی دمانس ناشی از اسکوپولامین مورد بررسی قرار داده است.

روش بودسی: در این مطالعه تجربی، چهل موش صحرایی نر نژاد ویستار در ۵ گروه قرار گرفتند (۸ موش در هر گروه): گروه کنترل، گروه کنترل اسکوپولامین و گروه‌های دریافت کننده اسکوپولامین بعلاوه عصاره الکلی برگ توت سفید در ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز یادگیری و حافظه با استفاده از ماز آبی موریس پس از ۲۸ روز ارزیابی گردید. تجزیه و تحلیل آماری نیز با آزمون‌های Bonferroni و repeated measures ANOVA انجام گردید.

یافته‌ها: در گروه کنترل اسکوپولامین، تزریق اسکوپولامین باعث اختلال یادگیری ($P < 0.001$) و حافظه فضایی ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل شد. تجویز عصاره الکلی برگ توت سفید در دوز ۱۰۰ ($P < 0.05$)، ۲۰۰ ($P < 0.01$) و ۴۰۰ میلی‌گرم ($P < 0.001$) اختلال در یادگیری را بهبود بخشید. همچنین این عصاره در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مانع اختلال در حافظه فضایی موش‌های صحرایی گردید ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان داد که عصاره الکلی برگ توت سفید عملکرد یادگیری و حافظه فضایی را در موش‌های دریافت کننده اسکوپولامین افزایش می‌دهد.

کلمات کلیدی: توت سفید، اسکوپولامین، حافظه فضایی، یادگیری، ماز آبی موریس

وصول مقاله: ۹۴/۳/۱۹ اصلاحیه نهایی: ۹۴/۸/۳ پذیرش: ۹۴/۱۰/۱۴

است. ترکیب *G* sanggenon جدا شده از این گیاه اثر قابل توجهی در بهبود افسردگی موش‌های صحرایی دارد (۱۴). همچنین UP3005 جدا شده از این گیاه اثر قابل توجهی در مهار درد و التهاب در موش‌های صحرایی دارد (۱۵). در مطالعه دیگری نیز ثابت شد برگ توت سفید اختلالات عصبی ناشی از مانسونی شیستوزوم را در موش‌های صحرایی بهبود می‌بخشد (۱۶).

مطالعات مختلفی جهت درمان اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین با استفاده از گیاهان دارویی انجام گرفته است. عصاره آبی میوه سنجد اختلال حافظه ایجاد شده توسط اسکوپولامین را در موش‌های صحرایی بهبود می‌بخشد (۱۷). در مطالعه دیگری نیز مشخص شد که عصاره دانه کدو، اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین را در آزمون ماز آبی موریس بهبود می‌بخشد که علت آن می‌تواند مهار فاکتورهای التهابی باشد (۱۸). ترکیبات فلاونوئیدی و پلی فولی نیز موجب بهبود اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین می‌شوند. ترکیب فلاونوئیدی اسپینوسین باعث بهبود اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین در ماز آبی موریس می‌شود (۱۹). فلاونوئید آپیجنین با تاثیر بر سیستم کولینرژیک باعث بهبود حافظه در مدل حیوانی دمانس می‌شود (۲۰). پلی فولی های چای سبز نیز باعث بهبود روند حافظه فضایی در ماز آبی موریس می‌شود (۲۱).

با توجه به تاثیر مثبت ترکیبات پلی فولی و فلاونوئیدی گیاهان در بهبود اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین و همچنین وجود مقادیر زیادی از این ترکیبات در برگ توت سفید، این مطالعه با هدف بررسی تاثیر عصاره الكلی برگ توت سفید بر اختلال حافظه فضایی ناشی از اسکوپولامین در موش‌های صحرایی انجام شد.

مقدمه

یادگیری فرآیندی است جهت کسب اطلاعات از دنیای پیرامون خود و حافظه مکانیسمی جهت کد بندی، ذخیره-سازی و فراخوانی دوباره اطلاعات ذخیره شده می‌باشد (۱). فرآیند یادگیری و حافظه در بیماری‌هایی مانند آزایمر (۲) و دمانس (۳)، دچار اختلال می‌شود. اختلال در سیستم کولینرژیک یکی از مکانیسم‌های موثر در اختلال حافظه بیماری آزایمر و دمانس می‌باشد (۴). اسکوپولامین یک آنتاگونیست گیرنده‌های موسکارینی است که با تغییر عملکرد سیستم کولینرژیک باعث ایجاد مدل دمانس در مدل حیوانی می‌شود (۵).

توت سفید (*Morus Alba*) گیاهی است از خانواده Moraceae که در مناطق وسیعی از جهان از جمله ایران رشد می‌کند. برگ این گیاه حاوی مقادیر قابل توجهی از ترکیبات پلی فولی و فلاونوئیدها مانند روتین و کوئرستین می‌باشد (۶-۸). عصاره برگ این گیاه دارای اثر مهارکننده‌گی قابل توجهی بر نیتریک اکساید و پروستاگلاندین E2 دارد (۶). همچنین برگ توت سفید رادیکال‌های آزاد را در بیماری دیابت مهار می‌کند که علت آن می‌تواند به دلیل وجود مقادیر زیادی از ترکیبات فلاونوئیدی در آن باشد (۹). این عصاره باعث بهبود دیابت به واسطه افزایش فعالیت گلوکوکیناز کبدی و سطح انسولین سرم می‌شود (۱۰). همچنین تجویز عصاره الكلی برگ توت سفید باعث کاهش کلسترول در موش صحرایی هایپر کلسترولمیک می‌شود (۱۱). در مطالعه دیگری اثر ضد-پلاکتی و ضد انعقادی عصاره برگ توت سفید نیز به اثبات رسیده است (۱۲). ثابت شده است عصاره برگ این گیاه با خاصیت آنتی اکسیدانی خود باعث مهار نیتریک اکساید و آپوپتوز سلولی می‌گردد (۱۳). طبق یافته‌های نویسنده‌گان مقاله حاضر هیچ مطالعه‌ای که اثر عصاره این گیاه را بر حافظه بررسی کرده باشد وجود ندارد، اما در مطالعات متعددی اثر مثبت این گیاه بر سیستم عصبی نیز گزارش شده

آسیاب شد. پودر بدست آمده در داخل پرکولاتور قرار داده شد و به میزان کافی الکل اتیلیک ۹۶ درجه به آن اضافه گردید تا ۵ سانتی متر از سطح برگ توت را الکل بگیرد. پس از ۷۲ ساعت، سطح مایع حاصل از پرکولاتور با استفاده از کاغذ صافی، صاف گردید و به منظور تغییل، محلول حاصل در دمای ۴۰ درجه قرار گرفت. در نهایت مقدار ماده خشک عصاره تغییل شده جهت گواوژ اندازه گیری شد.

آنالیز عصاره

مقدار فلاونوئیدهای تام بر اساس کوئرستین و مقدار پلی-فولی تام بر اساس گالیک اسید با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری انجام گردید (۶).

ماز آبی موریس

سنجهش یادگیری و تثیت حافظه فضایی توسط ماز موریس به طور گسترده در تحقیقات انجام می‌شود که یک تانک آب با قطر ۱۸۰ و عمق ۷۰ سانتی متر است و تقریباً نیمی از آن از آب پر می‌شود. ماز به طور فرضی به چهار ربع مساوی شمالی، جنوبی، شرق و غربی تقسیم شده و یک سکوی نجات با ارتفاع ۲۵ سانتی متر در وسط یکی از این چهار ربع قرار می‌گیرد؛ به طوری که حدود ۱/۵ سانتی متر زیر سطح آب واقع می‌شود و از بیرون قابل دیدن نیست. حرارت آب در حدود ۲۰-۲۲ درجه سانتی گراد تنظیم می‌گردد. ماز در اتفاقی قرار می‌گیرد که در آن علائم فضایی مختلفی وجود دارد که در طول آزمایش ثابت بوده و برای حیوان در ماز قابل دید است. این مجموعه از طریق یک دوربین ردیاب که در ارتفاع ۱۸۰ سانتی متری و در بالای مرکز ماز آبی قرار گرفته است، مونیتور شده و از طریق اتصال به کامپیوتر، اطلاعات مربوط به آزمایش در حال انجام ذخیره می‌گردد. جهت انجام، ثبت و آنالیز بعدی داده‌های حاصل از آزمایش از نرم افزار اختصاصی "ردیاب ۱- ویرایش ۷" که توانایی پذیرش تنظیمات مختلف برای آزمایشات گوناگون در ماز آبی را دارد، استفاده شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی بر روی ۴۰ سرمهش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۸۰-۲۵۰ گرم در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد. موش‌ها به طور تصادفی به پنج گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل، گروه کنترل اسکوپولامین و گروه‌های دریافت کننده عصاره در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن همراه با اسکوپولامین تقسیم شدند. عصاره مورد نظر روزانه به صورت خوراکی با استفاده از سرنگ گواوژ در ساعت ۹ صبح تجویز گردید. مدت درمان با این عصاره نیز ۲۸ روز بود. در طول مطالعه حیوانات از نظر دسترسی به آب و غذا آزاد بودند. درجه حرارت محل نگهداری حیوانات ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۰-۶۰٪ و سیکل روشنایی ۱۲ ساعته بود.

تزریق اسکوپولامین:

به منظور ایجاد اختلال در روند یادگیری و حافظه فضایی از محلول اسکوپولامین (Sigma-Aldrich, USA) با پایه آب مقطر به میزان ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها استفاده گردید. هر شب نیم ساعت قبل از انجام آزمایش ماز آبی موریس با استفاده از سرنگ انسولین محلول اسکوپولامین به داخل صفاق موش تزریق گردید (۲۲).

تهیه عصاره الکلی برگ توت سفید

با توجه به اینکه گزارش شده است که میزان ترکیبات فلاونوئیدی و خاصیت آنتی‌اسکسیدانی عصاره الکلی و برگ توت سفید بیشتر از عصاره آبی و میوه این گیاه می‌باشد (۲۳)، در مطالعه حاضر از عصاره الکلی برگ توت سفید استفاده گردید. به منظور تهیه عصاره الکلی، ابتدا برگ‌های درخت توت سفید از شهر کاشان خریداری شده و پس از بررسی و تائید آن از نظر هرباریوم گیاهی و سلامت توسط متخصص گیاه‌شناسی مرکز تحقیقات گیاهان دارویی شرکت باریج اسانس کاشان، برگ‌ها خشک و سپس،

۲ - مرحله باز خوانی یا پروب

بلافاصله پس از تکمیل مرحله اول، مرحله بعد انجام گرفت. در این مرحله (با توجه به اینکه حیوان محل سکوی پنهان را می‌داند) سکو از ماز برداشته شده و آزمایش انجام می‌شد. و این نکته مورد توجه قرار می‌گرفت که موش در حین آزمایش (که قاعده‌تا قادر به یافتن سکو نیست) بیشترین وقت خود را در کدامیک از قسمت‌های چهارگانه ماز می‌گذراند. لازم به ذکر است که در این مرحله از آزمایش هر جلسه ۳۰ ثانیه طول کشید و به دلیل عدم وجود سکو پس از پایان زمان، موش از ماز برداشته می‌شد. این مرحله از آزمایش برای هر موش یک بار انجام گرفت و مدت زمان ماندن و نیز مسافت پیموده شده در ربع صحیح ماز (که در مرحله قبل واحد سکو بود) معیار میزان یادگیری و یادآوری قرار گرفت.

آنالیز آماری

داده‌های جمع‌آوری شده به صورت میانگین \pm انحراف معیار از میانگین نمایش داده شده و با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۷ و با آزمون two-way ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. آزمون Bonferroni معنی دار تلقی شد ($P < 0.05$).

یافته‌ها

با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری، ترکیبات موجود در عصاره الکلی برگ توت سفید آنالیز شد. میزان تام ترکیبات پلی فنولی عصاره الکلی برگ توت سفید براساس مقایسه آن با محلول استاندارد گالیک اسید و بر طبق معادله خط به- دست آمده از منحنی استاندارد گالیک اسید، معادل $15/8$ درصد به ازای هر گرم ماده خشک به دست آمد. همچنین میزان تام ترکیبات فلاونوئیدی به روش رنگ‌سنگی آلومینیوم کلرید و بر اساس معادله خط منحنی استاندارد کوئرستین معادل $11/4$ درصد به ازای هر گرم ماده خشک به دست آمد.

مواحظ انجام آزمایش

۱ - مرحله یادگیری یا آموزش

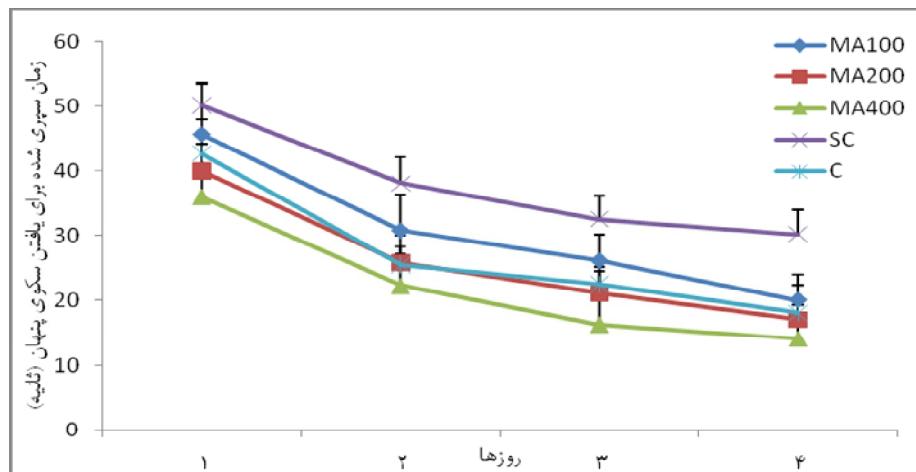
طی این مرحله، حیوان از یکی از سمت‌های چهارگانه (شمال، جنوب، مشرق و غرب) ماز در حالی که صورت آن به طرف دیواره ماز است، در آب رها می‌شد (لازم به ذکر است که انتخاب ناحیه شروع آزمایش به طور تصادفی بوده و به وسیله برنامه نرم افزاری پیشنهاد می‌گردید). با توجه به اندازه ماز و نوع حیوان (موش صحراوی) حداقل زمان آزمایش ۶۰ ثانیه در نظر گرفته شد. در صورتی که حیوان به طور اتفاقی سکوی پنهان مخفی در زیر آب را پیدا می‌کرد و روی آن قرار می‌گرفت، به حیوان اجازه داده می‌شد تا به مدت ۱۵ ثانیه روی سکو بماند و با جستجوی اطراف و دیدن علائم موجود در آزمایشگاه موقعیت خود را شناسایی کند. این موضوع به حیوان کمک می‌کند تا در جلسات بعدی آزمایش با استفاده از علائم بینایی در اتاق محل آزمایش، جایگاه سکو را پیدا نماید. لازم به ذکر است که هم علائم فضایی موجود در محل آزمایش و هم موقعیت سکو در یکی از چهار قسمت ماز در طول آزمایشات ثابت بود. در صورتی که در مدت تعیین شده موش نمی‌توانست سکو را پیدا کند، حیوان توسط آزمایش کننده به آرامی به سوی سکو هدایت می‌شد تا سکو را یافته و برای ۱۵ ثانیه روی آن قرار گیرد. پس از گذشت این زمان، حیوان از سکو برداشته شده و بعد از خشک شدن با یک حوله به قفس خود برگردانده می‌شد. پس از ۱۰ دقیقه آزمایش مجدد تکرار می‌گردید؛ با این تفاوت که محل رها شدن موش در ماز نسبت به مرحله قبل متفاوت بود. هر موش روزانه ۴ جلسه آموزش با فاصله ۱۰ دقیقه‌ای را تجربه می‌کرد. در مجموع این مرحله از آزمایش به مدت ۴ روز طول کشید و طی آن ۱۶ جلسه آزمایش روی حیوانات انجام گرفت (۲۴).

نمودار شماره ۱ نشان داده شده است، هم زمان با پیشرفت روزانه مراحل یادگیری، حیوانات همه گروه‌ها محل سکوی پنهان را آموخته و مدت زمان کمتری را صرف یافتن سکوی مسی کردند. زمان یادگیری در موش‌های گروه کنترل اسکوپولامین در مقایسه با موش‌های گروه کنترل افزایش یافت ($P<0.001$). در حالی که در گروه‌های دریافت کننده عصاره الکلی برگ توت سفید در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم زمان یادگیری به طور قابل توجهی کاهش یافت که این اختلاف به ترتیب $P<0.05$ ، $P<0.001$ و $P<0.001$ بود (نمودار ۱).

در بررسی یادگیری و حافظه فضایی در گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از ماز آبی موریس، اطلاعات جمع‌آوری شده از زمان سپری شده تاریخی به سکوی پنهان در مرحله یادگیری و مدت زمان طی شده در ربع هدف در مرحله تثیت حافظه به صورت زیر می‌باشند:

۱- مرحله یادگیری

با آنالیز داده‌های جمع‌آوری شده مشخص شد که در مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی پنهان، در روزهای مختلف آزمایش بین همه گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F_{4,155}: ۱۳/۹۷۴$ ؛ $P<0.001$). همان‌گونه که در



نمودار ۱: زمان سپری شده جهت یافتن سکوی پنهان توسط حیوانات در آزمون ماز آبی موریس (در روزهای مختلف آزمایش).

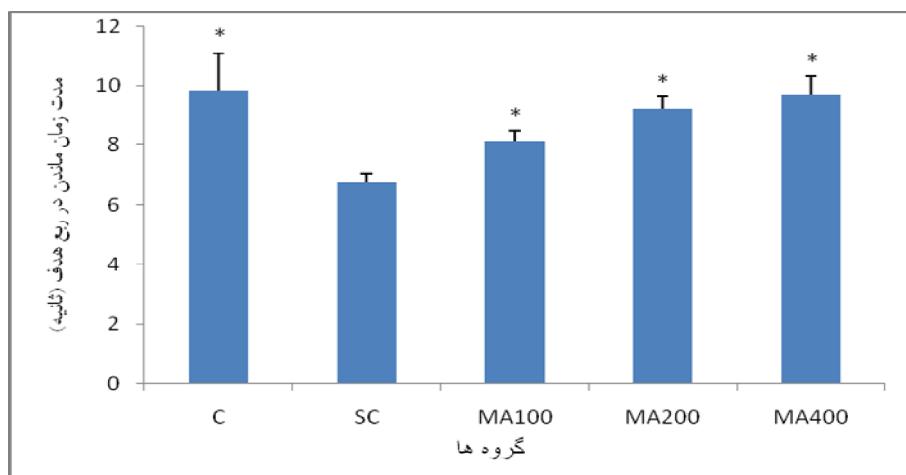
اختلاف بین گروه SC و گروه C معنی‌دار بود ($P<0.0001$). اختلاف بین گروه‌های دریافت کننده عصاره در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ با گروه SC به-

C: Control, SC: Scopolamine Control, MA: Morus Alba. $P<0.0001$, $P<0.05$ و $P<0.001$ بود.

ربع دارای سکو گذرانند ($P<0.05$). همچنین، حیوانات گروه‌های دریافت کننده عصاره به مقدار ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم در مقایسه با گروه کنترل اسکوپولامین زمان بیشتری را در ربع دارای سکو سپری کرده‌اند ($P<0.05$). این افزایش زمان در گروه دریافت کننده عصاره به مقدار ۱۰۰ میلی گرم قابل توجه نبود.

مرحله بازخوانی (پروب)

نتایج حاصل از مقایسه بین گروه‌ها با آزمون آنالیز واریانس بیان گر این مطلب است که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های شرکت کننده در آزمایش وجود دارد ($P=0.01$) ($F_{3,889}=۳/۸۸۹$ ؛ $P<0.001$) با توجه به نتایج حاصل از آزمون تعقیبی Bonferroni می‌توان دریافت که موش‌های گروه کنترل اسکوپولامین در مقایسه با گروه کنترل زمان کمتری را در



نمودار ۲: مدت زمانی که موش های گروه های آزمایش در مرحله بازخوانی اطلاعات آموخته شده برای یافتن سکوی پنهان صرف کردند. * اختلاف بین گروه SC و سایر گروه ها برابر $P<0.05$ بود. C: Control, SC: Scopolamine Control, MA: *Morus Alba*

گرم اثر قابل توجهی در تثیت بهتر حافظه فضایی نسبت به گروه کنترل اسکوپولامین داشت. براساس تحقیقات ما تاکنون مطالعه ای به منظور بررسی تاثیر عصاره برگ توت سفید بر اختلال حافظه انجام نشده است. اما برخی مطالعات تاثیر این گیاه بر اختلالات و بیماری های مرتبط با سیستم عصبی را مورد بررسی قرار داده اند. نشان داده شده است که ترکیب G sanggenon جدا شده از این گیاه اثر قابل توجهی در بهبود افسردگی موش های صحرایی دارد (۱۴). همچنین ترکیب UP3005 جدا شده از این گیاه به طور قابل توجهی درد و التهاب را در آزمون های کاراگینان و رایتینگ کاهش می دهد (۱۵). در مطالعه دیگری نیز ثابت شده است که برگ توت سفید اختلالات عصبی ناشی از *Schistosoma mansoni* بهبود می بخشد (۱۶). نتایج حاصل از بررسی میزان پلی فنول ها و فلاونوئید های تام در عصاره الکلی برگ توت سفید نشان داد که این عصاره دارای مقادیر قابل توجهی از این ترکیبات می باشد که در مطالعات قبلی نیز به وجود مقادیر زیاد این ترکیبات مانند کوئرستین، روتین، کامپفرول،

بحث

در مطالعه حاضر اثر عصاره الکلی برگ توت سفید بر روند یادگیری و حافظه فضایی در اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین با استفاده از ماز آبی موریس مورد بررسی قرار گرفت. در مجموع داده های این مطالعه نشان دادند که تزریق درون صفاقی اسکوپولامین باعث ایجاد اختلال در یادگیری و حافظه فضایی موش های صحرایی می شود که این یافته مطابق نتایج مطالعات قبلی بود که با استفاده از اسکوپولامین اختلال در یادگیری و حافظه حیوانات آزمایشگاهی ایجاد کرده بودند (۲۵ و ۲۷). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز خوراکی عصاره الکلی برگ توت سفید در هر سه دوز باعث بهبود روند یادگیری در موش های صحرایی دریافت کننده اسکوپولامین می شود، بدین معنی که حیوانات دریافت کننده عصاره نسبت به حیوانات گروه کنترل اسکوپولامین زمان کمتری را به منظور یافتن سکوی پنهان در ماز آبی موریس سپری کردند. همچنین دریافت این عصاره در دوز های ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی-

مطالعه *Li* و همکاران مشخص شد که فلاونوئید کوئرستین باعث مهار واسطه‌های التهابی مانند آنزیم سیکلواکسیژنаз ۴ می‌گردد (۳۲). در مطالعه دیگری نیز نشان داده شد که ترکیبات فلاونوئیدی کامپفرون اثر قابل توجهی در مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز دارد (۳۳). فلاونوئید روتین مسیر-های سیکلواکسیژناز را در سلول‌های کارسینومای ریوی انسان مهار می‌کند (۳۵ و ۳۶). گزارش شده است که ترکیب فلاونوئیدی کوئرستین باعث کاهش قابل توجه تولید سیتوکین‌های التهابی مانند ایترولوکین ۱ و ۶ و TNF در سلول‌های انسانی می‌شود (۳۶). ترکیب فلاونوئیدی لوتوئولین ترشح ایترولوکین ۶ در سلول‌های اپیتیال روده را کاهش می‌دهد (۳۷). همچنین اثر قابل توجه فلاونوئید کامپفرون در مهار سیتوکین‌های التهابی نیز گزارش شده است (۳۸). مهار سیتوکین‌های التهابی باعث گزارش شده است (۳۸). بنابراین با توجه به اثر مهارکنندگی عصاره الکلی برگ توت سفید بر آنزیم استیل کولین استراز و تاثیر مثبت ترکیبات فلاونوئیدی موجود در عصاره این گیاه در مهار سیتوکین‌های التهابی، آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و آنزیم استیل کولین استراز علت اثر مثبت عصاره برگ توت سفید نیز میتواند مهار این مکانیسم‌ها توسط ترکیبات فلاونوئیدی موجود در عصاره باشد.

نتیجه گیری

در مجموع می‌توان گفت عصاره برگ توت سفید اختلال حافظه ایجاد شده توسط اسکوپولامین در موش‌های صحرایی را بهبود می‌بخشد. عصاره این گیاه می‌تواند در درمان اختلالات شناختی دmans و آلزایمر موثر باشد که این امر نیازمند انجام مطالعات بیشتری می‌باشد.

لوتوئولین و میرستین اشاره شده بود (۶-۸). در مطالعات گذشته اثر ترکیبات فلاونوئیدی مذکور بر اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین گزارش شده است. در مطالعه *Richetti* و همکاران مشخص گردید که تجویز کوئرستین و روتین در دوز ۵۰ میلی‌گرم اثر قابل توجهی در بهبود اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین دارد (۲۶). ترکیب فلاونوئیدی لوتوئولین نیز با بهبود عملکرد سیستم کولینزیک، یادگیری و حافظه را در مدل حیوانی دمانس بهبود می‌بخشد (۲۷).

تزریق اسکوپولامین و القای مدل آزمایشگاهی دمانس در موش‌های صحرایی با افزایش سیتوکین‌های التهابی، آنزیم استیل کولین استراز، COX-1 و COX-2 مرتبط است (۲۸). گزارش شده است که عصاره الکلی برگ توت سفید تاثیر بسزایی در مهار آنزیم استیل کولین استراز دارد و علت بروز این اثر مهارکنندگی، به وجود مقادیر زیاد ترکیبات فلاونوئیدی در این گیاه نسبت داده شده است (۲۹). در مطالعات مختلف، اثر ترکیبات فلاونوئیدی بر مهار فاکتورهای ذکر شده، مورد بررسی قرار گرفته است. UP3005 یک ترکیب موجود در برگ توت سفید می‌باشد که به طور قابل توجهی باعث مهار آنزیم‌های COX-1 و COX-2 می‌شود (۱۵). ترکیب فلاونوئیدی کوئرستین با مهار آنزیم استیل کولین استراز و رادیکال‌های آزاد اختلال حافظه ناشی از تزریق استریپتوزوتوسین را در موش‌های صحرایی بهبود می‌بخشد (۳۰). همچنین لوتوئولین با مهار آنزیم استیل کولین استراز باعث بهبود اختلال حافظه ناشی از دیابت در آزمون ماز آبی موریس می‌شود (۳۱). بعلاوه، اثر مثبت ترکیبات فلاونوئیدی بر مهار سیتوکین‌های التهابی و آنزیم‌های سیکلواکسیژناز نیز گزارش شده است. در

همکاری و حمایت‌های مالی، کمال تشکر و قدردانی را به -

تقدیر و تشکر

عمل می‌آورند.

این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه

علوم پزشکی کاشان با کد ۹۳۱۷۱ می‌باشد. بدین‌وسیله

نویسنده‌گان مقاله از معاونت پژوهشی این دانشگاه به دلیل

Reference

- Milner B SL, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 1998; 20: 445-68.
- Arshavsky YI. Alzheimer disease and cellular mechanisms of memory storage. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2014;73:192-205.
- Dr?es R-M, van der Roest HG, van Mierlo L, Meiland FJ. Memory problems in dementia: adaptation and coping strategies and psychosocial treatments. 2011; 11:1769-81
- Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research* 2011; 221: 555-63.
- Ebert U, Kirch W. Scopolamine model of dementia: electroencephalogram findings and cognitive performance. *European Journal of Clinical Investigation* 1998; 28:944-9.
- Khan MA, Rahman AA, Islam S, Khandokhar P, Parvin S ,Islam MB, et al. A comparative study on the antioxidant activity of methanolic extracts from different parts of *Morus alba* L.(Moraceae). *BMC Research Notes* 2013;6:24.
- Kim DS, Kang YM, Jin WY, Sung YY, Choi G, Kim HK. Antioxidant activities and polyphenol content of *Morus alba* leaf extracts collected from varying regions. *Biomedical Reports*. 2014; 2:675-80
- Katsube T, Imawaka N, Kawano Y, Yamazaki Y, Shiwaku K, Yamane Y. Antioxidant flavonol glycosides in mulberry leaves isolated based on LDL antioxidant activity. *Food Chemistry* 2006;97:25-31.
- Andallu B, Kumar AV, Varadacharyulu NC. Oxidative stress in streptozocin-diabetic rats: Amelioration by mulberry (*Morus Indica* L.) leaves. *Chinese Journal of Integrative Medicine* 2012;18:1-6.
- Nazari M, Hajizadeh MR, Mahmoodi M, Mirzaei MR, Hassanshahi G. The regulatory impacts of *Morus Alba* leaf extract on some enzymes involved in glucose metabolism pathways in diabetic rat liver. *Clinical Laboratory* 2012;59:497-504.
- El-Beshbishi HA, Singab ANB, Sinkkonen J, Pihlaja K. Hypolipidemic and antioxidant effects of *Morus alba* L.(Egyptian mulberry) root bark fractions supplementation in cholesterol-fed rats. *Life Sciences* 2006;78:2724-33.
- Kim D-S, Ji HD, Rhee MH ,Sung Y-Y, Yang W-K, Kim SH, et al. Antiplatelet activity of morus alba leaves extract, mediated via inhibiting granule secretion and blocking the phosphorylation of extracellular-signal-regulated kinase and akt. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014; 2014; 639548.
- Deepa M, Sureshkumar T, Satheeskumar PK, Priya S. Antioxidant rich *Morus alba* leaf extract induces apoptosis in human colon and breast cancer cells by the downregulation of nitric oxide produced by inducible nitric oxide synthase. *Nutrition and Cancer* 2013;65:305-10.

14. Lim DW, Jung J-W, Park J-H, Baek N-I, Kim YT, Kim I-H, et al. Antidepressant-like effects of sanggenon G, isolated from the root bark of *Morus alba*, in rats: involvement of the serotonergic system. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2015; 38:1772-8.
15. Yimam M, Lee Y-C, Kim T-W, Moore B, Jiao P, Hong M, et al. Analgesic and anti-inflammatory effect of UP3005, a botanical composition containing two standardized extracts of *Uncaria gambir* and *Morus alba*. *Pharmacognosy Research* 2015;7:S39.
16. A Bauomy A. The potential role of *morus alba* leaves extract on the brain of mice infected with *schistosoma mansoni*. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2014;13:1513-9.
17. Tamtaji O, Taghizadeh M, Takhtfiroozeh S, Talaei S. The effect of *elaeagnus angustifolia* water extract on scopolamine-induced memory impairment in rats. *ZUMS Journal* 2014;22:101-11.
18. Jawaid T, Shakya AK, Siddiqui HH, Kamal M. Evaluation of *cucurbita maxima* extract against scopolamine-induced amnesia in rats: Implication of tumour necrosis factor alpha. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 2014;69:407-17.
19. Jung IH, Lee HE, Park SJ, Ahn YJ, Kwon G, Woo H, et al. Ameliorating effect of spinosin, a C-glycoside flavonoid, on scopolamine-induced memory impairment in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2014;120:88-94.
20. Popović M, Caballero-Bleda M, Benavente-García O, Castillo J. The flavonoid apigenin delays forgetting of passive avoidance conditioning in rats. *Journal of Psychopharmacology* 2014;28:498-501.
21. Li J, Xin Q, Lin L-w. Effects of Green tea polyphenols on scopolamine and D-galactose-induced learning and memory impairment in mice. *Journal of Jining Medical University* 2014;5:62-71.
22. Bhattacharjee SK, Singh PN, Singh SK. Effect of standardized extract of *Marsilea minuta* on learning and memory performance in rat amnesic models. *Pharm Biol* 2012;50:766-72.
23. Wang W, Zu Y, Fu Y, Efferth T. In vitro antioxidant and antimicrobial activity of extracts from *Morus alba* L. leaves, stems and fruits. *The American Journal of Chinese Medicine* 2012;40:349-56.
24. Alaei H, Moloudi R, Sarkaki AR, Azizi-Malekabadi H, Hanninen O. Daily running promotes spatial learning and memory in rats. *Journal of Sports Science & Medicine* 2007;6:429.
25. Bhattacharjee SK SP, Singh SK. Effect of standardized extract of *Marsilea minuta* on learning and memory performance in rat amnesic models. *Pharm Biol* 2012;50:766-72.
26. Richetti S, Blank M, Capiotti K, Pianto A, Bogo M, Vianna M, et al. Quercetin and rutin prevent scopolamine-induced memory impairment in zebrafish. *Behavioural Brain Research* 2011;217:10-5.
27. Yoo DY, Choi JH, Kim W, Nam SM, Jung HY, Kim JH, et al. Effects of luteolin on spatial memory, cell proliferation, and neuroblast differentiation in the hippocampal dentate gyrus in a scopolamine-induced amnesia model. *Neurological Research* 2013;35:813-20.
28. Ahmad A, Ramasamy K, Jaafar SM, Majeed ABA, Mani V. Total isoflavones from soybean and tempeh reversed scopolamine-induced amnesia, improved cholinergic activities and reduced neuroinflammation in brain. *Food and Chemical Toxicology* 2014;65:120-8.
29. Priya S. Identification of acetylcholine esterase inhibitors from *Morus alba* L. leaves. *Scholars Research Library* 2012;2:440-4.

30. Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, Bhutada C, Tawari S, Dixit P, et al. Ameliorative effect of quercetin on memory dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurobiology of Learning and Memory* 2010;94:293-302.
31. Liu Y TX, Gou L, Sun L, Ling X, Yin X. Luteolin attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats. *Brain Res Bull* 2013;9:23-9.
32. Li H, Ryu JH. Quercetin derivatives from siegesbeckia glabrescens inhibit the expression of COX-2 through the suppression of NF- κ B activation in microglia. *Biomolecules & Therapeutics* 2011;19:27-32.
33. Garc?a-Mediavilla V, Crespo I, Collado PS, Esteller A, S?nchez-Campos S, Tu??n MJ, et al. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang liver cells. *European Journal of Pharmacology* 2007;557:221-9.
34. Eo S-H, Kim S-J. Rutin induces cyclooxygenase-2 (COX-2) and matrix metalloproteinase (MMP)-9 expression via the ERK and PI3K/Akt pathways in A549 human lung cancer cells. *Journal of Convergence Information Technology* 2013;8:414.
35. Sato M, Miyazaki T, Kambe F, Maeda K, Seo H. Quercetin, a bioflavonoid, inhibits the induction of interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-alpha in cultured human synovial cells. *The Journal of Rheumatology* 1997;24:1680-4.
36. Kandere-Grzybowska K, Kempuraj D, Cao J, Cetrulo CL, Theoharides TC. Regulation of IL-1-induced selective IL-6 release from human mast cells and inhibition by quercetin. *British Journal of Pharmacology* 2006;148:208-15.
37. Jang S, Kelley KW, Johnson RW. Luteolin reduces IL-6 production in microglia by inhibiting JNK phosphorylation and activation of AP-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 105:7534-9.
38. Kowalski J, Samojedny A, Paul M, Pietsz G, Wilczok T. Effect of apigenin, kaempferol and resveratrol on the expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha genes in J774. 2 macrophages. *Pharmacological Reports* 2005; 57:390-4.