

## The Effectiveness of Tymasın Plus on Experimentally Cerebral Ischemia Induced Spatial and Passive Avoidance Memory and Learning Impairment

Rahdari, A., Keramati, \*K., Naeimi, S., Moslemi, H.R., Ghaffarikhaliq, S.

## اثر بخشی تیماسین پلاس بر اختلال حافظه و یادگیری فضایی و اجتنابی غیر فعال ناشی از ایسکمی مغزی

### تجربی

امین راه‌داری<sup>۱</sup>، کیوان کرامتی<sup>۲</sup>، سعیده نعیمی<sup>۳</sup>، حمیدرضا مسلمی<sup>۴</sup>، سحر غفاری خلیق<sup>۵</sup>

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۵/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۲۵

### چکیده

**مقدمه:** تیماسین پلاس داروی گیاهی ایرانی ساخت شرکت مدین فارما برای برخی اختلالات تنفسی است. در این پژوهش اثر داروی مذکور بر اختلال حافظه و یادگیری ناشی از ایسکمی مغزی تجربی در حیوان آزمایشگاهی بررسی شد.

**روش:** این پژوهش از نوع تجربی مداخله‌ای بود. در این تحقیق از ۲۴ سر موش صحرایی نر استفاده شد. گروه‌های آزمایشی شامل کنترل منفی، کنترل مثبت (کنترل ایسکمیک) و دو گروه دریافت کننده تیماسین پلاس بودند. موش‌ها در گروه کنترل منفی مورد هیچ‌گونه مداخله‌ای قرار نگرفتند. در گروه کنترل مثبت موش‌ها مورد جراحی انسداد موقت شریان کاروتید قرار گرفتند و نرمال سالین را دریافت کردند. در گروه‌های دریافت کننده تیماسین پلاس نیز جراحی انجام شد و موش‌ها تیماسین پلاس را دریافت کردند. بمنظور ارزیابی حافظه از آزمون‌های ماز تی و اجتنابی غیر فعال استفاده و تحلیل داده‌ها از طریق تحلیل واریانس یک‌طرفه انجام شد.

**یافته‌ها:** از نظر زمان یافتن غذا، گروه کنترل مثبت در مقایسه با کنترل منفی افزایش معنی‌داری داشت. از نظر زمان تأخیر در قدم‌گذاری به محفظه تاریک، گروه کنترل مثبت نسبت به کنترل منفی کاهش معنی‌داری داشت. از نظر زمان یافتن غذا، گروه‌های دریافت کننده تیماسین پلاس در مقایسه با کنترل مثبت کاهش معنی‌داری داشتند و بین کنترل منفی و گروه‌های مذکور اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. از نظر زمان تأخیر در قدم‌گذاری به محفظه تاریک، بین کنترل مثبت و گروه‌های دریافت کننده تیماسین پلاس تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** تیماسین پلاس از اختلال حافظه فضایی جلوگیری می‌کند ولی مانع از اختلال حافظه اجتنابی غیرفعال نمی‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** تیماسین پلاس، ایسکمی مغزی، حافظه، موش صحرایی.

### Abstract

**Introduction:** Tymasın Plus (TP) is an Iranian herbal medication manufactured by Medeen pharma company for some respiratory disorders. **Method:** This was an interventional research. 24 male rats were divided in 4 groups including negative control positive control and 2 TP administered groups. No intervention was done on rats in negative control group. Transient Carotid Artery Occlusion Surgery (TCAOS) was done in positive control and TP administered groups. After surgery rats in positive control group received normal saline. Rats in TP administered groups received TP after TCAOS. T-maze and passive avoidance tests were used for memory and learning and One-way ANOVA was used for statistical analysis.

**Results:** Food finding latency time significantly increased in positive control group in comparison of negative control. Step-through latency time in positive control group was significantly reduced in comparison of negative control. Food finding latency time was significantly reduced in TP administered groups in comparison of positive control. No significant difference was observed between negative control and TP administered groups based on food finding latency time. No significant difference was observed between positive control and TP administered groups based on step-through latency time.

**Conclusion:** Tymasın Plus prevents spatial memory impairment but has no effect on avoidance behavior impairment.

**Keywords:** Tymasın Plus, Cerebral ischemia, Memory Rat.

k.keramati@semnan.ac.ir

۱. دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران
۲. نویسنده مسئول: استادیار، گروه آموزشی علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران
۳. استادیار، گروه آموزشی علوم پایه دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران
۴. استادیار، گروه آموزشی علوم درمانگاهی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران
۵. استادیار، گروه آموزشی پاتوبیولوژی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

## مقدمه

حافظه یک فرآیند ذهنی بنیادی است و بدون آن بجز رفتارهای کلیشه‌ای و بازتاب‌های ساده، قادر به انجام امور فردی و اجتماعی نیستیم. اختلال حافظه به دنبال آسیب سر، سکنه و بیماری‌های تحلیل برنده عصبی و روانشناختی، رخدادی شایع است. یادگیری و حافظه یکی از موضوعات مهمی است که در زمینه علوم اعصاب مورد مطالعه قرار گرفته است. با در نظر داشتن مسائل اخلاقی، انسان‌ها بندرت بعنوان مدل تحقیقاتی در پژوهش‌های پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بنابراین، آزمون‌های متعددی طراحی شده‌اند که بر مبنای آنها می‌توان اختلالات یادگیری و حافظه را در مدل‌های حیوانی، بررسی نمود (۱).

حافظه را می‌توان همچون بازنمایی پایدار مغز که در افکار، تجارب یا رفتارهای ما انعکاس می‌یابد، تعریف کرد. یادگیری نیز فرآیند اکتساب چنین بازنمودهایی است (۲). انجام پژوهش‌های آزمایشگاهی گوناگون پیرامون فرآیندهای حافظه و یادگیری افزون بر گسترش و تعمیق دانش بشری، از یکسو به لحاظ شناخت مکانیسم‌های مؤثر در فرآیندهای مذکور و پیشنهاد ترکیبات دارویی و روش‌های نوین بمنظور درمان و کنترل اختلالات حافظه و یادگیری و از سوی دیگر، از نقطه نظر دستیابی به شیوه‌هایی که تقویت چنین فرآیندهایی را موجب می‌شوند، اهمیت فراوانی دارد.

آسیب مغزی ایسکمیک حاد که در اثر کاهش خون‌رسانی به مغز و یا انسداد عروق مغزی ایجاد می‌شود، یکی از دلایل مهم مرگ و ناتوانی انسان‌ها در سراسر دنیا است. بدنیاال چنین رخدادی، بخشی از بافت عصبی بطور برگشت‌ناپذیر آسیب می‌بیند، در حالی که در ناحیه پیرامون بخش مذکور، بافت عصبی زنده ولی فاقد فعالیت است (۳). مشخص گردید که آسیب مغزی ایسکمیک در انسان، می‌تواند اختلال حافظه را بدنیاال داشته باشد و موجب افزایش احتمال ابتلا به آلزایمر شود (۴). هیپوکامپ از جمله ساختمان‌های بسیار مهم مغزی مرتبط با حافظه و یادگیری است. در واقع هیپوکامپ یکی از مهمترین مسیرهای خروجی نواحی پاداش و تنبیه در دستگاه لیمبیک است. محرک‌های حسی یا افکاری که موجب درد یا تنفر می‌شوند و نیز محرک‌هایی که موجب خوشایندی، خوشحالی و یا نوعی احساس پاداش می‌گردند، هر یک به ترتیب مراکز تنبیه و پاداش لیمبیک را تحریک

می‌کنند. مجموعه این‌ها، زمینه خلقی و انگیزشی شخص را تشکیل می‌دهند. هیپوکامپ به طور خاص و به میزان کمتر، هسته‌های پشتی تالاموس، اهمیت خاصی در تصمیم‌گیری در مورد این موضوع دارند که کدام یک از افکار ما براساس پاداش یا تنبیه به اندازه خاصی مهم هستند که ارزش ثبت شدن در حافظه را داشته باشند (۵).

نتایج برخی پژوهش‌ها نشان دادند که ایسکمی مغزی موجب اختلال حافظه و یادگیری در موش صحرایی می‌شود که البته چنین رخدادی با آسیب هیپوکامپ همراه بوده است (۶). بااستناد الگوهای علمی مربوطه، ایسکمی مغزی موقت را در موش صحرایی می‌توان بطور تجربی و بواسطه انسداد شریان کاروتید، ایجاد نمود (۷). بدنیاال چنین مداخله‌ای، تولید رادیکال‌های آزاد، پروستاگلاندین‌ها و آزادسازی دیگر میانجی‌های التهابی افزایش می‌یابند و موجب آسیب مغزی و بروز اشکال در حافظه و یادگیری می‌شوند (۷).

مشاهدات پاتولوژیکی نشان داد که ایسکمی مغز قدامی موش سبب مرگ نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ شد، بنحوی که ناحیه مذکور پس از گذشت ۷ روز از ایسکمی، ۷۷ درصد از نورون‌های خود را از دست داد (۸). گرچه مشخص گردید که ایسکمی مغزی موجب اختلال حافظه و یادگیری در موش صحرایی می‌شود و چنین رخدادی با آسیب هیپوکامپ همراه است، ولی بر اساس برخی شواهد، اختلال مذکور می‌تواند مربوط به آسیب ایسکمیک ساختمان‌های دیگری از مغز نظیر هسته میانی - پشتی تالاموس و شکنج سینگولا نیز باشد (۶). با عنایت به توضیحاتی که ارائه گردید، در این پژوهش برای نخستین بار اثربخشی پیشگیرانه تیماسین پلاس بر اختلال حافظه و یادگیری ناشی از ایسکمی مغزی تجربی در موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار، مورد بررسی قرار گرفت. تیماسین پلاس نام تجاری داروی گیاهی ساخت ایران (تولید شرکت مدین فارما) است که جهت مواردی چون تسکین سرفه، برونشیت و نیز بعنوان خلط‌آور و برطرف کننده التهاب مجاری تنفسی بطور خوراکی و بشکل شربت در انسان تجویز می‌گردد. بر مبنای اطلاعات مندرج در بروشور دارو از جانب شرکت سازنده، داروی مذکور حاوی عصاره دو گیاه آویشن باغی و ختمی است. درخصوص دلایل استفاده از تیماسین پلاس در این پژوهش، موارد زیر قابل اشاره‌اند:

دریافت‌کننده ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس نیز تحت جراحی انسداد موقت شریان کاروتید قرار گرفتند و مقدار ۱ میلی‌لیتر از داروی مذکور را بصورت تزریق درون صفاقی و طی سه نوبت (روزانه یک نوبت) دریافت کردند. حجم نمونه در هر یک از گروه‌های آزمایشی برابر با ۶ بود.

تیماسین پلاس نام تجاری داروی گیاهی ساخت ایران (تولید شرکت مدین دارو) است که جهت مواردی چون تسکین سرفه، برونشیت و نیز بعنوان خلط‌آور و برطرف‌کننده التهاب مجاری تنفسی بطور خوراکی و بشکل شربت در انسان تجویز می‌گردد. داروی مذکور حاوی عصاره دو گیاه آویشن باغی و ختمی است.

### ابزار

۱. در این پژوهش بمنظور بررسی حافظه و یادگیری موش‌ها، از آزمون ماز تی و آزمون اجتنابی غیر فعال استفاده شد. ماز تی دستگاهی است که برای ارزیابی حافظه و یادگیری فضایی مورد استفاده قرار می‌گیرد و دارای یک جعبه شروع، یک ساقه، دو بازوی چپ و راست و یک درب گیوتینی است که جعبه شروع را از ساقه جدا می‌کند. اساس این آزمون مبتنی بر پاداش (یافتن غذا) است. در این آزمون، مرحله آموزش موش‌ها طی ۶ روز انجام می‌شود. در روز اول، هر حیوان با هدف آشنایی و خوگرفتن با ماز، به مدت سه دقیقه در آن قرار داده می‌شود. در سایر روزهای مربوط به مرحله آموزش، هر موش روزانه ۴ بار در جعبه شروع ماز قرار می‌گیرد. در مرحله آموزش و نیز مرحله آزمون که در روز هفتم انجام می‌شود، محل قرار گرفتن غذا، انتهای بازوی راست دستگاه است. در مرحله آزمون، هر موش ۵ بار با فاصله زمانی ۱ دقیقه در جعبه شروع قرار داده می‌شود و زمان یافتن غذا ثبت می‌گردد. افزایش این زمان، به معنای اختلال در حافظه و یادگیری است (۹).

۲. آزمون اجتنابی غیر فعال جهت ارزیابی حافظه غیر اخباری در مدل‌های اختلالات عصبی جانوران کوچک آزمایشگاهی طراحی شده است. عبارت اجتناب غیرفعال، معمولاً برای توضیح آزمایش‌هایی بکار می‌رود که در آنها جانوران می‌آموزند که از یک محرک دردزا اجتناب کنند. با اینکه جستجوگری در محیط تاریک، خصوصیت ذاتی جانوران است، اما در مرحله آموزش حیوان یاد می‌گیرد که در صورتی که وارد محفظه تاریک شود، شوک الکتریکی را دریافت

\* با توجه به ماهیت شیمیایی و آثار زیستی مواد موثره تیماسین پلاس، بنظر می‌رسید داروی مذکور در فرآیندهای حافظه و یادگیری اثر مطلوبی داشته باشد (۱۰).

\* تا قبل از این تحقیق، پژوهشی بمنظور ارزیابی اثر تیماسین پلاس بر حافظه و یادگیری انجام نشده بود.

\* تیماسین پلاس دارویی گیاهی است و کاربرد آن از نظر عوارض جانبی می‌تواند نسبت به داروهای شیمیایی ارجح باشد.

\* تیماسین پلاس دارویی برای تجویز به انسان است و لذا آزمون‌های بالینی و ملاحظات اخلاقی و قانونی کاربری آن در انسان انجام و لحاظ شده‌اند و چنانچه آثار مطلوبی در زمینه حافظه و یادگیری نیز داشته باشد، استفاده از آن بعنوان دارو در اختلالات مرتبط با زمینه‌های مذکور، می‌تواند تسریع و تسهیل شود.

### روش

**طرح پژوهش:** این پژوهش از نوع تجربی مداخله‌ای بود.

**آزمودنی‌ها:** در این تحقیق از ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات مذکور از مرکز تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی آموزش‌دهنده دامپزشکی دانشگاه سمنان، واقع در شه‌میرزاد تهیه شدند و در شرایط دمایی ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و همچنین، پس از طی دوره سازش‌پذیری و وزن‌کشی، بطور تصادفی به ۴ گروه آزمایشی تقسیم شدند. گروه‌های آزمایشی شامل گروه کنترل منفی (بدون مداخله)، گروه کنترل مثبت (کنترل ایسکمیک) و دو گروه دریافت‌کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس بودند. حیوانات آزمایشگاهی در گروه کنترل منفی مورد هیچ‌گونه مداخله‌ای قرار نگرفتند. در گروه کنترل مثبت، موش‌ها بمنظور ایجاد ایسکمی مغزی تجربی، مورد جراحی انسداد موقت شریان کاروتید قرار گرفتند و ۱ میلی‌لیتر نرمال سالین را بصورت تزریق درون صفاقی و طی سه نوبت (روزانه یک نوبت) دریافت کردند. در گروه دریافت‌کننده ۰/۵ میلی‌لیتر تیماسین پلاس، جراحی انسداد موقت شریان کاروتید بر روی موش‌ها انجام شد و مقدار ۰/۵ میلی‌لیتر از تیماسین پلاس بصورت درون صفاقی و طی سه نوبت (روزانه یک نوبت) به آنها تزریق گردید. موش‌ها در گروه

آوری حافظه، بعنوان معیار حافظه تعیین و ثبت می‌گردد. این در حالی است که زمان تأخیر اولیه، شاخصی از توانایی حرکتی حیوان است و معمولاً تفاوت معنی‌داری از نظر این زمان، بین گروه‌های آزمایشی مشاهده نمی‌شود (۱).

داده‌های حاصل از این پژوهش از طریق آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند.

**روند اجرای پژوهش:** موش‌ها در گروه کنترل ایسکمیک و گروه‌های دریافت‌کننده تیماسین پلاس بمنظور ایجاد ایسکمی مغزی و پس از القاء بیهوشی، مورد جراحی انسداد موقت و یک‌طرفه شریان کاروتید قرار گرفتند و مدت ۶۰ دقیقه ایسکمی در آنها ایجاد شد (۸). بلافاصله پس از انجام جراحی در یک نوبت و به فاصله زمانی هر ۲۴ ساعت در دو نوبت دیگر، تزریق درون صفاقی نرمال سالین و تیماسین پلاس بترتیب در گروه کنترل ایسکمیک و گروه‌های دریافت‌کننده تیماسین پلاس انجام شد. سپس هر ۴ گروه آزمایشی (کنترل منفی، کنترل ایسکمیک و گروه‌های دریافت‌کننده تیماسین پلاس) بمنظور ارزیابی حافظه و یادگیری، با استفاده از آزمون‌های ماز تی و اجتنابی غیر فعال مورد بررسی قرار گرفتند.

#### یافته‌ها

داده‌های حاصل از این پژوهش با استفاده از روش‌های آماری توصیفی و تحلیلی مورد ارزیابی قرار گرفتند و منجر به یافته‌های زیر شدند.

یافته‌های حاصل از آزمون ماز تی: میانگین و انحراف معیار گروه‌های آزمایشی از نظر زمان یافتن غذا در این آزمون در جدول ۱ و مقایسه بین گروه‌های مذکور پس از تحلیل واریانس یک‌طرفه و بر مبنای آزمون تعقیبی توکی در جدول ۲ درج شده است. تحلیل آماری زمان یافتن غذا در مرحله آزمون ماز تی، افزایش معنی‌داری را در گروه کنترل مثبت (کنترل ایسکمیک) در مقایسه با گروه کنترل منفی نشان داد (نمودار ۱). از نظر زمان مذکور، گروه دریافت‌کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس در مقایسه با گروه کنترل ایسکمیک، کاهش معنی‌داری داشت (نمودار ۱). گروه دریافت‌کننده ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس نیز در مقایسه با گروه کنترل ایسکمیک، کاهش معنی‌داری را از نظر این زمان نمایان ساخت (نمودار ۱). از نظر زمان یافتن غذا در مرحله آزمون

خواهد کرد. دستگاه شاتل باکس که در ارزیابی رفتار اجتنابی غیر فعال مورد استفاده قرار می‌گیرد، دارای دو محفظه، هر یک با طول و عرض ۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر است و در بالای هر یک از آنها درب کشویی قرار گرفته است. یکی از این دو محفظه، محفظه روشن (ناحیه ایمن) است که دیواره‌های سفید رنگ دارد و دیگری محفظه تاریک (ناحیه نامن) می‌باشد که دیواره‌های آن سیاه رنگ است. یک درب گیوتینی در قسمت وسط و پایین دیواره ما بین محفظه‌های روشن و تاریک قرار دارد. میله‌های شوک دهنده از جنس استیل ضد زنگ، کف محفظه تاریک را پوشانده‌اند و توسط سیم‌هایی به الکتروشوک وصل شده‌اند. این دستگاه جریان الکتریکی با شدت یک میلی‌آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز را به مدت ۳ ثانیه از طریق میله‌های شوک دهنده به بدن حیوان انتقال می‌دهد. البته باتوجه به پروتکل به کار رفته، شدت و فرکانس جریان و نیز مدت زمان اعمال شوک توسط دستگاه کاملاً قابل تنظیم است. بررسی رفتار اجتنابی غیر فعال طی دو روز متوالی انجام می‌شود. روز اول، جلسه آموزش است. همه موش‌ها حداقل ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش در محیط آزمایشگاه قرار داده می‌شوند. سپس هر موش به آرامی در محفظه روشن قرار می‌گیرد و بعد از ۵ ثانیه درب گیوتینی باز و به حیوان اجازه داده می‌شود که وارد محفظه تاریک شود. زمان تأخیر اولیه، یعنی زمانی که طول می‌کشد تا حیوان از محفظه روشن وارد محفظه تاریک شود، ثبت می‌گردد. ملاک ورود حیوان به محفظه تاریک، وارد شدن پاهای عقبی به آن است. به محض اینکه حیوان وارد محفظه تاریک شد، درب گیوتینی بسته شده و از طریق میله‌های کف محفظه به حیوان شوک داده و حیوان بعد از ۱۵ تا ۲۰ ثانیه به قفسش بازگردانده می‌شود. ۲۴ ساعت بعد از آموزش، آزمون بازبازی به انجام می‌رسد. در این مرحله هر حیوان در محفظه روشن قرار داده و بعد از ۲۰ ثانیه درب گیوتینی باز می‌شود و زمانی که طول می‌کشد تا حیوان وارد محفظه تاریک شود، ثبت می‌گردد. زمانی که حیوان وارد محفظه تاریک می‌شود، آزمایش خاتمه می‌یابد. در آزمون اجتنابی غیر فعال، در صورتی که حیوان حافظه داشته باشد و وارد محفظه تاریک نشود، زمان خاتمه آزمایش، ۵ دقیقه بعد از قرارگیری در محفظه روشن است و زمان تأخیر در قدم گذاری حیوان به محفظه تاریک در مرحله بازبازی یا بخاطر

یافته های حاصل از آزمون اجتنابی غیر فعال: میانگین و انحراف معیار گروه های آزمایشی در این آزمون از نظر زمان تاخیر اولیه در جدول ۳ و مقایسه بین گروه های مذکور از نظر این زمان پس از تحلیل واریانس یکطرفه و بر مبنای آزمون تعقیبی توکی در جدول ۴ درج شده است. همچنین میانگین و انحراف معیار مربوط به زمان قدم گذاری به محوطه تاریک در مرحله بازیابی حافظه، در جدول ۵ و مقایسه بین گروه های آزمایشی از نظر این زمان پس از تحلیل واریانس یکطرفه و بر اساس آزمون تعقیبی توکی، در جدول ۶ درج شده است. تحلیل آماری زمان تأخیر اولیه، تفاوت معنی داری را بین گروه های آزمایشی نمایان نساخت (نمودار ۲). مبتنی بر تحلیل آماری، زمان قدم گذاری به محوطه تاریک در گروه کنترل مثبت (کنترل ایسکمیک) نسبت به گروه کنترل منفی، کاهش معنی داری داشت (نمودار ۳). همچنین از نظر زمان مذکور، بین گروه کنترل ایسکمیک و گروه های دریافت کننده تیماسین پلاس، تفاوت معنی داری مشاهده نشد (نمودار ۳). این در حالی است که میانگین زمان قدم گذاری به محوطه تاریک در گروه دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس در مقایسه با گروه کنترل ایسکمیک بیشتر ولی میانگین این زمان در گروه دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس در مقایسه با گروه کنترل ایسکمیک، کمتر بود.

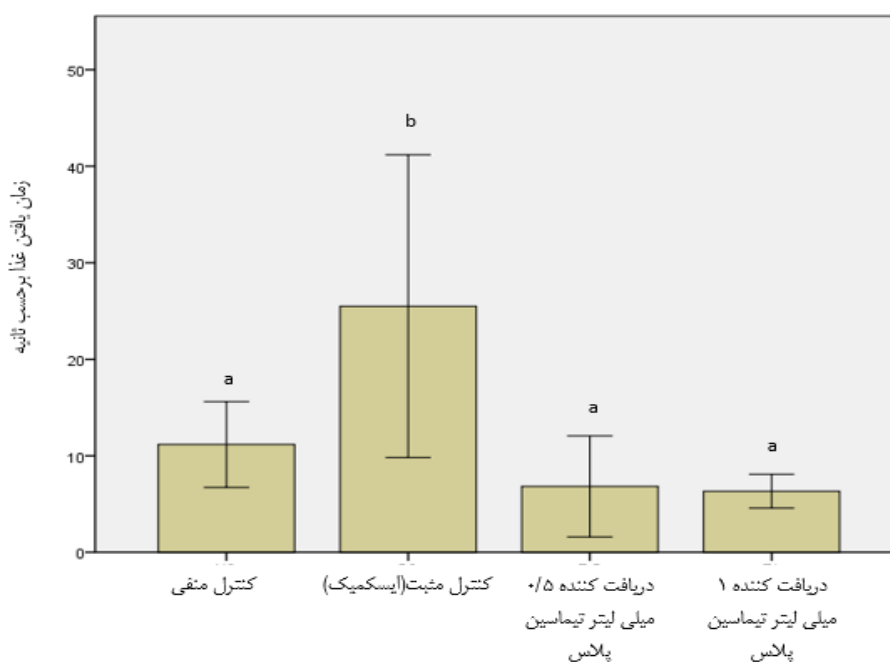
ماز تی، گروه های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس در مقایسه با گروه کنترل منفی تفاوت معنی داری نداشتند (نمودار ۱). همچنین از نظر زمان مذکور، تفاوت معنی داری بین گروه های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس، مشاهده نشد (نمودار ۱).

#### جدول (۱) میانگین و انحراف معیار گروه های آزمایشی از نظر زمان یافتن غذا در آزمون ماز تی

گروه آزمایشی	میانگین	انحراف معیار
کنترل منفی	۱۱/۱۷	۴/۴۴۶
کنترل مثبت یا ایسکمیک	۲۵/۵۰	۱۵/۶۸۱
دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس	۶/۸۳	۵/۲۳۱
دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس	۶/۳۳	۱/۷۵۱

#### جدول (۲) مقایسه گروه های آزمایشی بر مبنای آزمون تعقیبی توکی در آزمون ماز تی

معناداری	گروه های آزمایشی
۰/۴۲	کنترل مثبت و کنترل منفی
۰/۸۱۹	دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس و کنترل منفی
۰/۷۶۶	دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس و کنترل منفی
۰/۰۰۶	دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس و کنترل مثبت
۰/۰۰۵	دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس و کنترل مثبت
۱/۰۰۰	دریافت کننده های ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس



نمودار (۱) مقایسه میانگین و انحراف معیار زمان یافتن غذا بر حسب ثانیه در گروه های آزمایشی در آزمون ماز تی حروف نامشابه، بیانگر تفاوت معنی دار در سطح  $p < 0.05$  است.

جدول ۵) میانگین و انحراف معیار گروه‌های آزمایشی از نظر زمان تأخیر در قدم‌گذاری به محوطه تاریک در آزمون اجتنابی غیرفعال

انحراف معیار	میانگین	گروه آزمایشی
۰/۴۰۸	۵۹۹/۸۳	کنترل منفی
۲۵۵/۸۶۴	۱۶۴/۶۷	کنترل مثبت یا ایسکمیک
۱۳/۲۱۶	۱۲/۳۳	دریافت‌کننده ۰/۵ میلی‌لیتر تیماسین پلاس
۲۸۸/۴۱۷	۲۴۵/۶۷	دریافت‌کننده ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس

جدول ۶) مقایسه گروه‌های آزمایشی بر مبنای آزمون تعقیبی توکی از نظر زمان تأخیر در قدم‌گذاری به محوطه تاریک در آزمون اجتنابی غیرفعال

معناداری	گروه‌های آزمایشی
۰/۰۰۴	کنترل مثبت و کنترل منفی
۰/۰۰۰	دریافت‌کننده ۰/۵ میلی‌لیتر تیماسین پلاس و کنترل منفی
۰/۰۲۲	دریافت‌کننده ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس و کنترل منفی
۰/۵۳۳	دریافت‌کننده ۰/۵ میلی‌لیتر تیماسین پلاس و کنترل مثبت
۰/۸۸۵	دریافت‌کننده ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس و کنترل مثبت
۰/۱۸۹	دریافت‌کننده‌های ۰/۵ و ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس

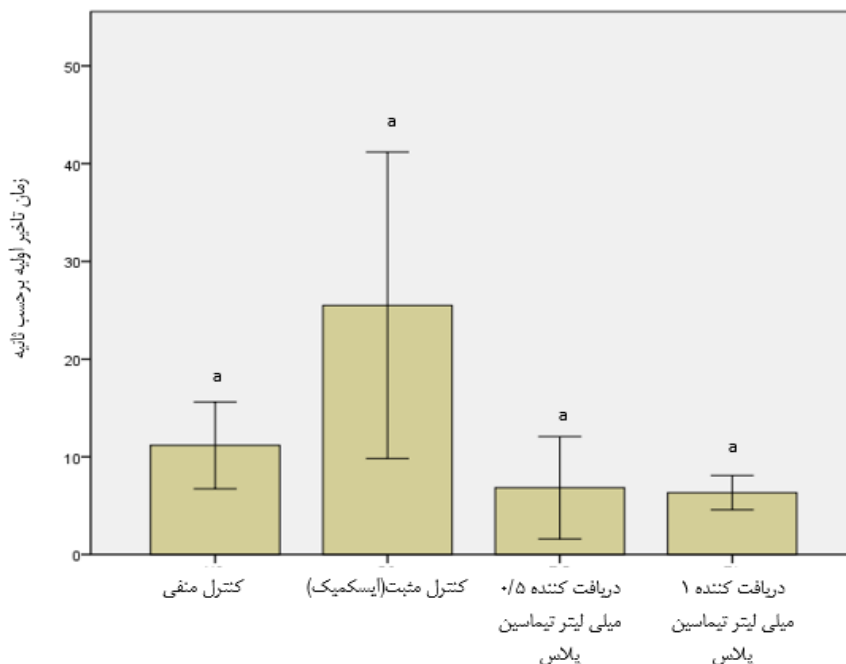
همچنین میانگین زمان مذکور در گروه دریافت‌کننده ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ۰/۵ میلی‌لیتر تیماسین پلاس، بیشتر بود. از نظر زمان تأخیر در قدم‌گذاری به محوطه تاریک، گروه‌های دریافت‌کننده تیماسین پلاس در مقایسه با گروه کنترل منفی کاهش معنی‌داری داشتند (نمودار ۳).

جدول ۳) میانگین و انحراف معیار گروه‌های آزمایشی از نظر زمان تأخیر اولیه در آزمون اجتنابی غیرفعال

انحراف معیار	میانگین	گروه آزمایشی
۵/۹۳۳	۸	کنترل منفی
۶/۲۲۹	۱۰	کنترل مثبت یا ایسکمیک
۱۹/۱۲۹	۲۱/۵	دریافت‌کننده ۰/۵ میلی‌لیتر تیماسین پلاس
۳/۰۷۷	۵/۳۳	دریافت‌کننده ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس

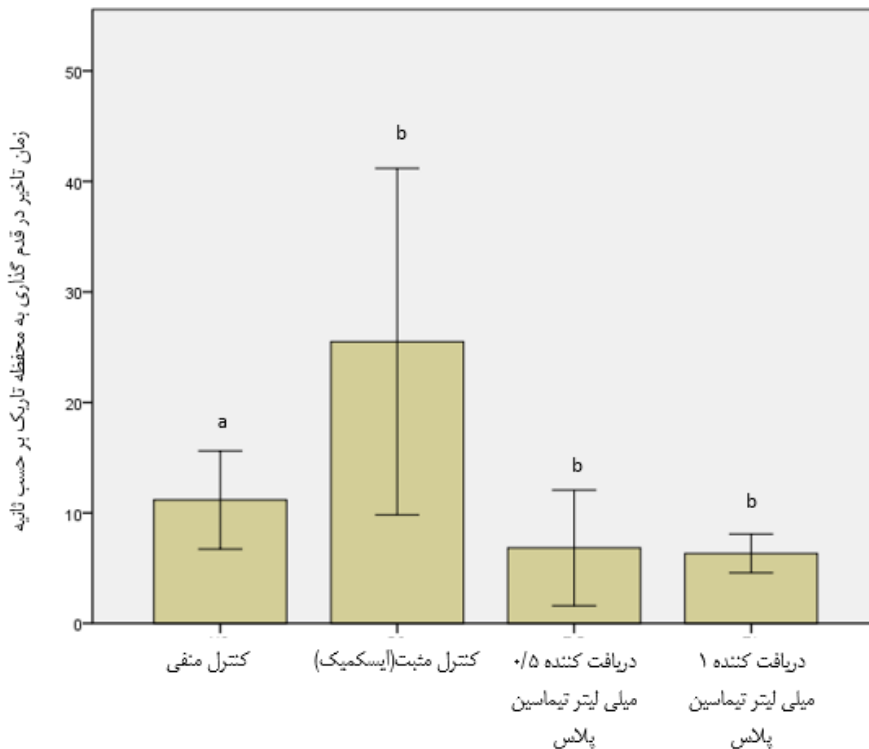
جدول ۴) مقایسه گروه‌های آزمایشی بر مبنای آزمون تعقیبی توکی از نظر زمان تأخیر اولیه در آزمون اجتنابی غیرفعال

معناداری	گروه‌های آزمایشی
۰/۹۸۸	کنترل مثبت و کنترل منفی
۰/۱۵۶	دریافت‌کننده ۰/۵ میلی‌لیتر تیماسین پلاس و کنترل منفی
۰/۹۷۲	دریافت‌کننده ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس و کنترل منفی
۰/۲۶۸	دریافت‌کننده ۰/۵ میلی‌لیتر تیماسین پلاس و کنترل مثبت
۰/۸۷۰	دریافت‌کننده ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس و کنترل مثبت
۰/۰۶۹	دریافت‌کننده‌های ۰/۵ و ۱ میلی‌لیتر تیماسین پلاس



نمودار ۳) مقایسه میانگین و انحراف معیار زمان تأخیر اولیه برحسب ثانیه در گروه‌های آزمایشی در آزمون اجتنابی غیرفعال حروف نامشابه، بیانگر تفاوت معنی‌دار در سطح  $p < ۰/۰۵$  است.





نمودار ۳) مقایسه میانگین و انحراف معیار زمان تأخیر در قدم گذاری به محفظه تاریک بر حسب ثانیه در گروه‌های آزمایشی در آزمون اجتنابی غیرفعال حروف نامشابه، بیانگر تفاوت معنی دار در سطح  $p < 0.05$  است.

### بحث

با توجه به اینکه بر مبنای یافته‌های حاصل از این پژوهش، در آزمون ماز تی از نظر زمان یافتن غذا در مرحله آزمون، گروه کنترل ایسکمیک در مقایسه با گروه کنترل منفی، افزایش معنی داری را نشان داد و نیز در آزمون اجتنابی غیر فعال، از نظر زمان تأخیر در قدم گذاری به محفظه تاریک در مرحله بازیابی حافظه، گروه کنترل ایسکمیک نسبت به گروه کنترل منفی، کاهش معنی داری داشت، لذا می‌توان نتیجه گرفت که ایسکمی مغزی موجب اختلال حافظه و یادگیری فضایی و نیز مختل شدن حافظه و یادگیری اجتنابی غیر فعال در موش صحرایی نر نژاد ویستار می‌شود. بدیهی است از آنجا که هدف از انجام این پژوهش، ارزیابی اثربخشی تیماسین پلاس بر وقوع اختلال حافظه و یادگیری ناشی از ایسکمی مغزی تجربی بود، لذا چنین یافته‌ای از نظر حصول اطمینان نسبت به سایر یافته‌های پژوهش حاضر و توجیه علمی آنها، اهمیت بسیار زیادی دارد. آسیب مغزی ایسکمیک در انسان نیز می‌تواند منجر به اختلال در حافظه شود (۴). حافظه به واسطه تغییر حساسیت پایه انتقال سیناپسی بین نورونی در مغز، بر اثر فعالیت عصبی پیشین به وجود می‌آید. این مسیرهای جدید یا تسهیل شده، ردهای

بر مبنای جستجو در بانک‌های اطلاعاتی علمی معتبر داخلی و جهانی، تاکنون هیچ پژوهشی منطبق با عنوان این مقاله و یا پژوهش مشابهی که به بررسی اثر تیماسین پلاس بر حافظه و یادگیری پرداخته باشد، یافت نشد. نظر به اینکه در پژوهش حاضر، از نظر زمان تأخیر اولیه در آزمون اجتنابی غیر فعال، تفاوت معنی داری بین گروه‌های آزمایشی مشاهده نشد، لذا می‌توان اظهار نمود که مداخلات انجام شده در گروه کنترل ایسکمیک و گروه‌های دریافت کننده تیماسین پلاس، اعم از بیهوشی، جراحی و تزریق در مقایسه با گروه کنترل منفی که هیچ مداخله‌ای در آن صورت نگرفته بود، منجر به ناتوانی حرکتی حیوان نشد. چنین یافته‌ای با گزارش علمی مندرج در مطالعه‌ای پیرامون استفاده از آزمون اجتنابی غیر فعال که بر اهمیت غیر معنی دار بودن تفاوت زمان مذکور در گروه‌های آزمایشی تأکید نموده است، انطباق دارد (۱). به بیان دیگر، چنین یافته‌ای موجب حصول اطمینان از این موضوع است که سایر یافته‌های رفتاری در پژوهش حاضر، تحت اثر مخدوش‌گرانه ناتوانی حرکتی حیوان قرار نگرفته‌اند (۱).

یک توجیه احتمالی این امر آن است که احتمال دارد تالاموس در جستجوی حافظه و در نتیجه بیرون آوردن خاطرات نقش داشته باشد. این بدان معناست که روند حافظه نه تنها به ذخیره خاطرات، بلکه به قدرت جستجو و یافتن خاطره در زمانی دیگر نیز نیاز دارد. بیماران مبتلا به ضایعات هیپوکامپ در یادگیری مهارت‌های فیزیکی که انواع کلامی و نمادین هوش را در برنمی‌گیرند، مشکلی ندارند. به عنوان مثال، این افراد همچنان می‌توانند مهارت‌های دستی و فیزیکی مورد نیاز در خیلی از انواع ورزش‌ها را یاد بگیرند. این نوع یادگیری را یادگیری مهارتی یا یادگیری رفلکسی می‌نامند؛ یادگیری رفلکسی به تکرار فیزیکی هر چه بیشتر مهارت‌های مورد نیاز بستگی دارد، نه تکرار نمادی آنها در ذهن (۵).

بر اساس یافته‌های حاصل از این پژوهش در آزمون ماز تی، از نظر زمان یافتن غذا در مرحله آزمون، گروه‌های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس در مقایسه با گروه کنترل ایسکمیک، کاهش معنی‌داری داشتند و در عین حال، بین گروه کنترل منفی و گروه‌های دریافت کننده تیماسین پلاس، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. این یافته‌ها حکایت از این موضوع دارند که تیماسین پلاس از اختلال حافظه و یادگیری فضایی ناشی از ایسکمی مغزی تجربی در موش‌ها جلوگیری می‌کند و برخوردار از اثربخشی پیشگیرانه است. از طرفی در پژوهش حاضر و بر مبنای یافته‌های حاصل از آزمون اجتنابی غیر فعال، از نظر زمان تأخیر در قدم گذاری به محفظه تاریک در مرحله بازبایی حافظه، بین گروه کنترل ایسکمیک و گروه‌های دریافت کننده تیماسین پلاس تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. چنین یافته‌هایی گویای این است که تیماسین پلاس در پیشگیری از وقوع اختلالی که در حافظه اجتنابی غیر فعال متعاقب ایسکمی مغزی ایجاد می‌شود، موفق نبوده است. چنین اختلافی در یافته‌های مربوط به آزمون ماز تی و آزمون اجتنابی غیر فعال، ممکن است به این دلیل باشد که نواحی مغزی و مدارهای نورونی مرتبط با آزمون‌های مذکور، در مقایسه با یکدیگر تفاوت‌های قابل توجهی دارند. در مجموع و بر اساس یافته‌های این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که تیماسین پلاس از اختلال حافظه و یادگیری فضایی ناشی از ایسکمی مغزی تجربی در موش صحرایی نر نژاد ویستار جلوگیری می‌کند

حافظه نامیده می‌شوند. این ردها از این نظر اهمیت دارند که هر بار که تشکیل شدند، می‌توان با تفکر ذهنی آنها را به صورت انتخابی دوباره فعال کرد و خاطره‌ها را بازآفرینی نمود. آزمایش‌های انجام شده در حیوانات پست‌تر نشان می‌دهد که ردهای حافظه در تمام سطوح دستگاه عصبی مرکزی، می‌توانند روی دهند. حتی بازتاب‌های نخاعی نیز در پاسخ به فعال شدن مکرر نخاع، می‌توانند تا حدی تغییر کنند و این تغییر نیز بخشی از فرآیند حافظه است. همچنین خاطره‌های بلند مدت نیز ناشی از تغییر هدایت سیناپسی در مراکز پایین تر مغز هستند. البته باید دانست که بخش اعظم حافظه‌ای که در روندهای فکری از آنها استفاده می‌کنیم، متکی به ردهای حافظه در قشر مغز است (۵). با عنایت به موارد مذکور، ایسکمی مغزی احتمالاً از طریق مختل نمودن فرآیندهای تسهیل سیناپسی، مانع از شکل‌گیری ردهای حافظه و یا اختلال در عملکرد آنها می‌شود.

نظر به اینکه اختلال حافظه و یادگیری ناشی از ایسکمی در موش صحرایی، با آسیب هیپوکامپ همراه بوده است (۶)، لذا در این پژوهش نیز احتمالاً ردهای حافظه مربوط به هیپوکامپ در گروه کنترل مثبت یا ایسکمیک، در مقایسه با گروه کنترل منفی دستخوش اختلال شده‌اند. البته ممکن است اختلال حافظه ناشی از ایسکمی مغزی، علاوه بر ضایعه هیپوکامپ بدلیل آسیب دیگر نواحی مغزی نظیر تالاموس و شکنج سینگولا نیز ایجاد شود (۶).

در برخی از افرادی که دچار ضایعات هیپوکامپ هستند درجاتی از فراموشی پس‌گرا نیز در کنار فراموشی پیش‌گرا اتفاق می‌افتد. فراموشی پس‌گرا، ناتوانی در به یادآوری خاطرات گذشته است. زمانی که فراموشی پس‌گرا روی می‌دهد، میزان فراموشی مربوط به وقایع اخیر بسیار بیشتر از فراموشی مربوط به وقایع دور است. علت این اختلاف احتمالاً این است که خاطرات دور به قدری تکرار شده‌اند که ردهای حافظه عمیقاً به خاطر سپرده و اجزای این خاطرات در نواحی گسترده مغز ذخیره شده‌اند. این امر نشان می‌دهد که این دو نوع فراموشی حداقل تا حدودی با هم مرتبط‌اند و ضایعات هیپوکامپ می‌تواند هر دو نوع فراموشی را ایجاد کند. اما باید دانست که آسیب اختصاصی برخی از نواحی تالاموس می‌تواند منجر به فراموشی پس‌گرا بدون هرگونه فراموشی پیش‌گرا شود (۵).



Spatial Learning in Mice, RAZI Journal of Medical Sciences (Journal of IRAN University of Medical Sciences) Summer 2006, Volume 13, Number 51; Page(s) 67 To 75.  
10. Zargari ALI, Medicinal Plants, 2011.

ولی نمی تواند مانع از اختلال حافظه اجتنابی غیر فعال، متعاقب ایسکمی مغزی تجربی در حیوان مذکور شود. بدنبال یافته های حاصل از پژوهش حاضر، انجام تحقیقات تکمیلی زیر نیز پیشنهاد می شود:

\* ارزیابی اثر تجویز درون صفاقی مقادیر دیگری از تیماسین پلاس در موش صحرائی

\* بررسی اثر افزایش تعداد دفعات تجویز درون صفاقی تیماسین پلاس با استفاده از مقادیر مورد استفاده در این پژوهش در موش صحرائی

\* تکرار پژوهش حاضر با استفاده از دیگر حیوانات آزمایشگاهی

\* ارزیابی اثر تیماسین پلاس در موش صحرائی با استفاده از روش های دیگر ایجاد اختلال در حافظه و یادگیری

\* بررسی اثر تزریق درون بطنی مغزی تیماسین پلاس بر اختلال حافظه و یادگیری در موش صحرائی

#### منابع

1. Zavari F., Karimzadeh F., A Review on the Behavioral Tests for Learning and Memory Assessments in Rat, Neuroscience Journal of SHEFAYE KHATAM 2017;110-124. [Persian] 10-Zavari F., Karimzadeh F., A Review on the Behavioral Tests for Learning and Memory Assessments in Rat, Neuroscience Journal of SHEFAYE KHATAM 2017;110-124. [Persian]
2. Bernard J. Baars, Nicole M. Gage, Fundamentals of Cognitive Neuroscience, 2013. [Persian]
3. Moretti A., Ferrari F., Villa R., Pharmacological therapy of acute ischemic stroke, Pharmacol Ther. 2015, Sep;79-89.
4. Escobar I., Xu J., Jackson Ch., Perez-Pinzon M., Altered Neural Networks in the Papez Circuit: Implications for Cognitive Dysfunction after Cerebral Ischemia, J Alzheimers Dis. 2019; 67(2): 425-446.
5. Hall John E., Textbook of Medical Physiology, 2016. [Persian]
6. Bachevalier J., Meunier M., Cerebral ischemia: are the memory deficits associated with hippocampal cell loss?, Hippocampus.1996;6(5):553-60.
7. Setorki M., Mirzapoor S., Evaluation of Thymus vulgaris Extract on Hippocampal Injury Induced by Transient Global Cerebral Ischemia and Reperfusion in Rat, Zahedan J Res Med Sci. 2017 May; 19(5):e9216.
8. Al-Majed A., Al-Omar F., Naji M., Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus, Eur J Pharmacol. 2006 Aug 14;543(1-3):40-7
9. Jadidi M., Firoozabadi S.M., Vafaei AA., The Effect of Short Time 7.5 mT Magnetic Field on