

بررسی اثر عصاره گیاه پنج انگشت (*Vitex agnus castus*) بر یادگیری و حافظه در موش های صحرایی اوارکتومی شده

نجمه هنری^۱
ایران پور ابولی^۲
الهام حکیمی زاده^۱
علی شمسی زاده^۱
فاطمه امین^۱
محمد الله توکلی^۱

چکیده

سابقه و هدف: یائسگی ناشی از توقف فعالیت تخمدانها است و با اختلال حافظه و یادگیری همراه می باشد. مطالعات نشان می دهد که اختلال حافظه و یادگیری به دلیل کاهش سطح استروژن بعد از یائسگی می باشد که آن هم ناشی از دو خاصیت نروپروتکتیو و نروتروفیک استروژن می باشد. بنابراین درمان با استروژن باعث کاهش اختلال حافظه و یادگیری می شود و از آن جا که استروژن درمانی دارای عوارضی می باشد، مطالعه حاضر اثر گیاه پنج انگشت (*Vitex agnus castu*) با فیتواستروژن بالا را بر یادگیری و حافظه، در موش های اوارکتومی شده مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: در مطالعه تجربی حاضر ۴۲ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار (Wistar) با وزن تقریبی ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم به شش گروه هفت تایی تقسیم شدند. گروه ها به ترتیب شامل کنترل، اوارکتومی، عصاره گیاه پنج انگشت با دوز ۸۰ mg/kg، عصاره گیاه پنج انگشت با دوز ۸ mg/kg، استرادیول با دوز ۴۰ µg/kg، ترکیب تاموکسیفن و عصاره گیاهی به ترتیب با دوز ۱۰۰ µg/kg و ۸۰ mg/kg بودند. پس از پیهوشی برای ایجاد اوارکتومی، تخمدان در هر طرف از ناحیه شکمی جانبی با دستگاه کوتر به آهستگی جدا شد. بعد از گذشت سه ماه با دستگاه شاتل باکس، حافظه حیوان تعیین شد.

یافته ها: در مقایسه با گروه اوارکتومی، گروه های کنترل، استرادیول با دوز ۴۰ µg/kg، عصاره گیاه پنج انگشت در دوزهای ۸۰ mg/kg و ۸ mg/kg فاکتور STLR (مدت زمان تاخیر ورود حیوان با چهارپا به بخش تاریک در مرحله آزمون، Step-Through Latency) را افزایش و فاکتور TDC (مدت زمان ماندن حیوان با چهارپا در بخش تاریک، Time spent in Dark Compartment) را کاهش دادند. استروژن و عصاره گیاه در دوز ۸۰ mg/kg تعداد شوک را نیز کاهش دادند. تجویز ترکیب گیاه و تاموکسیفن، از تأثیر آن جلوگیری کرد.

استنتاج: عصاره گیاه پنج انگشت دارای اثری مشابه استروژن بوده و سبب بهبود اختلال یادگیری و حافظه ناشی از اوارکتومی، در موش ماده صحرایی می گردد.

واژه های کلیدی: گیاه پنج انگشت، اختلال یادگیری و حافظه، اوارکتومی، یائسگی

مقدمه

یائسگی نشانه ای از پایان دوره تولیدمثل زنان است که ناشی از توقف پایدار فعالیت تخمدانها ناشی می شود. یائسگی طبیعی در غیاب ۱۲ بار قاعدگی در سال ایجاد شده و سبب پایین آمدن هورمون های جنسی

E-mail: allahtavakoli@gmail.com

مؤلف مسئول: محمد الله توکلی - رفسنجان: دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی - فارماکولوژی

۱. مرکز تحقیقات فیزیولوژی - فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۲. گروه زیست شناسی، دانشگاه شهید باهنر کرمان

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۲/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۱/۱/۱۶ تاریخ تصویب: ۹۱/۶/۸

می‌باشد (۱۰)، که مصرف آن‌ها در رژیم غذایی، رشد سلول‌های اپیتلیوم واژن را (که در حالت طبیعی وابسته به استروژن است) در سیتولوژی نشان داده است (۱۲). مطالعات نشان داده که استفاده از گیاهان فیتواستروژنی در موش‌های اوارکتومی، مانع از کاهش حافظه و یادگیری شده (۱۳، ۱۴)، به‌طور مثال، استفاده از گیاهان فیتواستروژن دار مانند زرد چوبه و Genistein به‌طور جداگانه به مدت سه ماه در گروهی از موش‌های اوارکتومی شده، مانع از کاهش حافظه و یادگیری شده است (۱۵، ۱۶). همچنین گزارش شده، زنان یائسه‌ای که از پنیر سویا (توفو) استفاده می‌کنند کمتر دچار اختلال حافظه شده‌اند (۱۷).

گیاه ویتکس (*Vitex agnus castus*) از خانواده Verbenaceae که دارای دوزهای زیادی از فیتواستروژن‌ها می‌باشد، گیاهی، بوته گسترده است که بومی اروپا بوده و همچنین اما در بسیاری از نقاط دنیا به‌خصوص جنوب آمریکا هم می‌روید (۱۸، ۱۹). گیاه ویتکس در ایران نیز می‌روید که با نام پنج انگشت یا فلفل بیابانی شناخته شده و از آن به عنوان گیاه دارویی استفاده می‌شود. گیاه پنج انگشت حاوی اسانس‌هایی است که عمدتاً محتوی سابی‌ن، پی‌نن و سزکوئی‌ترین‌ها می‌باشند و ترکیبات مختلف این گیاه شامل: آلکالوئیدی به نام ویتسی‌سین، مشتقاتی از ایزوفلاون‌ها (ماده عمده آن کاستی‌سین) و فلاونوئیدهایی مانند پندولتین و کریزو فانول می‌باشند. میوه رسیده و خشک آن شامل دو گلیکوزید ایریدوئید آگوساید و آکوئین می‌باشد که حاوی فلاونوئیدها و برخی روغن‌های ضروری است. فلاونوئید این گیاه خاصیت فیتواستروژنی گیاه را اثبات می‌کند. ترکیبات اسانس میوه این گیاه، حاوی سینئول و پی‌نن هستند (۲۰). از سوی دیگر، خواص درمانی میوه این گیاه سابقاً به عنوان تسکین‌دهنده قوای شهوانی، نیرو دهنده، اشتها آور، بادشکن و در درمان دردهای قاعدگی، گرگرفتگی توصیه شده و دم کرده سرشاخه‌های گلدار این گیاه به عنوان ضد تشنج در اختلالات عصبی مورد

و بالا رفتن سطح LH و FSH می‌شود. یائسگی دارای عوارضی از جمله گرگرفتگی، خستگی، زودرنجی، نقص در توازن حرکتی (لرزش)، اختلال حافظه، سرگیجه، اضطراب و افسردگی می‌باشد که بعضی از این نشانه‌ها در بین زنان یائسه پیشرفت کرده و یکی از این اختلال‌های رایج، اختلال حافظه و یادگیری است (۱). گیرنده استروژن در سه ناحیه مغزی کورتکس، مخ، هیپوکمپ و پایه پیش مغز که همگی در فرآیندهای یادگیری حافظه فعال هستند، یافت می‌شوند. تأثیر استروژن از طریق فعال‌سازی نورون‌های اعصاب مرکزی، ایجاد اتصالات سیناپس جدید در بین نورون‌ها و افزایش ایجاد سیناپس در هیپوکمپ، افزایش فعالیت سیستم کولینرژیک، افزایش جریان خون و متابولیسم گلوکز مغز و تأثیر روی سلول‌های گلیال انجام می‌گیرد (۲، ۳). همچنین گزارش شده که دو خاصیت نورپروتکتیو و نروتروفیک استروژن به نگهداری حافظه و یادگیری کمک می‌کند (۴). در مطالعه‌ای نشان داده شده که، مصرف استروژن در زنان یائسه مانع از تشکیل پروتئین‌های β آمیلوئید در نورون‌های CA1 هیپوکمپ شده و به همین دلیل، استروژن، از ابتلاء به بیماری آلزایمر پیشگیری می‌کند (۵). اختلال حافظه و یادگیری ناشی از یائسگی با درمان‌های جایگزین با استروژن بهبود یافته (۶، ۷) اما استفاده طولانی مدت از استروژن در زنان یائسه، خطر آندومتریوز و سرطان سینه را افزایش می‌دهد (۸، ۹). امروزه محققان به دنبال یافتن درمان جایگزین برای استروژن در زنان یائسه هستند تا ضمن بهره‌مندی از فواید استروژن از عوارض آن جلوگیری کنند و از میان آنها فیتواستروژن‌ها، کانون توجه مطالعات قرار گرفته‌اند. فیتواستروژن‌ها، استروئیدهای گیاهی می‌باشند که ساختار و عملکرد مشابه استروژن دارند و تأثیرات مفیدی دارند. ساختار شیمیایی آن‌ها از دو فنیل فتالین تشکیل شده که به رسپتور استروژن در شرایط داخلی و خارجی باند می‌شوند (۱۰، ۱۱). فیتواستروژن‌ها در سه دسته اصلی شامل: فلاونوئید، کومستان و لیگنان

استفاده قرار گرفته است (۲۱). گیاه علاوه بر تأثیرات متعدد دیگر با توجه به خاصیت فیتواستروژنی خود ممکن است بتواند جایگزین مناسبی برای کمبود استروژن در زنان یائسه باشد. لذا تحقیق حاضر اثر عصاره گیاه پنج انگشت بر اختلال حافظه و یادگیری در موش صحرایی ماده اوارکتومی، مورد مطالعه قرار گرفت و همچنین اثر آن با استروژن و تاموکسیفن (آنتاگونیست استروژن) مقایسه شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در مطالعه تجربی حاضر، از ۴۲ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار (Wistar) با وزن ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده گردید. موش‌ها به‌طور تصادفی به گروه‌های هفت‌تایی تقسیم شده و در طول مطالعه تحت شرایط استاندارد آزمایشگاهی در دمای ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد و با دسترسی آزاد به آب و غذای کافی در شرایط مراقبتی یکسان با سیکل ۱۲ ساعت تاریکی/روشنایی، نگهداری شدند. تحقیق حاضر از **۵ گروه** آزمایشی استفاده شد که به شرح زیر می‌باشند:

۱- گروه کنترل: گروهی که اوارکتومی نشده و به مدت سه ماه با دوز ۱ ml/kg سالین، گاوآژ شدند.

۲- گروه اوارکتومی: گروهی که بعد از آن که اوارکتومی شدند به مدت سه ماه با دوز ۱ ml/kg سالین، گاوآژ شدند.

۳- گروه سوم شامل گروهی است که پس از عمل جراحی اوارکتومی، با دوز ۸۰ mg/kg عصاره گیاهی (در یک میلی‌لیتر سالین) به مدت سه ماه گاوآژ شدند.

۴- گروه چهارم شامل گروهی است که پس از عمل جراحی اوارکتومی، با دوز ۸ mg/kg عصاره گیاهی (در یک میلی‌لیتر سالین) به مدت سه ماه گاوآژ شدند.

۵- گروه پنجم شامل گروهی است که پس از عمل جراحی اوارکتومی، به مدت سه ماه با دوز ۴۰ μg/kg استرادیول (در یک میلی‌لیتر سالین) گاوآژ شدند.

۶- گروه ششم شامل گروهی است که پس از عمل جراحی اوارکتومی، به مدت سه ماه با دوز مشخص ۸۰ mg/kg عصاره گیاهی و ۱۰۰ μg/kg تاموکسیفن (آنتاگونیست استروژن؛ در یک میلی‌لیتر سالین) گاوآژ شدند.

داروها

داروهای مورد استفاده شامل ۱- عصاره آبی الکلی گیاه پنج انگشت ۲- استرادیول والرات، (تولید شده شرکت داروسازی ابوریحان- ایران) و ۳- تاموکسیفن (تولید شده شرکت داروسازی ایران- هورمون α) بودند.

روش تهیه عصاره گیاهی

این گیاه برای اولین بار در سال ۱۹۹۳ میلادی در استان اصفهان، شهرستان خورو بیابانک، روستای بازیاب، در ارتفاع ۱۳۵۰ متری از سطح دریا شناسایی و توسط کارشناسان هرباریوم مرکزی اصفهان با شماره ثبت ۹۲۵۲ مورد تأیید قرار گرفت. میوه خشک این گیاه آسیاب شده و ۵۰۰ گرم از آن با اتانول ۵۰ درصد در دستگاه سوکسله عصاره‌گیری و سپس با دستگاه روتاری تبخیر حلال انجام و در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد در آون خشک شد و عصاره گیاه براساس **خشک آن** استاندارد گردید و در پایان، از پودر حاصله، دوزهای مورد نظر در نرمال سالین، تهیه گردید.

جراحی اوارکتومی

موش‌ها با تزریق داخل صفاقی محلول کتامین سولفات ۵۰ mg/kg و زایلازین ۴ mg/kg، بیهوش و سپس ناحیه شکمی تراشیده شد. طرفین بخش شکمی بین دو سینه ۲ و ۳ کنار عضله ران موش شکافته شد و تخمدان توسط دستگاه کوتر جدا و خارج گردید و در پایان ۲۲۰۰۰ μ.i/kg پنی‌سیلین عضلانی به هر حیوان تزریق گردید. به مدت شش روز بعد از اوارکتومی اسمیر، واژن تهیه می‌شد و در صورتی اوارکتومی موفقیت‌آمیز در نظر گرفته می‌شد که طرح سرخسی در گسترش اسمیر و همچنین سلول‌های شاخی مشاهده نمی‌شدند (۲۲).

تست حافظه (آزمون احترازی غیر فعال)

حافظه هر موش سه ماه پس از اواریکتومی در یک شاتل باکس اتوماتیک مدل (LE900 panlab) ساخت آمریکا که به دو بخش تاریک/ روشن که به اندازه یکسان تقسیم شده و با یک درب متحرک اتوماتیک از هم جدا و کف آن که از میله‌های ضد زنگ ساخته شده بود تست و بررسی گردید.

در مرحله عادت کردن آزمایش انفرادی که طی آن، موش به مدت ۳۰ دقیقه در آزمایشگاه قرار می‌گرفت و بعد به بخش روشن برده بعد از ۵ ثانیه درب گیوتینی باز و مدت زمان تأخیر ورود موش به بخش تاریک ثبت شد (موش هائی که مدت زمان تأخیر ورودشان به بخش تاریک بیش از ۱۰۰ ثانیه بود از آزمایش حذف شدند).

در مرحله بعدی، درب گیوتینی بسته و بعد از ۱۰ ثانیه موش به قفس برده و در مرحله یادگیری، به مدت ۳۰ دقیقه در آزمایشگاه قرار گرفت و سپس به بخش روشن منتقل شده، بعد از ۵ ثانیه درب گیوتینی باز و مدت زمان تأخیر ورود موش به بخش تاریک (Step-Through Latency, STLa) ثبت شد. در این مرحله به محض ورود موش به بخش تاریک، درب به طور اتوماتیک بسته و یک شوک غیر قابل اجتناب به پای موش از طریق میله‌ها وارد شد (نیم میلی‌آمپر به مدت ۲ ثانیه) و سپس بعد از ۳۰ ثانیه موش به قفس منتقل و آنقدر مرحله یادگیری تکرار شد که تا موش به مدت ۱۲۰ ثانیه در اتاق روشن باقی ماند. تعداد دفعات شوک در این مرحله ثبت گردید.

حافظه، ۲۴ ساعت پس از آزمون یادگیری، اندازه‌گیری شد و پس از قرار دادن حیوان در بخش روشن، درب گیوتینی بعد از پنج ثانیه باز شد. در این مرحله مدت زمان تأخیر ورود موش به بخش تاریک (Step-Through Latency, STLr) ثبت گردید (در صورتی که موش تا ۳۰۰ ثانیه وارد بخش تاریک نشد از اتاق روشن خارج شده و عدد ۳۰۰ برای آن در نظر گرفته شد) و در صورت ورود به بخش تاریک، مدت

زمان ماندن در بخش تاریک، تحت عنوان TDC ثبت گردید (۲۳).

فعالیت حرکتی

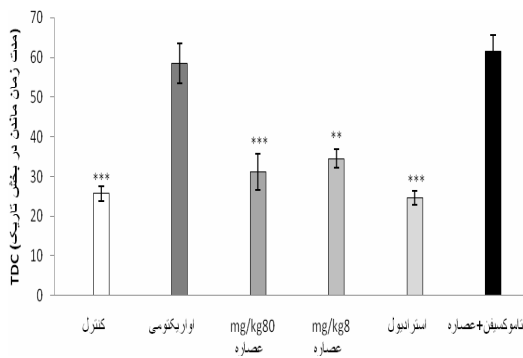
برای اندازه‌گیری فعالیت حرکتی موش‌ها، از یک جعبه شیشه‌ای (۳۵ cm × ۳۵ cm × ۳۵ cm) با کف پلاستیکی مشکی استفاده گردید. فعالیت حرکتی هر موش بعد از سه ماه به مدت ۳۰ دقیقه توسط دوربینی که قادر به فیلمبرداری در نور بسیار کم و همچنین در تاریکی می‌باشد، ثبت (سرعت ارسال تصاویر دوربین ۹۶۰۰ بایت بر ثانیه می‌باشد) و سپس با نرم افزار Ethovision، کل مسافت طی شده و متوسط سرعت بر حسب سانتی متر بر ثانیه برای هر موش، محاسبه گردید (۲۴).

داده‌ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده‌اند. برای مقایسه داده‌ها، از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و پس آزمون توکی (Tukey Post-hoc) استفاده و $p < 0/05$ ، تفاوت معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

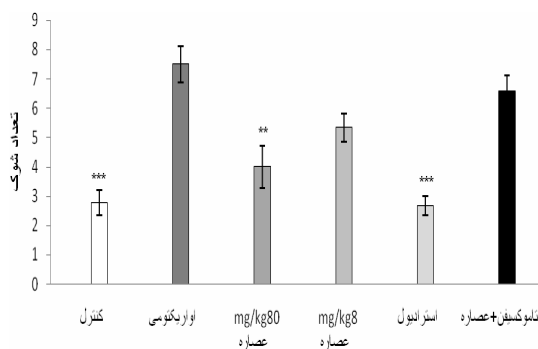
یافته‌ها

اثر عصاره گیاه پنج انگشت بر یادگیری و حافظه

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تجویز خوراکی عصاره گیاه پنج انگشت در دوزهای (mg/kg) ۸ و ۸۰ (به مدت سه ماه بر Stla(s) مدت زمان تأخیر ورود حیوان با چهارپا به بخش تاریک در مرحله یادگیری) (نمودار شماره ۱) اثر معنی‌داری نداشت. اما تجویز خوراکی عصاره گیاهی پنج انگشت در دوزهای (mg/kg) ۸ و ۸۰ (بر Stlr(s) مدت زمان تأخیر ورود حیوان با چهارپا به بخش تاریک در مرحله آزمون) (نمودار شماره ۱) به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه اواریکتومی افزایش نشان داد ($p < 0/001$) ولی نسبت به گروه کنترل اثر معنی‌داری نداشت. تجویز خوراکی عصاره گیاهی پنج انگشت در دوزهای (mg/kg) ۸۰ (به مدت سه ماه بر TDC (S) مدت زمان



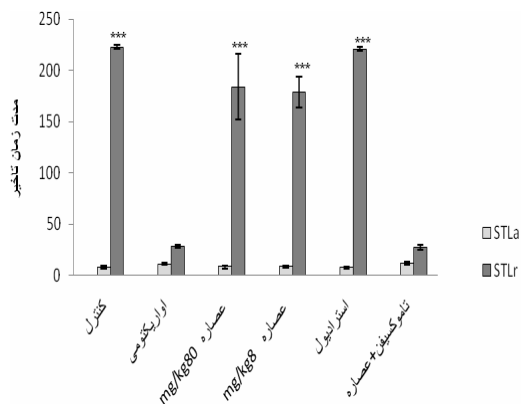
نمودار شماره ۲: بررسی اثر عصاره گیاه پنج انگشت در دوزهای ۸۰ mg/kg و ۸ mg/kg و استرادیول در دوز ۴۰ μg/kg و تاموکسیفن و عصاره گیاهی توأمآ با دوزهای ۱۰۰ μg/kg و ۸۰ mg/kg بر TDC (Time Spent in Dark Compartment). نتایج به صورت mean±SEM بیان شده است. $P < 0/001$ ، $P < 0/05$ ، $P < 0/01$ در مقایسه با گروه اواریکتومی بوده و $n=7$ در هر گروه می باشد.



نمودار شماره ۳: بررسی اثر عصاره گیاهی پنج انگشت در دوزهای ۸۰ mg/kg و ۸ mg/kg و استرادیول در دوز ۴۰ μg/kg و تاموکسیفن و عصاره گیاهی توأمآ با دوزهای ۱۰۰ μg/kg و ۸۰ mg/kg بر تعداد شوک نتایج به صورت mean±SEM بیان شده است. $P < 0/001$ و $P < 0/05$ در مقایسه با گروه کنترل بوده و $n=7$ در هر گروه می باشد.

نمودار شماره ۱: بررسی اثر عصاره گیاهی پنج انگشت در دوزهای ۸۰ mg/kg و ۸ mg/kg و استرادیول در دوز ۴۰ μg/kg، تاموکسیفن و عصاره گیاهی توأمآ با دوزهای ۱۰۰ μg/kg و ۸۰ mg/kg بر STLa (مدت زمان تأخیر ورود حیوان به بخش تاریک) (نمودار شماره ۱) تغییر معنی داری در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. تجویز خوراکی استرادیول در دوز ۴۰ μg/kg به مدت سه ماه بر STlr (مدت زمان تأخیر ورود حیوان به بخش تاریک

ماندن حیوان با چهارپا در بخش تاریک) (نمودار شماره ۲) ($p < 0/001$) و تجویز خوراکی عصاره گیاهی پنج انگشت در دوزهای ۸ mg/kg به مدت سه ماه بر TDC (مدت زمان ماندن حیوان با چهارپا در بخش تاریک) (نمودار شماره ۲) ($p < 0/05$) به طور معنی داری در مقایسه با گروه اواریکتومی کاهش نشان داده و نسبت به گروه کنترل اثر معنی داری نداشت. تجویز خوراکی عصاره گیاهی پنج انگشت در دوزهای ۸۰ mg/kg به مدت سه ماه بر تعداد شوک (مرحله یادگیری) (نمودار شماره ۳) به طور معنی داری در مقایسه با گروه اواریکتومی کاهش نشان داده ($p < 0/05$) و نسبت به گروه کنترل اثر معنی داری نداشت. تجویز خوراکی عصاره گیاهی پنج انگشت در دوزهای ۸ mg/kg به مدت سه ماه بر تعداد شوک (مرحله یادگیری) (نمودار شماره ۳) تغییر معنی داری در مقایسه با گروه اواریکتومی نشان نداد ولی به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داده است ($p < 0/001$).



نمودار شماره ۱: بررسی اثر عصاره گیاهی پنج انگشت در دوزهای ۸۰ mg/kg و ۸ mg/kg و استرادیول در دوز ۴۰ μg/kg، تاموکسیفن و عصاره گیاهی توأمآ با دوزهای ۱۰۰ μg/kg و ۸۰ mg/kg بر STLa (مدت زمان تأخیر ورود حیوان به بخش تاریک قبل از شوک) و STlr (مدت زمان تأخیر ورود حیوان به بخش تاریک بعد از شوک). نتایج به صورت mean±SEM بیان شده است. $P < 0/001$ در مقایسه با گروه کنترل بوده و $n=7$ در هر گروه می باشد.

یادگیری) (نمودار شماره ۳) در مقایسه با گروه اواریکتومی اثر معنی داری مشاهده نشد ولی به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد ($p < 0/001$) و در نهایت این که، در هیچ کدام از گروه‌ها تفاوت معنی داری در فعالیت حرکتی نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد.

بحث

کاهش در هورمون‌های تخمدانی به علت یائسگی در زنان سبب عوارضی می‌شود که برای بهبود این عوارض، هورمون تراپی یا درمان جایگزین با استروژن متداول شده است و از آن جایی که استفاده طولانی مدت از داروهای استروژنی خطر سرطان سینه و آندومتر یوز را بالا می‌برد ترجیحاً از فیتواستروژن‌ها استفاده می‌شود. فیتواستروژن‌ها تعدیل‌کننده‌های هورمونی هستند که در شرایطی که سطح هورمون استروژن پایین باشد به عنوان یک آگونیست استروژن عمل نموده و اثرات شبه استروژنی ایجاد می‌کنند و در شرایط بالا رفتن سطح هورمون استروژن به عنوان یک آنتاگونیست عمل می‌کنند (۲۵، ۲۶). لذا در مطالعه حاضر، اثر گیاه پنج انگشت بر اختلال حافظه و یادگیری ناشی از اواریکتومی بررسی شد. یافته‌ها نشان داد که عصاره گیاه پنج انگشت در دوزهای ۸ mg/kg و ۸۰ mg/kg میزان یادگیری و حافظه را به طور معنی داری افزایش داده که این اثرات به خصوص در دوز بالای گیاه با استروژن برابری نشان داده و جالب تر آن که آنتاگونیست استروژن تأثیرات مفید این گیاه را بر یادگیری و حافظه کاهش داده و بیانگر این است که، عصاره گیاه از طریق اثر بر رسپتور استروژن تأثیرات مفیدی بر بهبود اختلال یادگیری و حافظه اعمال کرده است. از آن جا که عصاره‌های گیاه و استروژن بر فعالیت حرکتی موش‌ها تأثیری نداشتند، لذا تفاوت معنی داری در بهبود اختلال حافظه و یادگیری ناشی از تغییر فعالیت حرکتی مشاهده نشده است.

در مطالعات متعدد دیگری نیز، اثرات گیاهان دارای

در مرحله آزمون) (نمودار شماره ۱) به طور معنی داری در مقایسه با گروه اواریکتومی افزایش نشان داده ($p < 0/001$). و نسبت به گروه کنترل اثر معنی داری مشاهده نشد. تجویز خوراکی استرادیول در دوز ($40 \mu\text{g/kg}$) به مدت سه ماه بر TDC(S) (مدت زمان ماندن حیوان در بخش تاریک) (نمودار شماره ۲) به طور معنی داری در مقایسه با گروه اواریکتومی کاهش نشان داد ($p < 0/001$). و همچنین بر تعداد شوک (مرحله یادگیری) (نمودار شماره ۳) به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد ($p < 0/001$). و نسبت به گروه کنترل اثر معنی داری نشان نداد.

تجویز خوراکی عصاره گیاهی با دوز ۸۰ mg/kg و تاموکسیفن (آنتاگونیست استروژن) با دوز $100 \mu\text{g/kg}$ توأمأً به مدت سه ماه بر Stla (s) (مدت زمان تأخیر ورود حیوان به بخش تاریک) (نمودار شماره ۱) در مقایسه با گروه اواریکتومی و کنترل اثر معنی داری مشاهده نشد. تجویز خوراکی عصاره گیاهی با دوز ۸۰ mg/kg و تاموکسیفن (آنتاگونیست استروژن) با دوز $100 \mu\text{g/kg}$ توأمأً به مدت سه ماه بر Stlr (s) (مدت زمان تأخیر ورود حیوان به بخش تاریک در مرحله آزمون) (نمودار شماره ۱) در مقایسه با گروه اواریکتومی اثر معنی داری مشاهده نشد ولی به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد ($p < 0/001$).

تجویز خوراکی عصاره گیاهی با دوز ۸۰ mg/kg و تاموکسیفن (آنتاگونیست استروژن) با دوز $100 \mu\text{g/kg}$ توأمأً به مدت سه ماه بر TDC(S) (مدت زمان ماندن حیوان با چهارپا در بخش تاریک) (نمودار شماره ۲) در مقایسه با گروه اواریکتومی اثر معنی داری مشاهده نشد. ولی به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد ($p < 0/001$).

تجویز خوراکی عصاره گیاهی با دوز ۸۰ mg/kg و تاموکسیفن (آنتاگونیست استروژن) با دوز $100 \mu\text{g/kg}$ توأمأً به مدت سه ماه بر تعداد شوک (مرحله

مطالعه دیگری اثر گیاه پنج انگشت را که در کاهش گرگرفتگی دوران یائسگی مؤثر بوده است را نشان می‌دهد (۲۰). در مجموع، داده‌های مطالعه حاضر نشان داد که، عصاره گیاه پنج انگشت قادر است، کاهش اختلال حافظه و یادگیری ناشی از فقدان هورمون‌های تخمدانی را افزایش داده به گونه‌ای که با دوز mg/kg ۸۰ از آن به اندازه استرادیول، مؤثر باشد. از سوی دیگر اثر گیاه با آنتاگونیست استروژن مهار و احتمالاً با اثرش بر رسپتور استروژن قدرت یادگیری و حافظه را افزایش داده است.

نظر به این که داروهای گیاهی نیز ممکن است دارای عوارضی بوده و در نتیجه درمان‌های جایگزین طولانی مدت با گیاهان فیتواستروژنی خطر عوارضی جانبی را به دنبال داشته باشند، لذا انجام مطالعات بیشتری را در خصوص بررسی اثرات جانبی این گیاهان پیشنهاد و از محدودیت‌های این پژوهش، می‌توان از عدم بررسی تغییرات هیستولوژیک در بافت‌های هدف استروژن، نظیر رحم و پستان‌ها نام برد. در مطالعه حاضر همچنین رحم، پستان‌ها و سرویکس از نظر وجود هرگونه توده‌ای، بررسی و در هیچ‌یک از نمونه‌ها، مورد توده‌ای مشاهده نشد.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۹/۲۰/۶۹۲ می‌باشد که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام شده است.

فیتواستروژن بر یائسگی مورد بررسی قرار گرفته از جمله مطالعه Albertazzi و همکاران (۱۹۹۹)، که اثر تغذیه مکمل با سویا بر روی ۵۴ زن یائسه که در روز حداقل ۷ بار دچار گرگرفتگی می‌شدند را مورد بررسی قرار داده و از نتایج کاهش در میزان گرگرفتگی یافته را نشان داده است (۲۷). همچنین LI و همکاران (۲۰۰۵)، در مطالعه‌ای، اثر سویا و داروهای سنتی حاوی فیتواستروژن چین را بر زنان بررسی و کاهش میزان دردهای ناشی از قاعدگی را مشاهده کردند (۲۸). Barnabei و همکاران (۲۰۰۵) در مطالعه‌ای دیگر، اثر گیاه فیتواستروژن دار زرد چوبه را در گروهی از موش‌های اوارکتومی شده بررسی و نتایج اثر آنرا که مانع از کاهش حافظه شده است را مشاهده کردند (۲۹). Gallo و همکاران (۲۰۰۶) نیز، اثر فیتواستروژن‌های سویا را بر روی سلول‌های (MC-7) تومور سینه بررسی و مشاهده کردند که فیتواستروژن‌ها، مانع از رشد سلول‌های (MC-7) تومور سینه شده‌اند (۳۰). Ball و همکاران (۲۰۱۰)، در مطالعه‌ای، اثر گیاه فیتواستروژن دار genistein را در گروهی از موش‌های اوارکتومی شده بررسی و به نتایج مشابه این که، اثر این گیاه مانع از کاهش حافظه شده است (۳۱). Pan و همکاران (۲۰۱۰)، در مطالعه‌ای اثر تغذیه مکمل با سویا را بر حافظه و بیان رسپتور BDNF و TrkB مطالعه کرده و یافته‌های آنان نشان داد که سویا با خاصیت فیتواستروژنی خود حافظه را بهبود بخشیده و بیان رسپتورهای BDNF و TrkB را که باعث رشد سیناپس‌ها هستند را، افزایش داده است (۳۲). همچنین در

References

- Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Soc Sci Med* 2002; 55:1975-88
- Anderer, P., Saletu, B., Gruber, D., Linzmayer, L., Semlitsch, H. V., Saletu-Zyhlarz, G. (2005). Age-related cognitive decline in the menopause: effects of hormone replacement therapy on cognitive event-related potentials. *Maturitas*, 51 (3), 254-269.
- Wise, P. M., Dubal, D. B., Wilson, M. E., Rau, S. W., & Bottner, M. (2001). In review: neuroprotective effects of estrogen-new insights into mechanisms of action. *Endocrinology*, 142 (3), 969-973.

4. Gandy, S. (2003). Estrogen and neurodegeneration. *Neurochem Res*, 28 (7), 1003-1008.
5. Espeland, M. A., Rapp, S. R., Shumaker, S. A., Brunner, R., Manson, J. E., Sherwin, B. B., et al. (2004). Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *Jama.*, 291 (24), 2959-2968.
6. Arpels JC. The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause. A hypothesis and review of supporting data. *J Reprod Med* 1996; 41:633-9.
7. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women: Lessons we have learned. *Behav Neurosci*; 2011:17
8. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1.
9. Hammond CB. Women's concerns with hormone replacement therapy--compliance issues. *Fertil Steril* 1994; 62:157S-160S.
10. Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phytoestrogens. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17:253-71.
11. Welshons WV, Murphy CS, Koch R, Calaf G, Jordan VC. Stimulation of breast cancer cells in vitro by the environmental estrogen enterolactone and the phytoestrogen equol. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 10:169-75.
12. Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, Medley G. Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *Bmj* 1990; 301: 905-6.
13. Li H, Li SL, Wu ZH, Gong L, Wang JL, Li YZ. Effect of traditional Chinese herbal Bu-Wang-San on synaptic plasticity in ovariectomised rats. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61:95-101.
14. Kazemian A, Boroumand Far Kh, Ghanadi AR, Noorian K. Effect of Vitagnus and Passi-pay on hot flash of menopausal women. *Shahrekord University of Medical Sciences Journal* 2005; 7(1): 45-39.
15. Ball, E. R., Caniglia, M. K., Wilcox, J. L., Overton, K. A., Burr, M. J., Wolfe, B. D, (2010). Effects of genistein in the maternal diet on reproductive development and spatial learning in male rats. *Horm Behav*, 57(3), 313-322.
16. Su, J., Sripanidkulchai, K., Wyss, J. M., & Sripanidkulchai, B. (2010). Curcuma comosa improves learning and memory function on ovariectomized rats in a long-term Morris water maze test. *J Ethnopharmacol*, 130 (1), 70-75.
17. Kreijkamp-Kaspers, S., Kok, L., Grobbee, D. E., de Haan, E. H., Aleman, A., Lampe, J. W, (2004). Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: randomized controlled trial. *Jama.*, 292(1), 65-74.
18. Webster DE, Lu J, Chen SN, Farnsworth NR, Wang ZJ. Activation of the mu-opiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: implication for its use in PMS. *J Ethnopharmacol* 2006;106:216-21.
19. Chen SN, Friesen JB, Webster D, Nikolic D, van Breemen RB, Wang ZJ, et al. Phytoconstituents from Vitex agnus-castus fruits. *Fitoterapia*; 82:528-33.
20. Kazemian A, Boroumand Far Kh, Ghanadi AR, Noorian K. (2005) Effect of Vitagnus

- and Passi-pay on hot flash of menopausal Women. Shahrekord University of Medical Sciences Journal; 7(1): 45-39(persian)
21. Zargari A. Medicinal plants. vol. 37 th edition, University of Tehran press2011, p:733- 748.
 22. Li H, Li SL, Wu ZH, Gong L, Wang JL, Li YZ. Effect of traditional Chinese herbal Bu-Wang-San on synaptic plasticity in ovariectomised rats. J Pharm Pharmacol 2009; 61:95-101.
 23. Hasanein, P., & Shahidi, S. (2011). Effects of Hypericum perforatum extract on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Phytother Res*, 25(4), 544- 549.
 24. Rajabi S, Shamsizadeh A, Amini H, Shirazi M, Allahtavakoli M, Abbasnejad M, et al . Effect of DSP-4 induced central noradrenergic depletion on tactile learning in rat. *Neurol Res* 2012; 34:80-4.
 25. Ball, E. R., Caniglia, M. K., Wilcox, J. L., Overton, K. A., Burr, M. J., Wolfe, B. D., (2010). Effects of genistein in the maternal diet on reproductive development and spatial learning in male rats. *Horm Behav*, 57(3), 313-322.
 26. Xu, X., Duncan, A. M., Merz, B. E., & Kurzer, M. S. (1998). Effects of soy`isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7(12), 1101-1108. Zargari A. Medicinal plants. vol. 37 th edition, University of Tehran press2011, p:733-748.
 27. Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, Bonaccorsi G, De Aloysio D, Morton MS. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. *Obstet Gynecol* 1999; 94:229-31.
 28. Li M, Poon P, Woo J. A pilot study of phytoestrogen content of soy foods and traditional Chinese medicines for women's health in Hong Kong. *Int J Food Sci Nutr* 2004; 55:201-5.
 29. Barnabei, V. M., Cochrane, B. B., Aragaki, A. K., Nygaard, I., Williams, R. S, McGovern, P. G, (2005). Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*, 105(5 Pt1), 1063-1073.
 30. Gallo D, Ferlini C, Fabrizi M, Prislei S, Scambia G. Lack of stimulatory activity of a phytoestrogen-containing soy extract on the growth of breast cancer tumors in mice. *Carcinogenesis* 2006; 27:1404-9.
 31. Ball, E. R., Caniglia, M. K., Wilcox, J. L., Overton, K. A., Burr, M. J., Wolfe, B. D., (2010). Effects of genistein in the maternal diet on reproductive development and spatial learning in male rats. *Horm Behav*, 57(3), 313-322.
 32. Pan M, Li Z, Yeung V, Xu RJ. Dietary supplementation of soy germ phytoestrogens or estradiol improves spatial memory performance and increases gene expression of BDNF, TrkB receptor and synaptic factors in ovariectomized rats. *Nutr Metab (Lond)*; 2010; 7: 75.