

اثر عصاره علف چای بر تثبیت یادگیری شرطی اجتنابی غیرفعال در موش های صحرائی نر نژاد ویستار تحت استرس بی حرکتی حاد

پروین اسدی^۱، کامبیز روشنائی^{۲*}، حمید رضا مهاجرانی^۳

۱دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، قم، ایران
۲ گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم
۳ گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک

چکیده

مقدمه و هدف: با افزایش سن، تولید روز افزون استرس اکسیداتیو موجب آسیب در فرایندهای مغزی، از جمله اعمال شناختی همچون یادگیری و حافظه، می گردد، با توجه به اینکه عصاره علف چای دارای اثر کاهش دهنده روی استرس می باشد، اثر آن بر یادگیری اجتنابی غیر فعال در موش های صحرائی نر بالغ تحت استرس بی حرکتی حاد مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: تعداد ۲۴ سر موش صحرائی نر بالغ با وزن تقریبی ۳۰۰ - ۲۵۰ گرم در چهار گروه شاهد، گروه استرس بی حرکتی حاد، گروه دریافت کننده استرس بی حرکتی حاد + عصاره علف چای (دوز ۳۵۰ mg/kg/day) و گروه دریافت کننده عصاره علف چای تقسیم بندی شدند. هر چهار گروه بدون هیچ محدودیتی به ظرف آب دسترسی داشتند. عصاره علف چای روزانه به مدت ۱ هفته به صورت خوراکی محلول در آب به موش های صحرائی نر بالغ خورانده شد. آزمون یادگیری اجتنابی غیر فعال در دستگاه شاتل باکس و پس از انجام تیمارهای مورد نظر برای همه گروه ها، با شرایط یکسان انجام شد. در این آزمون، افزایش تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک بیان گر بهبود یادگیری اجتنابی غیر فعال بود. داده ها توسط نرم افزار SPSS و روش آماری ANOVA و با پس آزمون توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: در مقایسه با گروه شاهد و کنترل، شاخص های یادگیری اجتنابی غیر فعال در گروه های آزمایش افزایش معنی داری یافته بود. به این معنا که میانگین تأخیر در ورود به محوطه تاریک در گروه عصاره هایپرپیکوم همراه با استرس برابر با ۲۰۷ ثانیه بود که در مقایسه با گروه استرس به تنهایی (۱۵۰ ثانیه) افزایش معنی داری داشت ($P < 0.001$). حد اکثر زمان تأخیر به عنوان معیار قابل قبول ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شده بود.

نتیجه گیری: این نتایج نشان می دهد عصاره علف چای سبب بهبود یادگیری اجتنابی غیر فعال در مدل استرس بی حرکتی حاد موش های صحرائی نر بالغ نژاد ویستار می شود.

کلمات کلیدی: عصاره علف چای، یادگیری اجتنابی غیر فعال، حافظه، استرس بی حرکتی حاد، موش صحرائی، شاتل باکس

مقدمه

گیاه سرشاخه های گلدار گیاه تازه یا خشک و نیز گل های تازه گیاه است. گل های گیاه دارای مقداری ماده هایپرپیرسین می باشد و ساقه و برگ آن نیز دارای تانن است. همچنین دارای موادی چون کولین، ساپونین، روتین، گلیکوزید، پکتین و آلکالوئید ها می باشد. این گیاه دارای رنگدانه قرمز رنگی است به نام هیپرپیرسین که حساسیت به نور ایجاد میکند. در طب سنتی علف چای به عنوان داروی ضد افسردگی، آرام بخش، مدر، ضد رماتیسم، ضد نفرس و ضد اسپاسم های مزمن گوارشی

گیاه هایپرپیکوم، علف چای، هزار چشم یا گل راعی با نام علمی *Hypericum Perforatum L* و اسامی انگلیسی *Goat Weed*، *St. Johns Wort (SJW)*، یک گیاه دارویی ارزشمند از خانواده علف چای می باشد. گیاهی علفی و پایا است (۲۵) و اکنون حدود ۴۰۰ گونه در جهان دارد. قسمت مورد استفاده این

آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه آزاد اسلامی قم گروه زیست شناسی.

Email: KambizRoshanaei@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۹/۱

تاریخ پذیرش: ۹۲/۲/۲۴

کاربرد داشته و همچنین در ضد عفونی و درمان زخم ها نیز استفاده می شده است (۹ و ۲). اثرات آنابولیکی ضد التهابی، ضد باکتریایی، ضد ویروسی، پروتئین سازی، مهار کنندگی cAMP فسفو دی استرازی، تغییر نفوذپذیری مویزگ ها، ضد آرتیمی، گشاد کنندگی عروق کرونر، تغییر قدرت و سرعت انقباض قلب توسط این گیاه، بیشتر به خاطر فلاونوئیدهای موجود در گیاه است. هاپیرسین دارای اثر مهار کنندگی بر آنزیم منو آمین اکسیداز (MAO) است و با مهار غیر قابل برگشت این آنزیم به عنوان یک داروی ضد افسردگی و ضد استرس عمل می کند. MAO آنزیمی است که از باز جذب نوروترانسمیتر های سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین جلوگیری می کند. (۱۷ و ۲۰). یادگیری و حافظه یکی از عالی ترین سطوح عملکردی دستگاه عصبی مرکزی محسوب می شود. یادگیری یک پدیده عصبی است و یادگیری را می توان در معرض قرار گرفتن ارگانسیم، در مقابل اطلاعات مختلف دانست (۶). بر اساس تعریف دیگری می توان یادگیری را به عنوان توانایی تغییر رفتار بر پایه تجربه دانست (۲۲). در مقایسه با گونه های دیگر یادگیری احترازی غیرفعال چند ویژگی خاص دارد که هنگام طرح ریزی و ارزیابی تجارب باید آنها را در نظر داشت. رفتار فعال باید به خوبی شناخته شده، تکرارپذیر و به راحتی قابل اندازه گیری باشد. محرک ناخوشایند باید به شکل واضح با مؤلفه رفتاری فعال در ارتباط باشد. در وضعیت یادگیری شدیداً هیجانی (درد، ترس) اکتساب سریع به دست می آید و در بیشتر مواقع فقط یک بار تجربه اکتساب رخ می دهد. اکتساب سریع، تشخیص زمان دقیق ورود اطلاعات به دستگاه اعصاب مرکزی را ممکن می سازد. تثبیت حافظه به وسیله یادگیری مجدد آزموده نمی شود، بلکه رفتار قبل و بعد از یادگیری با رفتار حیوان آموزش دیده و طبیعی با همدیگر مقایسه می شوند. (۲۲). عصاره علف جای موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و در نتیجه تخفیف دژنراسیون در برخی نواحی مغزی شامل قشر مغز و هیپوکامپ می گردد. (۵). احتمال داده می شود که هیپرسین موجود در این گیاه با کاهش دادن جریانهای کلر فعال شده بر اثر ماده میانجی گابا موجب بهبود عملکرد حیوان در تستهای رفتاری مرتبط با حافظه و یادگیری می گردد (۲۶). استرس، هر نوع محرک یا تغییر در محیط داخلی و خارجی است که ممکن است

باعث اختلال در تعادل حیاتی گردد و در شرایط خاص بیماری زا باشد (۱۸). استرس را می توان واکنش کلیشه ای موجود زنده به تحریکاتی دانست که تمایل دارد هومئوستاز پویای روندهای فیزیولوژیک، بیوشیمیایی یا روانی را مختل کند. (۲۴). مکانیسم پیشنهادی که به واسطه آن اثرات استرس اعمال می شود، تحریک محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال است (۳) استرس از منابع بسیار شامل سرماخوردگی، تب، عفونت، تروما (ضربه)، دیسترس هیجانی، سوختگی ها، عوامل التهابی، درد، افت فشار خون، ورزش (تمرینات بدنی)، هورمونی، محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-آدرنال را فعال می کند، و ترشح کورتیزول را افزایش می دهد. در مورد اینکه چه غلظتی از کورتیزول در گردش به عنوان پاسخ کافی و مناسب به استرس در نظر گرفته می شود، اختلاف نظرهایی وجود دارد. (۱۱). تشکیلات هیپوکامپ بیشترین تراکم حضور گیرنده های کورتیکواستروئیدی در مغزپستانداران را نشان می دهد (۱۴). تغییرات سطوح پلاسمایی این هورمون ها می تواند بر حافظه و یادگیری موثر واقع شود. برش های مغزی تهیه شده از موش هایی که قبلاً در معرض استرس قرار گرفته اند، توانایی تشکیل LTP (تقویت بلند مدت) را در مدارهای هیپوکامپ از دست می دهند (۱۹). اثرات کورتیکواستروئیدها بر شکل پذیری سیناپسی وابسته به دوز می باشد. بدین نحو که دوزهای بالا باعث مهار LTP شده، در حالی که دوزهای پایین به تقویت LTP می پردازد (۱۰ و ۴). لوئین بیان می دارد که مقادیر زیاد کورتیکواسترون، یادگیری در ماز شعاعی را مهار می کند همچنین، باعث کاهش واضح یادگیری فضایی و عدم توانایی تشکیل LTP در هیپوکامپ می شود (۱۳). شواهد نشان می دهد غلظت های خیلی پایین کورتیکواسترون، همانند غلظت هایی که در موش های آدرنالکتومی شده دیده می شود و یا غلظت های خیلی بالا، همانند غلظت هایی که در طی استرس شدید دیده می شود، تثبیت اطلاعات جدید را دچار اختلال می نماید. اما در شرایطی که غلظت کورتیکواسترون متوسط باشد، مثلاً در طی استرس خفیف، تثبیت اطلاعات جدید تسهیل می گردد و نشان داده شده که چنین رابطه دوز-پاسخی، مابین غلظت های مختلف کورتیکواسترون و تقویت طولانی مدت هم نیز وجود دارد (۲۱). از آنجا که عصاره علف جای با تاثیر تعدیل کننده بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز -

آدرنال تعادل این محور را که توسط استرس حاد به هم خورده است به شرایط مطلوب بر می گرداند و از طرفی دیگر این محور ارتباط مستقیمی با مدار های عصبی مربوط به یادگیری و حافظه در هیپو تالاموس، هیپوکامپ و بطور کلی دستگاه لیمبیک و همچنین نئو کورتکس دارد هدف این تحقیق بررسی اثر عصاره علف چای بر تثبیت یادگیری شرطی اجتنابی غیرفعال در موش های صحرایی نر نژاد ویستار تحت استرس بی حرکتی حاد بود.

مواد و روش ها

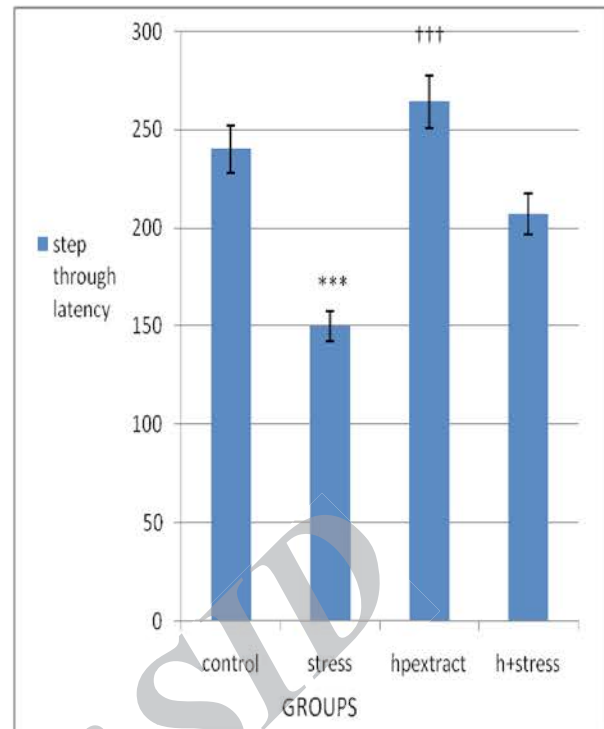
در این تحقیق که به صورت تجربی (مورد-شاهدی) اجرا گردید از موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۳۰۰ - ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات مورد مطالعه از انستیتو پاستور خریداری و در حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم نگهداری شدند. تا مدت ۴۸ ساعت پس از استقرار حیوان در این محیط هیچ آزمایشی روی آنها انجام نمی گرفت تا به شرایط جدید عادت پیدا کنند. تمامی آزمایشات با توجه به دستورالعمل های جهانی نگهداری حیوانات انجام گردید. (۷). در مرحله عملی تحقیق، تعداد ۲۴ سر موش که وزن آنها در محدوده ۳۰۰ - ۲۵۰ گرم بود در ۴ گروه به صورت تصادفی تقسیم بندی شده (= ۶n) و به صورت زیر مورد آزمایش قرار گرفتند. در گروه کنترل موش ها بدون دریافت استرس و عصاره علف چای تحت آزمایش یادگیری شرطی اجتنابی غیر فعال قرار گرفتند. در گروه استرس موش ها یک ساعت بعد از آموزش تحت استرس بی حرکتی به مدت یک ساعت قرار گرفتند در گروه علف چای به تنهایی موش ها به مدت یک هفته و از ۵ روز قبل از آشنایی به صورت خوراکی محلول در آب علف چای با دوز $mg/kg \ 350$ دریافت کردند. گروه علف چای + استرس موش ها علاوه بر دریافت علف چای به صورت مشابه با گروه علف چای به تنهایی یک ساعت پس از آموزش استرس بی حرکتی را به مدت یک ساعت در یافت کردند. عصاره الکلی استاندارد علف چای نیز از پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی تهران تهیه گردید. عصاره علف چای بصورت روزانه و محلول در آب به مقدار $mg/kg \ 350$ به صورت خوراکی استفاده گردید. برای ایجاد استرس بی حرکتی در حیوانات از دستگاه Restraint

استفاده گردید. دستگاه شاتل باکس که توسط شرکت بیونیک مبین ساخته شده، یک جعبه از جنس پلکسی گلاس دو قسمتی است که یک بخش آن روشن و بخش دیگرش تاریک است که جهت سنجش یادگیری احترازی به کار می رود. ابعاد دو ابعاد دو قسمت با هم برابر است (۲۰' ۴۰' ۲۰ سانتی متر) و با یک دریچه ۸'۸ سانتی متر به هم راه دارند. در کف هر دو بخش میله هایی از جنس فلز ضد زنگ به فاصله یک سانتی متر از هم قرار دارند. یک لامپ ۱۰۰ واتی ۴۰ سانتی متری بالای قسمت روشن دستگاه قرار دارد. کف قسمت تاریک دستگاه به یک مدار الکتریکی وصل است که با روشن شدن کلید مدار، جریان الکتریکی با مدت، شدت و فرکانس تعیین شده از کف آن عبور می کند. مرحله آموزش ۳۰ دقیقه پس از مرحله سازش انجام گرفت حیوان در محیط روشن دستگاه قرار می گرفت، بعد از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی باز شده و مدت زمانی که طول می کشید تا وارد اتاق تاریک شود ثبت می گردید. پس از ورود درب بسته شده و شوک پایی (۱.۵ mA, ۵۰ Hz, ۵s) وارد می شد. یک روز پس از مرحله اکتساب، تست به خاطر آوری انجام می شد به این ترتیب که حیوان در محیط روشن دستگاه قرار می گرفت بعد از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی باز شده و مدت زمانی که طول می کشید تا وارد اتاق تاریک شود ثبت می گردید. این مرحله وقتی به اتمام می رسید که حیوان به مدت ۳۰۰ ثانیه در دستگاه بود. جهت ارائه نتایج آزمون یادگیری داده ها توسط نرم افزار SPSS و روش آماری ANOVA یک طرفه و با پس آزمون توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در تمامی آزمایشات $P < 0.05$ < به عنوان اثر معنی دار تلقی شد.

نتایج

یافته های این تحقیق نشان داد بین گروه های دریافت کننده ۳۵۰ میلی گرم بر گیلو گرم عصاره علف چای بعد از یک هفته تیمار شدن و استرس بی حرکتی حاد، گروه دریافت کننده استرس، گروه عصاره علف چای و گروه کنترل تفاوت معنی داری ($P < 0.001$) در زمان تأخیر در ورود به اتاق تاریک در روز اول بعد از مرحله اکتساب وجود داشت. این نتایج به صورت شکل ۱ ارائه شده است.

با عصاره هایپریکوم می باشد. این مسئله موید آن است که در خصوص حفظ و به یاد آوری اطلاعات که با اندازه گیری زمان تاخیر در حین عبور و مدت زمان ماندن در اتاق تاریک انجام گرفت، مشخص شد که تیمار با عصاره علف چای بر میزان تثبیت تأثیر مثبتی دارد. در مدل استرس مزمن (دو ساعت در روز به مدت ۲۰ روز) دوز مشابه با این تحقیق هر چند تأثیری بر اکتساب نداشت اما موجب تقویت فراخوانی یادگیری اجتنابی غیر فعال در موش صحرایی شد (۲۳). درمان با عصاره علف چای موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و در نتیجه تخفیف دژنراسیون در برخی نواحی مغزی شامل قشر مغز و هیپوکامپ می گردد. (۵) از طرف دیگر، هر چند در مورد ماده موثره علف چای با اثر بارز بر روندهای شناختی و حافظه و یادگیری توافق حاصل نشده است، ولی احتمال داده می شود که هیپرسیسین موجود در این گیاه با کاهش دادن جریانهای کلر فعال شده بر اثر ماده میانجی گابا موجب بهبود عملکرد حیوان در تستهای رفتاری مرتبط با حافظه و یادگیری می گردد (۲۶) بخشی دیگر از اثرات سودمند این گیاه در ارتباط با اعمال شناختی را می توان به محتوی بالای فلاونوئیدها در آن نسبت داد که در این خصوص برای فلاونوئید هیپرفورین با خاصیت مهار کنندگی جذب منو آمینها شواهد قانع کننده ای یافت می گردد. پدیده اخیر خود موجب بروز تغییرات در سطح برانگیختگی و توجه در حیوان می گردد. (۲ و ۲۷ و ۱۵ و ۱۲). هیپرسیسین قادر است هر دو نوع A و B منوآمینواکسیداز را مهار نماید. و با مهار غیر قابل برگشت این آنزیم به عنوان یک داروی ضد افسردگی عمل می کند (۲۰ و ۱۶) از این نظر می تواند در استفاده های کلینیکی به عنوان ضد افسردگی، ضد اضطراب، بی خوابی، بد خوابی، احساس بی ارزشی، بی اشتها، بی خونسردی و بی احساسی، افسردگی های فصلی (مانند پاییز، زمستان و یا سستی در بهار و تابستان) کاربرد داشته باشد. هم چنین تأثیر این گیاه در فعالیت های مغزی بسیار رضایت بخش بوده و این موضوع با آزمایشات الکتروانسفالوگراف و به روش دوسوکور ثابت شده است. عصاره علف چای برخلاف سایر داروهای ضد افسردگی سبب تعادل پنج ترکیب شیمیایی موجود در مغز (سروتونین، نورآدرنالین، دوپامین، گاما آمینوبوتیریک اسید و اینترلوکوکین ۶) می گردد. عصاره این گیاه با تنظیم تعادل هر



شکل ۱ تأثیر عصاره علف چای در رت های نر بر تأخیر در ورود به قسمت تاریک در یادگیری اجتنابی، غیر فعال در روز آزمون نشان داده شده است. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار (SEM) بوده و تعداد نمونه در هر گروه ۶ رت است. مطابق نمودار STL گروه هایپریکوم به همراه استرس در مقایسه با گروه استرس به تنهایی افزایش معنی داری داشته است که با علامت † مشخص شده است. علامت *** نشان دهنده $P < 0.001$ است.

بحث

نتایج نشان می دهد عصاره علف چای سبب بهبود تثبیت یادگیری اجتنابی غیر فعال در موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار می شود و احتمال می رود این اثر مربوط به هیپرسیسین باشد. نتایج حاصل از بررسی رفتار اجتنابی غیر فعال نشان داد که تیمار هایپریکوم به طور معنی داری زمان تأخیر در ورود موش ها به اتاق تاریک را در مقایسه با حیوانات گروه استرس و گروه کنترل افزایش می دهد، همچنین مدت زمان حضور در اتاق تاریک را در روز اول بعد از آموزش به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل و استرس کاهش می دهد. بطوریکه این نتایج نشان دهنده بهبود حافظه در بخش تثبیت بعد از تیمار

یک از سه میانجی عصبی سروتونین،- نورآدرنالین ودوپامین موجب اثرات ضد افسردگی و با اثر بر سروتونین و گاما منجر به اثرات ضد اضطرابی می شود. اینترلوکین ۶ نیز علاوه بر تنظیم سیستم ایمنی بدن، به طور غیر مستقیم و با افزایش هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین در تنظیم خلق و خو نقش دارد. افزایش بیش از حد هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین ممکن است منجر به افسردگی شود. بنابراین مهارکننده IL-6 و در نتیجه هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین توسط عصاره هایپریکوم مکانیزم احتمالی دیگری برای این عصاره است. (۱۸و ۱). بیشتر از ۲۵ تحقیق دوسوکور بر روی ۱۷۵۷ نفر که دارای افسردگی خفیف تا متوسط بودند نشان داد که هایپریکوم به صورت عصاره استاندارد در درمان آن ها بسیار رضایت بخش بوده است مطالعات نشان می دهد که هایپریکوم یک بازدارنده مونوآمین اکسیداز توسط هیپرسیپین است. (۱۶و ۱۷). از لحاظ مکانیسمی یک نقطه اشتراک بین اثر عصاره علف چای و اثر استرس بر یادگیری اجتنابی غیر فعال وجود دارد و آن محور HPA (محور هیپو تالاموس-هیپوفیز-آدرنال) است. البته اثرات فوق کاملاً بر ضد یکدیگرند هر چند جزئیات اثر اختصاصی فلاونوئیدهای هیپرسیپین و هیپرفورین بر محور HPA هنوز کاملاً روشن نشده ولی می توان احتمال داد که اینها با نشستن بر جایگاه های غشائی سلولی در هیپوتالاموس موجب تنظیم ترشح کورتیزول در محدوده فیزیولوژیک آن شوند که نهایتاً موجب بهبود یادگیری و حافظه در فردی می شوند که به خاطر قرار گرفتن در معرض استرس دچار ترشح بیش از حد کورتیزول گشته است. عصاره علف چای با تاثیر تعدیل کننده بر محور HPA تعادل این محور را که توسط استرس حاد به هم خورده است به شرایط مطلوب بر می گرداند و از آنجا که این محور ارتباط مستقیمی با مدار های عصبی مربوط به یادگیری و حافظه در هیپو تالاموس، هیپوکامپ و بطور کلی دستگاه لیمبیک و همچنین نئو کورتکس دارد احتمالاً این عصاره با تنظیم عملکرد محور HPA به طور غیر مستقیم موجب بهبود عملکرد یادگیری اجتنابی غیر فعال در موش صحرایی می گردد. و مواد موثر احتمالی در این رابطه هایپرسیپین و هایپرفورین می باشد.

منابع

- (1) Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, et al. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A double blind, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28(1):53-9.
- (2) Alan L, Miller ND, StJohn's wort. *Hypericum perforatum*: clinical effects on depression and other conditions. *Alternative Medicine Review* 1998;3(1):18-26.
- (3) Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol* 2003;463: 235-72.
- (4) Diamond DM, Fleshner M, Ingersoll N, Rose GM. Psychological stress impairs spatial working memory: relevance to electrophysiological studies of hippocampal function. *Behav Neurosci* 1996;110: 661-672.
- (5) EL-Sherbiny DA, Khalifa AE, Attia As, Eldenshary Eel -D. *Hypericum perforatum* extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnestic dose of scopolamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;76:525-533.
- (6) Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K., and Minthon, L. *Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study.* *Lancet Neurol* 2006;5, 228-234.
- (7) Haque, A. M., Hashimoto, M., Katakura, M., Hara, Y., and Shido, O., 2008. *Green tea catechins prevent cognitive deficits caused by Abeta1-40 in rats.* *J Nutr Biochem* 19, 619-626.
- (8) Jean D, Pouligon M, Henriot AC. Pharmacological activity of three commercial *Hypericum perforatum* preparations in mice. *Phytother Res* 2006;20(8): 653-4.
- (9) Kasper S. *Hypericum perforatum*: a review of clinical studies. *Pharmacopsychiatry* 34 Suppl. View Record in Scopus 2001;47:s51-s55.
- (10) Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 2002;3: 453-462
- (11) Kudielka BM, Kirschbaum C. *Sex differences in HPA axis responses to stress: a review.* *Biol Psychol.* 2005;69(1):113-32.
- (12) Kumar V., Singh P. N., Muruganandam A. V., Bhattacharya S. K., *J. Ethnopharmacol.*, 72, 119—128 (2000).
- (13) Luine VN. Steroid hormone influences on spatial memory. *Ann NY Acad Sci* 1994;743: 201-211.
- (14) McEwen BS. Corticosteroids and hippocampal plasticity. *Ann NY Acad Sci* 1994;746: 134-144.
- (15) Misane I., Ögren S., *Pharmacopsychiatry*, 34 (Suppl. 1), S89—S97(2001).
- (16) Muller WE, Singer A, Wonnemann M, Hafner U, Rolli, M, Schafer C. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract. *Pharmacopsychiatry* 3 Suppl 1998;3(1):16-21.
- (17) Nathan, P.J. The experimental and clinical pharmacology of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *Mol. Psychiatry* 1999; 4, 333-338.
- (18) Shaw SE. Health education for the public: stress and stress management. *Top Clin Nurs* 1979; 1(1):53-7.
- (19) Shors TJ, Levine S, Thompson RF. Effect of adrenalectomy and demedullation on the stress-induced impairment of long-term potentiation. *Neuroendocrinology* 1990;51: 70-75.
- (20) Suzuki O, Katsumata Y, Oya M. Inhibition of MAO by Hypericin. *Planta Medica* 1984;50(3):272-4.
- (21) Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R. Rapid central corticosteroid effects: evidence for membrane glucocorticoid receptors in the brain. *Integr Comp Biol* 2005;45: 665-71.
- (22) Tiraboschi, P., Hansen, L. A., Thal, L. J., and Corey-Bloom, J. *The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD.* *Neurology* 2004; 62, 1984-1989.
- (23) Trautmann-Sponsel RD, Dienel A. Safety of *Hypericum* extract in mildly to moderately depressed outpatients. A review based on data from three randomized, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2004;82:303-307
- (24) Wales JK. Does psychological stress cause diabetes? *Diabet Med.* Feb 1995; 12(2): 109-12.
- (25) Wich M. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals.* London Press CRC 1994, p. 273-5.
- (26) Widy-Tyszkiewicz E, Piechal A, Joniec I, Blecharz-Klin K. Long term administration of *Hypericum perforatum* improves spatial learning and memory in the water maze. *biol pharm Bull* 2002;25:1289-1294
- (27) Zou Y, Lu Y, Wei D. Antioxidant activity of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L in vitro. *J Agric Food Chem* 2004; 52:5032-5039.