Archive of SID

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و یکم / فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۵ /۳۹ -۳۰

بررسی تاثیر عصاره الکلی برگ توت سفید بر اختلال حافظه فضایی ایجاد شده توسط اسکوپولامین در موش‌های صحرایی

امیدرضا تمتاجی[۱]، مژگان محمدی فر[۲]، محمد بهنام[۱]، محسن تقی زاده[۳]، سید علی رضا طلایی[۴]

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 (مولف مسئول)، تلفن ثابت: ۰۳۱۵۵۶۲۱۱۵۷، talaei@kaums.ac.ir

چکیده

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

روش بررسی: 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 repeated measures ANOVA و Bonferroni انجام گردید.

یافته‌ها: در گروه کنترل اسکوپولامین، تزریق اسکوپولامین باعث اختلال یادگیری ($P<۰/۰۰۱$) و حافظه فضایی ($P<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه کنترل شد. تجویز عصاره الکلی برگ توت‌سفید در دوز ۱۰۰ ($P<۰/۰۵$)، ۲۰۰ ($P<۰/۰۰۱$) و ۴۰۰ میلی‌گرم ($P<۰/۰۰۱$) 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 ($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان داد که عصاره الکلی برگ‌توت 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

www.SID.ir

Archive of SID

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 آلزایمر (۲) و دمانس (۳)، دچار اختلال می‌شود. اختلال در سیستم کولینرژیک یکی از مکانیسم‌های موثر در اختلال حافظه بیماری آلزایمر 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 Morasea که در مناطق وسیعی از جهان از جمله ایران رشد می کند. برگ این گیاه حاوی مقادیر قابل توجهی از ترکیبات پلی فنولی و فلاونوئیدها مانند روتین و کوئرستین می باشد (۸-۶). عصاره برگ این گیاه دارای اثر مهارکنندگی قابل توجهی بر نیتریک اکساید و پروستاگلاندین E2 دارد (۶). همچنین برگ توت‌سفید 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 به‌واسطه افزایش فعالیت گلوکوکیناز کبدی و سطح انسولین سرم می‌شود (۱۰). همچنین تجویز عصاره الکلی برگ توت سفید باعث کاهش کلسترول در موش صحرایی هایپرکلسترولمیک می‌شود (۱۱). در مطالعه دیگری اثر ضد-پلاکتی و ضد انعقادی عصاره برگ توت سفید نیز به اثبات رسیده است (۱۲). ثابت شده‌است عصاره برگ این گیاه با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود باعث مهار نیتریک اکساید و آپوپتوز سلولی می گردد (۱۳). طبق یافته‌های نویسندگان 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 است. ترکیب sanggenon G جدا شده از این گیاه اثر قابل‌توجهی 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 موش-های 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 فنولی نیز موجب بهبود اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین می‌شوند. ترکیب فلاونوئیدی اسپینوسین باعث بهبود اختلال حافظه ناشی از اسکوپلامین در ماز آبی موریس می‌شود (۱۹). فلاونوئید آپیجنین با تاثیر بر سیستم کولینرژیک باعث بهبود حافظه در مدل حیوانی دمانس می‌شود (۲۰). پلی‌فنول-های چای سبز نیز باعث بهبود روند حافظه فضای در ماز آبی موریس می‌شود (۲۱).

با توجه به تاثیر مثبت ترکیبات پلی‌فنولی 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 الکلی برگ توت‌سفید بر اختلال حافظه فضایی ناشی از اسکوپولامین در موش‌های صحرایی انجام شد.

www.SID.ir

Archive of SID

روش بررسی

این مطالعه تجربی بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۸۰-۲۵۰ گرم در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد. موش‌ها به‌طور 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 به‌صورت خوراکی با استفاده از سرنگ گاواژ 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 ۶۰-۵۰٪ و سیکل روشنایی ۱۲ ساعته بود.

تزریق اسکوپولامین:

به‌منظور ایجاد اختلال در روند یادگیری و حافظه فضایی از محلول اسکوپولامین (Sigma-Aldrich, USA) با پایه آب مقطر به میزان ۱ میلی‌گرم 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 توت‌سفید

با توجه به اینکه گزارش شده‌است که میزان ترکیبات فلاونوئیدی و خاصیت آنتی‌اکسیدانی 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. به‌منظور 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، آسیاب شد. پودر بدست آمده در داخل پرکولاتور قرار داده شد و به میزان کافی الکل اتیلیک ۹۶درجه 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 به‌منظور تغلیظ، محلول حاصل در دمای ۴۰ درجه قرار گرفت. در نهایت مقدار ماده خشک عصاره تغلیظ شده جهت گاواژ اندازه گیری شد.

آنالیز عصاره

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

ماز آبی موریس

سنجش یادگیری و تثبیت حافظه فضایی توسط ماز موریس به‌طور گسترده در تحقیقات انجام می‌شود که یک تانک آب با قطر ۱۸۰ و عمق ۷۰ سانتی‌متر است و تقریبا نیمی از آن از آب پر می‌شود. ماز به‌طور فرضی به چهار ربع مساوی شمالی، جنوبی، شرق و غربی تقسیم شده و یک سکوی نجات با ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر در وسط یکی از این چهار ربع قرار می‌گیرد؛ به‌طوری‌که حدود ۱/۵ سانتی‌متر زیر سطح آب واقع می‌شود و از بیرون قابل دیدن نیست. حرارت آب در حدود ۲۲-۲۰ درجه سانتی گراد تنظیم می‌گردد. ماز در اتاقی قرار می‌گیرد که در آن علائم فضایی مختلفی وجود دارد که در طول آزمایشات ثابت بوده و برای حیوان در ماز قابل دید است. این مجموعه از طریق یک دوربین ردیاب که در ارتفاع ۱۸۰ سانتی‌متری 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.

www.SID.ir

Archive of SID

مراحل انجام آزمایش

۱ - مرحله یادگیری یا آموزش

طی این مرحله، حیوان از یکی از سمت‌های چهارگانه (شمال، جنوب، مشرق و مغرب) ماز در حالی که صورت آن به طرف دیواره ماز است، در آب رها می‌شد (لازم به‌ذکر است که انتخاب ناحیه شروع آزمایش به‌طور تصادفی بوده و به‌وسیله برنامه نرم افزاری پیشنهاد می‌گردید). با توجه به اندازه ماز و نوع حیوان (موش صحرایی) حداکثر زمان آزمایش ۶۰ ثانیه در نظر گرفته شد. در صورتی‌که حیوان به‌طور اتفاقی سکوی پنهان مخفی در زیر آب را پیدا می‌کرد و روی آن قرار می‌گرفت، به حیوان اجازه داده می‌شد تا به‌مدت 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 به‌ذکر 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 صورتی‌که 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 مجددا 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 به‌مدت ۴ روز طول کشید و طی آن ۱۶ جلسه آزمایش روی حیوانات انجام گرفت (۲۴).

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 قاعدتا قادر به یافتن سکو نیست) بیشترین وقت خود را در کدامیک از قسمت‌های چهارگانه ماز می‌گذراند. لازم به‌ذکر است که در این مرحله از آزمایش هر جلسه ۳۰ ثانیه طول کشید و به‌دلیل 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 واجد سکو بود) معیار میزان یادگیری و یادآوری قرار گرفت.

آنالیز آماری

داده‌های جمع‌آوری شده به‌صورت میانگین ± انحراف معیار از میانگین نمایش داده شده و با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۷ و با آزمون two-way ANOVA و پس آزمون Bonferroni مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. $P<0/05$ معنی دار تلقی شد

.

یافته‌ها

با استفاده از روش اسپکتروفتومتری، ترکیبات موجود در عصاره الکلی برگ توت سفید آنالیز شد. میزان تام ترکیبات پلی‌فنولی عصاره الکلی برگ توت‌سفید براساس مقایسه آن با محلول استاندارد گالیک اسید و بر طبق معادله خط به‌دست آمده از منحنی استاندارد گالیک اسید، معادل ۱۵/۸ درصد به ازای هر گرم ماده خشک به‌دست آمد. همچنین میزان تام ترکیبات فلاونوئیدی به روش رنگ‌سنجی آلومینیوم کلرید و بر اساس معادله خط منحنی استاندارد کوئرستین معادل ۱۱/۴ درصد به ازای هر گرم ماده خشک به‌دست آمد.

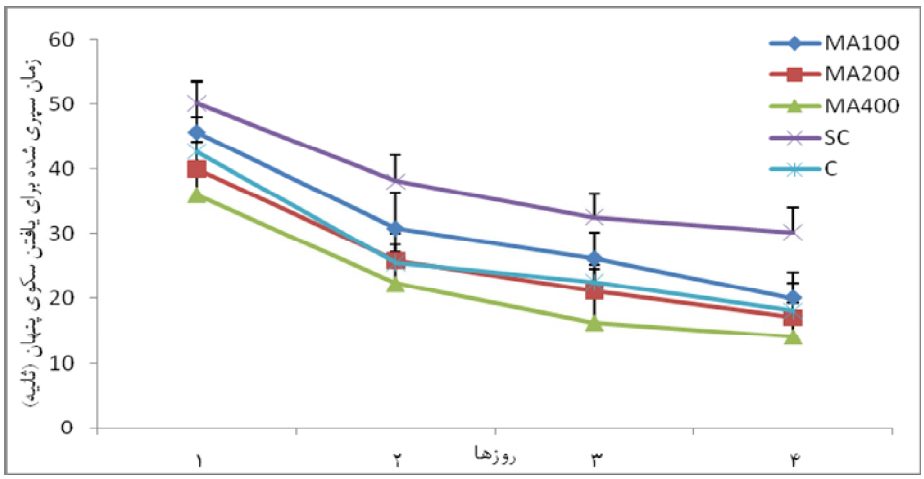
www.SID.ir

Archive of SID

در بررسی یادگیری و حافظه فضایی در گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از ماز آبی موریس، اطلاعات جمع‌آوری شده از زمان سپری شده تارسیدن به سکوی پنهان در مرحله یادگیری و مدت زمان طی شده در ربع هدف در مرحله تثبیت 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<۰/۰۰۱). همان‌گونه که در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است، هم‌زمان با پیشرفت روزانه مراحل یادگیری، حیوانات همه گروه‌ها محل سکوی پنهان را آموخته و مدت زمان کمتری را صرف یافتن سکو می‌کردند. زمان یادگیری در موش‌های گروه کنترل اسکوپولامین در مقایسه با موش‌های گروه کنترل افزایش یافت (P<۰/۰۰۱). در حالی که در گروه‌های دریافت کننده عصاره الکلی برگ توت سفید در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم زمان یادگیری به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت که این اختلاف به ترتیب P<۰/۰۵ ، P<۰/۰۰۱ و P<۰/۰۰۱ بود (نمودار ۱).



نمودار۱: زمان سپری شده جهت یافتن سکوی پنهان توسط حیوانات در آزمون ماز آبی موریس (در روزهای مختلف آزمایش).

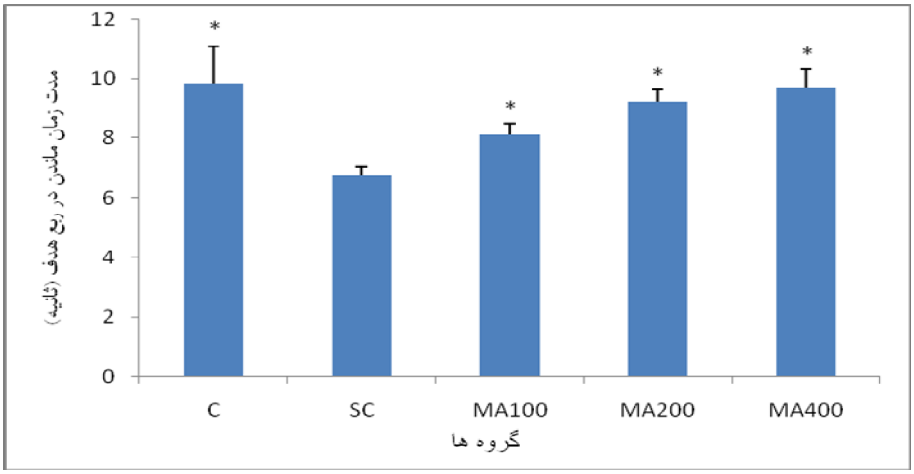
اختلاف بین گروه SC و گروهC معنی‌دار بود (P<0.0001). اختلاف بین گروه های دریافت کننده عصاره در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ با گروه SC به‌ترتیب P<0.05، P<0.0001 و P<0.0001 بود. C: Control, SC: Scopolamine Control, MA: *Morus Alba*

مرحله بازخوانی (پروب)

نتایج حاصل از مقایسه بین گروه‌ها با آزمون آنالیز واریانس بیان‌گر این مطلب است که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های شرکت کننده در آزمایش وجود دارد (P=۰/۰۱ ;$F_{4,55}$=۳/۸۸۹) 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 ربع دارای سکو گذراندند (P<۰/۰۵). همچنین، حیوانات گروه‌های دریافت کننده عصاره به مقدار ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با گروه کنترل اسکوپولامین زمان بیشتری را در ربع دارای سکو سپری کرده‌اند (P<۰/۰۵). این افزایش زمان در گروه دریافت کننده عصاره به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم قابل توجه نبود.

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار۲: مدت زمانی که موش های گروه‌های آزمایش در مرحله بازخوانی اطلاعات آموخته شده برای یافتن سکوی پنهان صرف کردند. *: اختلاف بین گروه SC و سایر گروه‌ها برابر $P<0.05$ بود. C: Control, SC: Scopolamine Control, MA: *Morus Alba*

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 داده‌های این مطالعه نشان دادند که تزریق درون صفاقی اسکوپولامین باعث ایجاد اختلال در یادگیری و حافظه فضایی موش‌های صحرایی می‌شود که این یافته مطابق نتایج مطالعات قبلی بود که با استفاده از اسکوپولامین اختلال در یادگیری و حافظه حیوانات آزمایشگاهی ایجاد کرده بودند (۲۵و۱۷). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز خوراکی عصاره الکلی برگ توت سفید در هر سه دوز باعث بهبود روند یادگیری در موش‌های صحرایی دریافت کننده اسکوپولامین می‌شود، بدین معنی که حیوانات دریافت کننده عصاره نسبت به حیوانات گروه کنترل اسکوپولامین زمان کم‌تری را به‌منظور یافتن سکوی پنهان در ماز آبی موریس سپری کردند. همچنین دریافت این عصاره در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم اثر قابل توجهی در تثبیت بهتر حافظه فضایی نسبت به گروه کنترل اسکوپولامین داشت. براساس تحقیقات ما تاکنون مطالعه‌ای به‌منظور بررسی تاثیر عصاره برگ توت سفید بر اختلال حافظه انجام نشده است. اما برخی مطالعات تاثیر این گیاه بر اختلالات و بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی را مورد بررسی قرار داده‌اند. نشان داده شده است که ترکیب sanggenon G جدا شده از این گیاه اثر قابل توجهی در بهبود افسردگی موش‌های صحرایی دارد (۱۴). همچنین ترکیب UP3005 جدا شده از این گیاه به‌طور قابل‌توجهی درد و التهاب را در آزمون‌های کاراگینان و رایتینگ کاهش می‌دهد (۱۵). در مطالعه دیگری نیز ثابت شده است که برگ توت سفید اختلالات عصبی ناشی از *Schistosoma mansoni* را در موش‌های صحرایی بهبود می‌بخشد (۱۶). نتایج حاصل از بررسی میزان پلی‌فنول‌ها و فلاونوئیدهای تام در عصاره الکلی برگ توت سفید نشان داد که این عصاره دارای مقادیر قابل‌توجهی از این ترکیبات می‌باشد که در مطالعات قبلی نیز به وجود مقادیر زیاد این ترکیبات مانند کوئرستین، روتین، کامپفرول،

www.SID.ir

Archive of SID

لوتئولین و میرستئین اشاره شده بود (۸-۶). 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 لوتئولین نیز با بهبود عملکرد سیستم کولینرژیک، 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 استیل‌کولین 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 توت‌سفید می‌باشد که به‌طور 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 استرپتوزوتوسین را در موش‌های صحرایی بهبود می‌بخشد (۳۰). همچنین لوتئولین 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 مطالعه Li و همکاران مشخص شد که فلاونوئید کوئرستین باعث مهار واسطه‌های التهابی مانند آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ می‌گردد (۳۲). در مطالعه دیگری نیز نشان داده شد که ترکیبات فلاونوئیدی کامپفرول اثر قابل توجهی در مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز دارد (۳۳). فلاونوئید روتین مسیر-های سیکلواکسیژناز را در سلول‌های کارسینومای ریوی انسان مهار می‌کند (۳۵ و ۳۴). گزارش شده‌است که ترکیب فلاونوئیدی کوئرستین باعث کاهش قابل توجه تولید سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱ و ۶ و TNF در سلول‌های انسانی می‌شود (۳۶). ترکیب فلاونوئیدی لوتئولین ترشح اینترلوکین ۶ در سلول‌های اپی‌تلیال روده را کاهش می‌دهد (۳۷). همچنین اثر قابل‌توجه فلاونوئید کامپفرول در مهار سیتوکین‌های التهابی نیز 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 سیتوکین - های التهابی، آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و آنزیم استیل‌کولین استراز علت اثر مثبت عصاره برگ توت سفید نیز میتواند مهار این مکانیسم ها 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 دمانس و آلزایمر موثر باشد که این امر نیازمند انجام مطالعات بیشتری می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی کاشان با کد ۹۳۱۷۱ می‌باشد. بدین‌وسیله نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی این دانشگاه به دلیل همکاری و حمایت‌های مالی، کمال تشکر و قدردانی را به عمل می‌آورند.

Reference

1. Milner B SL, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron 1998; 20: 445-68.
2. Arshavsky YI. Alzheimer disease and cellular mechanisms of memory storage. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology 2014;73:192-205.
3. 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
4. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. Behavioural Brain Research 2011; 221: 555-63.
5. Ebert U, Kirch W. Scopolamine model of dementia: electroencephalogram findings and cognitive performance. European Journal of Clinical Investigation 1998; 28:944-9.
6. 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.
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. El-Beshbishy 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.
12. 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.
13. Deepa M, Sureshkumar T, Satheeshkumar 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.

www.SID.ir

Archive of SID

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-Garc?a 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. Bhattamisra 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. Bhattamisra 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, Piato 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.

www.SID.ir

Archive of SID

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-kB 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.

www.SID.ir