*Original Article*

# Comparing buspirone effect with the extract of borage *(Echium amoneum* L) flower on learning in adult male rats

**Javid Z[1], Hoseini SE[2*]**

1- Department of Physiology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, I. R. Iran.
2- Department of Psychology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, I. R. Iran.

Received August 12, 2015; Accepted July 13, 2016

## Abstract:

**Background:** Learning as one of the higher functions of the brain is affected by several factors. Anxiety disorders are among the factors result in learning disorders. Considering the side-effects of anxiolytics, this study aimed to compare the effects of buspirone with borage flower extract on learning in adult male rats.

**Materials and Methods:** In this experimental study, adult male rats (no=40) were divided into 5 groups: Control, Sham and 3 Experimental groups (Buspirone 5 mg /kg, Borage extracts 150 mg/kg and Buspirone+extract). All injections were carried out intraperitoneally for 14 days. Conditioned Place Preference was used to assess the learning.

**Results:** The results of Extract group showed a significant improvement after 7 days of drug injection ($P \leq 0.05$). In addition, a significant improvement was observed in Buspirone, Extract and Buspirone + Extract groups 14 days after drug injection.

**Conclusion:** The results of the study showed that the buspirone and the borage augment the learning in rats.

**Keywords:** Buspirone, Borago officinalis, Learning, Rat

*** Corresponding Author.**
**Email:** ebrahim.hossini@yahoo.com
**Tel:** 0098 917 1183 917
**Fax:** 0098 714 331 1172

Conflict of Interests: ***No***

***Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, October, 2016; Vol. 20, No 4, Pages 323-330***

***Please cite this article as:*** Javid Z ,Hoseini SE. Comparing buspirone effect with the extract of borage *(Echium amoneum* L) flower on learning in adult male rats. ***Feyz*** 2016; 20(4): 323-30.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29 ]

# مقایسه اثر بوسپیرون همراه با عصاره گل گاوزبان (*Echium amoneum* L.) بر میزان یادگیری در موش‌های صحرایی نر بالغ

زینب جاوید [۱]، سید ابراهیم حسینی [۲*]

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** یادگیری یکی از تکامل‌یافته‌ترین اعمال سیستم عصبی مرکزی است که تحت تاثیر عومل مختلفی قرار می‌گیرد. اختلالات اضطرابی از عواملی است که باعث کاهش یادگیری می‌شوند، بنابراین با توجه به عوارض داروهای شیمیایی ضد اضطراب، این مطالعه با هدف بررسی مقایسه اثر داروی بوسپیرون همراه با عصاره گل گاوزبان بر میزان یادگیری در موش‌های صحرایی نر بالغ انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ استفاده شد که به ۵ گروه کنترل، شاهد و ۳ دسته تجربی دریافت کننده داروهای بوسپیرون ۵ mg/kg، عصاره گل گاوزبان ۱۵۰mg/kg و بوسپیرون همراه با عصاره گل گاوزبان تقسیم شدند. کلیه تجویزها به‌صورت درون صفاقی و برای مدت ۱۴ روز انجام گرفت. در این بررسی به‌منظور تشخیص میزان یادگیری از روش ترجیح مکانی شرطی شده استفاده گردید.

**نتایج:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بعد از ۷ روز از تجویز داروها، تنها در گروه دریافت کننده عصاره گل گاوزبان افزایش معنی‌دار ($P\leq$۰/۰۵) مشاهده می‌شود. هم‌چنین، بعد از ۱۴ روز از تجویر داروها در گروه‌های دریافت کننده بوسپیرون، عصاره گل گاوزبان و بوسپیرون همراه با عصاره گل گاوزبان افزایش معنی‌داری درمیزان یادگیری حیوانات مشاهده می‌شود.

**نتیجه‌گیری:** در مجموع می‌توان گفت که بوسپیرون و گل گاوزبان باعث تقویت حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی می‌گردند.

**واژگان کلیدی:** بوسپیرون، گل گاوزبان، یادگیری، موش صحرایی

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیستم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۵، صفحات ۳۳۰-۳۲۳

**مقدمه**

یکی از تکامل یافته‌ترین اعمال سیستم عصبی، حافظه و یادگیری است که تحت تاثیر عوامل مختلفی قرار می‌گیرد. یادگیری، مهارتی است که سبب افزایش فعالیت سیناپسی در مسیر هیپوکامپ- قشر پره‌فرونتال می‌شود [۱]. در فرایند حافظه و یادگیری، نوروترانسمیترهای استیل کولین و دوپامین دارای نقش کلیدی هستند؛ به‌طوری‌که مطالعه دیگر ما نشان داد که داروی تری‌هگزی فنیدیل به‌عنوان آنتاگونیست استیل کولین با مهار مسیرهای دوپامینرژیک ترجیح مکان شرطی (CPP) القا شده با مورفین را کاهش داده و موسیقی آرام با افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک CPP القا شده با مورفین را افزایش می‌دهد [۲]. نشان داده شده است که فلومازنیل به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی و از طریق اثر بر گیـرنده‌های GABAb قادر است اثر مهاری باکلوفن (آگونیست گیرنده‌های گابا) بر حافظه و یادگیری را آنتاگونیزه نماید و این اثر با افزایش غلظت دارو بر ماندگاری حافظه افزایش می‌یابد [۳]. گل گاوزبان ایرانی گیاهی با نام علمی *Echium amoenum* L. از خانواده Borag-inaceae می‌باشد که در نواحی شمالی ایران به‌صورت خودرو می‌روید [۴]. در یک بررسی نشان داده شده است که عصاره گل گاوزبان به‌دلیل خواص آنتی اکسیدانی قوی دارای ویژگی ضد اضطرابی است [۵]. مواد موثره موجود در این گیاه شامل آنتوسیا-نیدین، فلاونوئید آگلیکون و هم‌چنین اسیدهای چرب گاما می‌باشد و به‌دلیل وجود این ترکیبات، در مطالعات حیوانی اثرات ضد تشنجی این گیاه به اثبات داده رسیده است [۶]. نشان داده شده است که مصرف ۱۴ روزه گل گاوزبان در انسان باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدهای خون می‌گردد که این ممکن است به‌دلیل وجود ترکیب‌های فعال زیستی از قبیل فلاونوئیدهای موجود در عصاره این گیاه باشد [۷]. برخی از این ترکیب‌های فعال زیستی نظیر رزمارینیک اسید، دارای فعالیت ضد التهابی و سیانیدین-۳-گلوکوزید مهارکننده بیان ژن سیکلوکسیژناز-۲ (COX-2) می‌باشند [۸]. عصاره گل گاوزبان میزان گونه‌های فعال اکسیژن درون سلولی را از طریق فعالیت سیستم آنتی اکسیدان گلوتاتیون کاهش می‌دهد. دلفینیدین یکی از ترکیب‌های فعال موجود در گل گاوزبان است که باعث افزایش فاکتور نکروز کننده تومور آلفا (TNF-

[۱] دانش آموخته روان شناسی بالینی، گروه روان شناسی بالینی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی ، شیراز، ایران

[۲] دانشیار، گروه فیزیولوژی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

* **نشانی نویسنده مسئول:**
شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیراز، گروه فیزیولوژی

**تلفن** ۰۹۱۷۱۱۸۳۹۱۷ **دورنویس:** ۰۷۱۴۳۳۱۱۱۷۲

**پست الکترونیک:** ebrahim.hossini@yahoo.com

**تاریخ دریافت:** ۹۴/۵/۲۱ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۵/۴/۲۳



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29 ]

alpha) می‌شود [۹]. گل گاوزبان ایرانی گیاهی با خواص ضد افسردگی، ضد درد، ضد باکتری، آنتی اکسیدان و تعدیل کننده سیستم ایمنی است [۱۴-۱۰]. مطالعات نشان داده‌اند که تزریق درون صفاقی عصاره گل گاوزبان دارای خواص ضد اضطرابی است و برای درمان اختلالات اضطرابی مفید است [۱۶،۱۵]. نشان داده شده است که عصاره گل گاوزبان با دارا بودن فعالیت آنتی اکسیدانی با کاهش ضایعات بافتی ناشی از ایسکمی مغزی باعث افزایش حافظه در حیوانات در شرایط بعد از ایسکمی مغزی می‌گردد [۱۷]. عصاره برگ گیاه گل گاوزبان باعث مهار فعالیت آنزیم استیل کولین استراز می‌شود [۱۸]. نشان داده شده است که پلاک‌های بتا آمیلوئید در ناحیه هیپوکامپ باعث کاهش LTP می‌گردد و مصرف عصاره گل گاوزبان در افراد مبتلا به این اختلال باعث تقویت LTP می‌شود [۱۹]. بوسپیرون دارویی است که تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده‌های سروتونینی داشته و تمایل نسبی برای افزایش تولید و ترشح دوپامین و اثر بر گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک دارد [۲۰]. به‌نظر می‌رسد بوسپیرون در درمان اختلالات اضطرابی با عوارض جانبی کمتر نسبت به بسیاری از داروهای دیگر مؤثرتر باشد [۱۳]. نشان داده شده است که آگونیست‌های گیرنده‌های سروتونینی $5\text{-}HT_{1A}$ باعث افزایش فعالیت سروتونرژیک می‌شوند [۲۱]. بوسپیرون به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1A}$ و تا حدودی آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامین باعث تقویت اعمال شناختی می‌گردد [۲۲]. ترجیح مکانی شرطی شده یک برنامه مبتنی بر رفتار است که از آن برای اندازه‌گیری قدرت اعتیادآور داروها و هم‌چنین میزان حافظه و یادگیری وابسته به محرک‌های پاداش دهنده استفاده می‌شود [۲۴،۲۳]. نتایج یک بررسی نشان داد که بین یادگیری و میزان اضطراب رابطه معکوس وجود دارد [۲۵]. با توجه به اثر منفی اضطراب در فرایند حافظه و یادگیری و هم چنین اثرات جانبی داروهای شیمیایی ضد اضطراب بر بدن و هم‌چنین با عنایت به آنکه تاکنون گزارشی مبنی بر اثرات منفی عصاره گل گاوزبان ارائه نشده است، این مطالعه با هدف مقایسه اثر داروی ضد اضطرابی بوسپیرون به‌همراه عصاره هیدرو-الکلی گل گاوزبان بر میزان یادگیری در موش‌های صحرایی نر بالغ انجام گردید.

## مواد و روش ها

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۴ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام شد. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین-المللی در خصوص حمایت از حیوانات آزمایشگاهی تنظیم شده و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. در این پژوهش از ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ با وزن تقریبی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات به ۵ گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل، شاهد و ۳ دسته تجربی تحت تیمار با بوسپیرون با دوز mg/kg ۵، عصاره گل گاوزبان mg/kg ۱۵۰، بوسپیرون mg/kg ۵ + عصاره گل گاوزبان mg/kg ۱۵۰ تقسیم شدند. در این مطالعه داروی بوسپیرون از شرکت داروپخش ایران خریداری شده و برای تهیه عصاره گل گاوزبان از روش پرکولاسیون استفاده شد؛ برای این کار به‌مقدار کافی گیاه گل گاوزبان از نواحی کلاردشت در شمال ایران تهیه گردید و پس از تایید آن توسط بخش گیاه شناسی دانشگاه یاسوج و خشک نمودن گل‌های آن، در آب خیسانده شد و آنگاه به‌کمک دستگاه همزن به‌خوبی هم‌زده شد تا به حالت یکنواخت درآید. سپس، ۲۰۰ گرم از مخلوط یکنواخت به‌دست آمده در ۳۲۰ میلی‌لیتر الکل ۷۰ درجه ریخته شد تا در دمای آزمایشگاه به‌مدت ۴۸ ساعت و دور از نور به‌خوبی خیسانده شود. در مرحله بعد، مخلوط به‌وسیله فیلتر صاف شده و با دستگاه روتاری مخلوط حاصل تغلیظ گردید و به‌کمک دستگاه دسیکاتور تمام رطوبت مخلوط گرفته شد تا عصاره‌ای با ویسکوزیته بالا و به‌میزان ۱۰ گرم به‌دست آمد. در این تحقیق حیوانات گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و حیوانات گروه شاهد نیز به‌مدت ۱۴ روز و روزانه تحت تجویز درون صفاقی یک میلی‌لیتر آب مقطر قرار گرفته و گروه‌های تجربی نیز به‌طور مشابه با گروه شاهد از نظر زمانی تحت تجویز درون صفاقی داروهای بوسپیرون، عصاره گل گاوزبان و بوسپیرون به‌همراه عصاره گل گاوزبان با دوزهای فوق قرار گرفتند. برای اندازه‌گیری میزان یادگیری در حیوانات در روزهای ۷ و ۱۴ بعد از تجویز از روش ترجیح مکان شرطی (CCP) استفاده شد. به‌منظور انجام آزمون CPP از یک جعبه شیشه‌ای به ابعاد cm×۱۵ cm×۳۷ cm ۱۵ که به دو بخش مجزا تاریک و روشن تقسیم شده بود، استفاده گردید [۲،۲۶]. بین این دو بخش سیاه و سفید یک راهرو میانی قرار می‌گرفت و یک دریچه گیوتینی بخش سیاه و سفید جعبه را از همدیگر مجزا می‌ساخت. آزمون CPP دارای مراحل پیش‌شرطی و شرطی‌سازی است. مرحله پیش‌شرطی یک روز بود و در آن کلیه حیوانات به‌صورت تک‌تک و تصادفی در راهروی میانی جعبه قرار داده می‌شدند و این درحالی‌بود که دریچه گیوتینی برداشته شده و حیوانات به‌مدت ۱۰ دقیقه به کل جعبه دسترسی داشتند. مدت زمان حضور حیوان در بخش سیاه و سفید جعبه بر اساس ثانیه ثبت شد. در این مرحله معمولا حیوانات تمایلی نسبت به یک بخش خاص نشان نمی‌دادند. چنانچه هر حیوان مدت زمان بیشتری در یکی از بخش‌ها باقی می‌ماند، از گروه حذف می شد. در مرحله شرطی‌سازی که به‌مدت ۷



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29 ]

و ۱۴روز بود، حیوانات پس از دریافت داروی مربوطه، به‌صورت جداگانه به بخش سیاه جعبه منتقل می‌شدند. در این مرحله دریچه گیوتینی بسته شده و حیوانات به‌مدت ۳۰ دقیقه در همان بخش باقی مانده و در معرض غذا که به‌عنوان پاداش خاص یا بخش جفت شده با محرک در نظر می‌شود، قرار می‌گرفتند [۲۴]. در این مرحله حیوانات گروه کنترل بدون دریافت دارو به بخش سیاه جعبه منتقل شدند. حیوانات گروه شاهد نیز مقدار ۱ سی‌سی آب مقطر به‌صورت درون صفاقی دریافت نموده و سپس به بخش تاریک جعبه منتقل شدند. حیوانات گروه‌های تجربی نیز پس از دریافت دارو به بخش تاریک جعبه منتقل گردیدند. در روزهای آزمون دریچه گیوتینی برداشته شده و حیوانات به‌مدت ۱۰ دقیقه به کل جعبه دسترسی داشتند. مدت زمان حضور حیوانات در بخش تاریک و روشن جعبه بر اساس ثانیه ثبت شد و مدت زمان حضور حیوانات در بخش جفت شده با غذا به‌عنوان داده اصلی تحت آنالیز آماری قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده از گروه‌های مختلف با گروه کنترل و با یکدیگر مقایسه گردیدند. در پایان دوره آزمایش داده‌های به‌دست آمده از این پژوهش به‌وسیله نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش۲۰ و از طریق آزمون‌های تجزیه واریانس یک‌طرفه و پیگیری توکی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند و معنی-داری اختلاف داده‌ها در سطح $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

## نتایج

نتایج حاصل از آنالیز داده‌های این مطالعه نشان داد که بین گروه های کنترل و شاهد در مدت زمان ماندن در اتاقک تاریک و تاخیر در زمان ورود به اتاقک تاریک، اختلاف معنی‌داری مشاهده نمی شود، اما اگرچه تجویز ۷ روزه داروهای بوسپیرون و عصاره هیدروالکلی گل گاوزبان به‌تنهایی و همراه با یکدیگر باعث افزایش مدت زمان ماندن در اتاقک تاریک و کاهش مدت زمان تاخیر در ورود به اتاقک تاریک (محل پاداش) می‌گردد، ولی تنها در گروه دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گل گاوزبان این افزایش در مدت زمان ماندن در اتاقک تاریک در سطح $P<۰/۰۵$ و کاهش در مدت زمان تاخیر در ورود به اتاقک تاریک در سطح $P<۰/۰۱$ معنی‌دار می‌باشد (جداول شماره ۱ و ۲). هم‌چنین، نتایج این بررسی نشان داد که تجویز ۱۴روزه داروی بوسپیرون باعث افزایش معنی‌دار در مدت زمان ماندن در اتاقک تاریک در سطح $P<۰/۰۰۱$ و کاهش معنی‌دار مدت زمان تاخیر در ورود به اتاقک تاریک در سطح $P<۰/۰۰۱$ می‌گردد، درحالی‌که تجویز ۱۴ روزه عصاره هیدروالکلی گل گاوزبان به‌تنهایی و همراه با بوسپیرون باعث افزایش معنی‌دار در مدت زمان ماندن در اتاقک تاریک و کاهش معنی‌دار در زمان تاخیر در ورود به اتاقک تاریک در سطح $P<۰/۰۰۰۱$ می‌گردد (جداول شماره ۳ و ۴).

جدول شماره ۱- میانگین و خطای معیار میانگین ( $\overline{X}\pm SEM$ ) مدت زمان ماندن موش‌ها در اتاقک تاریک (TDC) در گروه‌های مختلف، ۷ روز پس از تجویز داروها

| گروه‌های مختلف مطالعه | $\overline{X}\pm SEM$ (بر حسب ثانیه) | $P$ (نسبت به گروه کنترل) |
|---|---|---|
| کنترل | ۶۴/۰۰±۴/۹۵ | - |
| شاهد (آب مقطر) | ۶۱/۴۳±۶/۸۱ | ۰/۷۷۳ |
| تجربی ۱ (بوسپیرون 5mg/kg) | ۷۱/۱۷±۱۴/۵۲ | ۰/۹۹۶ |
| تجربی ۲ (عصاره هیدروالکلی گل گاوزبان 150mg/kg) | ۸۵/۱۰±۶/۴۶* | ۰/۰۵ |
| تجربی ۳ (عصاره گل گاوزبان 150 mg/kg+بوسپیرون 5mg/kg) | ۷۷/۳۳±۱۲/۸۱ | ۰/۹۸۷ |

* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار در سطح $P<۰/۰۵$ نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

جدول شماره ۲- میانگین و خطای معیار میانگین ( $\overline{X}\pm SEM$ ) مدت زمان تأخیر در ورود موش‌ها به اتاقک تاریک در گروه‌های مختلف، ۷ روز پس از تجویز

| گروه‌های مختلف مطالعه | $\overline{X}\pm SEM$ (بر حسب ثانیه) | $P$ (نسبت به گروه کنترل) |
|---|---|---|
| کنترل | ۵/۵۰±۱/۸۷ | - |
| شاهد (آب مقطر) | ۶/۵۷±۱/۶۴ | ۰/۲۴۲ |
| تجربی ۱ (بوسپیرون 5mg/kg) | ۲/۱۷±۰/۸۷ | ۰/۱۸۳ |
| تجربی ۲ (عصاره گل گاوزبان 150mg/kg) | ۱/۵۷±۰/۲۹* | ۰/۰۱ |
| تجربی ۳ (عصاره گل گاوزبان 150 mg/kg+بوسپیرون 5mg/kg) | ۲/۷۳±۰/۶۸ | ۰/۶۷۷ |

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29 ]

جـدول شماره ۳- میانگین و خطای معیار میانگین ( $\overline{X} \pm SEM$ ) مدت زمان تأخیر در ورود موش‌ها به اتاقک تاریک در گروه‌های مختلف، ۱۴ روز پس از تجویز

| گروه‌های مختلف | $\overline{X} \pm SEM$ (بر حسب ثانیه) | $P$ (نسبت به گروه کنترل) |
|---|---|---|
| کنتـرل | ۷/۰۰±۱/۱۵ | - |
| شاهد (آب مقطر) | ۵/۴۳±۱/۵۹ | ۰/۴۵۴ |
| تجربی ۱ (بوسپیرون ۵mg/kg) | ۲/۱۷±۰/۸۷* | ۰/۰۰۱ |
| تجربی ۲ (عصاره هیدروالکلی گل گاوزبان ۱۵۰mg/kg) | ۱/۴۳±۰/۴۸** | ۰/۰۰۰۱ |
| تجربی ۳ (عصاره گل گاوزبان ۱۵۰ mg/kg+بوسپیرون ۵mg/kg) | ۱/۴۳±۰/۶۸** | ۰/۰۰۰۱ |

جـدول شماره ۴- میانگین و خطای معیار میانگین ( $\overline{X} \pm SEM$ ) مدت زمان ماندن موش‌ها در اتاقک تاریک (TDC) در گروه‌های مختلف، ۱۴ روز پس از تجویز

| گروه‌های مختلف | $\overline{X} \pm SEM$ (بر حسب ثانیه) | $P$ (نسبت به گروه کنترل) |
|---|---|---|
| کنتـرل | ۵۶/۱۷±۳/۵۵ | - |
| شاهد (آب مقطر) | ۵۴/۷۱±۹/۶۶ | ۰/۸۹۷ |
| تجربی ۱ (بوسپیرون ۵mg/kg) | ۸۲/۰۰±۲/۰۹* | ۰/۰۰۱ |
| تجربی ۲ (عصاره هیدروالکلی گل گاوزبان ۱۵۰mg/kg) | ۸۳/۸۶±۳/۸۲** | ۰/۰۰۰۱ |
| تجربی ۳ (عصاره گل گاوزبان ۱۵۰ mg/kg+بوسپیرون ۵mg/kg) | ۸۳/۰۰±۴/۲۶* | ۰/۰۰۰۱ |

## بحث

نتایج این مطالعه نشـان داد کـه تجـویز ۷ روزه عصـاره هیدروالکلی گل گاوزبان و ۱۴ روزه داروهای بوسپیرون و عصـاره هیدروالکلی گل گاوزبان هرکدام به‌تنهـایی و همـراه بـا یکـدیگر باعث افزایش مدت زمان ماندن و کاهش در زمان تـاخیر در ورود موش‌های صحرایی به داخل اتاقک تاریک (محل دریافت غذا بـه عنوان پاداش) می‌گردد که این به معنی اثر این داروها در تقویـت حافظه در این حیوانات می‌باشد. هم‌سو با نتایج این بررسی نتـایج یک مطالعه دیگر حاکی از آن است کـه ایسـکمی مغـزی باعـث کاهش حافظه و فعالیت حرکتی و آسیب‌های آناتومیک مغزی می‌شود، درحالی‌که پیش‌درمان با عصاره گل گاوزبان باعـث کـاهش آسیب‌های بافتی در مغز و تقویت حافظه و افزایش فعالیت حرکتی در موش‌های صحرایی می‌گردد [۲۷]. هم‌چنین، هم‌سو با نتایج بـه‌دست آمده از این بررسی در مطالعات دیگری نیز نشان داده شـده است که بوسپیرون به‌عنوان آگونیست گیرنده‌هـای $5\text{-}HT_{1A}$ و تـا حدودی آگونیست گیرنده‌های D2 دوپامین باعث تقویـت اعمـال شـناختی و حافظـه مـی‌شـود [۲۸،۲۲]. دوپـامین بـه‌عنـوان یـک سوبسترای بالقوه در شکل‌پذیری سیناپسی و مکانیسم‌های دخیل در حافظه معرفی گردیده است [۲۹]. پیشنهاد شده است که گیرنده‌های $D_2$ دوپامینی در ناحیـه هیپوکامـپ شـکمی، در عملکـرد حافظـه دخالت دارند که ممکن است این کار را با تنظیم رهاسازی اسـتیل کولین انجام دهند [۳۰]. هم‌چنین، آزمایشات انجام شده روی مدل‌های حیوانی نشان می‌دهند که دوپامین از طریق افزایش LTP، در یادگیری نقش دارد [۳۱]. مشاهده شده اسـت کـه کـاهش میـزان دوپامین تغییر در عملکردهای شناختی را موجـب مـی‌شـود [۳۲]. چندین تحقیق نشان داده است که گیرنده‌های D2 دوپامین نیـز در اعمال شناختی نقش دارند؛ به‌طوری‌که استفاده از آگونیسـت‌هـای گیرنده D2 از جمله بروموکریپتین باعث تسهیل حافظه کاری می‌شود، از طرفی آسیب حافظه کاری بعد از مصرف آنتاگونیست‌های D2 نیز مشاهده می‌گردد. علاوه برآن، این امکان وجـود دارد کـه تحریک گیرنده‌های D1 و D2 دوپامین باعث بهبود حافظه کـاری گردد که به‌علت فعالیت مشترک این دو نوع گیرنـده در ایـن امـر می‌باشد [۳۴،۳۳]. لذا، با توجه به تاثیر مثبت عصـاره هیـدروالکلی گل گاوزبان در تحریک ترشح دوپامین [۳۵]، افـزایش حافظـه در گروه‌های دریافت کننده گل گاوزبان قابل توجیـه اسـت. در یـک بررسی نشان داده شده است که آگونیست‌های گیرنده‌های سروتونینـی $5\text{-}HT_{1A}$ از جملـه بوسـپیرون باعـث افـزایش فعالیـت سـروتونرژیک و تحریـک ترشـح دوپـامین مـی‌گردنـد [۲۲،۲۱]. بنابراین، با توجه به آنکه استفاده از آگونیست‌های گیرنده‌هـای $5\text{-}HT_{1A}$ نظیر بوسپیرون و هم‌چنین عوامل محـرک ترشـح دوپـامین باعث افزایش یادگیری در حیوانات می‌شوند [۳۶،۳۱]، لذا احتمـالا داروی بوسپیرون به‌تنهایی و همراه با عصاره گل گاو زبان از طریق

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29 ]

تحریک مسیرهای عصبی سروتونرژیک و دوپامینرژیک باعث تقویت حافظه در موش‌های صحرایی شده است. نشان داده شده است که ترکیب‌های فلاونوئیدی قادر به اثرگذاری مثبت بر حافظه کوتاه مدت می‌باشند [۳۷]. افزون بر این، فلاونوئیدها سبب بهبود خون‌رسانی به مغز شده و در افزایش حافظه و توانایی یادگیری نقش دارند. از مکانیسم‌های احتمالی اثرات فلاوونوئیدها در عملکرد مغزی، ارتباط آن‌ها با فرآیندهای موثر در بقای سلول، تمایز و شکل‌گیری حافظه می‌باشد [۳۷]. بنابراین، با توجه به آنکه گل گاوزبان حاوی ترکیب‌های فلانوئیدی فراوانی می‌باشد [۱۳]، افزایش میزان حافظه و یادگیری در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره گل گاوزبان احتمالا به‌دلیل اثر مثبت مواد فلاونوئیدی موجود در عصاره این گیاه باشد. مطالعه دیگر ما نشان داد که تری‌هگزی-فنیدیل به‌عنوان آنتاگونیست استیل کولین با مهار سیستم‌های دوپامینرژیک باعث کاهش CPP القا شده با مورفین می‌گردد، درحالی‌که موسیقی آرام‌بخش با افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک CPP القا شده با مورفین را افزایش می‌دهد [۲] و از آن‌جا که گل گاوزبان نیز باعث افزایش دوپامین می‌شود، انتظار می‌رود باعث تقویت حافظه گردد. نتایج حاصل از مطالعات بیان‌گر آن است که اختلالات اضطرابی باعث اختلال در اعمال شناختی و حافظه می‌شوند [۳۹،۳۸]. هم‌چنین، نشان داده شده است که داروهایی که باعث افزایش عملکرد سروتونین در مغز می‌شوند، ضمن کاهش اضطراب باعث تقویت حافظه نیز می‌گردند [۳۹]. مطالعه دیگر ما نشان داد که عصاره گل گاوزبان و داروی بوسپیرون باعث کاهش میزان اضطراب در موش‌های صحرایی می‌گردد [۴۰]. بنابراین، با توجه به اثرات ضد اضطرابی گل گاوزبان و داروی بوسپیرون (به‌عنوان آگونیست سروتونین) افزایش یادگیری در گروه‌های دریافت‌کننده داروهای فوق احتمالا به ویژگی‌های ضد اضطرابی این داروها نیز مربوط می‌شود.

## نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز ۷ روزه عصاره گل گاوزبان باعث افزایش مدت زمان ماندن و کاهش مدت زمان تاخیر در ورود به اتاقک تاریک (محل پاداش) می‌شود. هم‌چنین، نتایج این بررسی نشان داد که تجویز ۱۴ روزه داروی بوسپیرون و عصاره هیدروالکلی گل گاوزبان هرکدام به‌تنهایی و همراه با یکدیگر باعث افزایش معنی‌دار در مدت زمان ماندن در اتاقک تاریک و کاهش معنی‌دار در زمان تاخیر در ورود به اتاقک تاریک می‌گردد که این نشان‌دهنده تاثیر هر دوی آن‌ها در افزایش یادگیری است.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود واجب می‌دانند تا از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز که امکانات مورد نیاز جهت انجام این مطالعه را فراهم نمودند، تقدیر و تشکر بنمایند.

***References:***

[1] Laroche S, Davis S, Jay TM. Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. ***Hippocampus*** 2000; 10(4): 438-46.

[2] Tavakoli F, Hoseini S, Mokhtari M, Vahdati A. Effect of memory attenuation and light music on morphine dependency in male mature mice using conditioned place preference. ***Feyz*** 2014; 18(1): 1-8. [in Persian]

[3] Sarihi A, Mohammadi Z, Mirazi N, Komaki A. Effect of post-training flumazenil administration on baclofen-induced amnesia in passive avoidance learning. ***Feyz*** 2014; 18(2): 110-15. [in Persian]

[4] Sylvers P, Lilienfeld SO, LaPrairie JL. Differences between trait fear and trait anxiety: Implications for psychopathology. ***Clin Psychol Rev*** 2011; 31(1): 122-37.

[5] Sayyah M, Siahpoosh A, Khalili H, Malayeri A, Samaee H. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Aqueous Extract of Echium amoenum for Patients with General Anxiety Disorder. ***Iran J Pharm Res*** 2012; 11(2): 697-01.

[6] Heidari MR, Mandegary A, Hosseini A, Vahedian M. Anticonvulsant Effect of Methanolic Extract of Echium amoenum Fisch and C.A. Mey. Against Seizure Induced by Picrotoxin in Mice. ***Pakistan J Biological Sci*** 2006; 9(4): 772-76.

[7] Ranjbar A, Khorami S, Safarabadi M, Shahmoradi A, Malekirad AA, Vakilian K, et al. Antioxidant Activity of Iranian Echium amoenum Fisch & C.A. Mey Flower Decoction in Humans: A cross-sectional Before/After Clinical Trial. ***Evid Based Complement Alternat Med*** 2006; 3(4): 469-73.

[8] Min J, Yu SW, Baek SH, Nair KM, Bae ON, Bhatt A, et al. Neuroprotective effect of cyanidin-3-O-glucoside anthocyanin in mice with focal cerebral ischemia. ***Neurosci Lett*** 2011; 500(3): 157-61.

[9] Hwang MK, Kang NJ, Heo YS, Lee KW, Lee HJ. Fyn kinase is a direct molecular target of delphinidin for the inhibition of cyclooxygenase-2 expression induced by tumor necrosis factor-alpha. ***Biochem Pharmacol*** 2009; 77(7): 1213-22.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29 ]

[10] Abolhassani M. Antibacterial effect of borage (Echium amoenum) on Staphylococcus aureus. ***Braz J Infect Dis*** 2004; 8(5): 382-5.
[11] Heidari MR, Azad EM, Mehrabani M. Evaluation of the analgesic effect of Echium amoenum Fisch and C.A. Mey. extract in mice: Possible mechanism involved. ***J Ethnopharmacol*** 2006; 103(3): 345-9.
[12] Rabbani M, Sajjadi SE, Vaseghi G, Jafarian A. Anxiolytic effects of Echium amoenum on the elevated plus-maze model of anxiety in mice. ***Fitoterapia*** 2004; 75(5): 457-64.
[13] Batool F. Buspirone and Anxiety Disorders: A Review with Pharmacological and Clinical Perspectives. ***Internet J Pharmacol*** 2007; 5(2): 1-6.
[14] Amirghofran Z, Azadbakht M, Keshavarzi F. Echium amoenum stimulate of lymphocyte proliferation and inhibit of humoral antibody synthesis. ***Iran J Basic Med Sci*** 2000; 25(3-4): 119-24.
[15] Sayyah M, Boostani H, Pakseresht S, Malaieri A. Efficacy of aqueous extract of Echium amoenum in treatment of obsessive-compulsive disorder. ***Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*** 2009; 33(8): 1513-16.
[16] Komaki A, Rasouli B , Shahidi S. Anxiolytic Effect of *Borago officinalis* (Boraginaceae) Extract in Male Rats. ***Avicenna J Neuro Psych Physiol*** 2015; 2(1): e27189.
[17] Safaeian L, Azami Tameh A, Ghannadi A, Akbari Naghani E, Tavazoei H, Alavi SS. Protective effects of Echium amoenum Fisch. and C.A. Mey.against cerebral ischemia in the rats. ***Adv Biomed Res*** 2015; 4(1): 107-13.
[18] Mrudula G, Vrushabendra swamy BM, Jayaveera KN. Evaluation of nootropic activity of leaves of Boragoofficinalis. ***Res J Pharm Biol Chem Sci*** 2012; 3(3): 405-14.
[19] Zargooshnia S, Shahidi S, Ghahremani-tamadon F, Nikkhah A, Mehdizadeh M, Soleimani Asl S.The protective effect of Borago Officinalis extract on amyloid β (25–35)-induced long term potentiation disruption in the dentate gyrus of male rats. ***Metabolic Brain*** *Dis* 2015; 30(1): 151-6.
[20] Holmes A, Parmigiani PF, Ferrari PF, Palanza P, Rodgers RJ. Behavioral profile of wild mice in the elevated plus-maze test for anxiety. ***Physiol Behav*** 2000; 71(5): 509-16.
[21] Winsauer PJ, Delatte MS, Stevenson MW, Moerschbaecher JM. Effects of triazolam, 8-OH-DPAT, and buspirone on repeated acquisition in squirrel monkeys. ***Exp Clin Psychopharmacol*** 2002; 10(4): 392-9.
[22] Pache DM, Fernandez-Perez S, Sewell RD. Buspirone differentially modifies short-term memoryfunction in a combined delayed matching/non-matching to position task. ***Eur J Pharmacol*** 2003; 477(3): 205-11.
[23] Bardo MT, Bevins RA. Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward?. ***Psychopharmacology (Berl)*** 2000; 153(1): 31-43.
[24] Regard M, Knoch D, Gütling E, Landis T. Brain Damage and Addictive Behavior. A Neuropsychological and Electroencephalogram Investigation. ***Cog Behav Neurol*** 2003; 16(1): 47–53.
[25] Asadollahpour A, Fata L, Gharraee B. Metacognitive Anxiety and Immediate and Delayed Judgment of Learning: Discovering the Underlying Mechanisms of Anxiety in Wells' Theory. ***Iran J Psychiatry Clin Psychol*** 2011; 16(4): 412-19.
[26] Funada M, Sato M, Makino Y, Wada K. Evaluation of rewarding effect of toluene by the conditioned place preference procedure in mice. ***Brain Res Brain Res Protoc*** 2002; 10(1): 47-54.
[27] Safaeian L, Tameh AA, Ghannadi A, Akbari Naghani E, Tavazoei H, Alavi SS. Protective effects of Echium amoenum Fisch. and C.A. Mey. against cerebral ischemia in the rats. ***Adv Biomed Res*** 2015; 4(1): 107-12.
[28] Christina M, Kory M, Sarah M, Chlebowski E, Shaw P, Cheng J, et al. A Combined Therapeutic Regimen of Buspirone and Environmental Enrichment Is More Efficacious than Either Alone in Enhancing Spatial Learning in Brain-Injured Pediatric Rats. ***J Neurotrauma*** 2014; 31(23): 1934-41.
[29] Jay TM. Dopamine: A potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. ***Prog Neurobiol*** 2003; 69(6): 375-90.
[30] Zarrindast MR, Barghi-Lashkari S, Shafizadeh M. The possible cross-tolerance between morphine- and nicotineinduced hypothermia in mice. ***Pharmacol Biochemistry Behav*** 2001; 68(2): 283-89.
[31] Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. ***Neuron*** 2005; 46(5): 703-13.
[32] Kline AE, Massucci JL, Marion DW, Dixon CE. Attenution of working memory and spatial acquisition deficits after a delayed and chronic bromocriptine treatment regimen in rats subjected of traumatic brain injury by controlled cortical impact. ***J Neurotroma*** 2002; 19(4): 415-25.
[33] Floresco SB, Magyar O, Ghods-Sharifi S, Vexelman C, Tse MT. Multiple dopamine receptor subtypes in the medial prefrontal cortex of the rat regulate set-shifting. ***Neuropsychopharmacology*** 2006; 31(2): 297-09.
[34] Liggins JT. The roles of Dopamine D1 and D2 receptors in working memory function. ***MSURJ*** 2009; 4(1): 39-44.
[35] Faryadian S, Sydmohammadi A, Khosravi A, Kashiri M, Faryadayn P, Abasi N. Aqueous Extract of Echium amoenum Elevate CSF Serotonin and Dopamine Level in Depression rat. ***Biomedical Pharmacol J*** 2014; 7(1): 137-42.
[36] Winsauer PJ, Delatte MS, Stevenson MW, Moerschbaecher JM. Effects of triazolam, 8-OH-

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29 ]

DPAT, and buspirone on repeated acquisition in squirrel monkeys. ***Exp Clin Psychopharma*** 2002; 10(4): 392-9.
[37] Ramirez MR, Izquierdo I, do Carmo BassolsRaseira M, Zuanazzi J, Barros D, Henriques A. Effect of lyophilised Vaccinium berries on memory, anxiety and locomotion in adult rats. ***Pharmacol Res*** 2005; 52(6): 457-62.
[38] Nazarzadeh F, Moini F, Aghamohamadian H, Abdkhoda M. Autobiographical memory and metacognition in patients with obsessive-compulsive disorder and social anxiety. ***J Shahrekord Univ Med Sci*** 2015; 16 (6): 57-66. [in Persian]
[39] Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. ***Drug*** 2008; 68(13): 1803-39.
[40] Javid Z, Hosseini SE. Comparison of the Effect of Echium amoenum with Buspironeon the Anxiety of Cruciate Maze in Adult Male Rats. ***Horizon Med Sci*** 2015; 21(4): 271-6. [in Persian]

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29 ]