

# اثر عصاره الکلی اسکروفولاریا استریاتا بر بهبود حافظه فضایی در مدل اعتیاد به کریستال مت در موش‌های صحرایی نر

سمیه حاتمی<sup>۱</sup>، حمیرا حاتمی<sup>۲\*</sup>، فرزاد شیخ زاده<sup>۲</sup>، غلامرضا دهقان<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

**مقدمه:** کریستال مت با القا شکل‌گیری رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدی سبب تخریب و مرگ سلولی می‌شود. هدف از مطالعه بررسی اثر عصاره اسکروفولاریا استریاتا بر حافظه فضایی، پراکسیداسیون لیپیدی و سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در موش‌های صحرایی نر طی اعتیاد به کریستال مت می‌باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی از ۴۲ سر موش صحرایی در ۶ گروه: سالین، کریستال مت (۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، عصاره اسکروفولاریا (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، پیش تیمار عصاره (۲۰۰) + کریستال مت (۱۰ و ۱۵) استفاده شد. القا اعتیاد با تزریق درون صفاقی کریستال مت به مدت ۵ روز متوالی انجام گرفت. ارزیابی تغییرات حافظه فضایی توسط آزمون ماز آبی موریس انجام شد. سطوح آنزیم‌های دخیل در استرس اکسیداتیو توسط اسپکتروفتومتر مورد ارزیابی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار Instate 3 و آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه با آزمون تعقیبی Tukey انجام شد.

**نتایج:** کریستال مت سبب کاهش حافظه فضایی در هر دو دوز گردید (کنترل:  $18/59 \pm 6/34$ ، کریستال مت (۱۰) میلی‌گرم/کیلوگرم):  $30/34 \pm 4/83$ ، کریستال مت (۱۵):  $59/98 \pm 0/77$  ( $P < 0/001$ ). پیش تیمار اسکروفولاریا سبب بهبود حافظه در دو گروه کریستال مت گردید (کنترل:  $18/59 \pm 6/34$ ، اسکروفولاریا (۲۰۰) + کریستال مت (۱۰):  $30/12 \pm 2/71$ ، اسکروفولاریا (۲۰۰) + کریستال مت (۱۵):  $50/43 \pm 0/51$  ( $P < 0/05$ ) مالون دی آلدئید، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز در گروه کریستال مت افزایش یافت ( $P < 0/05$ ). پیش تیمار اسکروفولاریا سبب کاهش سطوح افزایش یافته این آنزیم‌ها گردید.

**نتیجه‌گیری:** پیش تیمار اسکروفولاریا استریاتا با کاهش استرس اکسیداتیو، حافظه فضایی کاهش یافته توسط کریستال مت را بهبود می‌بخشد.

**واژه‌های کلیدی:** کریستال مت، حافظه فضایی، اسکروفولاریا استریاتا، استرس اکسیداتیو

**ارجاع:** حاتمی سمیه، حاتمی حمیرا، شیخ‌زاده فرزاد، دهقان غلامرضا. اثر عصاره الکلی اسکروفولاریا استریاتا بر بهبود حافظه فضایی در مدل اعتیاد به کریستال مت در موش‌های صحرایی نر. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۱۱): ۹۰-۲۰۷۶.

۱- کارشناسی ارشد، فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۲- دانشیار، فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۳- استاد، بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۳۶۱۱۵۴۵۷۴، پست الکترونیکی: h.hatami@tabrizu.ac.ir، صندوق پستی: ۳۳۱۹۱۱۸۶۵۱

آنتاگونیست‌ها سبب اختلال در حافظه می‌شود از طرفی اعتیاد به مواد روان‌گردان هم‌چنین سبب القاء استرس‌اکسیداتیو و به‌دنبال آن آپوپتوز می‌گردد. استرس‌اکسیداتیو ناشی از یک عدم تعادل بین تولید گونه‌های باز فعال اکسیژن (ROS) Reactive oxygen species و توانایی سیستم زیستی برای سم‌زدایی این واسطه‌های فعال می‌باشد (۷). مطالعات مختلفی بیان می‌کنند تولید ROS در محیط in-vivo با اختلال تثبیت حافظه در گروه‌های معتاد به کریستال مت در ارتباط است (۸). قشر پری‌فرونتال یک نقش کلیدی در فرایند حافظه و یادگیری دارد، به‌طوری که در تثبیت، تحکیم و فراخوانی حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت نقش مهمی دارد. به‌دلیل آتروفی قشر پری‌فرونتال توسط مت‌آمفتامین موجود در شیشه، مهارت‌های حافظه‌ای وابسته به این بخش شدیداً تحت تاثیر قرار می‌گیرد (۹). اثرات منفی تزریق کریستال بر حافظه از طریق افزایش بار اکسیداتیو واسطه‌گری می‌گردد که صدمات جبران‌ناپذیری را به مغز وارد می‌آورد (۱۰). زمانی که تولید گونه‌های باز فعال اکسیژن از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلولی تجاوز کند، استرس‌اکسیداتیو روی می‌دهد که در نهایت منجر به آسیب به ماکرومولکول‌هایی نظیر لیپیدهای غشایی، پروتئین‌های ضروری و نوکلئوتیدها می‌گردد. سلول‌های عصبی مرکزی (CNS) مصرف اکسیژن بالائی دارند و غنی از پلی‌اسیدهای چرب غیراشباع می‌باشند، بنابراین به‌طور مشخص نسبت به پراکسیداسیون لیپیدی حساس می‌باشند (۱۱). بدن انسان می‌تواند توسط سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی طبیعی خود که شامل گلوکوتایون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز می‌باشد در برابر این رادیکال‌های آزاد مقابله کند اما این امرچندان هم کارآمد نیست و حضور آنتی‌اکسیدان‌های رژیمی و طبیعی برای کاهش اثرات استرس‌اکسیداتیو ضروری است (۱۲-۱۴). اسکروفولاریا یکی از بزرگترین جنس‌های خانواده اسکروفولاریاسه است که به‌طور معمول با نام علف

## مقدمه

اعتیاد به کراک، شیشه و کریستال مت بسیار شدیدتر و سریع‌تر از اعتیاد به تریاک، هروئین، موادمخدر دیگر و روانگردان‌ها می‌باشد و ترک آن‌ها نیز بسیار مشکل‌تر است (۱). کریستال مت (Crystal meth) جزء گروه آمفتامین‌ها است. متامفتامین‌ها محرک قوی سیستم عصبی مرکزی بوده که به‌طور گسترده در مغز انسان و رت توزیع می‌گردند و سبب تغییرات بلندمدت در ساختار و عملکرد مغز، تغییرات در پلاستیسیته نورونی و مرگ سلولی و دیگر آسیب‌های عصبی می‌شود. با این حال مطالعات موجود در مورد اثرات متامفتامین روی عملکردهای شناختی و حافظه نسبتاً متناقض است. برای مثال نشان داده شده است که وابستگی به متامفتامین با اختلالات شناختی، ضعف حافظه و یادگیری و اختلال در حافظه کاری همراه است، در حالی که مطالعات دیگر در مدل‌های انسانی و حیوانی نشان‌دهنده بهبود عملکردهای شناختی و حافظه به دنبال مصرف متامفتامین است. به‌نظر می‌رسد که این اختلافات ناشی از میزان دوز مصرفی و طول مدت مصرف دارو باشد (۲). مت‌آمفتامین‌ها دارای حلالیت بالا در چربی بوده بنابراین به راحتی از سد خونی مغزی عبور می‌کنند (۳). مصرف بلندمدت کریستال مت سبب تخریب پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک و سروتونرژیک در مغز می‌شود (۴). کریستال مت با مهار ترانسپورتر منوآمینی سبب افزایش سطوح دوپامین در شکاف سیناپسی می‌گردد (۵). دوپامین یک انتقال‌دهنده مهم مغزی است که در شکل‌پذیری سیناپسی و یادگیری در مدار پاداشی مغز نقش مهمی را بازی می‌کند، به‌طوری که دوپامین در تقویت طولانی‌مدت (LTP) و افسردگی طولانی‌مدت (LTD) ناشی از کریستال مت در عملکرد مغز افراد نقش دارد (۶). مطالعات نشان می‌دهند دوپامین و گیرنده‌های دوپامینی نقش مهمی را در فرایند پردازش و تشکیل حافظه ایفا می‌کند، بطوریکه بلوک گیرنده‌های دوپامینی خصوصاً گیرنده‌های D1 به‌وسیله

که کریستال مت از مسیر استرس اکسیداتیو سبب تغییر پارامترهای حافظه فضایی می‌شود و با توجه به این که گیاهان منابع غنی از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشند، لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر عصاره اسکروفولاریا استریاتا بر وضعیت اکسیداتیو و پارامترهای حافظه فضایی در موش‌های صحرایی معتاد به کریستال می‌باشد.

## روش بررسی

### حیوانات

در این مطالعه تجربی از ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی  $70 \pm 200$  گرم استفاده شد ( $n=7$ ). حیوانات پس از خریداری در قفس‌های استاندارد، ۷ سر در یک قفس بزرگ نگهداری می‌شدند. محل استقرار حیوانات در حیوان‌خانه آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری بوده و اتاق نگهداری دارای تجهیزات کنترل نور و حرارت بود. سعی می‌شد شرایط نوری حیوانات به‌طور ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی برقرار باشد (شروع روشنایی ساعت ۷ صبح). آب و غذای کافی به‌طور آزادانه در دسترس حیوانات قرار داشت. رطوبت تابع شرایط رطوبتی هوای آزاد بود. میزان آلودگی صوتی و شرایط بهداشتی در حد مطلوب بود. همه موش‌های صحرایی دارای شرایط یکسان دمایی  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد بودند. پیش از شروع آزمایشات زمان لازم برای سازش حیوانات با محیط آزمایشگاه رعایت می‌شد. قفس‌های نگهداری حیوانات از شرکت صنایع رازی راد تهیه شده و حیوانات تحت آزمایش در انواع شیشه‌ای (شفاف) با اندازه‌های بزرگ نگهداری می‌شدند. کلیه آزمایشات روی حیوانات با رعایت اصول اخلاقی و ثبت شده بین‌المللی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد.

### گروه‌های آزمایشی

موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به شش گروه هفت تایی تقسیم شدند: I- گروه شاهد (سالین ۰/۹ درصد) به مدت ۵ روز، II- گروه کریستال مت ( $10 \text{ mg/kg}$ ) به مدت ۵ روز،

خنزیر (Figwort) شناخته شده است. این گیاه به‌طور گسترده در آمریکای شمالی، اروپای مرکزی و آسیا و به‌خصوص در نواحی مدیترانه یافت می‌شود. این جنس حدوداً شامل ۲۰۰ گونه گیاه گلدار است (۱۶، ۱۵). فعالیت‌های فارماکولوژیکال گزارش شده از این گیاه شامل، بهبود زخم، خواص ضدالتهابی، ضد باکتریایی، دیورتیکی، ضد قارچ، بهبود عملکردهای قلبی عروقی و خواص ضد دردی می‌باشد. متابولیت‌های اصلی ثانویه در جنس اسکروفولاریا شامل فنیل‌پروپانوئید، اسیدفنولیک و فلاونوئیدها می‌باشد (۲۳-۱۷). striata متعلق به جنس اسکروفولاریا بوده و این گونه در ایران یافت می‌شود و نام محلی آن تشنه‌داری (Teshne Dari) است (۲۴). به‌طور سنتی این گیاه به‌عنوان یک عامل ضدباکتری برای درمان التهاب دستگاه گوارش، عفونت چشم و گوش، سوختگی پوست، هموروئید، کاندیدا، بیماری‌های التهابی، سرماخوردگی، التهاب لثه‌ها و دهان مورد استفاده قرار می‌گرفت. هم‌چنین گونه striata به‌عنوان یک عامل ضدسرطان، ضد باکتری، و ضد قارچ شناخته شده و خواص ضدافسردگی هم دارد (۲۸-۲۵). از عصاره Scrophularia striata سه فلاونوئید (isorhamnetin-3-o-) (rutinoside, quercetin, nepitrin)، سینامیک اسید و یک فلوپروپانوئید گلیکوزید جداسازی شده است. این فرضیه توسط محققین تعیین شده است که رابطه بین آنتی‌اکسیدان طبیعی در گیاهان دارویی و کاهش بیماری دژنراتیو ارتباط وجود دارد. آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی مانند فنول، یک گروه بزرگ از ترکیبات آنتی‌اکسیدان را نشان می‌دهد و بسیاری از مطالعات نشان دهنده یک ارتباط مثبت بین محتوای کل فنلی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی است (۲۹). فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالا و مقدار کل فنل و فلاونوئید Scrophularia striata نشان می‌دهد که عصاره الکلی این گیاه پتانسیل بالایی برای کاربرد آن به‌عنوان عامل آنتی‌اکسیدانی طبیعی در صنعت داروسازی دارد. با توجه به مطالعات موجود

## کاتالاز

فعالیت آنزیم کاتالاز به وسیله کاهش در جذب  $H_2O_2$  در  $240$  نانومتر از طریق اسپکتروفوتومتر اندازه‌گیری شد. محلول واکنش حاوی  $3$  میلی‌لیتر بافر TS (PH=7) و  $25$  میکرولیتر عصاره آنزیمی بود. یک یونیت فعالیت آنزیم کاتالاز به عنوان مقدار آنزیم مورد نیاز برای تجزیه  $1$  میکرولیتر سوبسترای پراکسید هیدروژن در یک دقیقه در میلی‌گرم پروتئین در نظر گرفته شده است. روش کامل سنجش تمامی آنزیم‌های ذکر شده در بالا در رفرنس‌های مربوطه آمده است (۳۳).

## تجزیه و تحلیل آماری

آنالیز آماری داده‌های MDA، SOD و KAT و پارامترهای حافظه فضایی به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد ارائه گردیده است. اختلاف معنی‌دار توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA)، با آزمون تعقیبی Tukey به وسیله نرم افزار SPSS (Inc., Chicago, IL; Version 16 مورد بررسی قرار گرفت و نمودارهای مربوطه از طریق نرم افزار Excel ۲۰۰۷ رسم گردید. اختلافات در سطح ( $P < 0/05$ ) معنی‌دار تلقی شدند.

## ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه تبریز با کد اخلاق ۵۲/۹۱۵۲۹۸ تایید شده است.

## نتایج

نتایج میانگین زمان و مسافت طی شده برای رسیدن به سکو بین گروه‌های سالین، کریستال مت (۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، عصاره اسکروفولاریا استریاتا (۲۰۰) و دو گروه کریستال مت (۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) + عصاره اسکروفولاریا استریاتا (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) از آنجایی که سرعت شنای حیوانات تفاوت معنی‌داری را در بین گروه‌های آزمایشی طی آزمون ماز آبی موریس نشان نداد، لذا نمودار مربوطه آورده نشده است. شکل ۱ (A): با توجه به آنالیز داده‌های زمان، در میانگین زمان سپری شده برای رسیدن به سکو بین گروه سالین و گروه کریستال مت (۱۰ و ۱۵

III- گروه کریستال مت ( $15\text{mg/kg}$ ) به مدت ۵ روز، IV- گروه عصاره اسکروفولاریا استریاتا ( $200\text{ mg/kg}$ ) به مدت ۲۱ روز، V- گروه پیش تیمار عصاره اسکروفولاریا استریاتا (۲۰۰) + کریستال مت (۱۰) به مدت ۲۱ روز، VI- گروه پیش تیمار عصاره اسکروفولاریا (۲۰۰) + کریستال مت (۱۵) به مدت ۲۱ روز ( لازم به ذکر است در گروه‌های V و VI ابتدا عصاره اسکروفولاریا به مدت ۱۶ روز به تنهایی تزریق شد و در ۵ روز باقی مانده عصاره به شکل پیش تیمار همراه با کریستال مت تزریق گردید) (۳۰).

## روش مطالعه حافظه فضایی در ماز آبی موریس

جهت ارزیابی اثرات تخریبی کریستال و اثرات حفاظتی اسکروفولاریا استریاتا بر حافظه فضایی روش ماز آبی موریس مورد استفاده قرار گرفت. (روش انجام این تست در رفرنس‌های اشاره شده آمده است) (۳۱-۳۲).

## سنجش پراکسیداسیون لیپیدی

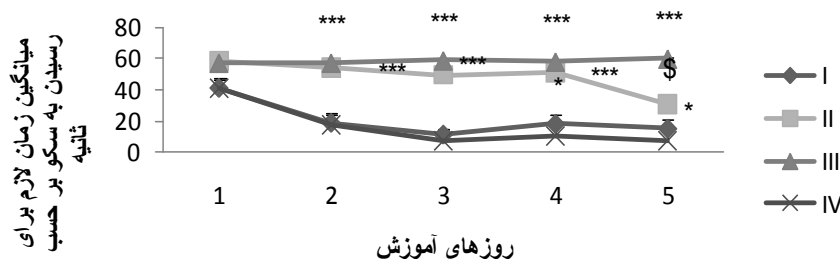
تولید MDA به عنوان بیومارکری برای سنجش میزان پراکسیداسیون لیپیدی می‌باشد. اساس روش اندازه‌گیری MDA بر پایه واکنش با تیوباربیتوریک اسید Thiobarbituric acid (TBA) ماده حاصله Thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) می‌باشد که در طول موج  $535$  نانومتر دارای جذب نوری است. غلظت‌های TBARS با استفاده از منحنی استاندارد MDA محاسبه شد که بر حسب  $\text{nmol/mg}$  پروتئین بیان شده است (۳۳).

## سوپراکسید دیسموتاز

برای سنجش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) از روش اتواکسیداسیون پیروگالول Pyrogallol استفاده شد. در اتواکسیداسیون پیروگالول دخالت دارد (۳۴). برای اندازه‌گیری اتواکسیداسیون پیروگالول،  $50$  میکرولیتر آب مقطر اضافه گردیده و جذب در طول موج  $420$  نانومتر خوانده شد و با استفاده از اعداد به دست آمده درصد فعالیت آنزیم محاسبه شد (۳۵).

برای رسیدن به سکو بین گروه سالیین و گروه دریافت کننده کریستال مت با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در روزهای چهارم و پنجم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0/01$ ). همچنین بین گروه سالیین و گروه دریافت کننده کریستال مت با دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روزهای اول و دوم تفاوت معنی‌دار ( $P < 0/01$ ) و در روزهای سوم، چهارم و پنجم تفاوت معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) مشاهده شد. بین گروه‌های کریستال مت با دوزهای ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روزهای سوم ( $P < 0/05$ ) و چهارم ( $P < 0/01$ ) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد.

میلی‌گرم/کیلوگرم) در روزهای دوم، سوم و چهارم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0/001$ ) و بین گروه سالیین و کریستال با دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز پنجم نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0/001$ ) بین گروه سالیین و گروه دریافت کننده عصاره اسکروفولاریا استریاتا (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در روزهای چهارم و پنجم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). همچنین بین گروه‌های کریستال مت (۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) در روز پنجم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). شکل ۱ (B): با توجه به آنالیز داده‌های مسافت، در میانگین مسافت طی شده



شکل ۱: (نمودار داده‌های زمان بین گروه‌های سالیین، کریستال مت ۱۰، کریستال مت ۱۵، عصاره ۲۰۰)



شکل ۱B: (نمودار داده‌های مسافت بین گروه‌های سالیین، کریستال ۱۰ مت، کریستال مت ۱۵، عصاره ۲۰۰)

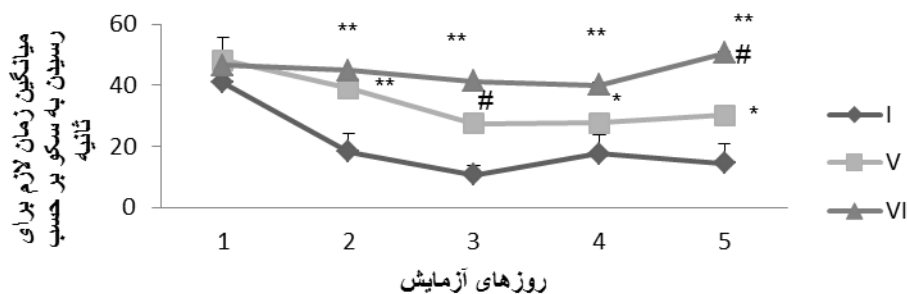
معنی‌دار سالیین با سایر گروه‌ها، \$ و # بیانگر اختلافات درون گروهی می‌باشد. در تمامی نمودارها \* ( $P < 0/05$ ), \*\* ( $P < 0/01$ ) و \*\*\* ( $P < 0/001$ ) می‌باشد.

شکل ۲ (A): بر اساس نتایج حاصل از آنالیز داده‌های زمان، میانگین مدت زمان یافتن سکو بین گروه سالیین با گروه

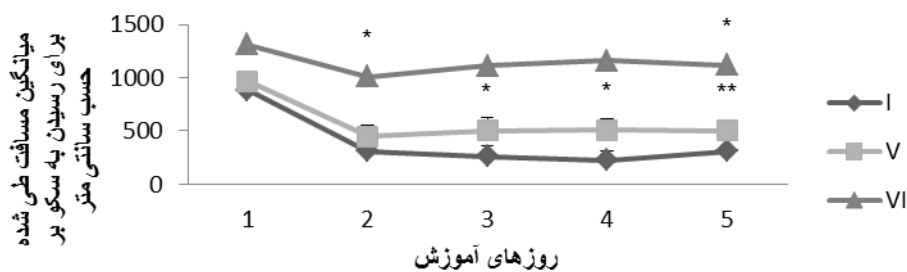
شکل ۱: مقایسه میانگین مدت زمان سپری شده (A) و مسافت طی شده (B). گروه‌ها: (I) سالیین، (II) کریستال مت (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، (III) کریستال مت (۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، (IV) اسکروفولاریا (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم). نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد بیان شده است. \* بیانگر اختلاف

دریافت کننده کریستال (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) در روزهای سوم، چهارم و پنجم ( $P < 0/05$ ) و روز اول ( $P < 0/01$ ) تفاوت معنی داری نشان داد. همچنین بین گروه سالین با گروه دریافت کننده کریستال (۱۵ میلی گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) در روزهای دوم، سوم، چهارم و پنجم تفاوت معنی داری مشاهده شد. بین گروه‌های دریافت کننده کریستال (۱۰ و ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) دریافت کننده کریستال (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) در روزهای سوم و چهارم ( $P < 0/05$ ) و روز پنجم ( $P < 0/01$ ) تفاوت معنی داری مشاهده شد. همچنین بین گروه سالین و گروه دریافت کننده کریستال مت (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) در روزهای دوم و پنجم تفاوت معنی داری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ).

دریافت کننده کریستال (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) در روزهای سوم، چهارم و پنجم ( $P < 0/05$ ) و روز اول ( $P < 0/01$ ) تفاوت معنی داری نشان داد. همچنین بین گروه سالین با گروه دریافت کننده کریستال (۱۵ میلی گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) در روزهای دوم، سوم، چهارم و پنجم تفاوت معنی داری مشاهده شد. بین گروه‌های دریافت کننده کریستال (۱۰ و ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم) پیش تیمار شده با عصاره (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) دریافت کننده کریستال (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) در روزهای دوم و پنجم تفاوت معنی داری مشاهده شد. همچنین بین گروه سالین و گروه دریافت کننده کریستال مت (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) در روزهای دوم و پنجم تفاوت معنی داری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ).



شکل ۲: A (نمودار داده های زمان های بین گروه های سالین، عصاره ۲۰۰ + کریستال ۱۰، عصاره ۲۰۰ + کریستال ۱۵)



شکل ۲: B (نمودار داده های زمان های بین گروه های سالین، عصاره ۲۰۰ + کریستال ۱۰، عصاره ۲۰۰ + کریستال ۱۵)

گروهی می باشد. در تمامی نمودارها \* ( $P < 0/05$ ), \*\* ( $P < 0/01$ ) و \*\*\* ( $P < 0/001$ ) می باشد. آنالیز داده های پراکسیداسیون لیپیدی (MDA)، سوپراکسیددیسموتاز (SOD) و کاتالاز (KAT) بین گروه های سالین، کریستال مت (۱۰ و ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم)، عصاره اسکروپولاریا استریاتا (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) و پیش تیمار کریستال مت (۱۰ و

شکل ۲: مقایسه میانگین مدت زمان سپری شده (A) و مسافت طی شده (B). گروه ها: سالین (I)، کریستال مت (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) + عصاره (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) (V) و کریستال (۱۵) + عصاره (۲۰۰) (VI). نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد بیان شده است. \* بیانگر اختلاف معنی دار سالین با سایر گروه ها، \$ و # بیانگر اختلافات درون

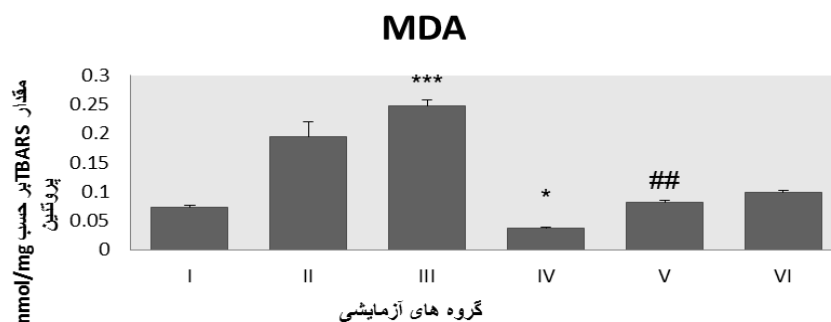
عصاره نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد ( $P < 0.05$ ). در مقادیر SOD بین دو گروه دریافت کننده کریستال مت ۱۰ و ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم پیش تیمار شده با عصاره تفاوت معنی داری مشاهده شد ( $P < 0.05$ ).

شکل ۳ (C): با توجه به آنالیز داده‌های حاصل از سنجش فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی CAT، مقادیر CAT در گروه کریستال مت ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم به‌طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت ( $P < 0.05$ ). هم‌چنین مقادیر CAT در گروه کریستال مت ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد ( $P < 0.05$ ). در مقادیر CAT بین دو گروه دریافت کننده کریستال مت ۱۰ و ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم پیش تیمار شده با عصاره تفاوت معنی داری مشاهده شد ( $P < 0.05$ ).

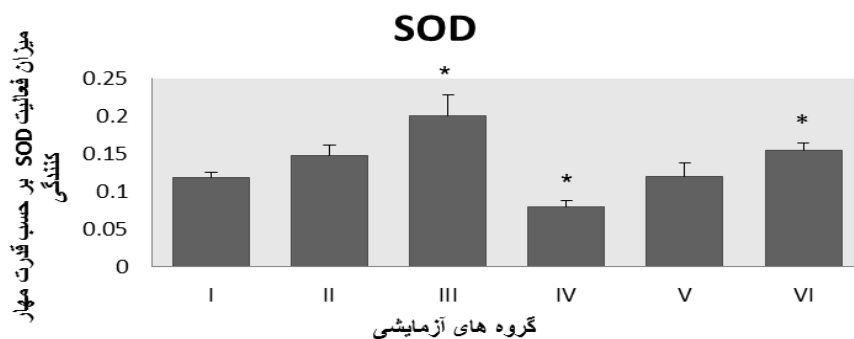
۱۵ میلی گرم/کیلوگرم) با عصاره اسکروفولاریا استریاتا (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم):

شکل ۳ (A): آنالیز داده‌های پراکسیداسیون لیپیدی نشان داد که مقادیر TBARS در گروه کریستال مت ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم به‌طور معنی داری بیش از گروه کنترل است ( $P < 0.001$ ) و در گروه دریافت کننده عصاره نسبت به گروه کنترل کمتر می‌باشد ( $P < 0.05$ ). هم‌چنین بین دو گروه کریستال مت ۱۰ و ۱۵ پیش تیمار شده با عصاره ۲۰۰ تفاوت معنی داری مشاهده شد ( $P < 0.05$ ).

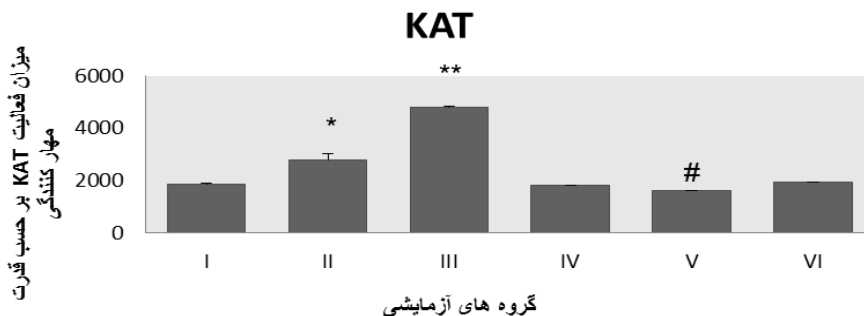
شکل ۳ (B): آنالیز داده‌های حاصل از سنجش فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD نشان داد که مقادیر SOD در گروه دریافت کننده کریستال مت ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی داری افزایش یافت ( $P < 0.05$ ). هم‌چنین مقدار SOD در گروه دریافت کننده



شکل ۳: (نمودار داده‌های مالون دی‌آلدهید بین گروه‌های سالیین، کریستال مت ۱۰ و ۱۵، عصاره ۲۰۰، عصاره ۲۰۰ + کریستال ۱۰، عصاره ۲۰۰ + کریستال ۱۵)



شکل ۳: B (نمودار داده‌های سوپراکسید دیسموتاز بین گروه‌های سالیین، کریستال مت ۱۰ و ۱۵، عصاره ۲۰۰، عصاره ۲۰۰ + کریستال ۱۰، عصاره ۲۰۰ + کریستال ۱۵)



شکل ۳: C (نمودار داده های کانالاز بین گروه های سالین، کریستال مت ۱۰ و ۱۵، عصاره ۲۰۰، عصاره ۲۰۰ + کریستال ۱۰، عصاره ۲۰۰ + کریستال ۱۵)

بیشترین اثر تخریبی در دوز ۱۵ از کریستال مت به چشم می‌خورد (شکل ۱: A و B). در گزارشی مشخص گردید، میانگین زمان لازم برای رسیدن به سکو در بین گروه‌های کریستال مت (۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری بالا می‌باشد که بیانگر تخریب حافظه توسط کریستال می‌باشد (۳۶). در تحقیقی دیگر که توسط Hatami.h و همکاران با دستگاه شاتل باکس انجام گرفت، مشخص گردید کریستال (۵، ۱۰، و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) سبب کاهش حافظه اجتنابی غیرفعال می‌شود که بیشترین اثر تخریبی توسط کریستال (۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) به چشم می‌خورد (۳۰). yan-Jion Chen و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند تزریق مت‌آمفتامین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) سبب تخریب حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی می‌شود. در این آزمایش مشخص شد تزریق کریستال مت یا از طریق اثر روی مسیرهای سیگنالی منجر به کاهش حافظه می‌شود و یا از طریق اثرات مستقیم نوروتوکسیک و آسیب‌های نورونی (۳۷). Michael.T. و همکارانش گزارش کردند که تزریق MA به رت‌ها ۲۰-۱۱ روز بعد از تولد سبب کاهش حافظه و یادگیری در تست ماز آبی موریس می‌شود. یافته‌های آن‌ها نشان داد که تزریق MA در روزهای ۱۰-۱ تأثیری در حافظه آن‌ها بعد از بلوغ ایجاد نمی‌کند. از آن جایی که مرکز اصلی حافظه، و یادگیری هیپوکامپ بوده و تکامل این بخش مهم از مغز در همان ۲۰-۱۱ روز بعد از تولد ایجاد می‌شود، لذا

شکل ۳: نتایج سنجش میزان TBARS برای ارزیابی میزان پراکسیداسیون لیپیدی (A) و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD (B) و KAT (C) بین گروه‌های آموزش. گروه‌ها: سالین (I)، کریستال مت با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (II)، کریستال مت با دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (III)، عصاره اسکروفولاریا استریاتا با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (IV)، کریستال مت ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پیش تیمار شده با دوز ۲۰۰ (V) و کریستال مت ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پیش تیمار شده با دوز ۲۰۰ (VI). نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد بیان شده است. \* بیانگر اختلاف معنی‌دار تمامی گروه‌ها با گروه سالین و # بیانگر اختلاف معنی‌دار بین دو گروه دریافت کننده کریستال مت با دوزهای ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پیش تیمار شده با عصاره ۲۰۰.

### بحث

نتایج این تحقیق نشان داد کریستال مت در هر دو دوز (۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) باعث تخریب یادگیری، حافظه فضایی و القای استرس اکسیداتیو در مقایسه با گروه کنترل گردید. تزریق اسکروفولاریا استریاتا (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، اختلالات حافظه و افزایش بار اکسیداتیو ناشی از تزریق درون صفاقی کریستال مت را در هر دو دوز بهبود بخشید. تحقیق حاضر نشان داد تزریق کریستال (۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) عملکرد یادگیری و حافظه فضایی را دچار اختلال می‌کند، که



(۱۰،۱۵) سبب افزایش سطح TBARS می‌شود، که این افزایش در (۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) از کریستال مت معنی‌دار می‌باشد (شکل ۳A). در این پژوهش مشخص شد تزریق کریستال (۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) سبب افزایش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی CAT و SOD می‌شود (شکل ۳B :C). Frey BN و همکارانش در سال ۲۰۰۶، نشان دادند تزریق MA به صورت طولانی‌مدت و دوره‌ای سبب ایجاد استرس‌اکسیداتیو می‌شود. مشخص شد تزریق MA (۱،۲،۴ میلی‌گرم/کیلوگرم) سبب افزایش میزان TBARS و SOD می‌شود (۴۰). در سال ۱۹۹۸، Açikgöz و همکارانش در آزمایشی نشان دادند که آمفتامین‌ها سبب ایجاد آسیب‌های سایتوتوکسیک در رت‌ها می‌شود. با سنجش میزان TBARS که نشان‌دهنده میزان پراکسیداسیون لیپیدی است، مشخص شد که با مصرف آمفتامین‌ها میزان TBARS افزایش می‌یابد (۴۱). این یافته‌ها شواهد و مدارک مهمی هستند که نشان می‌دهند استرس‌اکسیداتیو در اختلالات حافظه فضایی نقش دارد.

در سال ۲۰۰۶، Martin MR و همکارانش طی آزمایشی نشان دادند که MA با القاء استرس‌اکسیداتیو سبب تغییر در مارکرهای استرس‌اکسیداتیو می‌شود. مشخص شد که ۴ و ۲۴ ساعت پس از تزریق دوزهای ۱ و ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم از MA در استریاتوم، و ۲۴ ساعت بعد از تزریق در هیپوکامپ تغییری در مارکرهای استرس‌اکسیداتیو ایجاد شده و با ایجاد پراکسیداسیون لیپیدی سبب افزایش سطح TBARS می‌شود و هم‌چنین سبب افزایش میزان SOD می‌شود که در توافق با یافته‌های مطالعه حاضر می‌باشد. مشخص شده که با مصرف MA نورون‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک دچار تخریب شده و سبب ایجاد توکسی‌سیتی القاء شده با ROS می‌شود (۴۲). نتایج تحقیق حاضر نشان داد تزریق عصاره اسکرو فولاریا اختلالات بوجود آمده در عملکرد یادگیری و حافظه فضایی را بهبود می‌بخشد. عصاره اسکرو فولاریا (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) مدت زمان سپری شده و مسافت طی

تزریق دوز ۱۰ mg/kg از MA طی این روزها با تحت تأثیر قرار دادن فاکتورهای دخیل در تکامل هیپوکامپ، سبب کاهش حافظه و یادگیری در تست ماز آبی موریس بعد از بلوغ می‌شود (۳۸). yan-Jion Chen و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که تزریق ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از مت‌آمفتامین سبب تخریب حافظه و یادگیری در رت‌ها می‌شود، در حالی که تزریق دوز ۵ اثری روی یادگیری ندارد. در این آزمایش مشخص شد تزریق کریستال مت یا از طریق اثر روی مسیرهای سیگنالی منجر به کاهش حافظه می‌شود و یا از طریق اثرات مستقیم نوروتوکسیک و آسیب‌های نورونی. هم‌چنین در این آزمایش مشخص شد که تزریق مت‌آمفتامین در دوز ۱۰ mg/kg طی هفت روز سبب کاهش بیان Extracellular signal – regulated protein kinase ERK در PFC می‌شود. مشخص شده که PFC و هیپوکامپ در حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت نقش دارند (۳۹). همان‌طور که در بخش مقدمه اشاره گردید هنگامی که تولید گونه‌های باز فعال اکسیژن (ROS) از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلولی تجاوز کند، استرس‌اکسیداتیو روی می‌دهد که در نهایت منجر به آسیب به ماکرومولکول‌هایی نظیر لیپیدهای غشایی، پروتئین‌های ضروری و نوکلئوتیدها می‌گردد. استرس‌اکسیداتیو با افزایش تولید ROS و یا با کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی تشدید می‌شود.

اثرات منفی تزریق کریستال بر حافظه از طریق افزایش باراکسیداتیو واسطه‌گری می‌گردد که صدمات جبران‌ناپذیری را به مغز و سلول‌های مغزی وارد می‌آورد. پراکسیداسیون لیپیدی یکی از دقیق‌ترین پارامترهای اندوژن با کاربرد وسیع برای نشان دادن میزان فعالیت گونه‌های باز فعال اکسیژن (ROS) در *in-vivo* می‌باشد. یکی از محصولات پراکسیداسیون لیپیدی، مالون‌دی‌آلدئید (MDA) است که به‌عنوان نشان‌گری حساس برای استرس‌اکسیداتیو در نظر گرفته شده است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد تزریق کریستال منجر به افزایش محصولات پراکسیداسیون لیپیدی می‌گردد. در این پژوهش مشخص شد تزریق کریستال مت

خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد، که این خاصیت بیشتر به دلیل داشتن ترکیبات فلاونوئیدی زیاد در عصاره اتانولی و متانولی است (۴۴). Parvin Salavati و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان دادند عصاره گیاه اسکروفولاریا استریاتا دارای اثرات نوروپروتکتیو در برابر نوروتوکسی سیتی القاء شده با گلوتامات است. هم‌چنین عصاره این گیاه به دلیل داشتن ترکیبات فنلی دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (۴۳). از طرفی Velioglu و همکارانش در سال ۱۹۹۸ در آزمایشی نشان دادند که هیچ ارتباطی بین وجود ترکیبات فنلی و فعالیت آنتی‌اکسیداتیو وجود ندارد (۴۵). Monsef-Esfahani در سال ۲۰۱۰ نشان داد عصاره این گیاه به دلیل داشتن فلاونوئیدهایی مثل سینامیک‌اسید و نپرتین دارای خاصیت ضدالتهابی و محافظت عصبی است (۴۶).

### نتیجه گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد تزریق درون صفاقی کریستال مت با القا استرس اکسیداتیو سبب کاهش حافظه می‌شود و تیمار رت‌های معتاد به کریستال، با عصاره اسکروفولاریا استریاتا به سبب دارا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی سبب بهبود این حافظه کاهش یافته شد. سطوح افزایش یافته آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در رت‌های معتاد، با تیمار عصاره تعدیل گردید.

### سپاس‌گزاری

مقاله حاضر مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد بوده و بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه تبریز در تأمین اعتبار لازم و زحمات اساتید راهنما و مشاور قدردانی می‌گردد.

**تعارض در منافع:** وجود ندارد.

شده را به‌طور معنی‌داری کاهش داد (شکل ۱: A, B, C, D). بدین معنی که کاهش زمان و مسافت به‌دلیل اثر عصاره اسکروفولاریا استریاتا بر روی سرعت شنا نمی‌باشد. مشخص شده اسکروفولاریا استریاتا حاوی مقادیر فراوانی ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی است که به‌عنوان مواد موثر در داشتن ظرفیت آنتی‌اکسیدانی این گیاه به حساب می‌آید. همان‌طور که در بخش مقدمه بیان گردید، بین آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی در گیاهان دارویی و کاهش بیماری‌های نورودژنراتیو ارتباط وجود دارد. آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی مانند فنل، یک گروه بزرگ از ترکیبات آنتی‌اکسیدان را نشان می‌دهد و بسیاری از مطالعات نشان دهنده یک ارتباط مثبت بین محتوای کل فنلی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی است (۲۹) از آنجایی که اثرات منفی تزریق کریستال بر حافظه از طریق افزایش باراکسیداتیو واسطه‌گری می‌گردد، خواص آنتی‌اکسیدانی بالا و مقدار کل فنل و فلاونوئید در *Scrophularia Stiata* سبب کاهش اثرات منفی کریستال مت از طریق کاهش اثرات اکسیداتیو می‌شود. یافته‌های این بررسی تا حدود زیادی در توافق با نتایج حاصل از مطالعه انجام گرفته توسط Parvin Salavati و همکارانش در سال ۲۰۱۳ می‌باشد. در این مطالعه اثر افزایش دهنده فعالیت‌های شناختی ترکیب *methoxycinnamoylharpagide* استخراج شده از ریشه گیاه اسکروفولاریا در تست واتر میز مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که این ترکیب در بهبود حافظه فضائی نقش مهمی دارد (۴۳). قسمت دیگری از نتایج تحقیق حاضر نشان داد عصاره اسکروفولاریا استریاتا CAT، MDA و SOD را در قشر پری فرونتال موش‌های صحرایی معتاد به کریستال مت به‌طور معنی‌داری تعدیل می‌کند (شکل ۳: A, B, C). Mohaddese Mahboubi و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که گیاه اسکروفولاریا استریاتا دارای

## References:

- 1-Bigdeli I, Nikfarjam-Haft Asia M, Miladi-Gorji H, Fadaei A. *The Spatial Learning and Memory Performance in Methamphetamine-Sensitized and Withdrawn Rats*. Iran J Basic Med Sci 2015; 18(3): 234-39.
- 2-Parrott AC, Milani RM, Parmar R, Turner JD. *Recreational Ecstasy/Mdma and other Drugusers from the Uk and Italy: Psychiatric Symptoms and Psychobiological Problem*. Psychopharmacology 2001; 159(1): 77-82.
- 3-Izawa J, Yamanashi K, Asakura T, Misu Y, Goshima Y. *Differential Effects of Methamphetamine and Cocaine on Behavior Andextracellular Levels of Dopamine and 3, 4-Dihydroxyphenylalaninein the Nucleus Accumbens of Conscious Rats*. Eur J Pharmacol 2006; 549(1-3): 84-90.
- 4-Earles C, Schenk JO. *Multisubstrate Mechanism for the Inward Transport of Dopamine by the Human Dopamine Transporter Expressed in Hek Cellsand its Inhibition by Cocaine*. Synapse 1999; 33(3): 230-8.
- 5-Jay TM. *Dopamine: A Potential Substrate for Synaptic Plasticity and Memory Mechanisms*. Prog Neurobiol 2003; 69(6): 375-90.
- 6-Viegi L, Pieroni A, Guarrera PM, Vangelisti R. *A Review of Plants Used in Folk Veterinary Medicine*. J Ethnopharmacol 2000; 89(2-3): 221-24.
- 7-Kim DY, Hao J, Liu R, Turner G, Shi FD, Rho JM. *Inflammation-Mediated Memory Dysfunction and Effects of a Ketogenic Diet in a Murine Model of Multiple Sclerosis*. Plos One 2012; 7(5): e35476.
- 8-Schuster G M, Schmidt WJ. *D-Cycloserine Reverses the Working Memory Impairment of Hippocampal-Lesioned Rats in a Spatial Learning Task*. Eur J Pharmacol 1992; 224(1): 97-8.
- 9-Mills EM, Weaver E, Abramson M, Pfeiffer M, Sprague JE. *Influence of Dietary Fats Onecstasy-Induced Hyperthermia*. Br J Pharmacol 2007; 151(7): 1103-8.
- 10- Ghadrdoost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Hajisoltani R, Bandegi AR, Motamedi F, et al. *Protective Effects of Saffron Extract and its Active Constituent Crocin against Oxidative Stress and Spatial Learning and Memory Deficits Induced by Chronic Stress in Rats*. Eur J Pharmacol 2011; 667(1-3): 222-29.
- 11- Badiie MS, Nili-Ahmadabadi H, Zeinvand-Lorestani H, Nili-Ahmadabadi A. *Green Tea Consumption Improves the Therapeutic Efficacy of Deferoxamine on Iron Overload in Patients With [Beta]-Thalassemia Major: A Randomized Clinical Study*. Biological Forum-An International J 2015; 7(2): 383-87. [Persian]
- 12- Mumivand H, Rustaii AR, Jahanbin K, Dastan D. *Essential Oil Composition of Pulicaria Dysenterica (L.) Bernh from Iran*. J Essential Oil Bearing Plants 2010; 13(6): 717-20. [Persian]
- 13- Ghahremani-Majd H, Dashti F, Dastan D, Mumivand H, Hadian J, Esna-Ashari M. *Antioxidant and Antimicrobial Activities of*

- Iranian Mooseer (Allium Hirtifolium Boiss) Populations*. Horticulture Environ Biotechnol 2012; 53:116-22. [Persian]
- 14- Ardeshiry Lajimi A, Rezaie-Tavirani M, Mortazavi SA, Barzegar M, Moghadamnia SH, Rezaee MB. *Study of anti-cancer property of Scrophularia Striata Extract on the Human Astrocytoma Cell Line (1321)*. Iran J Pharm Res 2010; 9(4): 403-10. [Persian]
- 15- Olmstead RG, DePamphilis CW, Wolfe AD, Young ND, Elisons WJ, Reeves PA. Disintegration of Scrophulariaceae. Am J Bot 2001; 88(2): 348-61.
- 16- Akhmedov SG, Tkachenko DA, Kharchenko NS. *Pharmacology of Flavonoid Aglycones of Scrophularia Grossheimi*. Farmakol Toksikol 1969; 32(6): 693-4.
- 17- Bermejo Benito P, Abad Martínez MJ, Silván Sen AM, Sanz Gómez A, Fernández Matellano L, Sánchez Contreras S, et al. *In Vivo and In Vitro Antiinflammatory Activity of Saikosaponins*. Life Sci 1998; 63(13): 1147-56.
- 18- Emam AM, Diaz-Lanza AM, Matellano-Fernandez L, Faure R, MoussaAM, Balansard G. *Biological Activities of Buddleja Saponin Isolated From Buddleja Madagascariensis and Scrophularia Scorodonia*. Pharmazie 1997; 52 (1): 76-7.
- 19- Ghisalberti EL. *Biological and Pharmacological Activity of Naturally Occurring Iridoids and Secoiridoids*. Phytomedicine 1998; 5(2):147-63.
- 20- Brown E, Prager J, Lee H, Ramsey RG. *CNS Complications of Cocaine Abuse: Prevalence, Pathophysiology, and Neuroradiology*. AJR Am J Roentgenol 1992; 159(1): 137-47.
- 21- Lacaille MA, Wagner H. *Importance Pharmacologique Des Dérivés Polyphénoliques*. Acta Bot Gallica 1996; 143(6): 555-62.
- 22- Nishibe S. *Bioactive Phenolic Compounds in Traditional Medicines*. Pure and Applied Chem 1994; 66(10-11): 2263-66.
- 23- Stevenson PC, Simmonds MS, Sampson J, Houghton PJ, Grice P. *Wound Healing Activity of Acylatediridoid Glycosides from Scrophularia Nodosa*. Phytother Res 2002; 16(1): 33-5.
- 24- Amiri H, LariYazdi H, Esmaeili A, Samsamnia F, Eghbali D, Viskarami GH, et al. *Essential Oil Composition and Anatomical Study of Scrophularia Striata Boiss*. Iran J Med Aromatic Plants 2011; 27(2): 271-8.
- 25- Tanideh N, Haddadi MH, Rokni-Hosseini MH, Hossienzadeh M, Mehrabani D, Sayehmiri K, et al. *The Healing Effect of Scrophularia Striata on Experimental Burn Wounds Infected to Pseudomonas Aeruginosa in Rat*. World J Plast Surg 2015; 4(1): 16-23.
- 26- Azadmehr A, Hajiaghaee R, Mazandarani M. *Induction of Apoptosis and G2 /M Cell Cycle Arrest by Scrophularia striata in a Human Leukaemia Cell Line*. Cell Prolif 2013; 46(6): 637-43.
- 27- Babri S, Doosti M, Fatehi L, Salari AA. *The Effects of Scrophularia Striata Extract on Anxiety and Depression Behaviors in Adult Male Mice*. Pharm Sci 2012; 18(2): 133-40.

- 28- Nokhodi F, Bandani E, Kooshki H, Eftekhari M, Mahmoudi R, Mansouri M, et al. *Medicinal Plant Scrophu-Laria Striata Evaluation Anti-Parasitic Effects on Leishmania Major: In Vitro and in Vivo Study*. Biosciences Biotechnology Research Asia 2014; 11(2): 627-34.
- 29- Ghasemzadeh A, Jaafar HZ, Rahmat A. *Antioxidant Activities, Total Phenolics and Flavonoids Content in Two Varieties of Malaysia Young Ginger (Zingiber Officinale Roscoe)*. Molecules 2010; 15(6): 4324-33.
- 30- Hatami H, Babri S, Garebagei P. *Comprative Study of Inter Aperitoneal Injection of Ecstasy, Crystal, Glass and Heroine on Passive Avoidance Learning in Male Rats*. J Psychology- University of Tabriz 2010; 5(19): 47-67. [Persian]
- 31- Eisenberg DM1, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. *Kessler trends In alternative Medicine Use in the United States, 1990- 1997, Results of a Follow - Up National Survey*. Jama 1998; 280(18): 1569-75.
- 32- DiCarlo G, Wilcock D, Henderson D, Gordon M, Morgan D. *Intrahippocampal LPS Injections Reduce A $\beta$  Load in APP+ PSI Transgenic Mice*. Neurobiol Aging 2001; 22(6): 1007-12.
- 33- Ghadrdoost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Hajisoltani R, Bandegi AR, Motamedi F, et al. *Protective Effects of Saffron Extract and its Active Constituent Crocin against Oxidative Stress and Spatial Learning and Memory Deficits Induced By Chronic Stress in Rats*. Eur J Pharmacol 2011; 667(1-3): 222-29.
- 34- Gao R, Yuan Z, Zhao Z, Gao X. *Mechanism of Pyrogallol Autoxidation and Determination of Superoxide Dismutase Enzyme Activity*. Bioelectrochemistry and Bioenergetics 1998; 45(1): 41-5.
- 35- Van Hest a, Stroet J, van Haaren F, Feenstra M. *Scopolamine Differentially Disrupts the Behavior of Male and Female Wistar Rats in a Delayed Nonmatching to Position Procedure*. Pharmacol Biochem Behav 1990; 35(4): 903-9.
- 36- Chang L, Ernst T, Speck O, Patel H, DE Silva M, Leonidas-Yee M, Miller EN. *Perfusion MRI and Computerized Cognitive Test Abnormalities in Abstinent Methamphetamine Users*. Psychiatry Res 2002; 114(2): 65-79.
- 37- Chen YJ, Liu YL, Zhong Q, Yu YF, Su HL, Toque HA, et al. *Tetrahydropalmatine Protects Against Methamphetamine-Induced Spatial Learning and Memory Impairment in Mice*. Neurosci Bull 2012; 28(3): 222-32.
- 38- Williams MT, Moran MS, Vorhees CV. *Refining the Critical Period for Methamphetamine-Induced Spatial Deficits in the Morris Water Maze*. Psychopharmacology 2003; 168: 329-38.
- 39- Chen YJ, Liu YL, Zhong Q, Yu YF, Su HL, Toque HA, et al. *Tetrahydropalmatine Protects against Methamphetamine-Induced Spatial Learning and Memory Impairment in Mice*. Neurosci Bull 2012; 28(3): 222-32.
- 40- Frey BN, Martins MR, Petronilho FC, Dal-Pizzol F, Quevedo J, Kapczinski F. *Increased Oxidative Stress After Repeated Amphetamine Exposure:*

- Possible Relevance as a Model of Mania*. Bipolar Disord 2006; 8(3): 275-80.
- 41- Açıkgoz O, Gönenç S, Kayatekin BM, Uysal N, Pekçetin C, Semin I. *Methamphetamine Causes Lipid Peroxidation and an Increase in Superoxide Dismutase Activity in the Rat Striatum*. Brain Res 1998; 813(1): 200-2.
- 42- Frey BN, Ma Martins MR, Petronilho FC, Dal-Pizzol F, Quevedo J, Kapczinski F. *Increased Oxidative Stress after Repeated Amphetamine Exposure: Possible Relevance as a Model of Mania*. Bipolar Disord 2006; 8(3): 275-80.
- 43- Salavati P, Ramezani M, Monsef-Esfahani HR, Hajiagha R, Parsa M, TavajohiSh, et al. *Neuroprotective Effect of Total and Sequential Extract of Scrophularia Striata Boiss. In Rat Cerebellar Granule Neurons Following Glutamate- Induced Neurotoxicity: An In-Vitro Study*. Iran J Pharm Res 2013; 12 (2): 389-94.[Persian]
- 44- MahboubiM, Kazempour N, Nazar A. *Total Phenolic, Total Flavonoids, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Scrophularia Striataboiss Extracts. Pharmaceutical Products*. Jundishapur J Nat Pharm Prod 2013; 8(1): 15-9.[Persian]
- 45- Velioglu YS, Mazza G, Gao L, Oomah BD. *Antioxidant Activity and Total Phenolics in Selected Fruits, Vegetables, And Grain Products*. J Agri Food Chem 1998; 46(10): 4113-17.
- 46- Monsef-Esfahani HR, Hajiaghae R, Shahverdi AR, Khorramizadeh MR, Amini M. *Flavonoid, Cinnamic Acid and Phenyl Propanoid from Aerial Parts of Scrophularia Striata*. Pharm Biol 2010; 48(3): 333-6.

## Effect of Alcoholic Extract of *Scrophularia Striata* on Improving Spatial Memory in the Model of Crystal Meth Addiction in Male Rats

Somayyeh Hatami<sup>1</sup>, Homeira Hatami<sup>02</sup>, Farzam Sheikhzade<sup>2</sup>, Gholamrez Dehghan<sup>3</sup>

### Original Article

**Introduction:** Crystal meth by induction of free radical formation in brains cells and lipid peroxidation cause to the apoptosis. The aim of present study is to investigate the effect of extract of *Scrophularia striata* on spatial memory, lipid peroxidation and alteration of antioxidant enzymes levels.

**Methods:** In this experimental study, 42 male Wistar rats were divided into 6 groups, including: sham (saline), crystal meth (10, 15 mg/kg), *Scrophularia Striate* extract (200 mg/kg) and pretreatment of *Scrophularia* (200 mg/kg) + crystal (10, 15 mg/kg). Induction of addiction was performed by intra peritoneal injection of crystal meth during 5 consecutive days. Morris Water Maze was used for analyzing spatial memory. The levels of oxidative stress enzymes were assayed. Instate 3 was used for data analysis and the statistical test was One- Way ANOVA following by Tukey posthoc test.

**Results:** Crystal meth reduced spatial memory (control: 18/59±6/34, crystal meth (10 mg/kg) 30/34±4/83, crystal meth (15 mg/kg): 59/98±0/77) (p<0.001). Pretreatment of *Scrophularia* improved the spatial memory (control: 18/59±6/34, Pretreatment of *Scrophularia* + crystal meth (10 mg/kg): 30/12±2/71, Pretreatment of *Scrophularia* + crystal meth (15 mg/kg): 50/43±0/51) (P<0.05). MDA, SOD and KAT levels increased in crystal meth group (P<0.05), but pretreatment of *Scrophularia* reduced the elevated level of MDA, SOD and KAT (P<0.05).

**Conclusion:** It seems pretreatment of *Scrophularia* improve spatial memory which has been reduced by crystal meth.

**Keywords:** Crystal meth, Spatial memory, *Scrophularia Striata*, Oxidative stress.

**Citation:** Hatami S, Hatami H, Sheikhzade F, Dehghan Gh. Effect of alcoholic extract of *Scrophularia striata* on improving spatial memory in the model of crystal meth addiction in male rats. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 27(11): 2076-90

<sup>1</sup>Animal Physiology, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

<sup>2</sup>Animal Physiology, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

<sup>3</sup>Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 09361154574, email: h.hatami@tabrizu.ac.ir