مجله پلاسما و نشانگرهای زیستی
شماره پیاپی ۶۷، دوره ۱۷، شماره ۳،تابستان۱۴۰۳، صفحه ۲۸ تا ۳۶
sanad.iau.ir/journal/qjaphd **ISSN: ۹۸۸۰-۱۷۳۵**

بررسی اثر محافظتی عصاره الکلی برگ گیاه شاهدانه (*Cannabis sativa*) بر حافظه موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار آلزایمری شده

مهسا اسرافیل زاده[۱]، **اکرم عیدی**[۲]، پژمان مرتضوی[۳]، شهربانوعریان[۴]

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲- استاد گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. نویسنده مسئول eidi@srbiau.ac.ir
۳- دانشیار گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۴- استاد گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

تاریخ دریافت:۱۴۰۲/۰۸/۰۹ **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۱۵**

چکیده

زمینه و هدف: شاهدانه (*Cannabis sativa* L.) مدت طولانی است که به عنوان عامل ضد درد، موثر در سیستم عصبی و ضد التهاب شناخته شده است. کانابینوئیدها گروهی از ترکیباتی به نامC21 terpenophenolic هستند که به طور منحصر به فرد توسط گیاه شاهدانه تولید میشوند. در مطالعه حاضر، تاثیر عصاره اتانولی شاهدانه بر نورودژنراسیون القا شده توسط تزریق درون بطنی استرپتوزوتوسین در موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: موش های صحرایی به ۹ گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، شاهد، حیواناتی که تنها دریافت کننده شاهدانه بودند، کنترل آلزایمری، حیواناتی که استرپتوزوتوسین را همراه با عصاره شاهدانه دریافت کردند. مطالعه رفتاری در حیطه یادگیری و حافظه توسط آزمون احترازی غیر فعال ۳۰ روز بعد از دوز اول استرپتوزوتوسین انجام گرفت. پارامترهای تاخیر زمانی در ورود به اتاقک تاریک(Step through latency, STL) و مدت زمان قرار گیری در اتاقک تاریک (Time in dark compartment, TDC)اندازه گیری شد.

نتایج: تیمار عصاره شاهدانه به صورت معنی داری موجبافزایشSTL وکاهشTDC گردید.

نتیجه گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که عصاره شاهدانه اثر محافظتی در برابر کاهش حافظه و آسیب نورونی ناشی از استرپتوزوتوسین دارد.

کلمات کلیدی: شاهدانه،حافظه، استرپتوزوسین، موش صحرایی

مقدمه

بیماری آلزایمر(Alzheimer's disease, AD) رایج ترین شکل زوال عقل در افراد مسن است و شیوع آن در دهه های آینده بیشتر نیز خواهد شد. با این حال هنوز هیچ داروی قابل دسترسی که برای توقف بیماری و یا کنترل پیشرفت آن بتوان از آن استفاده کرد، وجود ندارد. یکی از ویژگیهای اصلی پاتولوژیک AD حضور پلاکهای پیری در مغز است که به طور عمده از رسوب آمیلوئید (Aβ) تشکیل شده اند و آن ها خود مشتق شده از پروتئین پیشساز آمیلوئید دیگر هستند. فرضیه آمیلوئیدی پیشنهاد میکند که تجمع Aβ در بافت عصبی رویداد اولیه ای است که منجر به این بیماری می شود (۱). همچنین این بیماری یک بیماری پیشرونده عصبی به حساب می آید که در نهایت منجر به مرگ ناگهانی می شود (۲). بیماری آلزایمر فرم غالبی از زوال عقل است و همبستگی بالایی با هیپرفسفوریلاسون و تجمع غیرطبیعی تائو دارد (۲،۳). در حال حاضر، بیومارکرهای زیستی پاتولوژی این بیماری یا از طریق تجزیه و تحلیل مایع مغزی نخاعی یا تصویربرداری از مغز و یا پس از مرگ شناسایی می شوند (۲).

شاهدانه (*Cannabis sativa* L.) گیاهی دوپایه است که متعلق به خانواده Cannabaceae است و از مرکز و شرق آسیا سرچشمه می گیرد (۴،۵). این گیاه به طور گسترده در کشورهایی از جمله مراکش، آفریقای جنوبی، آمریکا، برزیل، هند و بخش هایی از اروپا توزیع شده است (۶،۷). دانه شاهدانه در مناطق گرمسیری و گرم سراسر جهان رشد می کند (۸). همچنین کانابینوئیدها خانواده ای از ترکیبات بسیار فراوان در بوته و دانه شاهدانه هستند که به طورطبیعی در آن یافت می شوند (۶، ۱۲-۹). هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر عصاره اتانولی شاهدانه بر میزان حافظه در موش های صحرایی نر نژاد ویستار الزایمری شده می باشد.

مواد و روش ها

گیاه شاهدانه در محیط دانشگاه به صورت محدود کشت داده شد. برگ ها توسط آسیاب پودر شده و به مدت ۷۲ ساعت در شیکر همراه با اتانول ۸۰ قرار گرفتند (۱۳). عصاره به دست آمده با استفاده از دستگاه روتاری خشک گردید.

در تحقیق تجربی حاضر، تعداد ۵۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰-۲۳۰ گرم از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند. موش ها در اتاق حیوانات با دمای ۲± ۲۳ درجه سانتی گراد و در دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

حیوانات جهت تزریق درون بطنی با تزریق کتامین (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلزین (۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش گردیده و در دستگاه استریوتاکسی قرار گرفته و کانولا به صورت دو طرفه در بطن های جانبی حیوانات گذاشته شد. پس از تعیین نقاط برگما و لامبدا، بر اساس اطلس پاکسینوس کانولا در مختصات ۰/۸ میلی متر در سمت خلفی، ۱/۶ میلی متر در جهت جانبی و ۳/۴ در جهت شکمی قرار داده شد. استرپتوزوتوسین با استفاده از سرنگ هامیلتون به میزان ۳ میکرولیتر در هر بطن جانبی تزریق گردید.

حیوانات به صورت تصادفی در ۹گروه ۶ تایی قرار داده شدند.

۱-گروه کنترل سالم: موشهای این گروه تحت عمل جراحی قرار نگرفتند.

۲- گروه شاهد: حیوانات این گروه تحت عمل جراحی و کاشت کانولا قرارگرفتند و ۳ میکرولیتر سالین به صورت دوطرفه در ناحیه بطنی موشها تزریق شد.

۵-۳- گروه های تجربی سالم: موشهای سالم که عصاره شاهدانهرا در دوز های ۵۰ ، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر

کیلوگرم وزن بدن، روزانه یک بار از طریق گاواژ دریافت کردند.

۶- گروه کنترل آلزایمری: حیوانات این گروه تحت عمل جراحی و کاشت کانولا قرارگرفتند و ۳ میکرولیتر استرپتوزوتوسین (Streptozotocin, STZ) با غلظت ۳ میلی گرم بر کیلوگرم، به صورت دوطرفه در ناحیه بطنی موشها تزریق شد (۱۴).

۹-۷-گروه های تجربی آلزایمری: موشهای آلزایمری که علاوه بر STZ، عصاره شاهدانه را در دوزهای ۵۰ ، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه یک بار از طریق گاواژ دریافت کردند (۱۵).

حجم تیمار به مقدار ۰/۵ میلی لیتر و مدت تیمار با عصاره شاهدانه ۳۰ روز بود.

پس از گذشت ۳۰ روز تیمار، میزان به یادآوری حافظه از طریق آزمون احترازی غیرفعال و با استفاده از دستگاه شاتل باکس مورد ارزیابی قرار گرفت. اساس این نوع یادگیری ایجاد برقراری ارتباط بین دو محرک شرطی (نور) و غیرشرطی (شوک الکتریکی) است. مراحل آزمون بصورت زیر است.

جلسه عادت: ابتدا حیوان را برای عادت دادن در قسمت روشن دستگاه قرار داده و پس از سپری شدن مدت زمان ۱۰ ثانیه درب گیوتینی به آرامی باز می شود. در لحظه ورود حیوان به قسمت تاریک، درب گیوتینی بسته و حیوان از قسمت تاریک دستگاه خارج خواهد شد. این مرحله بعد از سپری شدن مدت زمان ۳۰ دقیقه مجددا تکرار خواهد شد. در صورتیکه حیوان پس از مدت زمان ۱۰۰ ثانیه در هر یک از جلسات آموزشی وارد محفظه تاریک نشود، در ادامه آزمایشات مورد استفاده قرار نخواهد گرفت.

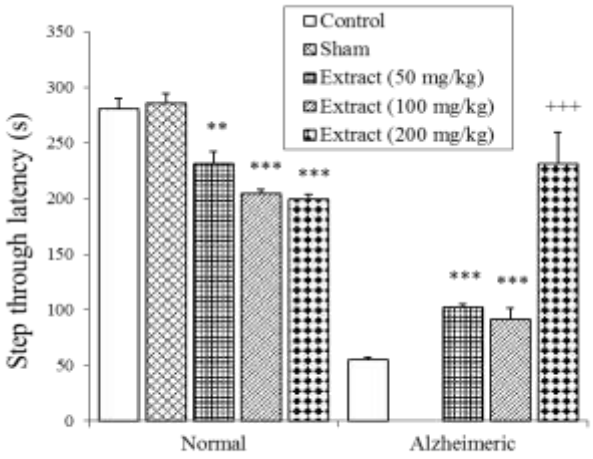
جلسه آموزش:بعد از سپری شدن ۳۰ دقیقه، حیوان را در قسمت روشن دستگاه قرار داده و پس از ورود حیوان به قسمت تاریک، درب گیوتینی آرام بسته شده و شوک خفیفی به میزان ۱ میلی آمپر، شدت فرکانس ۵۰ هرتز و در زمان ۱ ثانیه به موش داده شد. بعد از سپری شدن مدت ۲۰ ثانیه، موش از قسمت تاریک دستگاه خارج گردید.

جلسه آزمون: ۲۴ ساعت بعد از آموزش، آزمون به یادآوری انجام شد. در این مرحله هر حیوان در محفظه روشن قرار گرفته و بعد از۲۰ ثانیه درب گیوتینی باز شده و مدت زمانی که طول کشید تا حیوان وارد محفظه تاریک شود (Step through latency, STL) ثبت گردید. همچنین مدت زمان ماندن در اطاقک تاریک (Time in Dark Compartment, TDC)در مدت ۳۰۰ ثانیه ثبت گردید. تمامی مراحل بالا در زمانی بین ۸ صبح تا ۱ بعدازظهر صورت گرفته است.

نتایج

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان STL در حیوانات آلزایمری شده نسبت به حیوانات سالم کاهش معنی داری داشته است. تیمار عصاره برگ شاهدانه در دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم موجب افزایش معنی دار میزان STL در حیوانات آلزایمری گردیده است. تیمار عصاره برگ شاهدانه در دوزهای ۵۰، ۱۰۰و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم موجب افزایش معنی دار میزان STL در حیوانات سالم گردیده است. قابل ذکر است که اختلاف معنی داری بین گروه های شاهد و کنترل در میزان STL دیده نشد (نمودار ۱). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان TDC در حیوانات آلزایمری شده نسبت به حیوانات سالم افزایش معنی داری داشته است. تیمار عصاره برگ شاهدانه در دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنی دار میزان TDC در حیوانات آلزایمری گردیده است. تیمار عصاره برگ شاهدانه در دوزهای ۵۰، ۱۰۰و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم موجب تغییر معنی دار میزان TDCدر حیوانات سالم نگردیده است. قابل ذکر است که اختلاف معنی داری

بین گروه های شاهد و کنترل در میزان STL دیده نشد (نمودار ۲).

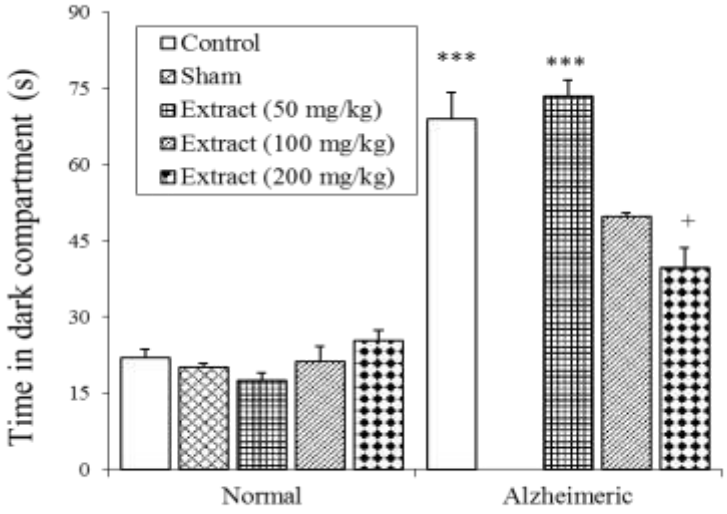


نمودار ۱: اثر تیمار خوراکی عصاره گیاه شاهدانه بر مدت زمان تاخیر ورود به قسمت تاریک (STL) در موش های آلزایمری شده توسط استرپتوزوتوسین.

تعداد موش ها در هر گروه ۶ سر می باشد. نتایج به صورت Mean ± SEM ارائه شده است.

P< ۰/۰۰۱*، P< ۰/۰۱ ** اختلاف نسبت به گروه کنترل سالم را نشان می دهد.**

P< ۰/۰۰۱+++ اختلاف نسبت به گروه کنترل آلزایمری را نشان می دهد.



نمودار ۲: اثر تیمار خوراکی عصاره گیاه شاهدانه بر مدت زمان سپری شده در بخش تاریک (TDC) در موش های آلزایمری شده توسط استرپتوزوتوسین.

تعداد موش ها در هر گروه ۶ سر می باشد. نتایج به صورت Mean ± SEM ارائه شده است.

P< ۰/۰۰۱* اختلاف نسبت به گروه کنترل سالم را نشان می دهد.**

P< ۰/۰۵+ اختلاف نسبت به گروه کنترل آلزایمری را نشان می دهد.

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تیمار STZ بصورت معنی داری موجب کاهش میزان STL و افزایش TDC میشود که نشان دهنده القا مدل آلزایمر در موشها می باشد. در توافق با نتایج حاضر Zhang و همکارانش در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که میکروفیوژن STZ در داخل هیپوکامپ، اختلالات یادگیری و حافظه ای را در بر خواهد داشت. از جمله این اختلالات میتوان به تاخیر در واکنش فرار و کاهش فعالیت های اکتشافی در آزمون حافظه Morris Water Maze (MWM) و کاهش تعداد گزینه های صحیح و افزایش زمان تاخیر در محفظه شوک ازاد در ازمون Y-Maze اشاره کرد. همچنین تزریق STZ موجب التهابات عصبی و ایجاد آپوپتوز گردید. این تاثیرات از طریق افزایش عواملی از جمله اینترلوکین ۱، TNFα، Bax و کاهش عواملی چون Bcl-2 در هیپوکامپ، صورت میگیرد (۱۶).

همچنین Genrikhs و همکارانش در سال ۲۰۱۷ نشان دادند که STZ را به عنوان یک عامل مخرب (Neurotoxic) سلول های گرانوله مخچه معرفی کردند. طبق این مشاهدات STZ را به عنوان عاملی برای شبیه سازی بیماری آلزایمر دانسته که توسط تزریق درون بطن در محیط داخلی بدن این فرایند را انجام میدهد. در معرض قرار گرفتن STZ با نورون ها باعث تغییرات فراساختاری قابل توجهی از جمله تجمع کروماتین، تورم شبکه آندوپلاسمی و میتوکندری و اختلال در میتوکندری می شود. احتمالا STZ بصورت معنی داری منجر به اختلال در متابولیسم گلوگز و عمکرد میتوکندری میشود که این به نوبه خود ممکن است باعث آسیب به غشای میتوکندری شده که در نهایت باعث تجمع کلسیم و در نهایت مرگ نورون ها می شود (۱۷). Ravelli و همکارانش در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که استرپتوزوتوسین تاثیر مستقیمی بر روی پارامترهای دخیل در بیماری آلزایمر از جمله رسوب Aβ، فعالیت استیل کولین ترنسفراز، فعالیت سیناپس و فسفریله شدن تائو در هیپوکامپ در موش ها دارد (۱۸). بنابراین استفاده از STZ برای ایجاد مدل آلزایمری میتواند منجر به ایجاد تغییرات ساختاری در بافت مغزی، دژنره شدن نورون و همچین تشکیل پلاک های آمیلوئیدی شود.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تیمار STZ عصاره اتانولی شاهدانه بصورت معنی داری موجب افزایش میزان STL و کاهش TDC میشود که نشان دهنده بهبود حافظه در موشهای آلزایمری می باشد.در راستای تحقیق حاضر Fedda و همکارانش در سال ۲۰۰۴ نشان دادند که عصاره گیاه شاهدانه و THC(یکی از ترکیبات موجود در گیاه شاهدانه)، هرکدام به طور مستقل میتوانند بر روی حافظه تاثیرگذار باشند (۴). از طرف دیگرOmar و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که شاهدانه باعث اختلال در عملکرد حافظه می شود. اختلال در عملکرد حافظه احتمالاً منجر به کاهش گلوکز قابل دسترس در مغز و همچنین تغییر در سطح انتقال دهنده عصبی مونوآمین مغز می شود. کاهش عملکرد یادگیری ناشی از شاهدانه توسط داروهای تقویت کننده حافظه ضعیف شد و تا حدی میتوانند علایم را کنترل کنند . باید متذکر شد که این مطالعه بر روی موش های صحرایی صورت گرفت که هیچ بیماری مختل کننده حافظه را نداشتند (۱۵،۱۹). Tabea و همکارانش در سال ۲۰۱۳ مطالعه ای را بر تاثیر شاهدانه روی حافظه انجام دادند. تحقیقات آن ها نشان داد با توجه به اثرات متضاد کانابینوییدها، آن ها احتمالا در روند مکانیسم های عصبی میتوانند مفید واقع شوند و نه تنها میتوانند منجر به کاهش اثرات مخرب ماریجوانا شوند بلکه میتوانند در روند توسعه زمینه های درمانی مورد استفاده قرار گرفته و مفید باشند. اثرات مخرب شاهدانه در درک مکانیسم های عصبی اساسی بر عملکرد حافظه همچنین پیامدهای گسترده تری

دارد. THC مهمترین ترکیب شیمیایی شاهدانه است که احتمالا اثرات مخرب را ایجاد میکنند و رابطه ای بااختلالات روانپزشکی دارد، اما شاهدانه دارای ترکیبات دیگری نیز هست که ممکن است منجر به شناسایی یا سنتز مولکولهای مرتبط با اثرات درمانی مورد نظر شود و در حافظه و یادگیری اثرات مفیدی داشته باشند (۲۰).

Kirschmann و همکارانش در سال ۲۰۱۷ نشان دادند که در موش های صحرایی بالغی که بصورت طولانی مدت شاهدانه مصرف نکرده بودند هیچ نتیجه ای مبنی بر اینکه حافظه آن ها مختل شده باشد یافت نشد. بنابراین آن ها بیان کردند که در افراد سالم و بدون نقص حافظه، شاهدانه نمیتواند به تنهایی در کوتاه مدت تاثیری در روند تخریب حافظه داشته باشد (۲۱).

مطالعات Zhou و همکارانش نیز در سال ۲۰۱۸ نشان داد که ترکیبات فنیل پروپانامید موجود در دانه گیاه شاهدانه فعالیت ضدالتهابی مهمی در سطح سلولی دارند. در این مطالعه، مدل موش التهاب نورونی ناشی از LPS ایجاد شد و نشان داده شد که عصاره دانه شاهدانه غنی از فنیل پروپیونامیدها دارای فعالیت ضد التهابی نورونی مؤثر است. بنابراین احتمالا گیاه شاهدانه میتواند بر روی عملکرد حافظه نیز نقش موثر و مفیدی داشته باشد (۲۲).

در سال ۲۰۱۷، Lee و همکارانش مطالعه ای را بر روی تاثیرات کانابیدیول (یکی از ترکیبات مهم گیاه شاهدانه) بر روی احساسات و حافظه عاطفی انجام دادند و بیان کردند مصرف این ماده منجر به کاهش ترس آموخته و کاهش اضطراب ناشی از آن می شود. این در حالیست که THC موجود در گیاه شاهدانه تاثیری کاملا عکس دارد. کانابیدیول به عنوان یک ترکیب شیمیایی در گیاه شاهدانه میتواند به عنوان یک کاندید مناسب برای استفاده دارویی در بیماری های اضطرابی و اختلالات سوء مصرف مواد مخدر انتخاب شود در حالیکه THC به عنوان فراوان ترین ترکیب موجود در شاهدانه به عنوان ماده مخدر در جهان تاثیراتی مخرب اعمال میکند (۲۳).

نتیجه‌گیری

بنابراین با توجه به مطالعات صورت گرفته در این حیطه و نیز داشتن خاصیت ضد التهابی این گیاه و با توجه به نتایج بدست آمده از تحقیق پیش روی، میتوان بیان کرد که احتمالا گیاه شاهدانه میتواند اثرات مطلوبی در بهبود حافظه داشته باشد.

تعارض منافع: نویسندگان مقاله تعارض در منافع ندارند.

فهرست منابع

1. MacLeod R, Hillert EK, Cameron RT, Baillie GS. The role and therapeutic targeting of α-, β- and γ-secretase in Alzheimer's disease. Future science OA. 2015;1(3):FSO11.

2. Lim JK, Li QX, He Z, Vingrys AJ, Wong VH, Currier N, et al. The Eye As a Biomarker for Alzheimer's Disease. Frontiers in neuroscience. 2016;10:536.

3. Barron M, Gartlon J, Dawson LA, Atkinson PJ, Pardon MC. A state of delirium: Deciphering the effect of inflammation on tau pathology in Alzheimer's disease. Experimental Gerontology. 2017;94:103-7.

4. Fadda P, Robinson L, Fratta W, Pertwee RG, Riedel G. Differential effects of THC- or CBD-rich cannabis extracts on working memory in rats. Neuropharmacology. 2004;47(8):1170-9.

5. Street RA, Prinsloo G. Commercially Important Medicinal Plants of South Africa: A Review. Journal of Chemistry. 2013;2013:205048.

6. Happyana N, Agnolet S, Muntendam R, Van Dam A, Schneider B, Kayser O. Analysis of cannabinoids in laser-microdissected trichomes of medicinal Cannabis sativa using LCMS and cryogenic NMR. Phytochemistry. 2013;87:51-9.

7. Thafeni MA, Sayed Y, Motadi LR. Euphorbia mauritanica and Kedrostis hirtella extracts can induce anti-proliferative activities in lung cancer cells. Molecular Biology Reports. 2012;39(12):10785-94.

8. Flemming T, Muntendam R, Steup C, Kayser O. Chemistry and biological activity of tetrahydrocannabinol and its derivatives. Topics Heterocyclic Chemistry 2007;10:1-42.

9. Alexander A, Smith PF, Rosengren RJ. Cannabinoids in the treatment of cancer. Cancer Letters. 2009;285(1):6-12.

10. Caffarel MM, Andradas C, Pérez-Gómez E, Guzmán M, Sánchez C. Cannabinoids: a new hope for breast cancer therapy? Cancer Treatment Reviews. 2012;38(7):911-8.

11. Clelland CD, Choi M, Romberg C, Clemenson GD, Jr., Fragniere A, Tyers P, et al. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. Science. 2009;325(5937):210-3.

12. Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Afaq F, Mukhtar H. Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise. Cancer Research. 2008;68(2):339-42.

13. Sailani MR, Moeini H. Effect of Ruta graveolens and Cannabis sativa alcoholic extract on spermatogenesis in the adult wistar male rats. Indian Journal of Urology. 2007;23(3):257-60.

14. Zhou S, Yu G, Chi L, Zhu J, Zhang W, Zhang Y, et al. Neuroprotective effects of edaravone on cognitive deficit, oxidative stress and tau hyperphosphorylation induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats. Neurotoxicology. 2013;38:136-45.

15. Mazidi M, Baghban Taraghdari S, Rezaee P, Kamgar M, Jomezadeh MR, Akbarieh Hasani O, et al. The effect of hydroalcoholic extract of Cannabis Sativa on appetite hormone in rat. Journal of Complementary & Integrative Medicine. 2014;11(4):253-7.

16. Zhang CT, Lin JR, Wu F, Ghosh A, Tang SS, Hu M, et al. Montelukast ameliorates streptozotocin-induced cognitive impairment and neurotoxicity in mice. Neurotoxicology. 2016;57:214-22.

17. Genrikhs EE, Stelmashook EV, Golyshev SA, Aleksandrova OP, Isaev NK. Streptozotocin causes neurotoxic effect in cultured cerebellar granule neurons. Brain Research Bulletin. 2017;130:90-4.

18. Ravelli KG, Rosário BD, Camarini R, Hernandes MS, Britto LR. Intracerebroventricular streptozotocin as a model of alzheimer's disease: Neurochemical and behavioral characterization in mice. Neurotoxicity Research. 2017;31(3):327-33.

19. Abdel-Salam OM, Salem NA, El-Sayed El-Shamarka M, Al-Said Ahmed N, Seid Hussein J, El-Khyat ZA. Cannabis-induced impairment of learning and memory: effect of different nootropic drugs. EXCLI Journal. 2013;12:193-214.

20. Schoeler T, Bhattacharyya S. The effect of cannabis use on memory function: an update. Substance Abuse and Rehabilitation. 2013;4:11-27.

21. Kirschmann EK, Pollock MW, Nagarajan V, Torregrossa MM. Effects of adolescent cannabinoid self-administration in rats on addiction-related behaviors and working memory. Neuropsychopharmacology. 2017;42(5):989-1000.

22. Zhou Y, Wang S, Ji J, Lou H, Fan P. Hemp (Cannabis sativa L.) seed phenylpropionamides composition and effects on memory dysfunction and biomarkers of neuroinflammation induced by lipopolysaccharide in mice. ACS Omega. 2018;3(11):15988-95.

23. Lee JLC, Bertoglio LJ, Guimarães FS, Stevenson CW. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. British journal of Pharmacology. 2017;174(19):3242-56.

Journal of Plasma & Biomarkers
Volume17 , Issue 3, Number 67, Pages 28-36
sanad.iau.ir/journal/qjaphd **ISSN: 9880-1735**

Protective effect of ethanolic extract of *Cannabis sativa* leaf on memory of Alzheimer's male Wistar rats

Mehsa Esrafilzadeh[1], **Akram Eidi**[2], Pejman Mortazavi[3], Shahrbanouarian[4]

1. PhD Student, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2. Full Prof., Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. Corresponding Author : eidi@srbiau.ac.ir
3. Associate Prof., Department of Pathology, Faculty of Specialized Veterinary Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
4. Full Prof., Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

Received:2023.10.31 **Accepted: 2024.03.05**

Abstract

Background and aims: Cannabis (Cannabis sativa L.) has long been known to have analgesic, immunomodulatory and anti-inflammatory effects. Cannabinoids are a group of C21 terpenophenolic compounds uniquely produced by Cannabis sativa plant. In the present study, the effect of cannabis ethanolic extract on neurodegeneration induced by intracerebroventricular (ICV) administration of streptozotocin (STZ), was investigated in adult male Wistar rats.

Materials and Methods: The rats were randomly divided into 9 groups: normal control, Sham-operated control (saline, ICV), cannabis extract (0.05, 0.1, and 0.2 g/kg intragastrically, daily) alone, Alzheimer control rats (STZ, 3 µl, 3 mg/kg, ICV), cannabis extract (0.05, 0.1, and 0.2 g/kg intragastrically, daily) together with STZ, and treatment was performed accordingly. Animals were injected with STZ bilaterally, on the 1st and 3rd days. Administration of cannabis extract (0.05, 0.1 and 0.2 g/kg) was started 1 h before the first dose of STZ and continued up to 30 days. The learning and memory behaviour was assessed by a passive avoidance test 30 days after the first dose and parameters of step-through latency (STL) and time in the dark compartment (TDC) and step-through latency (STL) were evaluated by shuttle box.

Results: Our results showed that administration of cannabis extract (0.1 and 0.2 g/kg) significantly improved STZ-induced cognitive impairment. Cannabis extract increased the levels of STL, while decreased TDC levels.

Conclusion: These results indicate that cannabis extract is effective against memory deficit, oxidative stress, and neuronal damage induced by STZ.

Keywords: Cannabis; *Cannabis sativa* L.; Memory; Streptozotocin; Rat