

## بررسی اثر عصاره الکلی پیاز نرگس بر فراموشی ناشی از اتانول در موشهای بزرگ صحرائی

مرضیه کریمی<sup>۱</sup>، بهاره پاکپور<sup>۲\*</sup>، آرزو دست پاک<sup>۱</sup>، رامش احمدی<sup>۳</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم

۲- استادیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی

۳- استادیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم

### The effect of ethanolic *Narcissus tazetta* L. bulb extract in ethanol-induced amnesia in rat

<sup>1</sup>Karimi M., <sup>2</sup>Pakpour B., <sup>2</sup>Dastpak A. and <sup>1</sup>Ahmadi R.

<sup>1</sup>Qom branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

<sup>2</sup>Department of Biology, Central Tehran branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

#### Abstract

Acetylcholinesterase (AChE) is the main enzyme for the breakdown of acetylcholine. Nowadays, usage of the inhibitors of this enzyme is one of the most important types of treatment of learning and memory. Galanthamine, an alkaloid isolated from different species of Amaryllidaceae, has been found to be a potent and reversible acetylcholinesterase inhibitor.

Method: The step-through passive avoidance paradigm used in the present study is an accepted model to examine long-term memory in male Wistar rats.

Results: The results showed that a dose of 8 mg per kg of ethanol extract of the *Narcissus* sp. bulbs can return memory destroyed by ethanol.

It seems galantamine in extract *Narcissus* sp. through inhibition of acetylcholinesterase can be improved the memory in rats.

Keyword: passive avoidance task, *Narcissus*, Acetylcholinesterase, ethanol, rat.

### چکیده

مقدمه: استیل کولین استراز از جمله آنزیم‌های مهم جهت شکستن استیل کولین می‌باشد که مهار آن نقش مهمی را در بهبود حافظه بازی می‌کند. گالانتامین که از گیاهان تیره نرگس به دست می‌آید، یک آکالوئید موثر برای مهار استیل کولین استراز به شمار می‌رود. هدف: هدف از این مطالعه پیدا کردن دارویی غیر شیمیایی برای بهبود حافظه می‌باشد. روش بررسی: در این مطالعه از روش اجتنابی مهاری (غیر فعال) با مدل Step-through که یک روش پذیرفته شده برای بررسی حافظه در موش‌های صحرائی نر نژاد ویستار می‌باشد، استفاده شد. بدین ترتیب که با استفاده از اتانول، حافظه تخریب شد و سپس تاثیر عصاره الکلی پیاز گیاه نرگس، بر روی حافظه تخریب شده مورد بررسی قرار گرفت. نتایج: یافته‌ها نشان داد که دوز ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره الکلی پیاز گیاه نرگس می‌تواند منجر به بازگشت حافظه تخریب شده توسط اتانول شود. نتیجه گیری: به نظر می‌رسد گالانتامین موجود در عصاره گیاه نرگس از طریق مهار استیل کولین استراز می‌تواند منجر به بهبود حافظه در رت‌ها شود.

کلمات کلیدی: حافظه اجتنابی مهاری، نرگس، استیل کولین استراز، رت، اتانول

## مقدمه

می‌نشینند. اما براساس محل رویش، زمان گلدهی آن‌ها با توجه به منطقه مورد نظر متفاوت است. برای مثال در دزفول یا بهبهان از اواخر آذر تا دی و بهمن‌ماه در طبیعت گل می‌دهد. در حالی‌که در گیلان و شهر رشت در اسفندماه و در اردبیل معمولاً اواخر فروردین به گل می‌نشیند [۹].

گیاه نرگس به جهت دارا بودن خواص دارویی بسیار مورد توجه است. در طب سنتی گل‌ها و پیازهای آن در درمان تب دوره‌ای و اسهال خونی و ریشه‌های آن در درمان آبسه و بیماری‌های پوستی استفاده می‌شود. همچنین از این گیاه، آلکالوئیدهای متنوعی استخراج می‌شود که دارای فعالیت‌های بیولوژیکی و فارماکولوژیکی بسیاری است [۱۰]. از جمله این آلکالوئیدها می‌توان به تازتین، ایسمین و گالاتامین اشاره کرد که گالاتامین به عنوان یک مهار کننده استیل کولین استراز قوی باعث تحریک گیرنده‌های نیکوتینی شده و بدین ترتیب در بهبود حافظه موثر است [۱۱]. از سوی دیگر گالاتامین منجر به افزایش سطح استیل کولین مغز در هیپوکامپ می‌شود [۱۲]. این آلکالوئید همچنین در درمان آلزایمر و سایر اختلالات حافظه مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مطالعات مختلف گالاتامین موجود در پیاز گیاهان متعلق به تیره نرگس در درمان آلزایمر مورد بررسی قرار گرفته است و منجر به بهبود حافظه شده است [۱۴-۱۲].

یکی از روش‌های تخریب حافظه جهت مطالعه بر روی حافظه و یادگیری، استفاده از روش حافظه اجتنابی مهارتی تزریق درون صفاقی اتانول می‌باشد. اتانول به واسطه تاثیر بر روی سیستم کولینرژیک هیپوکامپ، باعث تخریب حافظه شده و بر روی عملکرد کانال‌های یونی دریچه دار لیگاندی و گیرنده‌های استیل کولینی نیکوتینی در یادگیری و حافظه آسیب میرساند [۱۶-۱۵].

## مواد و روش‌ها

## حیوانات

در مطالعه حاضر، از موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه

یادگیری و حافظه از جمله مهمترین سطوح عملکردی دستگاه عصبی مرکزی محسوب می‌شوند. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که سیستم کولینرژیک و گیرنده‌های استیل کولینی خصوصاً در مراحل ابتدایی شکل‌گیری حافظه و یادگیری دارای نقش بسیار اساسی می‌باشند [۳-۱]. آزمایش‌های مختلف بر روی مدل‌های انسانی و جوندگان نشان داده است که مهار کننده‌های استیل کولین استراز به واسطه افزایش استیل کولین در پایانه‌های سیناپسی، سبب بهبود حافظه می‌شوند در صورتی که داروهای آنتی کولینرژیک منجر به تخریب حافظه در این مدل‌ها می‌گردد [۴-۷].

استیل کولین استراز (AChE) آنزیمی است که هیدرولیز سریع استیل کولین را در سیستم عصبی محیطی و مرکزی به عهده دارد که به نظر می‌رسد افزایش آن منجر به تخریب حافظه می‌شود [۸]. امروزه یکی از روش‌های مهار پیشرفت بیماری آلزایمر، تجویز داروهای مهارکننده آنزیم کولین استراز (AChEI) می‌باشد و دستیابی به داروهایی با اثرات بهتر و عوارض جانبی کمتر به خصوص با منشاء گیاهی، از اهداف اصلی محققین محسوب می‌شود [۴].

نرگس رسمی (*Narcissus tazetta* L. subsp. Tazetta) از تیره Amaryllidaceae، گیاهی پایا است که دارای پیازهای بزرگ به طول ۳/۵ تا ۶ سانتی‌متر و قطر ۳ تا ۵ سانتی‌متر با پوسته قهوه‌ای تیره می‌باشد. این گیاه دارای برگ‌های تخت یا ناودانی بوده و ساقه تا ارتفاع ۵۲ سانتی‌متر می‌رسد. گل آذین آن به صورت چتر دارای ۲ تا ۱۱ گل و به ندرت ۱۵ گل است و گلپوش آن به رنگ سفید و تاج زرد یا کم و بیش نارنجی مشاهده می‌شود. این گیاه در ایران در مناطق شمال، شمال شرقی و اکثر مناطق جنوب کشور به خصوص در استان فارس بسیار دیده می‌شود. استان فارس به ویژه شهرستان کازرون، مملو از گل‌های نرگس و نرگس‌زارهای متعدد است. نرگس‌ها غالباً از اواسط زمستان تا اوایل بهار به گل

به صورت پودر درآمدند. سپس عصاره الکلی به روش پرکولاسیون تهیه شده و پس از خروج حلال، عصاره خام به صورت پودر به دست آمد.

#### داروها

داروی مورد استفاده در این تحقیق جهت تخریب حافظه موش‌ها، عبارت بود از اتانول حل شده در سرم فیزیولوژیک استریل ۰/۹ که به صورت زیر جلدی (SC) (Sub Cortical) به موش‌ها تزریق می‌شد.

#### آزمون‌های رفتاری

روش اجتنابی مهارتی برای بررسی حافظه در موش‌های صحرائی در دو روز متوالی انجام می‌شود. روز اول یا روز آموزش (training day) شامل آموزش دادن حیوان‌ها در دستگاه بوده و در روز دوم یا روز آزمون (testing day)، میزان حافظه حیوان‌های آموزش دیده مورد بررسی قرار می‌گیرد.

#### مرحله آموزش

در روش اجتنابی مهارتی مدل Step-through، هر حیوان به آرامی در بخش روشن دستگاه قرار گرفته و به مدت ۵ ثانیه به منظور آشنایی با محیط در این قسمت می‌ماند. سپس به حیوان اجازه داده می‌شود وارد قسمت سیاه رنگ دستگاه شود. بلافاصله بعد از ورود حیوان به خانه سیاه، درب کشویی بسته شده و حیوان از دستگاه خارج شده و به آرامی به قفس برگردانده می‌شود (قابل ذکر است که موش‌هایی که در این مرحله بیشتر از ۱۲۰ ثانیه در ورود به بخش تاریک تاخیر داشتند، حذف می‌شدند). پس از گذشت ۳۰ دقیقه این حیوان دوباره به بخش سفید دستگاه منتقل شده و بعد از ۵ ثانیه درب کشویی باز می‌شد تا حیوان وارد بخش تاریک شود. با ورود حیوان به بخش تاریک، درب کشویی پشت سر حیوان بسته شده و حیوان به مدت ۳ ثانیه تحریک الکتریکی با شدت یک میلی آمپر را که توسط دستگاه تحریک کننده به میله‌های فولادی کف بخش تاریک منتقل می‌شد، دریافت می‌کرد. ۲۰ ثانیه پس از پایان تحریک، حیوان از دستگاه خارج شده و به قفس مربوطه منتقل می‌شد. پس از گذشت ۲ دقیقه مرحله

شد، استفاده گردید. حیوان‌ها پس از انتقال به حیوان‌خانه تحقیقاتی، در گروه‌های ۵ تایی در قفس‌ها قرار گرفتند. آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار می‌گرفت و هر سه روز یک‌بار قفس موش‌ها تمیز می‌شد. دمای حیوان‌خانه بین  $22 \pm 3$  درجه سانتی‌گراد متغیر بود. قبل از شروع آزمایش به مدت یک هفته به موش‌ها اجازه داده شد که خود را با شرایط حیوان‌خانه تطبیق دهند و در طول یک هفته به منظور جلوگیری از تنش کار، هر روز حیوان‌ها Handling می‌شدند. هر یک از حیوان‌ها فقط یک بار مورد آزمایش قرار می‌گرفت و در گروه هشت تایی قرار داده می‌شد. تمامی آزمایش‌ها در طول روز انجام شدند. موش‌های گروه کنترل توسط نرمال سالین و گروه‌های تجربی به ترتیب ۸، ۱۶ و ۳۲ (میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) عصاره الکلی نرگس را به صورت حل شده در سالین هر روز به مدت یک ماه به صورت خوراکی دریافت می‌کردند.

دستگاه یادگیری اجتنابی مهارتی (غیر فعال)، مدل Step-Through، جعبه‌ای است که به وسیله دیواره‌ای به دو قسمت با اندازه یکسان (با ابعاد  $30 \times 20 \times 20$  سانتی متر) تقسیم می‌شود. درون دیواره بین دو قسمت درب کشویی تعبیه شده که می‌توان در موقع لزوم آن را باز کرد. این دستگاه دارای بخش سفید رنگی می‌باشد که کف و دیواره‌های آن از جنس پلکسی گلاس غیرشفاف ساخته شده، فاقد هر گونه سقف بوده و توسط نور غیر مستقیم فلورسنت آفتابی روشن می‌شود. بخش دیگر دستگاه سیاه رنگ است و در کف دارای میله‌های فولادی با فاصله یک سانتی متر بوده که این میله‌ها توسط سیم رابطی به دستگاه تحریک کننده متصل می‌شوند و به این طریق عمل انتقال شوک الکتریکی به حیوانات مورد آزمایش را ممکن می‌سازند. تمامی آزمایش‌ها در اتاق نسبتاً تاریک و بدون سر و صدا انجام گرفت.

#### تهیه عصاره

پیازهای گل‌های نرگس از شهرستان کازرون تهیه شد. این پیازها پس از خشک شدن به وسیله یک آسیاب برقی

۲- زمان اقامت در اتاق تاریک (TDC) (Time in dark compartment)

تیمارهای دارویی و آزمایش‌های انجام شده:

آزمایش اول: تزریق قبل از آزمون اتانول بر روی

حافظه اجتنابی مهاري در موش‌های صحرایی ویستار

در این آزمایش برای بررسی تأثیر اتانول بر روی حافظه از چهار گروه حیوان استفاده شد. حیوانات ۳۰ دقیقه قبل از آزمون مقادیر مختلف اتانول (۰، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ گرم بر کیلوگرم) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند.

آزمایش دوم: تاثیر عصاره الکلی پیاز گیاه نرگس بر

حافظه تخریب شده توسط تزریق قبل از آزمون اتانول

در این آزمایش چهار گروه از حیوانات به مدت یک ماه دوزهای متفاوت عصاره الکلی نرگس را دریافت نمودند. سپس حیوانات ۳۰ دقیقه قبل از آزمون، دوز موثر اتانول (۱ گرم بر کیلوگرم) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند.

آزمایش سوم: تزریق قبل از آموزش اتانول بر روی

حافظه اجتنابی مهاري در موش‌های صحرایی ویستار.

در این آزمایش برای بررسی تأثیر اتانول بر روی حافظه، از چهار گروه حیوان استفاده شد. حیوانات ۳۰ دقیقه قبل از آموزش مقادیر مختلف اتانول (۰، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ گرم بر کیلوگرم) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند.

آزمایش چهارم: تاثیر عصاره الکلی پیاز گیاه نرگس بر

حافظه تخریب شده توسط تزریق قبل از آموزش اتانول

در این آزمایش چهار گروه از حیوانات به مدت یک ماه دوزهای متفاوت عصاره الکلی نرگس را دریافت نمودند. سپس حیوانات ۳۰ دقیقه قبل از آموزش، دوز موثر اتانول (۱ گرم بر کیلوگرم) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند.

#### تجزیه و تحلیل آماری

در تمام آزمایش‌ها میزان تاخیر ورود حیوان به خانه سیاه (STD) در روز آزمون و همچنین باقی ماندن در اتاق تاریک به عنوان ملاک حافظه در نظر گرفته شده، نمره هر گروه به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد

دوم آموزش روی حیوان شوک گرفته انجام می‌شد که در این مرحله نیز موش مانند دفعات قبل به خانه سفید دستگاه منتقل شده و پس از باز شدن درب کشویی، میزان تاخیر ورود به بخش تاریک دستگاه ثبت می‌گردید. با تاخیر ۱۲۰ ثانیه ای در ورود به بخش سیاه دستگاه که به عنوان یادگیری موفق برای حیوان ثبت می‌شد، حیوان از دستگاه خارج شده، بلافاصله تزریق پس از آموزش (post-training) را دریافت می‌کرد. در صورت تاخیر کمتر از ۱۲۰ ثانیه در ورود به بخش تاریک، درب کشویی دستگاه پس از ورود حیوان سرش بسته شده و حیوان برای بار دوم شوک را دریافت می‌کرد. پس از خارج کردن حیوان از دستگاه و سپری شدن ۲ دقیقه، حافظه حیوان همانند دوره قبل، مجدداً مورد آزمایش قرار می‌گرفت. در صورت کسب یادگیری موفق، حیوان از دستگاه خارج شده و تزریق بعد از آموزش را دریافت می‌کرد. حداکثر آموزش برای هر موش سه بار در نظر گرفته شد.

#### مرحله آزمون یا بررسی حافظه

در جلسه آزمون که ۲۴ ساعت پس از مرحله آموزش انجام می‌شد تحریک الکتریکی اعمال نمی‌شد. برای بررسی حافظه، هر موش پس از دریافت تزریق قبل از آزمون، همانند روز اول در بخش روشن دستگاه قرار می‌گرفت، درب کشویی بعد از ۵ ثانیه باز شده و زمان تاخیر حیوان در ورود به بخش تاریک دستگاه به عنوان معیاری جهت بررسی میزان حافظه ثبت می‌شد. در این بیشترین مقدار تاخیر برای ورود به بخش تاریک که به عنوان حافظه کامل شناخته می‌شود ۳۰۰ ثانیه بود.

#### پارامترهای مورد مطالعه

جهت افزایش دقت در بررسی اثر عصاره هیدروالکلی گل نرگس بر روی یادگیری شرطی احترازی غیر فعال در موش صحرایی نر نژاد ویستار، دو عامل زیر اندازه گیری شد:

۱- زمان احتراز ورود به بخش تاریک (STL) (Step

Through Latency)

می‌شود، می‌تواند به واسطه تقویت پیام‌های گاباژنرژیک به صورت غیرمستقیم نیز روی نورون‌های کولینرژیک مدار سپتو هیپوکامپ اثر کرده و باعث کاهش رهایش استیل کولین در هیپوکامپ گردد [۲۴]. در طول این مطالعه اثر اتانول روز آزمون نیز بر روی حافظه اجتنابی مهاری مورد بررسی قرار گرفت که نتایج به دست آمده همسو با یافته‌های پیشین، نشان داد که اتانول می‌تواند باعث تخریب حافظه در مدل‌های مختلف حافظه شود [۲۵].

مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که سیستم کولینرژیک در حافظه و گیرنده‌های موسکاربینی و نیکوتینی استیل کولین در شکل‌گیری یادگیری ارتباطی نقش حیاتی دارند [۵، ۶، ۲۶، ۲۷]. همچنین نشان داده شده که بکارگیری آگونیست‌های سیستم کولینرژیک منجر به بهبود حافظه شده و آنتاگونیست‌های این سیستم منجر به تخریب حافظه می‌شود [۲۸-۳۱].

. Tokunaga و همکاران، با استفاده از روش اجتنابی غیرفعال نقش سیستم کولینرژیک را همراه با تأثیر اتانول بر حافظه بررسی نمودند و فراموشی ایجاد شده به وسیله اتانول را مربوط به اختلال سیستم عصبی کولینرژیک دانستند [۳۲].

بر اساس مطالعات انجام شده استیل کولین آزاد شده در پایانه‌های سیناپسی توسط استیل کولین استراز تجزیه می‌شود. استفاده از مهار کننده‌های استیل کولین استراز منجر به افزایش عملکرد کولینرژیکی مغز می‌شود و از این روش برای درمان بیماری‌های حافظه از جمله استفاده می‌شود [۳۳، ۳۴].

گالانتامین هیدروبرومید آلکالوئید قابل برگشت‌پذیری است که منجر به مهار استیل کولین استراز می‌شود (e.g., donepezil, rivastigmine, tacrine) هرچند که مکانیسم دقیق بیماری آلزایمر تاکنون شناخته نشده است، اما گزارش شده است که نورون‌های سازنده استیل کولین در مغز تخریب می‌شوند. گالانتامین به صورت برگشت‌پذیری به استیل کولین استراز متصل می‌شود و آنرا مهار می‌کند در نتیجه هیدرولیز استیل کولین مهار شده و

(Mean ± S.E.M) ثبت می‌شود. همچنین تعداد آموزش هر حیوان نیز در روز آموزش ثبت گردید. به منظور تعیین وجود اختلاف معنادار بین گروه‌های آزمایش، از روش تحلیل واریانس (ANOVA) یک‌طرفه، آزمون توکی و همچنین Independent T-Test استفاده شد. اختلاف در سطح  $P < 0.05$  به عنوان تفاوت معنادار در نظر گرفته شد. برای انجام محاسبات آماری از نرم افزار SPSS و رسم نمودارها از نرم افزار Excel استفاده شد.

#### بحث

Step-through مدلی از حافظه اجتنابی مهاری است که در مطالعات فارماکولوژیکی مربوط به حافظه دراز مدت در جوندگان کاربرد وسیعی دارد [۱۷، ۱۸]. برای مطالعه یادگیری و حافظه در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌توان از مدلی که مبنای آن اندازه‌گیری تأخیر در ورود به اتاق تاریک به روش یادگیری اجتنابی غیرفعال است، استفاده نمود [۱۹]. اتانول از جمله موادی است که قادر است بر روی حافظه و یادگیری اثر تضعیف کننده داشته باشد و تزریق پیش از آموزش آن می‌تواند یادآوری یک مدل یادگیری را در روشی وابسته به وضعیت تخریب نماید [۲۰]. شواهد موجود نشان می‌دهند که اتانول اثر مخرب خود را بر روی حافظه با اثر بر روی ناقل‌های عصبی مختلف بویژه استیل کولین، گابا و گلوتامات اعمال می‌نماید [۲۱]. از طرف دیگر اتانول می‌تواند رهایش استیل کولین در هیپوکامپ و قشر مخ را کاهش دهد [۲۲]. با توجه به اینکه داروهایی که سیستم کولینرژیک را در مغز تقویت می‌نمایند، باعث بهبود حافظه و موادی که سیستم کولینرژیک را تضعیف می‌نمایند، نظیر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های کولینرژیک یا مواد کاهنده رهایش استیل کولین باعث تخریب حافظه می‌گردند، می‌توان انتظار داشت که بخش اعظمی از اثرات اتانول با کاهش رهایش اتانول به‌ویژه در نواحی کلیدی مؤثر بر تثبیت حافظه نظیر هیپوکامپ بروز نماید [۲۳]. اتانول علاوه بر این‌که دارای اثر مستقیم بر روی نورون‌های کولینرژیک مدار سپتو هیپوکامپ است و باعث کاهش رهایش استیل کولین

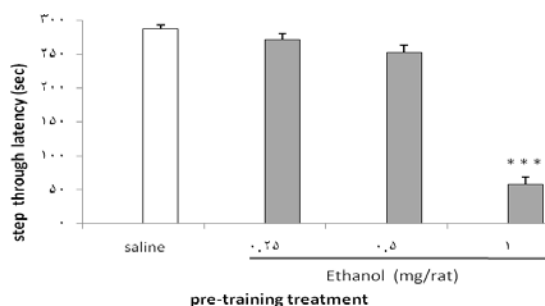
مغزی عبور کرده و سنتز گیرنده‌های نیکوتینیک را افزایش دهد و با تحریک این گیرنده‌ها، از تشکیل آمیلوئید در بافت عصبی جلوگیری کند. همچنین این ماده قادر است سطح دیگر میانجی‌های عصبی چون گلوتامات، سروتونین و GABA را نیز در مغز افزایش دهد [۳۹-۴۳].

با اینکه سنتز شیمیایی گالانتامین موفقیت آمیز بوده اما هنوز گیاهان به عنوان منبع اصلی این محصول طبیعی و مهم باقی مانده‌اند [۴۴-۴۵]. این آلکالوئید در اندام‌های مختلف گیاهان متعلق به تیره نرگس یافت می‌شود [۴۶]. جنس نرگس (*Narcissus*) از نظر دارا بودن این آلکالوئید مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات نشان داده‌اند که پیازهای نرگس حاوی ۰/۱٪ گالانتامین هستند [۴۷]. گالانتامین حاصل از عصاره پیاز نرگس علاوه بر بهبود بیماریهای مربوط به حافظه در درمان تومورها و بیماری‌های ویروسی استفاده می‌شود [۴۸-۵۰].

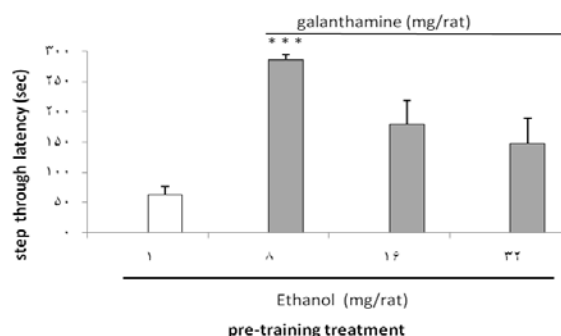
با توجه به نتایج حاصل، برتری اثرات درمانی گالانتامین نسبت به داروهای معمول و از طرفی عوارض جانبی نزدیک به صفر این فیتوکمیکال و همچنین وجود منابع طبیعی آن در ایران، پیاز گیاه نرگس می‌تواند به عنوان منبعی از این آلکالوئید در تولید داروها به کار رود.

غلظت استیل کولین در سیناپس‌های کولینرژیک افزایش می‌یابد. این دارو همچنین می‌تواند به گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین متصل شود و عملکرد آن‌ها را افزایش دهد. در حالی‌که عملکرد دقیق گالانتامین هنوز به خوبی مشخص نشده است ولی به نظر می‌رسد که عملکرد آن از طریق افزایش میزان عملکرد استیل کولین مغز بوده و این افزایش به دلیل مهار عملکرد استیل کولین استراز می‌باشد. بررسی‌ها نشان داده‌اند که علت اصلی بیماری آلزایمر کاهش نورون‌های کولینرژیک مغز و به دنبال آن کاهش سطح استیل کولین در کورتکس پیشانی و هیپوکامپ می‌باشد. افزایش عملکرد سیستم کولینرژیک به واسطه مهار استیل کولین استرازهایی از جمله گالانتامین یکی از روش‌های درمانی این بیماری است [۳۵-۳۸].

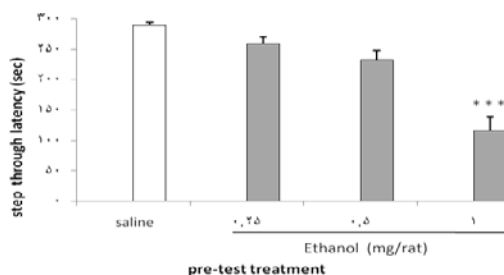
بررسی‌های دقیق‌تر نشان داده که قدرت مهارکنندگی استیل کولین استراز توسط گالانتامین ۵۰ برابر داروهای معمول است و این ماده توانایی شناسایی و دریافت کنندگی گیرنده‌های نیکوتینیک را برای استیل کولین بهبود بخشیده و سطح استیل کولین را در هیپوکامپ و انتهای فیبرهای کولینرژیک افزایش می‌دهد. همچنین از آستانه تأثیر این ماده در درمان آلزایمر با گذشت زمان کاسته نمی‌شود. این ماده می‌تواند به راحتی از سد خونی -



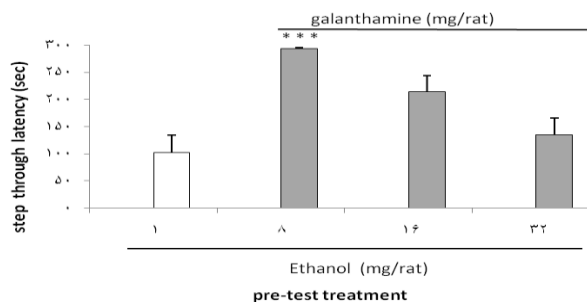
شکل شماره ۱- بررسی تاثیر تزریق درون صفاقی و قبل از آموزش اتانول بر حافظه اجتنابی (نمودار Dose response)



شکل شماره ۲- اثر عصاره پیاز گل نرگس بر حافظه تخریب شده ناشی از اتانول



شکل شماره ۳- بررسی تاثیر تزریق درون صفاقی و قبل از آزمون اتانول بر حافظه اجتنابی (نمودار Dose response)



شکل شماره ۴- اثر عصاره پیاز گل نرگس بر حافظه تخریب شده ناشی از اتانول

7. Zarrindast MR, Bakhsha A, Rostami P, Shafaghi B: Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. *J Psychopharmacol.* 2002; 16(4):313-319.

8. Silman I, Sussman JL: Acetylcholinesterase: 'classical' and 'non-classical' functions and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5(3): 293-302

9. Mazhari, N. Flora of Iran. *Ixioliriaceae, Amaryllidaceae*, 2004. 46, 47: pp. 11-24.

10. Lubbe A, Pomahacova B, Choi YH, Verpoorte R: Analysis of metabolic variation and galanthamine content in Narcissus bulbs by 1H NMR. *Phytochem Anal.* 2010; 21(1):66-72.

11. Heinrichs RW, Vaz SM: Verbal memory errors and symptoms in schizophrenia. *Cogn Behav Neurol.* 2004; 17(2):98-101.

12. Marco-Contelles J, do Carmo Carreiras M, Rodriguez C, Villarroya M, Garcia AG: Synthesis and pharmacology of galantamine. *Chem Rev.* 2006; 106(1):116-133.

13. Arendt T, Allen Y, Marchbanks RM, Schugens MM, Sinden J, Lantos PL, Gray JA: Cholinergic system and memory in the rat: effects of chronic ethanol, embryonic basal forebrain brain transplants and

#### منابع

1. Stolerman IP, Garcha HS, Mirza NR: Dissociations between the locomotor stimulant and depressant effects of nicotinic agonists in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1995; 117(4):430-437.

2. Miranda MI, Ferreira G, Ramirez-Lugo L, Bermudez-Rattoni F: Role of cholinergic system on the construction of memories: taste memory encoding. *Neurobiol Learn Mem.* 2003; 80(3):211-222.

3. Blokland A: Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? *Brain Res Brain Res Rev.* 1995; 21(3):285-300.

4. Fibiger HC: Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: a review of recent evidence. *Trends Neurosci.* 1991; 14(6):220-223.

5. Ikonen S, McMahan R, Gallagher M, Eichenbaum H, Tanila H: Cholinergic system regulation of spatial representation by the hippocampus. *Hippocampus.* 2002; 12(3):386-397.

6. Power AE, Vazdarjanova A, McGaugh JL: Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiol Learn Mem.* 2003; 80(3):178-193.

- interactive effects of glycine and D-cycloserine in men: further evidence for enhanced NMDA receptor function associated with human alcohol dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(3):701-710.
23. Roland JJ, Levinson M, Vetreno RP, Savage LM: Differential effects of systemic and intraseptal administration of the acetylcholinesterase inhibitor tacrine on the recovery of spatial behavior in an animal model of diencephalic amnesia. *Eur J Pharmacol*. 2010; 629(1-3):31-39.
24. Anzalone S, Vetreno RP, Ramos RL, Savage LM: Cortical cholinergic abnormalities contribute to the amnesic state induced by pyriithiamine-induced thiamine deficiency in the rat. *Eur J Neurosci*. 2010; 32(5):847-858.
25. McGaugh JL: Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annu Rev Neurosci*. 1989; 12:255-287.
26. Hasselmo ME, Bower JM :Acetylcholine and memory. *Trends Neurosci*. 1993; 16(6):218-222.
27. Varga C, Hartig W, Grosche J, Keijsers J, Luiten PG, Seeger J, Brauer K, Harkany T: Rabbit forebrain cholinergic system: morphological characterization of nuclei and distribution of cholinergic terminals in the cerebral cortex and hippocampus. *J Comp Neurol*. 2003; 460(4):597-611
28. Baxter MG, Frick KM, Price DL, Breckler SJ, Markowska AL, Gorman LK: Presynaptic markers of cholinergic function in the rat brain: relationship with age and cognitive status. *Neuroscience*. 1999; 89(3):771-779.
29. De-Mello N, Carobrez AP: Elevated T-maze as an animal model of memory: effects of scopolamine. *Behav Pharmacol*. 2002; 13(2):139-148.
30. Mecke AC, Sundberg J: Gender differences in children's singing voices: acoustic analyses and results of a listening test. *J Acoust Soc Am*. 2010; 127(5):3223-3231.
31. Stemmelin J, Cassel JC, Will B, Kelche C: Sensitivity to cholinergic drug treatments of excitotoxic lesions of cholinergic basal forebrain projection system. *Neuroscience*. 1989; 33(3):435-462.
14. Vnek N, Kromer LF, Wiley RG, Rothblat LA: The basal forebrain cholinergic system and object memory in the rat. *Brain Res*. 1996; 710(1-2):265-270.
15. Ballard ME, de Wit H: Combined effects of acute, very-low-dose ethanol and delta(9)-tetrahydrocannabinol in healthy human volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011; 97(4):627-631.
16. Chatterjee S, Steensland P, Simms JA, Holgate J, Coe JW, Hurst RS, Shaffer CL, Lowe J, Rollema H, Bartlett SE: Partial agonists of the alpha3beta4\* neuronal nicotinic acetylcholine receptor reduce ethanol consumption and seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(3):603-615.
17. Izquierdo I, Bevilaqua LR, Rossato JI, Bonini JS, Medina JH, Cammarota M: Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends Neurosci*. 2006; 29(9):496-505.
18. Izquierdo I, McGaugh JL: Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. *Behav Pharmacol*. 2000; 11(7-8):517-534.
19. Silvers JM, Tokunaga S, Mittleman G, Matthews DB: Chronic intermittent injections of high-dose ethanol during adolescence produce metabolic, hypnotic, and cognitive tolerance in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003; 27(10):1606-1612.
20. Matthews DB, Silvers JR: The use of acute ethanol administration as a tool to investigate multiple memory systems. *Neurobiol Learn Mem*. 2004; 82(3)- 299-308.
21. Maleszka R, Helliwell P, Kucharski R: Pharmacological interference with glutamate re-uptake impairs long-term memory in the honeybee, *apis mellifera*. *Behav Brain Res*. 2000; 115(1):49-53.
22. Krystal JH, Petrakis IL, Limoncelli D, Nappi SK, Trevisan L, Pittman B, D'Souza DC, Suckow RF: Characterization of the



- responses to galantamine in Alzheimer's disease. *J Nerv Ment Dis.* 2014; 202(3):253-259.
42. Su YA, Huang RH, Wang XD, Li JT, Si TM: Impaired working memory by repeated neonatal MK-801 treatment is ameliorated by galantamine in adult rats. *Eur J Pharmacol.* 2014; 725:32-39.
  43. Yano K, Koda K, Ago Y, Kobayashi H, Kawasaki T, Takuma K, Matsuda T: Galantamine improves apomorphine-induced deficits in prepulse inhibition via muscarinic ACh receptors in mice. *Br J Pharmacol.* 2009; 156(1):173-180.
  44. Czollner I, Frantsits W, Kuenburg B, Hedenig V, Jordis U, Froehlich J. Tetraheron Letters. 1998; 39: 2087-2088.
  45. Codina C. In: Medicinal and Aromatic Plants – Industrial Profiles: *Narcissus* and Daffodil, The Genus *Narcissus*, (hanks G., ed.). taylor and Francis, London and New York. 2002, 215-41.
  46. Berkov S, Georgieva L, Kondakova V, Atanassov A, Viladomat F, Bastida J, Codina C. Plant sources of Galanthamine: Phytochemical and biotechnological aspect. *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* 2009; 23(2): 1170 - 1176
  47. Cherkasov O, Tokachev O. In: Medicinal and Aromatic Plants – Industrial Profiles: *Narcissus* and Daffodil, The Genus *Narcissus*, (hanks G., ed.). taylor and Francis, London and New York. 2002: 242-55.
  48. Lopez S, Bastida J, Viladomat F, Codina C. Galanthamine pattern in *Narcissus confusus* plants. *Planta Med.* 2003; 69(12):1166-1168.
  49. Havlasova J, Safratova M, Siatka T, Stepankova S, Novak Z, Locarek M, Opletal L, Hrabanova M, Jun D, Benesova N, Kunes J, Cahlikova L: Chemical composition of bioactive alkaloid extracts from some *Narcissus* species and varieties and their biological activity. *Nat Prod Commun.* 2014; 9(8):1151-1155.
  50. Lubbe A, Gude H, Verpoorte R, Choi YH: Seasonal accumulation of major alkaloids in organs of pharmaceutical crop *Narcissus Carlton*. *Phytochemistry.* 2013; 88:43-53.
  - aged rats with variable degrees of spatial memory impairment. *Behav Brain Res.* 1999; 98(1):53-66.
  32. Tokunaga S, McDaniel JR, Morrow AL, Matthews DB: Effect of acute ethanol administration and acute allopregnanolone administration on spontaneous hippocampal pyramidal cell neural activity. *Brain Res.* 2003; 967(1-2):273-280.
  33. Fodale V, Mafrica F, Caminiti V, Grasso G: The cholinergic system in Down's syndrome. *J Intellect Disabil.* 2006; 10(3):261-274.
  34. Mesulam M: The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learn Mem.* 2004; 11(1):43-49.
  35. Martinez A, Castro A: Novel cholinesterase inhibitors as future effective drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006; 15(1):1-12.
  36. Bar KJ, Boettger MK, Seidler N, Mentzel HJ, Terborg C, Sauer H: Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke.* 2007; 38(12):3186-3192.
  37. Villarroya M, Garcia AG, Marco-Contelles J, Lopez MG: An update on the pharmacology of galantamine. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007; 16(12):1987-1998.
  38. Scott LJ, Goa KL: Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs.* 2000; 60(5):1095-1122.
  39. Ohnishi T, Sakiyama Y, Okuri Y, Kimura Y, Sugiyama N, Saito T, Takahashi M, Kobayashi T: The prediction of response to galantamine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2014; 11(2):110-118.
  40. Richarz U, Gaudig M, Rettig K, Schauble B: Galantamine treatment in outpatients with mild Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2014; 129(6):382-392.
  41. Song J, Ahn IS, Kang HS, Myung W, Lee Y, Woo SY, Ku HM, Hwang TY, Carroll BJ, Kim DK: Cognitive subdomain

