

## بررسی اثر عصاره وارنگبو (*Mellisa officinalis*) بر یادگیری وابسته به وضعیت اتانول در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر تحت تیمار با نیکوتین

### چکیده

**مقدمه:** گیاه وارنگبو دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد افسردگی می باشد. علاوه بر این، به دلیل دارا بودن ترپنوئیدها در یادگیری و حافظه موثر است. نقش احتمالی عصاره وارنگبو در یادگیری وابسته به وضعیت در موش های بالغ نر تحت تیمار با نیکوتین بررسی شده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی از 60 سر موش کوچک آزمایشگاهی نر استفاده شد (۱۰ گروه ۶ تایی). تست رفتاری توسط دستگاه یادگیری اجتنابی مهاری (غیر فعال)، مدل Step down انجام گرفت. در این مطالعه اتانول در مرحله قبل از آموزش و قبل از آمون تزریق شد.

نتایج: برای داده ها از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده و سطح معنی دار داده ها  $p < 0,05$  در نظر گرفته شد. تزریق اتانول قبل از آموزش حافظه را تخریب ( $p < 0.01$ ) و قبل از آمون فراموشی القا شده را اصلاح کرد ( $p < 0.05$ ). اتانول (۰,۲۵ و ۱ گرم بر کیلوگرم) قبل از آموزش و نیکوتین (۰,۰۱ میلی گرم بر کیلوگرم) باعث افزایش SDL (Step down latency) کاهش یافته توسط تزریق نیکوتین قبل از آمون و آموزش می شود. ( $p < 0.05$ )

نتیجه گیری: تزریق عصاره وارنگبو (۲۵ g/kg) قبل از آمون توانست اثر کاهش اتانول

شده قبل از آموزش را بر (SDL) جبران کند (۰,۱ mg/kg) و نیکوتین (۰,۲۵ g/kg) تزریق

**گل واژه ها :** یادگیری وابسته به وضعیت، وارانگبو، نیکوتین، وارانگبو (Melissa officinalis) ، موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر

### **Effects of Melissa officinalis on ethanol state-dependent learning in nicotine- treated mice**

#### **Abstract**

**Objectives :** Melissa officinalis has antioxidant and antidepressant effects. Besides, it could be good in learning and memory due to its terpenoides. The possible role of Melissa officinalis on ethanol state – dependent learning was studied in adult nicotine-treated male mice.

**Materials :** As a model of memory, a single –trial step- down passive avoidance task was used. In this project, ethanol (0.25, 1g/kg) and nicotine (0.01, 0.1mg/kg) was administrated 30 minutes before training and testing. Melissa officinalis extract (25 mg/kg) was administrated 30 minutes before testing, and then step down latency (SDL) was measured.

**Key finding:** The obtained results showed that administration of ethanol (0.25, 1 g/kg) and nicotine (0.1 mg/kg) before training could decrease SDL, whereas, nicotine (0.01mg/kg) increased SDL.

**Conclusion :** Pre testing administration of ethanol (1 g/kg), nicotine (0.1mg/kg) and Melissa officinalis extract (25mg/kg) could ameliorate decreasing effects of pre training ethanol (0.25, 1g/kg) and nicotine (0.1mg/kg) on SDL.

**Key words:** Mellisa officinalis extract (Varangboo), ethanol state-dependent learning, nicotine- treated mice

#### **مقدمه :**

الکل و نیکوتین به عنوان داروهای اعتیاد آور در جهان شناخته شده است [1][2] [3] . به نظر میرسد وابستگی نیکوتین در افراد

سیگاری ، وابستگی به الکل شدت بیشتری داشته باشد. ( [4] ) . استفاده مداوم از تنباکو و الکل خطر ابتلا به سرطان را چندین برابر میکند [5] . مطالعات نشان می‌دهد که اثرات متقابل بین نیکوتین و الکل در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) وجود دارد . اثرات متقابل نیکوتین و الکل بر روی یادگیری و حافظه همچنین توسط بسیاری از محققین رفتاری اعصاب نشان داده شده است ، به طوری که نیکوتین باعث تسهیل شکل‌گیری تقویت دراز مدت سیناپسی در هیپوکامپ می‌شود [6] در حالی که اتانول مانع از شکل‌گیری تقویت دراز مدت سیناپسی می‌شود [7] یکی از ویژگیهای مشترک هر دو ماده اتانول و نیکوتین این است که هر دو ترکیب باعث فعال شدن مسیر مزولیمبیک در مغز شده و رهایش دوپامین را در نواحی هدف مسیر مزولیمبیک نظیر هیپوکامپ افزایش می‌دهند . [8] [9] [10] . مطالعات نشان می‌دهد که اتانول قادر به تخریب حافظه و ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می‌باشد. ([11] هنگامی که یادآوری اطلاعات تنها زمانی امکان پذیر باشد که حیوان در روز آزمون در همان شرایط روز آموزش قرار گرفته باشد یادگیری وابسته به وضعیت بوجود می‌آید [12] . گیاه وارنگبو در ایران به عنوان یک داروی سنتی جهت درمان اختلالات نورولوژیکی نظیر افسردگی ، اضطراب و همچنین به عنوان یک گیاه دارویی افزایش دهنده حافظه به فراوانی استفاده می‌شود [13] . عصاره این گیاه دارای خواص کولینرژیکی می‌باشد ( [14] . ترکیبات موجود در برگ گیاه بادرنجبویه دارای اثرات آنتی اکسیدانی قابل ملاحظه ای هستند که تمایل بالایی به رسپتورهای نیکوتینی و موسکارینی در کورتکس مغز دارند که در تنظیم سیستم کولینرژیک موثر و نقش اساسی در بهبود فعالیت‌های ادراکی ایفا می‌نماید [15] . با توجه به این که اثرات اتانول و نیکوتین بر حافظه و همچنین از طرفی اثر کولینرژیکی گیاه وارنگبو به اثبات رسیده است ، لذا در این مطالعه اثر وارنگبو بر یادگیری وابسته به وضعیت اتانول تحت تیمار با نیکوتین در موش های نرکوچک آزمایشگاهی بررسی شد

## مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی از موشهای سوری نر نژاد NMRI در محدوده وزنی ۲۰-۳۰ گرم از موسسه انستیتوپاستور کرج تهیه شدند استفاده گردید. حیوانات در شرایط استاندارد از نظر آب و غذا، دما و رطوبت نگه داری می شدند. دستگاه یادگیری اجتنابی مهارتی (غیر فعال) ، مدل Step down جهت سنجش SDL استفاده شد. جعبه چوبی به ابعاد (۳۰×۳۰×۴۰) سانتی متر (مکعب) ، باشد که کف دستگاه با ۲۹ میل فولادی به قطر ۰/۳ سانتی متر و به فاصله ۱ سانتی متر از یکدیگر پوشیده شده است. یک سکوی مکعبی چوبی به ابعاد (۴×۴×۴) سانتی متر مکعب) ، در قسمت میانی کف دستگاه (روی میله های فلزی) تعبیه شده است. شوک الکتریکی (۱HZ و ۵۰ میلی ولت به مدت ۵،۰ ثانیه) از طریق این میله ها به حیوانات مورد آزمایش وارد می شود.

## روش انجام آزمایش

در این آزمایش از عصاره هیدروالکلی وارنگبو، داروی نیکوتین (۰،۱mg/kg) و (۰،۰۱) و اتانول (۰،۲۵g/kg) و (۱) استفاده شد.

حیوانات بطور تصادفی در ۱۰ گروه ۶ تایی قرار گرفتند. تزریق وارنگبو، اتانول و نیکوتین هر سه به روش داخل صفاقی<sup>۱</sup> (IP) صورت گرفت. داروها در روز آموزش نیم ساعت قبل و در روز آزمون نیم ساعت قبل از آزمایش بصورت داخل صفاقی تزریق شدند.

---

<sup>1</sup> -Intra Peritoneal

تهیه گیاه و عصاره گیری :

گیاه وارنگبو از شرکت گیاهان دارویی زردبند مربوط به منطقه گیلان ، تهیه و توسط سر کارخانم دکترخوش سخن (دکتری تخصصی و هیئت علمی دانشگاه آزاد قم ، رشته سیستماتیک گیاهی ) مورد شناسایی و تایید قرار گرفت . پودر گیاه وارنگبو به مقدار ۱۰۰ گرم به محلول ۲ لیتری الکل اتانول ۷۵٪ اضافه شد و به مدت ۵ ساعت روی شیکر قرار گرفت . سپس به مدت ۷۲ ساعت در محل تاریک و در دمای  $3^{\circ}\text{C}$  - ۲۴ قرار گرفت . محلول بدست آمده ، ۳ بار از صافی کاغذی عبور داده شد و ماده ای که بوجود آمده در پشت کاغذصافی، جهت قرارگرفتن در دستگاه oven در ظروف مخصوص گذاشته شد . سپس ظروف به دستگاه oven منتقل شد تا حلال آن تبخیر شود . در نهایت بعد از تبخیر حلال ، پودر گیاه را از ظرف جدا کرده و به ظرف تیره رنگ انتقال داده شد . در مرحله بعد دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وارنگبو از طریق حل کردن پودر آن در سرم فیزیولوژی تهیه شد .

جلسه آموزش

در روز آموزش حیوان با احتیاط روی سکوی دستگاه ارزیابی حافظه قرار داده می شد و مدت زمان توقف موش روی سکو ثبت می گردید . به محض اینکه حیوان از مکعب چوبی پایین می آمد و چهار پای موش روی میله های فولادی قرار می گرفت ، دستگاه به مدت ۱۵ ثانیه روشن شده و به پاهای حیوان شوک الکتریکی وارد می گردید ، سپس موش از محیط خارج و به قفس مربوط منتقل می شد .

جلسه آزمون

برای ارزیابی اثر داروها ، جلسه آزمون ۲۴ ساعت بعد از آموزش اجرا می شد . این جلسه

از نظر روش مشابه جلسه آموزش بود ، به جز اینکه هیچ شوکی وجود نداشت .مدت تاخیر در پایین آمدن از سکوی چوبی به عنوان معیاری برای ارزیابی حافظه به کار می رفت (SDL = Step Down Latency ) و به محض اینکه موش هر چهار پای خود را از سکو جدا می کرد و پائین می آمد کرونومتر قطع و زمان ثبت می شد . حداکثر زمان توقف موش روی سکو ، ۱۸۰ ثانیه در نظر گرفته شد

گروه بندی حیوانات :

۶ گروه ۳۰ دقیقه قبل از آموزش سالیین و ۳۰ دقیقه قبل از آزمون سالیین ، اتانول و نیکوتین دریافت کردند . ۱ گروه ۳۰ دقیقه قبل از آموزش اتانول و ۳۰ دقیقه قبل از آزمون اتانول دریافت کردند . ۲ گروه ۳۰ دقیقه قبل از آموزش اتانول و نیکوتین و ۳۰ دقیقه قبل از آزمون وارنگبو و ۱ گروه اتانول و نیکوتین را ۳۰ دقیقه قبل از آموزش و ۳۰ دقیقه قبل از آزمون وارنگبو دریافت کردند .

تجزیه و تحلیل آماری داده ها

از روش واریانس یک طرفه ANOVA و T - test استفاده شد . تفاوت معنا دار 0.05 در نظر گرفته شد .

نتایج

۱- اثر تجویز اتانول قبل و بعد از آموزش بر میزان SDL : اثرات تجویز پیش از آموزش اتانول بر حافظه در شکل ۱ نشان داده شده است . تزریق اتانول (g/kg) (۰,۲۵) قبل از آموزش در مقایسه با گروه کنترل موجب تخریب حافظه و عدم یادآوری در روز آزمون گردید و

کاهش معنا دارد در SDL مشاهده گردید ( $**P<0.01$ ). در حالی که تزریق سالین پیش از آموزش و اتانول ( $g/kg$  ۱ و ۰,۲۵) قبل از آزمون اثر تخریب اتانول ( $g/kg$  ۱ و ۰,۲۵) قبل از آموزش را در موش‌ها برگرداند و در مقایسه با کنترل افزایش معنادار در SDL مشاهده شد ( $*P<0.05$ ). و اثر تزریق اتانول ( $g/kg$  ۱) قبل از آموزش و تزریق اتانول ( $g/kg$  ۱ و ۰,۲۵) قبل از آزمون موجب برگرداندن حافظه در حد گروه کنترل شده است.

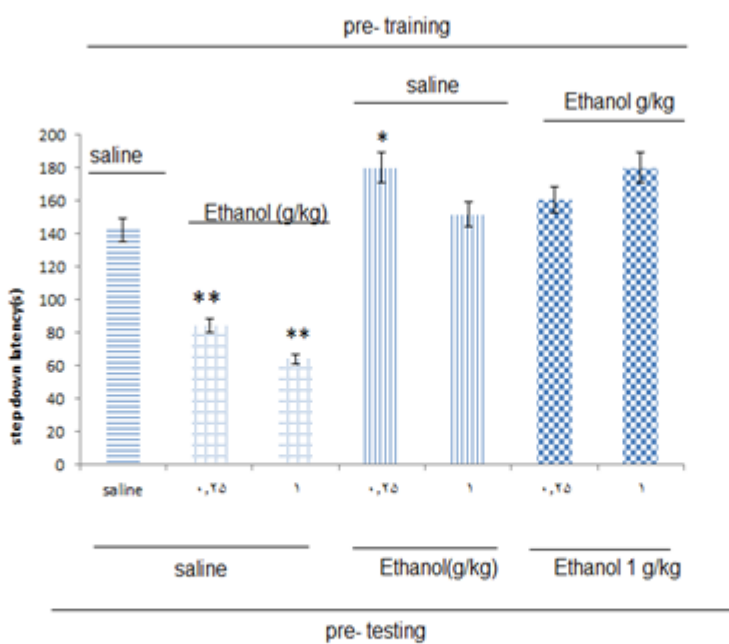
۲- اثر تجویز نیکوتین قبل و بعد از آموزش بر میزان SDL: شکل ۲ نشان می‌دهد که حیواناتی که نیکوتین ( $0.01$  and  $0.1$  mg/kg) دریافت کرده‌اند در مقایسه با گروه کنترل (سالین) افزایش و کاهش معنادار در SDL مشاهده شد. (به ترتیب) ( $*P<0.05$ ) ( $***P<0.01$ ). اثر تجویز نیکوتین در حیواناتی که نیکوتین ( $0.1$  mg/kg) دریافت کرده‌اند در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنادار در SDL مشاهده شد. بعلاوه در حیواناتی که اتانول ( $1,0.25$  g/kg) قبل از آموزش و نیکوتین ( $0.01$  mg/kg) در روز آزمون دریافت کرده‌اند در مقایسه با گروه کنترل (سالین) افزایش معنادار در SDL مشاهده شد ( $*P<0.05$ ).

۳- اثر عصاره وارنگبو بر حافظه در موش‌های تحت تیمار با اتانول و نیکوتین:

اثر تجویز سالین پیش از آموزش و عصاره وارنگبو پیش از آزمون اثری بر حافظه نداشته و در حد گروه کنترل بوده است. مقایسه اثر تجویز اتانول ( $g/kg$  ۱ و ۰,۲۵) قبل از آموزش و سالین قبل از آزمون با اتانول قبل از آموزش و وارنگبو قبل از آزمون افزایش در SDL مشاهده شد ( $p<0,01$ ). هم‌چنین مقایسه اثر نیکوتین ( $mg/kg$  ۱ و ۰) قبل از آموزش و سالین قبل از آزمون با نیکوتین

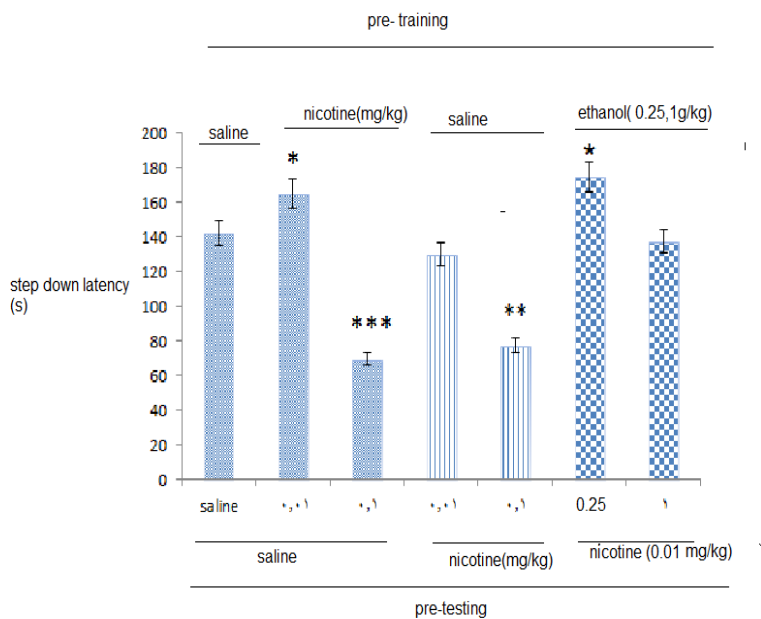
(۰,۱ mg/kg) قبل از آموزش و وارنگبو (mg/kg) (۲۵) قبل از آزمون در مقایسه با گروهی که نیکوتین (۰,۱ mg/kg) قبل از آموزش و سالیس قبل از آزمون دریافت کردند افزایش در SDL دیده شد ( $P < 0.05$ ). حیواناتی که نیکوتین (۰,۱ mg/kg) و (اتانل ۰,۲۵ mg/kg) قبل از آموزش و وارنگبو (۲۵ mg/kg) قبل از آزمون دریافت کرده اند در مقایسه با گروه اتانول+ وارنگبو افزایش معنادار مشاهده شد ( $p < 0.01$ ) ولی در مقایسه همین گروه با نیکوتین+ وارنگبو تفاوت معنادار مشاهده نشد. مقایسه بین اتانول+ نیکوتین+ وارنگبو با سالیس+ وارنگبو افزایش معنادار در SDL افزایش معنادار مشاهده شد ( $\Delta P < 0.05$ )





نمودار (۱) مقایسه اثر تجویز اتانل قبل از آموزش نسبت به گروه کنترل در میزان تاخیر پایین آمدن از سکو (SDL) .  
 $P < 0.01$  \*\* اختلاف معنی دار نسبت به گروه سالین - سالین است.

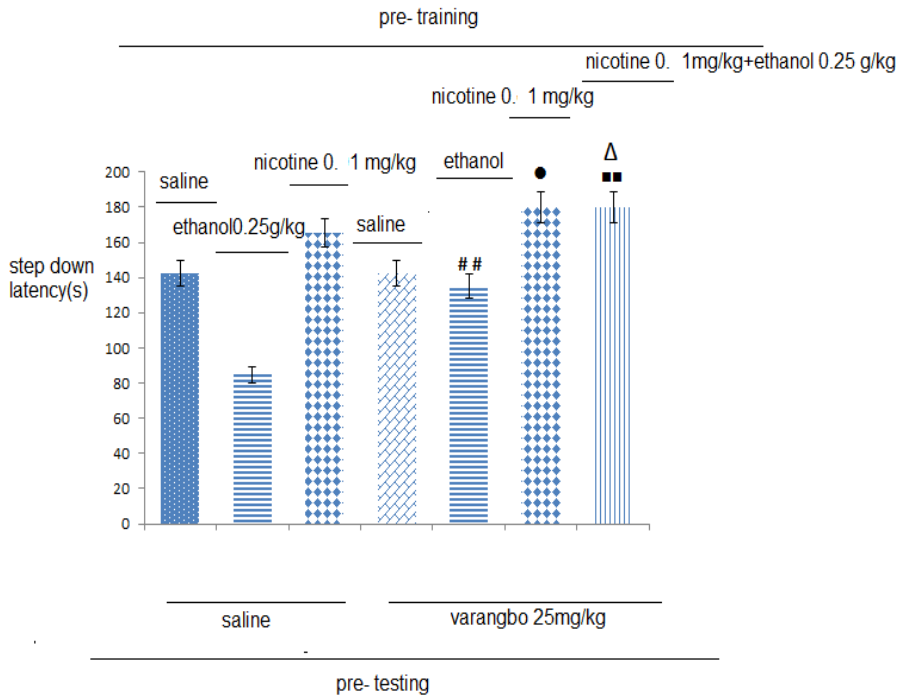
$P < 0.05$  \* اختلاف معنی دار نسبت به گروه سالین - سالین است. ستون ها بیانگر Mean ± SEM است (n=6)



نمودار ۲) مقایسه اثر تجویز نیکوتین قبل از آموزش نسبت به گروه کنترل در میزان تاخیر پایین آمدن از سکو (SDL).  
 $P < 0.01$  \*\* اختلاف معنی دار نسبت به گروه سالی - سالی است.

$P < 0.001$  \*\*\* اختلاف معنی دار نسبت به گروه سالی - سالی است.

ستون ها بیانگر Mean  $\pm$  SEM است (n=6)



نمودار ۳) مقایسه اثر تجویز نیکوتین و اتانل و وارنگبو قبل از آموزش در میزان تاخیر پایین آمدن از سکو (SDL).  
 ##  $P < 0.01$  اختلاف معنی دار نسبت به گروه اتانل - سالیین است.

•  $P < 0.05$  اختلاف معنی دار نسبت به گروه نیکوتین - سالیین است.

■■  $P < 0.01$  اختلاف معنی دار نسبت به گروه اتانل - وارنگبو است.

Δ  $P < 0.05$  اختلاف معنی دار نسبت به گروه سالیین - وارنگبو است.

ستون ها بیانگر Mean±SEM است (n=6)

### بحث

نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان می دهد که تجویز اتانل پیش از آموزش باعث تخریب حافظه می شود. شواهد موجود نشان می دهد که اتانول بواسطه کاهش رهایش استیل کولین و مهار

تقویت دراز مدت سیناپسی در هیپوکامپ باعث تخریب حافظه میشود. همچنین مشخص شده است که اتانول تعادل بین ناقله‌های عصبی تحریکی و مهاري را در هیپوکامپ مختل مینماید کاهش یافته NMDA به گونه ای که فعالیت گیرنده‌های و فعالیت گیرنده‌های گابا افزایش مییابد [16].

در این مطالعه همچنین به بررسی اثر اتانول در روز آزمون در موش‌هایی که تزریق اتانول را در روز آموزش دریافت کرده بودند می پردازد که نتیجه آن اصلاح حافظه تخریب شده در روز آموزش شد بدین صورت اتانول توانسته است حافظه وابسته به وضعیت ایجاد کند.

هنگامی که یادآوری اطلاعات تنها زمانی امکان پذیر باشد که حیوان در روز آزمون در همان شرایط روز آموزش قرار گرفته باشد یادگیری وابسته به وضعیت وجود دارد [12].

بسیاری از تحقیقات نشان دهنده نقش سیستم کولینرژیک در یادگیری و حافظه بوده است. و در این راستا گزارش شده است که اختلال سیستم کولینرژیک در فراموشی ناشی از اتانول نقش داشته است شواهد مهمی علت تاثیر اتانول بر حافظه را تاثیر آن در تشکیلات هیپوکامپی می دانستند. [17] در مطالعات مشاهده شده که تزریق اتانول، تکثیر سلولی و نورونز را تحت تاثیر قرار می دهد که این منجر به تنوع سلولی می شود که باعث افزایش حافظه می شود [18][19] در بخش بعدی این مطالعه تأثیر نیکوتین بر حافظه تخریب شده با اتانول مورد بررسی قرار گرفت نتایج ما نشان میدهد که تزریق نیکوتین در روز آموزش با دوز (۰,۰۱ میلی گرم بر کیلوگرم) باعث کاهش حافظه و با دوز بیشتر (۰,۱ میلی گرم بر کیلوگرم) باعث تخریب حافظه می شود. مطالعات نشان داده است که تزریق دوزهای بالای نیکوتین قبل از آموزش باعث می شود که اثراتی در هیپوکامپ پستی به وجود آید که باعث کاهش یادآوری حافظه در موش های کوچک

آزمایشگاهی می شود ([20],[22],[21],). نقش سیستم های نیکوتینی کولینرژیک در مغز بر عملکردهای شناختی مانند توجه, یادگیری, حافظه در حیوانات آزمایشگاهی مشخص شده است. [23] بنابراین میتوان انتظار داشت که نیکوتین بواسطه فعال کردن گیرندههای نیکوتینی استیل کولین در هیپوکامپ و افزایش رهایش استیل کولین, دوپامین و سایر ناقله‌های عصبی کلیدی در پدیده یادگیری و حافظه باعث بهبود حافظه تخریب شده با اتانول شده است [24]. در این زمینه مقبولترین فرضیه این است که در روز آموزش اتانول سطح دوپامین را در هیپوکامپ بالا برده و در روز آزمون نیکوتین این کار را در هیپوکامپ انجام داده است. نتایج مطالعه پیشین مان نشان میدهد که آپومورفین که آگونیست دوپامینی D1, D2 قادر به تقلید و تقویت اثر بهبود بخش نیکوتین بر روی حافظه تخریب شده با اتانول می باشد [25] در مرحله بعدی این مطالعه نشان میدهد که نیکوتین و اتانول پیش از آموزش و تجویز وارنگبو قبل از آزمون افزایش حافظه کاهش یافته در روز آموزش را جبران کند. مطالعات نشان داده که بادرنجبویه می تواند گیرنده های نیکوتینی را فعال کند. بنابراین تحریک گیرنده های نیکوتینی توسط عصاره بادرنجبویه، می تواند مکانیسمی برای تقویت حافظه کوتاه مدت باشد [16]. اثرات آنتی اکسیدانی رزمارینیک اسید و بنزودیوکسول موجود در عصاره گیاه وارنگبو می تواند حتی تا ده برابر قوی تر از اثرات آنتی اکسیدانی ویتامین B,C باشد [26] گیاه وارنگبو علاوه بر دارا بودن پیش سازهای استیل کولین می تواند اثرات آگونیستی بر گیرنده های کولینرژیک آنزیم استیل کولین استراز را مهار کند و باعث افزایش عملکرد سیستم کولینرژیک و بهبود حافظه شوند. [13]. گیاه وارنگبو هیچ فعالیتی در انتقال سروتونین نداشته ولی در

فعالیت استیل کولین استراز دخالت داشته و نیز عصاره اتانولی آن فعالیت متوسطی در اتصال به گیرنده گاما آمینوبوتریک اسید A دارد. [27]. در مطالعه ای، تزریق داخل صفاقی عصاره وارنگبو، در موش های سوری اثر قابل توجهی بر میزان یادگیری حیوانات ایجاد نکرد و اثر مستقیم عصاره وارنگبو بر حافظه کوتاه مدت و دراز مدت در موش های سوری وجود نداشته است و یکی از ترکیبات اصلی گیاه وارنگبو یعنی رزمارینیک اسید هیچگونه اثر تقویت کننده یا مهار کننده روی حافظه کوتاه مدت و دراز مدت نداشته است. [28].

نتیجه گیری: نتایج کلی نشان دهنده بهبود SDL کاهش یافته توسط اتانول و نیکوتین است. تشکر و قدردانی: در این قسمت از تمامی افراد که در تدوین و گردآوری مقاله همکاری نموده اند سپاسگزاری به عمل میآید

#### Reference:

1. Kalman D, K.S., DiGirolamo G, Smelson D, Ziedonis D. A., *Addressing tobacco use disorder in smokers in early remission from alcohol dependence: The case for integrating smoking cessation services in substance use disorder treatment programs*, in *Clin Psychol Rev*. 2010. p. 12-24.
2. Miller NS, G.M.J.A.D., *Comorbid Cigarette and Alcohol Addiction*. . 1998): p. 55-66.
3. Dani, J., Harris, RA. .. *Nat Neurosci, Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness*. 2005;. p. 1465-1470.
4. Marks JL, H.E., Pomerleau CS, Mudd SA, Blow FC. Nicotine dependence and withdrawal in alcoholic and nonalcoholic ever-smokers. *J Subst Abuse Treat*. 1997;14(6):521-527.
5. Pelucchi C, G.S., Garavello W, Bosetti C, La VC. r., *Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver*. *Alcohol Res Health*, 2006. 29(3): p. 193-198.
6. Nakauchi, S., R.J. Brennan, J. Boulter, K. Sumikawa., , *Nicotine gates longterm potentiation in the hippocampal CA1 region via the activation of alpha2\* nicotinic ACh receptors*. *European Journal of Neuroscience*, , 2007. 25(9): p. 2666-81.
7. Pyapali, G.K., D.A. Turner, W.A. Wilson, H.S. Swartzwelder., *Age and dose-dependent effects of ethanol on the induction of hippocampal long-term potentiation*. . *Alcohol*, , 1999. 19(2): p. 107-11.
8. Raoufi, N., M. Piri, A. Moshfegh, M.S. Shahin *Nicotine improves ethanol-induced impairment of memory: possible involvement of nitric oxide in the dorsal hippocampus of mice*. *Neuroscience*., (2012),.
9. Piri, M., M. Nasehi, M. Asgariyan, M.R. Zarrindast . *Influence of nitric oxide agents in the dorsal hippocampus of mice on anxiogenic-like effect induced by histamine*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2012. 102(3): p. 391-9.
10. Zarrindast, M.R., M. Piri, M. Nasehi, M. Ebrahimi-Ghiri . *Nitric oxide in*

*the nucleus accumbens is involved in retrieval of inhibitory avoidance memory by nicotine. Pharmacological Biochemistry and Behavior*, 2012. 101(1): p. 166-16.

11. Shulz, D.E., R. Sosnik, V. Ego, S. Haidarliu, E. Ahissar, A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature*, 2000. 403(69,67): p. 549-53.
12. - Naghibi F, M.M., Mohammadi Motamed S, Ghorbani ALabiatae *Family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology*. *Iran J Pharm Res.*, 2005. 2: p. 63-79.
13. Wake, G., Court J, Pickerin A, Lewis Rh, Wilkins R, Perry E., *CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory*. *Journal of ethnopharmacology*, 2000. 69(2): p. 105-114.
14. Beerli, R., Andres C, Lev-Lehman E, Timberg R, Huberman T, Shani M, *Transgenic expression of human acetylcholinesterase induces progressive cognitive deterioration in mice*. *Current Biology*, 1995. 5(9): p. 1063-1073.
15. Williamson, M., *Major herbs of Ayurveda.*, Churchill Livingston publication. 2002, Elsevier Sci., Ltd.
16. Kennedy, D., Gould T.J., *Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of Melissa officinalis (Lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties*. *Neuropsychopharmacology*, 2003. 28(10): p. 1871-1881.
17. Ryabinin, A.E., Melia, K. R., Cole, M., Bloom, F. E., Wilson, M. C., *Alcohol selectively attenuates stress-induced c-fos expression in rat hippocampus*. *The Journal of neuroscience*, 1995. 15(1): p. 721-730.
18. Kim, Y.-P., et al., *Age-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats*. *Neuroscience letters*, 2004. 355(1): p. 152-154.
19. Taupin, P., *Protocols for studying adult neurogenesis: insights and recent developments*. 2007. 2, 51-62 .
20. Le Foll, B. and S.R. Goldberg, *Effects of nicotine in experimental animals and humans: an update on addictive properties*, in *Nicotine Psychopharmacology*. 2009, Springer. p. 335-367.
21. Rezayof, A., Sharifi K., Zarrindast M.R., Rassouli Y., *Modulation of ethanol state-dependent learning by dorsal hippocampal NMDA receptors in mice*. *Alcohol*, 2008. 42(8): p. 667-674.
22. Rezayof, A., Zare-Chahoki A., Zarrindast M.R., Rassouli Y . *Inhibition of dorsal hippocampal nitric oxide synthesis potentiates ethanol-induced state-dependent memory in mice*. *Behavioural brain research* 2010. 209(2): p. 189-195.
23. Levin, E.D., F.J. McClernon, and A.H. Rezvani, *Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization*. *Psychopharmacology*, 2006. 184(3-4): p. 523-539.
24. Azami, N.-S., , M. Piri, S. Oryan, M. Jahanshahi, V. Babapour, M.R. Zarrindast., *Involvement of dorsal hippocampal  $\alpha\pm$ -adrenergic receptors in the effect of scopolamine on memory retrieval in inhibitory avoidance task*. *Neurobiology of learning and memory*. 93(4): p. 455-462.
25. Shahin M.S., NASRI S., PIRI M. *Influence of dopamine d2 receptors of the dorsal hippocampus in the improving effect of nicotine on ethanol-induced amnesia* . *journal of animal biology*: FALL 2013, 6( 1), Page 17 - 27.(in persian) .
26. Kirtikar, K., Basu., *BD Indian Medicinal Plants*. *International Book Distributer*, 1918: p. 1038-1063.
27. Salah, S.M. and A.K. Jäger, *Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities*. *Journal of ethnopharmacology*, 2005. 97(1): p. 145-149.
28. Pereira, P.c., Tysca D, Oliveira P, da Silva Brum LF, Picada JN, Ardenghi P., *Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosmarinic acid*. *Pharmacological research*, 2005. 52(3): p. 199-203.f