

The Protective Effect of *Quince (Cydonia oblonga Miller)* Leaf Extract on Locomotor Activity and Anxiety-Like Behaviors in a Ketamine Model of Schizophrenia

Akbar Hajizadeh Moghaddam^{1*}, Asghar Kianmehr²

1- Associate Professor of Animal Physiology, Department of Biology, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

2- MSc of Animal Physiology, Department of Biology, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

Received: 27 Sep 2015, Accepted: 1 Jun 2016

Abstract

Background: Schizophrenia is a chronic debilitating psychiatric disorder affecting 1% of the population worldwide. As for key role of free radicals in the development of this disease and that *Quince* leaf is a natural source of antioxidant substances, this study was aimed to evaluate the protective effects of *Quince* leaf extract on locomotor activity and anxiety-like behaviors by an intraperitoneal injection of ketamine in male mice in a ketamine model of schizophrenia.

Materials and Methods: In the experimental research, male adult mice were divided into six groups including: control, Sham (received water orally and saline intraperitoneally), psychosis group (received 10 mg/kg/day ketamine i.p. for 10 days) and treated psychosis groups (received 50, 100 and 150 mg/kg/day). Treated groups received hydroalcoholic *Quince* leaf extract orally for 3 weeks before injection of ketamine. Extract gavages continue for 5 days after the last ketamine injection. Locomotor activity and anxiety-like behavioral changes were measured in the open-field test.

Results: The results showed that chronic administration of ketamine increases horizontal locomotor activity and anxiety like behaviors ($p \leq 0.001$) and pretreatment of *Quince* leaf extract effectively decreases horizontal locomotor activity ($p < 0.001$) and increases duration that spends in middle area of Open field ($p < 0.01$) and vertical locomotor activity ($p < 0.001$).

Conclusion: The results of this research showed that chronic administration of *Quince* leaf extract improves locomotor disorder and induced anxiety-like behaviors by having antioxidant properties in a ketamine model of schizophrenia.

Keywords: Hyperlocomotor activity, Ketamine, Mice, *Quince* leaf extract, Schizophrenia

*Corresponding Author:

Address: Department of Biology, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

Email: a.hajizadeh@umz.ac.ir

اثر حفاظتی عصاره هیدروالکلی برگ "به" (*Cydonia oblonga Miller*) بر فعالیت حرکتی و رفتارهای شبه اضطرابی در مدل کتامینی اسکیزوفرنی

اکبر حاجی زاده مقدم^{۱*}، اصغر کیان مهر^۲

۱- دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

۲- کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۶ تاریخ پذیرش: ۹۵/۳/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: اسکیزوفرنی یک اختلال روانی ناتوان کننده مزمن است که حدود ۱ درصد جمعیت جهان به آن مبتلا می‌باشند. با توجه به نقش رادیکال‌های آزاد در ایجاد این بیماری و غنی بودن برگ "به" از ترکیبات آنتی‌اکسیدان، این مطالعه با هدف بررسی اثر محافظتی عصاره برگ "به" بر رفتارهای حرکتی و شبه اضطرابی در مدل اسکیزوفرنی ایجاد شده با تزریق درون صفاقی کتامین در موش‌های سوری نر انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۴۲ سر موش سوری به طور تصادفی به شش گروه کنترل، شم (آب به صورت گاواژ و سالین به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند)، بیمار (به مدت ۱۰ روز کتامین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند) و گروه‌های بیمار تیمار شده با عصاره برگ "به" با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تقسیم شدند. گروه‌های تیمار به مدت سه هفته قبل از دریافت کتامین، عصاره دریافت کردند. دریافت عصاره تا پنج روز بعد از آخرین تزریق کتامین ادامه داشت. فعالیت حرکتی و رفتارهای شبه اضطرابی در تست زمینه باز ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد دریافت کتامین به صورت مزمن سبب افزایش فعالیت حرکتی افقی و رفتار شبه اضطرابی می‌گردد ($p \leq 0/001$) و پیش تیمار عصاره برگ "به" به طور معنی‌داری باعث کاهش فعالیت حرکتی افقی ($p < 0/001$) و افزایش مدت زمان ماندن در فضای میانی دستگاه ($p < 0/01$) و فعالیت حرکتی عمودی ($p < 0/001$) می‌گردد.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که مصرف مزمن عصاره برگ "به" احتمالاً به واسطه خاصیت آنتی‌اکسیدانی سبب بهبود اختلال حرکتی و رفتارهای شبه اضطرابی القایی در مدل کتامینی اسکیزوفرنی می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: اسکیزوفرنی، بیش‌فعالی، عصاره برگ "به"، کتامین، موش سوری

*نویسنده مسئول: ایران، بابلسر، دانشگاه مازندران، گروه زیست شناسی

Email: a.hajizadeh@umz.ac.ir

مقدمه

اسکیزوفرنی، یک بیماری روانی ناتوان کننده حاد است که با مجموعه‌ای از علائم اختلال حواس، کناره‌گیری از اجتماع و کاهش توانایی یادگیری و حافظه همراه است. عوامل متعدد ژنتیکی و محیطی موجب ایجاد این بیماری می‌شود که یکی از این عوامل، ضعف سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی است. مطالعات انجام شده روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نشان داده است که در این بیماران، سطوح آنتی‌اکسیدانی کاهش یافته و پراکسیدهای لیپیدی و نیتریک اکسیدها افزایش می‌یابند (۱). تاکنون مدل‌های مختلفی برای بررسی بیماری اسکیزوفرنی ارائه شده است. در این بین، مدل گلوتاماتی اولین مدلی بود که در اواخر دهه ۱۹۸۰ مورد پذیرش قرار گرفت. تحقیقات نشان داده است که نقص در عملکرد نوروترانسمیتر تحریکی گلوتامات و گیرنده آن متیل دی اسپاراتات (NMDA) آن، نقش مهمی در آسیب‌شناسی و درک بیماری اسکیزوفرنی دارد. کتامین، آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA است که در انسان و موش‌های سالم علائم شبه اسکیزوفرنی را ایجاد می‌کند (۲).

بر اساس مطالعات انجام شده، مهار فعالیت گیرنده NMDA به واسطه کاهش سطح گلوتاماتون (GSH) و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی موجب کاهش سطح دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌شود. تزریق کتامین به جوندگان با دوز پایین‌تر از مقدار لازم برای بی‌هوشی، به واسطه تغییر در سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی و آسیب به نورون‌های سیستم عصبی مرکزی، باعث القای رفتارهای مرتبط با بیماری‌های روانی از جمله بروز علائم شبه اسکیزوفرنی می‌گردد (۳).

هرچند در حال حاضر داروهای آنتی‌سایکوتیک مختلفی در دسترس است، اما پاسخ‌های درمانی به این داروها متفاوت بوده و یافتن داروهای مطمئن‌تر، مؤثرتر و کم‌عارضه‌تر به عنوان چالشی در درمان این بیماران مطرح است. با توجه به نقش استرس اکسیداتیو و ضعف سیستم آنتی‌اکسیدانی در آسیب‌شناسی بیماری اسکیزوفرنی،

استفاده از درمان‌های آنتی‌اکسیدانی طبیعی به دلیل داشتن عوارض جانبی کمتر در درمان این بیماری مطرح است (۴). از جمله تحقیقات انجام شده در این زمینه، بررسی اثر آنتی‌اکسیدان موجود در زردچوبه است که اثر آن در جلوگیری از آسیب اکسیداتیو سلول‌های مغزی در مدل اسکیزوفرنی القاء شده با کتامین در موش‌های رت به اثبات رسیده است (۵).

گیاه به *Cydonia oblonga* Miller: (Quince) از خانواده *Rosaceae* به عنوان یکی از گیاهان غنی از مواد آنتی‌اکسیدان، به طور وحشی در کوه‌های قفقاز تا شمال ایران رویش می‌کند. محل رویش درخت به در ایران بیشتر در نواحی شمال (مازندران و گیلان) و شمال غرب کشور (آذربایجان، لرستان و کرمانشاه) می‌باشد (۶). بخش‌های مختلف درخت به در درمان سنتی بیماری‌های دستگاه قلبی-عروقی، تنفسی، گوارشی و ادراری به کار می‌رود (۷).

برگ این گیاه حاوی اسیدهای فلاونوئیدی و مواد آنتی‌اکسیدان فنلی بین ۴/۹ تا ۱۶/۵ گرم بر کیلوگرم در ماده خشک است. ترکیب اصلی اسید آلی برگ به شامل ۷۲/۲ درصد اسید کوبینیک و ۱۳/۶ درصد اسید سیتریک می‌باشد (۸). مطالعات اخیر نشان داده است که برگ به با داشتن ترکیبات فلاونوئیدی و فنولیک اسید دارای اثرات آنتی‌همولیتیک، آنتی‌دیابیتیک و کاهنده چربی خون و ضد آرتروواسکلروزیس است (۹). همچنین خاصیت ضد سرطانی (۱۰) و خاصیت آنتی‌اکسیدانی (۱۱) آن به اثبات رسیده است. برخلاف سایر گیاهان دارویی که در کنار اثرات دارویی دارای اثرات سمی نیز می‌باشند، تاکنون هیچ‌گونه عوارض جانبی از مصرف بخش‌های مختلف این گیاه گزارش نشده است (۸).

با توجه به غنی بودن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در برگ به، نداشتن عوارض جانبی و همچنین فراوانی و ارزان بودن برگ به در ایران، هدف از این تحقیق، بررسی اثرات محافظتی عصاره برگ این گیاه بر اختلالات حرکتی و

رفتارهای شبه اضطرابی در مدل حیوانی بیماری اسکیزوفرنی است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در گروه زیست شناسی دانشگاه مازندران مطابق آیین‌نامه کمیته اخلاق زیستی مصوب معاونت پژوهشی این دانشگاه انجام شد. در این تحقیق از موش‌های سوری نر بالغ با وزن ۳۰ تا ۳۵ گرم استفاده گردید. حیوانات از پژوهشکده پاستور آمل خریداری و در قفس‌های جداگانه، در سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، رطوبت نسبی ۸۵ درصد و با دسترسی به آب و غذای کافی نگهداری شدند (۱۲).

برای تهیه عصاره، برگ‌های سبز درخت به از دهستان لاریم در شهرستان جویبار در اواخر تیرماه جمع‌آوری شدند. جنس و گونه برگ، توسط گروه تخصصی بیوسیستماتیک گیاهی دانشگاه مازندران با شماره هرباریومی ۷۰۰۱ مورد تأیید قرار گرفت. ابتدا برگ‌ها در آون ساخت شرکت ممرت کشور آلمان در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد خشک و سپس آسیاب شدند. برای تهیه عصاره، از متانول ۷۰ درصد و شیوه خیساندن استفاده شد. به ۲ گرم پودر خشک برگ به، ۵۰ سی‌سی متانول ۷۰ درصد اضافه شد. مخلوط حاصل به مدت ۲۴ ساعت توسط دستگاه شیکر مدل IKAS ساخت کشور آلمان و با قدرت چرخش ۳۲۵ دور در دقیقه خیسانده شد. در مرحله بعد، مخلوط حاصل از کاغذ صافی عبور داده شد. این کار در سه روز متوالی انجام گرفت و محلول حاصل در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. در نهایت، بعد از خشک شدن، پودر حاصل جمع‌آوری و به فریزر منتقل گردید. برای تهیه دوزهای مورد نظر پودر خشک عصاره را در مقدار معینی از آب مقطر حل نمودیم (۹).

موش‌های سوری به سه گروه هفت تایی کنترل، شم (آب مقطر که حلال عصاره بود را به مدت سه هفته به صورت گاوآژ دریافت کردند و سپس سالین که حلال

کتامین بود را به مدت ده روز صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند) و بیمار (به مدت سه هفته آب مقطر به صورت گاوآژ و سپس به مدت ۱۰ روز کتامین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در هر روز به صورت درون صفاقی دریافت کردند) و سه گروه بیمار پیش تیمار شده با عصاره برگ به تقسیم شدند. گروه‌های بیمار پیش تیمار شده به مدت سه هفته عصاره هیدروالکلی برگ به با غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم (۹) بر کیلوگرم وزن بدن و حجم ۰/۱۵ میلی‌لیتر را روزانه در بازه زمانی ۱۰ تا ۱۲ صبح به روش گاوآژ دریافت نمودند. سپس، کتامین را با غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به صورت مزمن به مدت ۱۰ روز درون صفاقی دریافت کردند. دریافت عصاره تا ۵ روز بعد از آخرین تزریق کتامین ادامه یافت (۱۲).

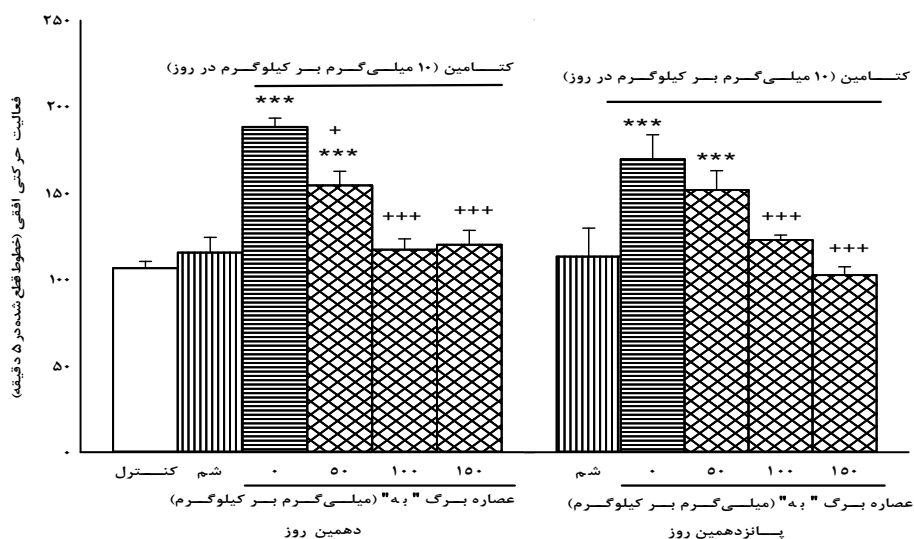
برای انجام تست رفتاری، از دستگاه زمینه باز که توسط اساتید فیزیولوژی دانشگاه مازندران ساخته شد استفاده گردید. این تست برای ارزیابی پاسخ‌های رفتاری مانند فعالیت حرکتی، بیش‌فعالی و رفتار کاوش‌گری و هم‌چنین اندازه‌گیری رفتار ضد اضطرابی استفاده می‌شود. این دستگاه، جعبه‌ای سیاه رنگ و مربع شکل با طول و عرض ۴۲ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر است. قسمت قاعده این دستگاه به وسیله خطوطی به ۹ بخش مساوی به ابعاد ۱۴ سانتی‌متر تقسیم شد. به منظور آشنایی حیوان با محیط، دو روز متوالی قبل از روز تست، هر موش، به مدت دو دقیقه و به صورت انفرادی داخل دستگاه قرار داده شد. روز انجام تست اصلی ابتدا حیوانات یک ساعت قبل از تست در محل آزمایش قرار گرفتند تا به شرایط محیطی عادت کنند. سپس، هر حیوان در مرکز دستگاه قرار داده شده و به مدت ۵ دقیقه فعالیت آن مورد ارزیابی قرار گرفت. در این تست، تعداد خطوطی که حیوان به وسیله چهار دست و پای خود در هنگام حرکت قطع می‌کند به عنوان میزان فعالیت حرکتی افقی در نظر گرفته می‌شود. حیواناتی که دچار بیش‌فعالی هستند تعداد خطوط بیشتری را قطع می‌کنند. مدت زمانی که حیوان روی دو پای خود می‌ایستد (فعالیت حرکتی عمودی) به عنوان شاخص کاوش‌گری در نظر گرفته می‌شود و مدت

یافته‌ها

در این مطالعه سه پارامتر فعالیت حرکتی افقی، شاخص کاوش‌گری و رفتارهای شبه اضطرابی که از علائم مثبت اسکیزوفرنی هستند، اندازه‌گیری شدند. با توجه به نمودار ۱، در تست‌های دهمین و پانزدهمین روز تزریق کتامین در گروه بیمار، تعداد خطوط قطع شده در مدت زمان ۵ دقیقه به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد ($p < 0/001$). در گروه بیمار پیش‌تیمار شده با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره، میزان فعالیت حرکتی افقی کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه بیمار نشان داد ($p < 0/05$) و در گروه‌های بیمار پیش‌تیمار شده با غلظت‌های ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره نیز کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه بیمار مشاهده شد ($p < 0/001$).

زمان سپری شده در ۲۵ درصد فضای میانی به عنوان شاخص سنجش عدم اضطراب در نظر گرفته می‌شود. این دو پارامتر در حیواناتی که دچار اضطراب باشند کاهش می‌یابد. از هر حیوان فقط یک بار در این مطالعه استفاده گردید. بعد از پایان تست، حیوان به داخل قفس منتقل و دستگاه با الکل اتانول ۷۰ درصد شست و شو گردید. روز دهم، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق کتامین و پنج روز بعد از آخرین تزریق کتامین، تست زمینه‌باز انجام گردید.

همه آزمون‌ها بین ساعت ۱۰ تا ۱۳ در فاز روشنایی انجام گرفت. برای تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. جهت بررسی نرمال بودن توزیع واحدها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده گردید. تمامی محاسبات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها مساوی یا کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. برای رسم نمودارها از نرم‌افزار سیگما پلات نسخه ۱۲/۵ استفاده گردید.



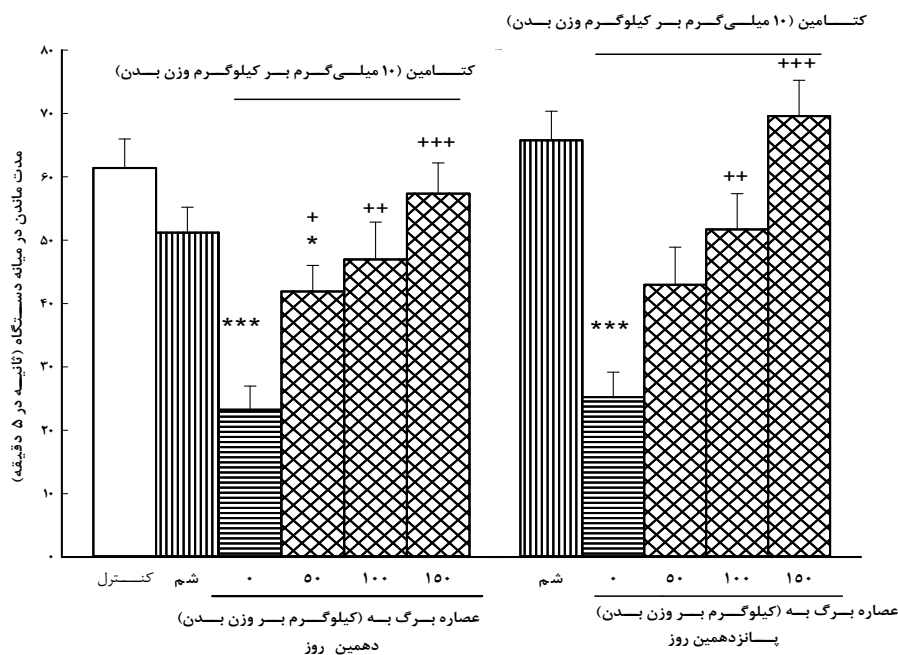
نمودار ۱. اثر عصاره برگ به با دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر فعالیت حرکتی افقی. آزمون آماری مورد استفاده، آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی می‌باشد. * اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها با گروه کنترل و $p \leq 0/001$: ***. + اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها با گروه بیمار و $p \leq 0/05$: + و $p \leq 0/001$: +++.

میانی دستگاه زمینه‌باز سپری نمود. در تست‌های دهمین و پانزدهمین روز تزریق کتامین، در گروه بیمار، زمان سپری

پارامتر دومی که در این آزمایش مورد سنجش قرار گرفت، مدت زمانی بود که حیوان در ۲۵ درصد فضای

معنی‌داری ($p < 0/05$) داشت. میزان این فاکتور در گروه‌های بیمار پیش تیمار شده با غلظت‌های ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره برگ "به"، در مقایسه با گروه بیمار، به طور معنی‌داری افزایش یافت ($p < 0/01$) که نشان‌گر اثر شبه ضد اضطرابی مصرف عصاره است (نمودار ۲).

شده در ۲۵ درصد فضای میانی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0/001$) که نشان دهنده بروز رفتار شبه اضطرابی است. در گروه بیمار پیش تیمار شده با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه بیمار مشاهده شد ($p < 0/05$)، اما همچنان نسبت به گروه کنترل کاهش



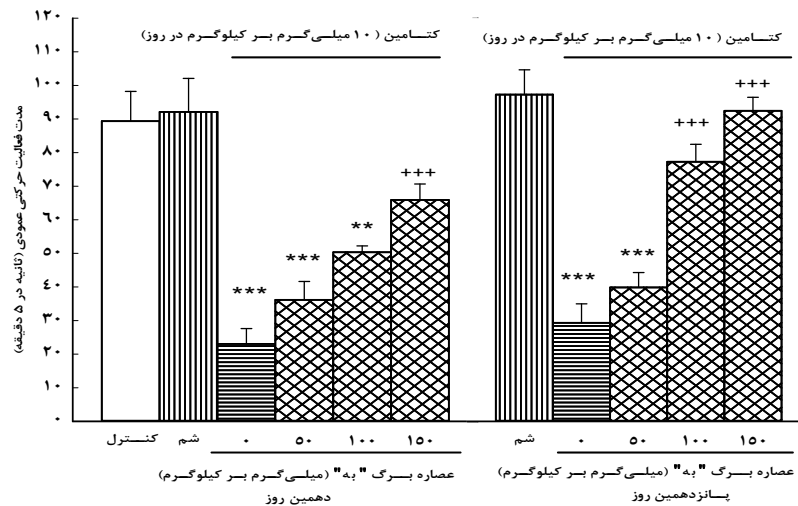
نمودار ۲. اثر عصاره برگ به با دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، بر مدت زمان سپری شده در ۲۵ درصد فضای میانی زمینه باز آزمون آماری مورد استفاده، آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی می‌باشد. * اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها با گروه کنترل و $p \leq 0/05$: * و $p \leq 0/001$: ***. + اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها با گروه بیمار و: $p \leq 0/05$: + و $p \leq 0/01$: ++ و $p \leq 0/001$: +++.

گروه بیمار پیش تیمار شده با غلظت ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره، افزایش معنی‌داری نسبت به گروه بیمار نشان داد ($p < 0/001$). در تست پانزدهمین روز تزریق کتامین، مدت زمان فعالیت کاوش‌گری گروه بیمار کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($p < 0/001$). مدت زمان این شاخص در گروه بیمار پیش تیمار شده با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره برگ "به" همچنان اختلاف معنی‌داری را نسبت به گروه بیمار نشان نداد که نشان‌گر عدم اثر حفاظتی این دوز عصاره بر کاهش رفتار کاوش‌گری القاء شده با کتامین است. اما مدت زمان این فاکتور در گروه‌های بیمار پیش

با توجه به نمودار ۳، فعالیت حرکت عمودی معادل مدت زمانی است که حیوان روی دو پای خود قرار می‌گیرد. در تست دهمین روز تزریق کتامین مدت زمان فعالیت حرکت عمودی در گروه بیمار، کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($p < 0/001$) که بیان‌گر کاهش رفتار کاوش‌گری در گروه بیمار است. مدت زمان این شاخص در گروه‌های بیمار پیش تیمار شده با غلظت ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره برگ به نیز اختلاف معنی‌داری با گروه بیمار نداشت. در حالی که همچنان نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0/01$). مدت زمان فعالیت حرکت عمودی در

این دوزهای عصاره بر کاهش رفتار کاوش گری القاء شده با کتامین است.

تیمار شده با غلظت‌های ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره برگ به، در مقایسه با گروه بیمار، به طور معنی‌داری افزایش یافت ($p < 0.001$) که نشان‌گر اثر حفاظتی



نمودار ۳. اثر عصاره برگ به با دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، بر مدت فعالیت حرکتی عمودی. آزمون آماری مورد استفاده، آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی می‌باشد. * اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها با گروه کنترل و $p \leq 0.01$; ** و $p \leq 0.001$; *** اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها با گروه بیمار و $p \leq 0.001$; ****.

بحث

کاوش گری است، در گروه بیمار به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود. پژوهش‌های پیشین نشان داده است که موش‌های هیجان‌زده فعالیت عمودی کمتر داشته و از رفتن به وسط زمینه باز اجتناب می‌کنند. در حالی که موش‌هایی که هیجان زده نیستند در تمام قسمت‌های زمینه باز از بخش محیطی تا بخش مرکزی حرکت کرده و فعالیت عمودی بیشتری دارند (۱۳). هم‌چنین نتایج به دست آمده از گروه‌های پیش تیمار با عصاره برگ گیاه به نشان داد که دریافت این عصاره موجب کاهش بیش‌فعالی و رفتار شبه اضطرابی می‌گردد. به طوری که فعالیت حرکت افقی در گروه‌های تیمار به طور معنی‌داری کمتر از گروه بیمار بود و فعالیت حرکتی عمودی و مدت زمان سپری شده در بخش میانی دستگاه نیز در گروه تیمار شده با عصاره به طور معنی‌داری بیشتر از گروه بیمار بود. نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که مصرف عصاره برگ به اثر بهبودی معنی‌داری بر کاهش فعالیت سایکوزی القاء شده با کتامین دارد.

مطالعه حاضر، اثر عصاره برگ به را بر اختلالات رفتاری القایی حاصل از تزریق کتامین در موش‌های سوری مورد بررسی قرار داد. نتایج این تحقیق نشان داد که میزان فعالیت حرکتی و رفتارهای شبه اضطرابی با تزریق درون صفاقی کتامین افزایش می‌یابد و پیش تیمار با عصاره برگ به باعث جلوگیری از القای بیش‌فعالی و اضطراب حاصل از تزریق کتامین می‌گردد.

بررسی نتایج حاضر نشان داد که تزریق مزمن کتامین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، باعث افزایش تعداد خطوط قطع شده در واحد زمان، که معیاری برای سنجش میزان فعالیت حرکتی است، در موش‌های سالم می‌گردد. این نتایج هم‌چنین نشان داد که تزریق مزمن کتامین با دوز زیر حد لازم برای بی‌هوشی باعث افزایش رفتار شبه اضطرابی می‌گردد. مدت زمان سپری شده در بخش میانی دستگاه زمینه باز که معیار سنجش رفتارهای شبه اضطرابی است و فعالیت حرکتی افقی که معیار سنجش

رابطه مثبتی بین میزان رادیکال آزاد و شدت علائم مربوط به اسکیزوفرنی در این بیماران وجود دارد (۲۰).

بنابراین موادی که خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند احتمالاً می‌توانند در بهبود علائم اسکیزوفرنی موثر باشند. در این راستا واسکونسولوزا و همکاران (۲۰۱۵) گزارش نمودند که استفاده از آلفالیپونیک اسید که یک آنتی‌اکسیدان طبیعی موجود در بافت انسانی است، علائم شبه اسکیزوفرنی القاء شده با کتامین را بهبود می‌بخشد (۲۱). هم‌چنین زونگو و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که پیش تیمار با امگا-۳ از آسیب اکسیداتیو به سلول‌های مغزی و القاء رفتار شبه اسکیزوفرنی در موش مدل اسکیزوفرنی القای شده با کتامین جلوگیری می‌کند (۲۲).

ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی که به طور وسیع در گیاهان یافت می‌شود، مهم‌ترین گروه از ترکیباتی هستند که خاصیت آنتی‌اکسیدانی داشته و خواص دارویی گیاهان دارویی به وجود چنین ترکیباتی مرتبط می‌باشد (۲۳). مطالعاتی که توسط آلیویرا و همکاران (۲۰۰۷) روی برگ به انجام شد، نشان داد که برگ به، به خاطر دارا بودن مقادیر بالای آنتی‌اکسیدان مثل فنولیک اسید و فلاونوئید اسید دارای خاصیت محافظت سلولی در برابر آسیب‌های حاصل از استرس اکسایشی می‌باشد (۷). عمر و همکاران (۲۰۱۵) گزارش دادند که ترکیبات فلاونوئیدی موجود در برگ به باعث بهبود عملکرد آنزیم‌های آنتی‌کسیدانی SOD و GSH-Px موجود در بافت کبدی می‌شود (۲۴). عثمان و همکاران (۲۰۱۰) با مطالعه پارامترهای خون شناسی در گربه ماهی آفریقای (Clarias gariepinus) که در معرض اشعه (UVA) -A فرابنفش قرار گرفته بودند و مقایسه بین گروه کنترل و گروهی که عصاره برگ به دریافت کرده بودند، گزارش دادند که عصاره برگ به از سلول‌های خونی در برابر اشعه UVA محافظت می‌کند (۲۵). هم‌چنین اثر آنتی‌لیپوپراکسیدی و آنتی‌دیابتیک عصاره برگ به اثبات شده است. به علاوه، در تحقیق قبلی گزارش نمودیم که برگ به با داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالا سبب کاهش استرس

در راستای تایید این نتایج، کاترجی و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه‌ای نشان دادند که مصرف مزمن کتامین با دوزهای پایین تا ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، باعث افزایش رفتار شبه اضطرابی و فعالیت حرکتی می‌شود (۱۲). هم‌چنین آرودا و همکاران (۲۰۰۸) با هدف بررسی اثر داروهای ضد روانی روی موش‌ها نیز نشان دادند که تزریق درون صفاقی کتامین فعالیت کاوش‌گری را نسبت به گروه کنترل کاهش می‌دهد (۱۴).

اگر چه مکانیسم آسیب‌های نوروتوکسیک برای آنتاگونیست گیرنده NMDA مثل کتامین و فرآیند تحلیل در قشر مغز هنوز به طور کامل شناخته شده نیست، اما مطالعات نشان می‌دهد که آسیب این داروها مخصوصاً در قشر سینگولای خلفی و قشر retrosplenial وابسته به افزایش استرس اکسیداتیو است و آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند این آسیب را مهار نمایند. هم‌چنین برخی مطالعات، وجود آسیب‌های نوروتوکسیک مثل آسیب‌های ساختاری، تغییرات نورونی برگشت پذیر، تغییرات نورونی برگشت ناپذیر و بیان پروتئین شوک گرمایی c-fos را در قشر سینگولای خلفی و قشر retrosplenial با تزریق آنتاگونیست گیرنده NMDA مثل کتامین را گزارش نمودند (۱۵). دا سیلوا و همکاران (۲۰۱۰) (۱۶) و هم‌چنین قدیم و همکاران (۲۰۱۲) با مطالعه اثر کتامین روی موش‌های صحرائی گزارش دادند که دوز زیر حد لازم برای بی‌هوشی موجب افزایش رادیکال آزاد در مغز و فرآیند استرس اکسایشی می‌گردد (۱۷). تیمار حیوانات با کتامین موجب تشکیل رادیکال آزاد اکسیژن در میتوکندری سیستم عصبی مرکزی و تورم میتوکندری شده که نتیجه آن آزاد سازی سیتوکروم C است که فرآیند آپوپتوز را به دنبال دارد. این فرآیند موجب تحلیل پیش‌رونده قشر مغز می‌گردد که در بیماران اسکیزوفرنی مشاهده می‌شود (۱۸). در مطالعه دیگر روی ۳۰ بیمار اسکیزوفرنی، یگین و همکاران (۲۰۱۲) اثرات استرس اکسیداتیو را در بیماران اسکیزوفرنی گزارش نمودند (۱۹). مطالعات اخیر نشان داده است که رادیکال آزاد در بیماران اسکیزوفرنی افزایش می‌یابد و از طرف دیگر

کاوش گری می‌شود. اثر بهبود دهنده گی عصاره برگ به روی علائم اسکیزوفرنی را می‌توان به اثر حفاظتی ترکیبات فنلی موجود در برگ به مرتبط دانست که با کاهش رادیکال‌های آزاد یا با اثر تقویت کنندگی روی سیستم آنتی‌اکسیدانی موجب بهبود علائم رفتاری ناشی از تزریق کتامین شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه مازندران و کلیه همکارانی که در انجام این پژوهش صمیمانه یاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

منابع

1. Wu Z, Zhang XY, Wang H, Tang W, Xia Y, Zhang F, et al. Elevated plasma superoxide dismutase in first-episode and drug naive patients with schizophrenia: inverse association with positive symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012; 36(1):34-8.
2. Anticevic A, Corlett PR, Cole MW, Savic A, Gancsos M, Tang Y, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antagonist effects on prefrontal cortical connectivity better model early than chronic schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2015; 77(6):569-80.
3. De Oliveira L, Spiazzi CMdS, Bortolin T, Canever L, Petronilho F, Mina FG, et al. Different sub-anesthetic doses of ketamine increase oxidative stress in the brain of rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009; 33(6):1003-8.
4. Bitanirwe BK, Woo T-UW. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011; 35(3):878-93.
5. Gazal M, Valente MR, Acosta BA, Kaufmann FN, Braganhol E, Lencina CL, et al. Neuroprotective and antioxidant effects of curcumin in a ketamine-induced model of mania in rats. *European journal of pharmacology*. 2014; 724: 132-9.
6. Salehi Surmagh MH. Medicinal plants and herbal therapy. Tehran: Nutrition.2008.

اکسیداتیو در ناحیه قشر مغز در مدل الزایمری موش صحرائی می‌گردد(۲۶).

اگرچه مکانیسم قطعی اثر عصاره برگ به در بهبود علائم سایکوزی مشخص نیست، اما با توجه به مقادیر بالای ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی موجود در برگ به اثر بهبود دهنده گی علائم اسکیزوفرنی در موش‌های بیمار را می‌توان به خواص آنتی‌اکسیدانی موجود در عصاره برگ به مرتبط دانست. این ترکیبات از یک طرف با احیای رادیکال‌های آزاد موجب حذف این ترکیبات شده(۲۷) و از طرف دیگر با اتصال به غشای سلولی سیالیت غشای سلولی را کاهش داده و نفوذ رادیکال‌های آزاد به سلول را کاهش می‌دهد، در نتیجه باعث کاهش آسیب حاصل از رادیکال‌های آزاد می‌شود(۲۸).

در راستای این مطالعه، برخی از پژوهش‌ها تأثیر مصرف عصاره‌های گیاهی را بر مدل حیوانی اسکیزوفرنی گزارش نمودند، برای نمونه کاترجی و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که پیش تیمار با عصاره گیاه *Panax quinquefolium* بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی، علاوه بر این که، بیش فعالی حاصل از تزریق کتامین را کاهش می‌دهد، باعث بهبود سایر شاخص‌های اسکیزوفرنی نیز می‌شود(۱۲). هم‌چنین راتبون و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که اضافه شدن عصاره گیاهان دارویی چینی به داروهای ضد روانی باعث بهبود اثر این داروها در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی می‌شود(۲۹). گوپتا گوراو و همکاران (۲۰۱۲) با بررسی اثر ضدروانی گیاه *Viscum album L.* *Loranthaceae* گزارش دادند که عصاره آبی این گیاه با تسهیل انتقال گابا آرژیک و تشدید فعالیت این سیستم فعالیت حرکتی را در موش‌های سوری و موش‌های صحرائی کاهش می‌دهد(۳۰).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این تحقیق، احتمالاً مصرف عصاره برگ به، به واسطه خاصیت آنتی‌اکسیدانی باعث کاهش فعالیت حرکتی، کاهش اضطراب و افزایش

7. Oliveira AP, Pereira JA, Andrade PB, Valentão P, Seabra RM, Silva BM. Phenolic profile of *Cydonia oblonga* Miller leaves. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007; 55(19):7926-30.
8. Khoubnasabjafari M, Jouyban A. A review of phytochemistry and bioactivity of quince (*Cydonia oblonga* Mill.). *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011; 5(16):3577-94.
9. Khademi F, Danesh B, Nejad DM, Rad JS. The comparative effects of atorvastatin and quince leaf extract on atherosclerosis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013;15(8):639-43.
10. Carvalho Mr, Silva BM, Silva R, Valentão Pc, Andrade PB, Bastos ML. First report on *Cydonia oblonga* Miller anticancer potential: differential antiproliferative effect against human kidney and colon cancer cells. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010; 58(6):3366-70.
11. Marques V, Farah A. Chlorogenic acids and related compounds in medicinal plants and infusions. *Food Chemistry*. 2009; 113(4):1370-6.
12. Tvrdeić A, Kočevski D. Does behavioral response to novelty influence paw withdrawal latencies in repeated Hargreaves test? *Periodicum biologorum*. 2008; 110(1):95-100.
13. Chatterjee M, Singh S, Kumari R, Verma AK, Palit G. Evaluation of the antipsychotic potential of *Panax quinquefolium* in ketamine induced experimental psychosis model in mice. *Neurochemical research*. 2012; 37(4):759-70.
14. Volltexte SAFAB. Activities of the antipsychotic drugs haloperidol and risperidone on behavioural effects induced by ketamine in mice. *Sci Pharm*. 2008; 76: 673-87.
15. Rajdev S, Fix AS, Sharp FR. Acute phencyclidine neurotoxicity in rat forebrain: induction of haem oxygenase-1 and attenuation by the antioxidant dimethylthiourea. *European Journal of Neuroscience*. 1998; 10(12):3840-52.
16. Da Silva FCC, de Oliveira Cito MdC, da Silva MIG, Moura BA, de Aquino Neto MR, Feitosa ML, et al. Behavioral alterations and pro-oxidant effect of a single ketamine administration to mice. *Brain research bulletin*. 2010;83(1):9-15.
17. Ghedim FV, Fraga DdB, Deroza PF, Oliveira MB, Valvassori SS, Steckert AV, et al. Evaluation of behavioral and neurochemical changes induced by ketamine in rats: implications as an animal model of mania. *Journal of psychiatric research*. 2012; 46(12): 1569-75.
18. Faizi M, Salimi A, Rasulzadeh M, Naserzadeh P, Pourahmad J. Schizophrenia induces oxidative stress and cytochrome C release in isolated rat brain mitochondria: a possible pathway for induction of apoptosis and neurodegeneration. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2014; 13: 93-100.
19. Yegin A, Ay N, Aydin O, Yargici N, Eren E, Yilmaz N. Increased Oxidant Stress and Inflammation in Patients with Chronic Schizophrenia. *International Journal of Clinical Medicine*. 2012; 3(05):368-9.
20. Fendri C, Mechri A, Khiari G, Othman A, Kerkeni A, Gaha L. [Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review]. *L'Encephale*. 2005; 32(2 Pt 1):244-52.
21. Vasconcelos GS, Ximenes NC, de Sousa CNS, de Queiroz Oliveira T, Lima LLL, de Lucena DF, et al. Alpha-lipoic acid alone and combined with clozapine reverses schizophrenia-like symptoms induced by ketamine in mice: participation of antioxidant, nitrenergic and neurotrophic mechanisms. *Schizophrenia research*. 2015; 165(2):163-70.
22. Zugno A, Chipindo H, Volpato A, Budni J, Steckert A, de Oliveira M, et al. Omega-3 prevents behavior response and brain oxidative damage in the ketamine model of schizophrenia. *Neuroscience*. 2014; 259: 223-31.
23. Atrooz OM. The antioxidant activity and polyphenolic contents of different plant seeds extracts. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2009; 12(15):1063-8.
24. Umar A, Iskandar G, Aikemu A, Yiming W, Zhou W, Berké B, et al. Effects of *Cydonia oblonga* Miller leaf and fruit flavonoids on blood lipids and anti-oxidant potential in hyperlipidemia rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2015; 169: 239-43.
25. Osman AG, Koutb M, Sayed AE-DH. Use of hematological parameters to assess the efficiency of quince (*Cydonia oblonga* Miller)

- leaf extract in alleviation of the effect of ultraviolet-A radiation on African catfish *Clarias gariepinus* (Burchell, 1822). *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2010; 99(1):1-8.
26. Hajizadeh Moghaddam A, Mohajerani M, Mohammadi takasi E. The Neuroprotective Effect of Quince Leaf Hydroalcoholic Extract on Intracerebroventricular Streptozotocin-induced Oxidative Stress in the Cortical Tissue of Rat Brain. *Armaghane-danesh*. 2015; 20 (9): 756-67.[Persian]
27. Premanath R, Lakshmi Devi N. Studies on Anti-oxidant activity of *Tinospora cordifolia* (Miers.) Leaves using in vitro models. *Journal of American Science*. 2010; 6(10): 736-43.
28. Singh N, Rajini P. Antioxidant-mediated protective effect of potato peel extract in erythrocytes against oxidative damage. *Chemico-biological interactions*. 2008; 173(2): 97-104.
29. Rathbone J, Zhang L, Zhang M, Xia J, Liu X, Yang Y. Chinese herbal medicine for schizophrenia: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatr*. 2007; 190(5): 379-84.
30. Gupta G, Kazmi I, Afzal M, Rahman M, Saleem S, Ashraf MS, et al. Sedative, antiepileptic and antipsychotic effects of *Viscum album* L.(Loranthaceae) in mice and rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2012; 141(3): 810-6.