



Semnan University



Research Article

Therapeutic effect of Tymasin plus in experimental model of cerebral ischemia

Keivan Keramati ^{1*}, Amin Rahdari ², Saeideh Naeimi ¹, HamidReza Moslemi ³, Sahar Ghaffarikhalthigh ⁴.

Abstract

Acute ischemic brain damage, which is caused by the reduction of blood supply to the brain or the blockage of cerebral vessels, is one of the important causes of death, disability, and behavioral and cognitive disorders in humans all over the world. Tymasin Plus(TP) is an Iranian herbal medicine manufactured by Medin Pharma for some respiratory diseases in humans. In this study, the effect of the mentioned drug on spatial memory and explorative behavior of laboratory animals after experimental cerebral ischemia was investigated. 24 male Wistar rats were divided into 4 experimental groups including control, ischemic, recipients of 0.5 ml and 1 ml of TP. Animals in the control group were not subjected to any intervention. In order to create experimental temporary cerebral ischemia in the ischemic and TP administrated groups, surgery was done on rats and then the ischemic group received normal saline and the TP administrated groups received the mentioned drug. Spatial memory was investigated using Morris Water Maze test, exploratory behavior via open field test and rat brains were examined histopathologically. The results of Morris water Maze and open field tests as well as histopathological results, showed significant differences between the ischemic and control groups. The TP administrated groups compared with ischemic group had significant differences in terms of Morris Water Maze test (1 ml TP administrated group) and histopathological evaluations. Based on the results of this research, it can be concluded that TP has therapeutic effect on the cerebral ischemic induced spatial memory impairment and also has neuroprotective effect.

Keywords: Tymasin plus, Cerebral ischemia, Spatial memory, exploratory behavior

1. Department of Basic sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran.

2. Division of Physiology, Department of Basic sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

3. Department of Clinical sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran.

4. Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran.

*Corresponding author: k.keramati@semnan.ac.ir

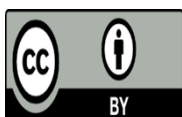
DOI: [10.22075/jvlr.2025.34587.1121](https://doi.org/10.22075/jvlr.2025.34587.1121)

Received: 12.07.2024

Accepted: 16.03.2025

How to Cite this Article:

Keramati, k., & Rahdari, A., & Naeimi, S., & Moslemi, H.R. & Ghaffarikhalthigh, S. (2025). Therapeutic effect of Tymasin plus in experimental model of cerebral ischemia. 17(1), 29-40.
doi:10.22075/jvlr.2025.34587.1121





اثر درمانی تیماسین پلاس در مدل تجربی ایسکمی مغزی

کیوان کرامتی^{۱*}، امین راه داری^۲، سعیده نعیمی^۱، حمیدرضا مسلمی^۳، سحر غفاری خلیق^۴.

خلاصه

آسیب مغزی ایسکمیک حاد که در اثر کاهش خونرسانی به مغز و یا انسداد عروق مغزی ایجاد می شود، یکی از علل مهم مرگ، ناتوانی و نیز ناهنجاری های رفتاری و شناختی انسان در سراسر دنیا است. تیماسین پلاس داروی گیاهی ایرانی ساخت شرکت مدین فارما برای برخی بیماری های تنفسی در انسان است. در این پژوهش اثر داروی مذکور بدنبال ایجاد ایسکمی مغزی تجربی بر حافظه فضایی و رفتار جستجوگرانه حیوان آزمایشگاهی بررسی شد. ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۴ گروه آزمایشی شامل کنترل، ایسکمیک، دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس و دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس تقسیم شدند. حیوانات در گروه کنترل مورد هیچگونه مداخله ای قرار نگرفتند. به منظور ایجاد ایسکمی مغزی موقت تجربی در گروه های ایسکمیک و دریافت کننده تیماسین پلاس، موش ها جراحی شدند و پس از جراحی در گروه ایسکمیک نرمال سالین و در گروه های دریافت کننده تیماسین پلاس داروی مذکور را دریافت کردند. حافظه فضایی با استفاده از ماز آبی موریس، رفتار جستجوگرانه از طریق آزمون زمینه باز و مغز موش ها از نظر هیستوپاتولوژیکی بررسی شد. از نظر نتایج آزمون های ماز آبی موریس و زمینه باز و نیز نتایج هیستوپاتولوژیکی، تفاوت گروه های ایسکمیک و کنترل با یکدیگر معنی دار بود. گروه های دریافت کننده تیماسین پلاس در مقایسه با گروه ایسکمیک از نظر آزمون ماز آبی موریس (گروه دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس) و ارزیابی هیستوپاتولوژیکی تفاوت معنی دار داشتند. بر مبنای نتایج این پژوهش می توان نتیجه گرفت که تیماسین پلاس بر اختلال حافظه فضایی ناشی از ایسکمی مغزی اثر درمانی و نیز خاصیت حفاظت نورونی دارد.

واژه های کلیدی: تیماسین پلاس، ایسکمی مغزی، حافظه فضایی، رفتار جستجوگرانه

۱. گروه آموزشی علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

۲. بخش فیزیولوژی، گروه آموزشی علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

۳. گروه آموزشی علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

۴. گروه آموزشی پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

*نویسنده مسئول: k.keramati@semnan.ac.ir

DOI: [10.22075/jvlr.2025.34587.1121](https://doi.org/10.22075/jvlr.2025.34587.1121)

دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۲۲

پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۲۶

مقدمه

حافظه یک فرایند ذهنی بنیادی محسوب می شود و اختلال آن به دنبال آسیب سر، سکتة و بیماری های تحلیل برنده عصبی و روانشناختی شایع است. حافظه یکی از موضوعات مهمی است که در علوم اعصاب مورد توجه قرار گرفته است. با احتساب جنبه های اخلاقی و ملاحظات قانونی، انسانها بندرت بعنوان مدل تحقیقاتی در پژوهش های پزشکی مورد استفاده قرار می گیرند. بنابراین، آزمون های تجربی متعددی طراحی شده اند که بتوان بر اساس آنها، موضوعات گوناگون شناختی و رفتاری و از جمله اختلال یادگیری و حافظه را به منظور یافتن راهبردهای درمانی موثر و با استفاده از حیوان آزمایشگاهی ارزیابی نمود (Zavari and Karimzadeh, 2017).

نتایج برخی پژوهش ها نشان دادند که ایسکمی مغزی موجب اختلال حافظه و یادگیری در موش صحرایی می شود که البته چنین رخدادی با آسیب هیپوکامپ همراه بوده است (Meunier and Bachevalier, 1996). به استناد الگوهای علمی مربوطه، می توان ایسکمی مغزی موقت (ایسکمی و پرفوزیون مجدد) را در موش صحرایی به طور تجربی و بواسطه انسداد شریان کاروتید، ایجاد نمود (Mirzapoor and Setorki, 2017). به دنبال چنین مداخله ای، تولید رادیکال های آزاد، پروستاگلاندین ها و آزادسازی دیگر میانجی های التهابی افزایش می یابد و موجب آسیب مغزی و بروز اشکال در حافظه و یادگیری می شود (Mirzapoor and Setorki, 2017). بر اساس نتایج برخی پژوهش ها مشخص گردیده است که ایسکمی مغزی رفتار جستجوگرانه را در موش صحرایی تغییر می دهد (Andersen et al., 1999).

تیماسین پلاس نام تجاری داروی گیاهی ساخت ایران (تولید شرکت مدین فارما) است که جهت مواردی چون تسکین سرفه، برونشیت و نیز به عنوان خلط آور و برطرف کننده التهاب مجاری تنفسی بطور خوراکی و بشکل شربت در انسان تجویز می گردد. داروی مذکور حاوی عصاره دو گیاه آویشن باغی و ختمی است. هر ۵ میلی لیتر از شربت تیماسین پلاس دارای ۴۰۰ میلی گرم عصاره آویشن و ۲۷۶ میلی گرم عصاره ختمی است. درارتباط با مواد موثره موجود در این دارو، باید به تیمول، کارواکرول، لینالول، موسیلاژ و پکتین اشاره نمود (اطلاعات مندرج در بروشور دارو).

براساس نتایج حاصل از یک پژوهش مشخص گردید که عصاره آویشن باغی موجب بهبود اختلال حافظه ناشی از تجویز اسکوپولامین می شود. همچنین در پژوهش مذکور خاصیت آنتی اکسیدانی عصاره آویشن باغی نیز مورد ارزیابی قرار گرفت و مشخص گردید که عصاره مذکور، قدرت زیادی در جذب رادیکال های آزاد دارد (Rabiei et al., 2015).

اثر حفاظت معدی و آنتی اکسیدانی عصاره گیاه ختمی نیز بدنبال انجام پژوهشی دیگر مورد تایید قرار گرفته و مشخص گردیده است که تجویز خوراکی عصاره مذکور، موش صحرایی را در برابر القای زخم معده ناشی از انسداد پیلور و تجویز ایندومتاسین محافظت می کند. همچنین در این پژوهش آزمون های مختلفی جهت ارزیابی خاصیت آنتی اکسیدانی عصاره گیاه ختمی انجام شد (Zaghlool et al., 2019).

با توجه به موارد فوق الذکر، در پژوهش حاضر اثر تیماسین پلاس بر حافظه، یادگیری و رفتار جستجوگرانه در مدل تجربی ایسکمی مغزی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش کار

در این مطالعه که در دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان انجام شد، ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات مذکور تحت شرایط دمایی ۲۴-۲۰ درجه سانتی گراد و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بسر برده و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. همچنین پس از طی شدن دوره سازش پذیری و وزن کشی، بطور تصادفی به ۴ گروه آزمایشی تقسیم شدند.

گروه های آزمایشی در این پژوهش شامل ۴ گروه بنام های کنترل، ایسکمیک و گروه های دریافت کننده تیماسین بودند. موش ها در گروه کنترل مورد هیچگونه مداخله ای قرار نگرفتند. حیوانات در گروه ایسکمیک تحت عمل جراحی انسداد موقت شریان کاروتید قرار گرفتند و ۱ میلی لیتر نرمال سالین را بصورت تزریق درون صفاقی و طی سه نوبت (روزانه یک نوبت) دریافت کردند. موش ها در ۲ گروه دریافت کننده تیماسین پلاس (داروی گیاهی ایرانی ساخت شرکت مدین فارما) نیز ابتدا تحت عمل جراحی انسداد موقت شریان کاروتید قرار گرفتند و سپس یک گروه ۵/۰ میلی لیتر و گروه دیگر ۱ میلی لیتر از تیماسین پلاس را بصورت تزریق درون صفاقی و طی سه نوبت (روزانه یک

نوبت) دریافت کردند. حجم نمونه در هر یک از گروه های آزمایشی برابر با ۶ بود.

حیوانات آزمایشگاهی در گروه های ایسکمیک و دریافت کننده تیماسین پلاس بمنظور ایجاد ایسکمی موقت مغزی پس از القاء بیهوشی از طریق تزریق درون صفاقی مخلوط کتامین و زایلازین، مورد جراحی انسداد یکطرفه شریان کاروتید قرار گرفتند و مدت ۶۰ دقیقه ایسکمی در آنها ایجاد شد. بلافاصله پس از انجام جراحی در یک نوبت و به فاصله زمانی هر ۲۴ ساعت در دو نوبت دیگر، تزریق درون صفاقی نرمال سالین و تیماسین پلاس بترتیب در گروه ایسکمیک و گروه های دریافت کننده تیماسین پلاس انجام شد. سپس موش ها در هر ۴ گروه آزمایشی با استفاده از آزمون ماز آبی موریس از نظر حافظه فضایی و از طریق آزمون زمینه باز به لحاظ رفتار جستجوگرانه مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از انجام آزمون های مذکور، در نهایت موش ها به روش آسان کشی معدوم شدند و مغز آنها بمنظور مطالعات هیستوپاتولوژیکی خارج گردید و پس از تهیه مقاطع ریزینی با استفاده از رنگ آمیزی همتاکسیلین-اوتوزین و با بزرگنمایی ۴۰۰ بررسی شد.

در آزمون ماز آبی موریس، درصد زمان حضور حیوان در ربع جنوب غربی و تعداد ورود آن به ربع مذکور با استفاده از نرم افزار مربوطه (Karimzadeh and Zavari, 2017; Bromley-Brits et al., 2017) و در آزمون زمینه باز، تعداد بلند شدن موش روی دو پا و تعداد عبور آن از خطوط کف زمینه ثبت شد (Karimzadeh and Zavari, 2017). از نظر هیستوپاتولوژیکی هیپوکامپ مورد بررسی قرار گرفت و با استفاده از برنامه شمارش سلولی Image J، تعداد کل نورون ها، تعداد نورون های نکروزه و نسبت نورونهای نکروزه به کل نورون ها محاسبه گردید. داده های حاصل از این پژوهش از طریق آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه (One way-ANOVA) و با استفاده از نرم افزار SPSS تحلیل شد.

نتایج

نتایج آزمون ماز آبی موریس:

از نظر درصد زمان حضور در ربع جنوب غربی، گروه ایسکمیک در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشت (نمودار ۱). از نظر این درصد، گروه دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس نسبت به گروه ایسکمیک افزایش معنی داری داشت (نمودار ۱). گروه دریافت کننده ۱ میلی

لیتر تیماسین پلاس، از نظر درصد مذکور در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت (نمودار ۱). از نظر درصد زمان حضور در ربع جنوب غربی، گروه دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس نسبت به گروه های کنترل و ایسکمیک تفاوت معنی داری نداشت، هرچند که میانگین آن در مقایسه با گروه ایسکمیک بیشتر بود (نمودار ۱). از نظر تعداد ورود به ربع جنوب غربی، گروه های آزمایشی در مقایسه با هم تفاوت معنی داری نداشتند ولی میانگین تعداد مذکور در گروه ایسکمیک کمتر از کنترل بود (نمودار ۲ و شکل ۱).

نتایج آزمون زمینه باز:

از نظر تعداد بلند شدن روی دو پا، گروه ایسکمیک در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی داری داشت (نمودار ۳). از نظر این تعداد، گروه ایسکمیک در مقایسه با گروه های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس تفاوت معنی داری نداشت (نمودار ۳).

همچنین از نظر تعداد مذکور، گروه های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس، در مقایسه با هم تفاوت معنی داری نداشتند (نمودار ۳). از نظر تعداد بلند شدن روی دو پا، هر یک از دو گروه دریافت کننده تیماسین پلاس در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری را نمایان ساخت (نمودار ۳).

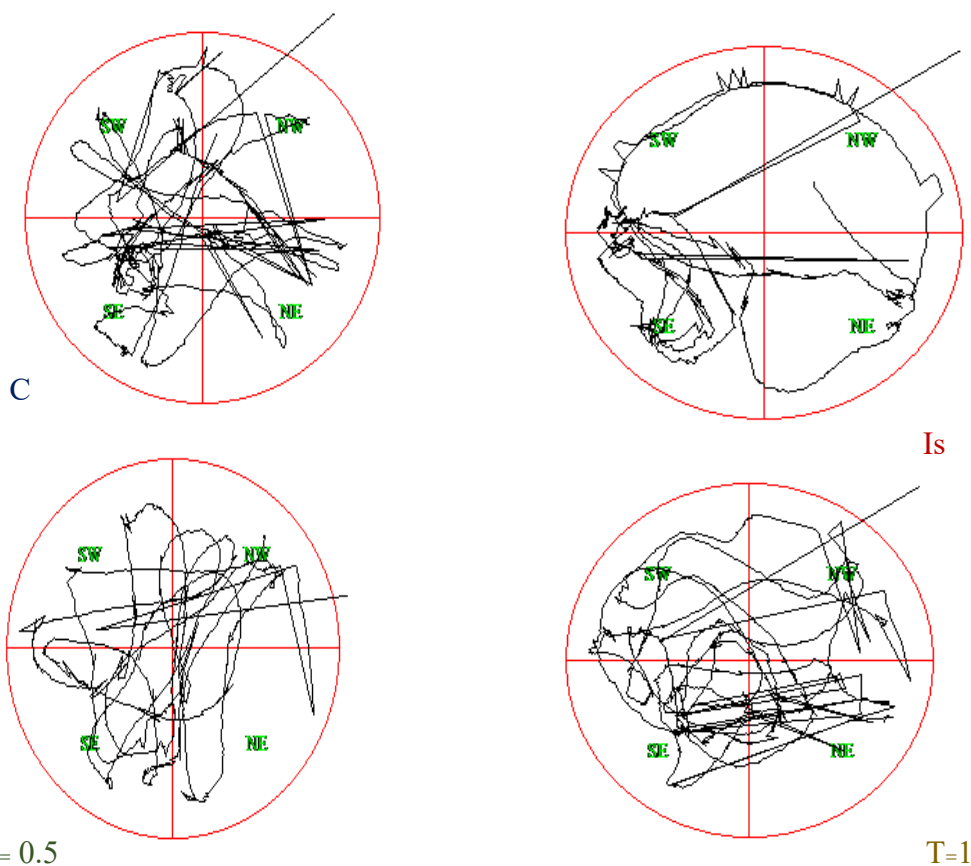
از نظر تعداد عبور از خطوط، گروه ایسکمیک در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی داری داشت (نمودار ۴). از نظر تعداد مذکور، گروه ایسکمیک در مقایسه با گروه های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس، تفاوت معنی داری نداشت ولی میانگین این تعداد در گروه های دریافت کننده تیماسین پلاس بیشتر از گروه ایسکمیک بود (نمودار ۴). از نظر تعداد عبور از خطوط، هر یک از گروه های دریافت کننده تیماسین پلاس در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشت (نمودار ۴). همچنین از نظر این تعداد، گروه های دریافت کننده تیماسین پلاس در مقایسه با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند (نمودار ۴).

نتایج هیستوپاتولوژیکی:

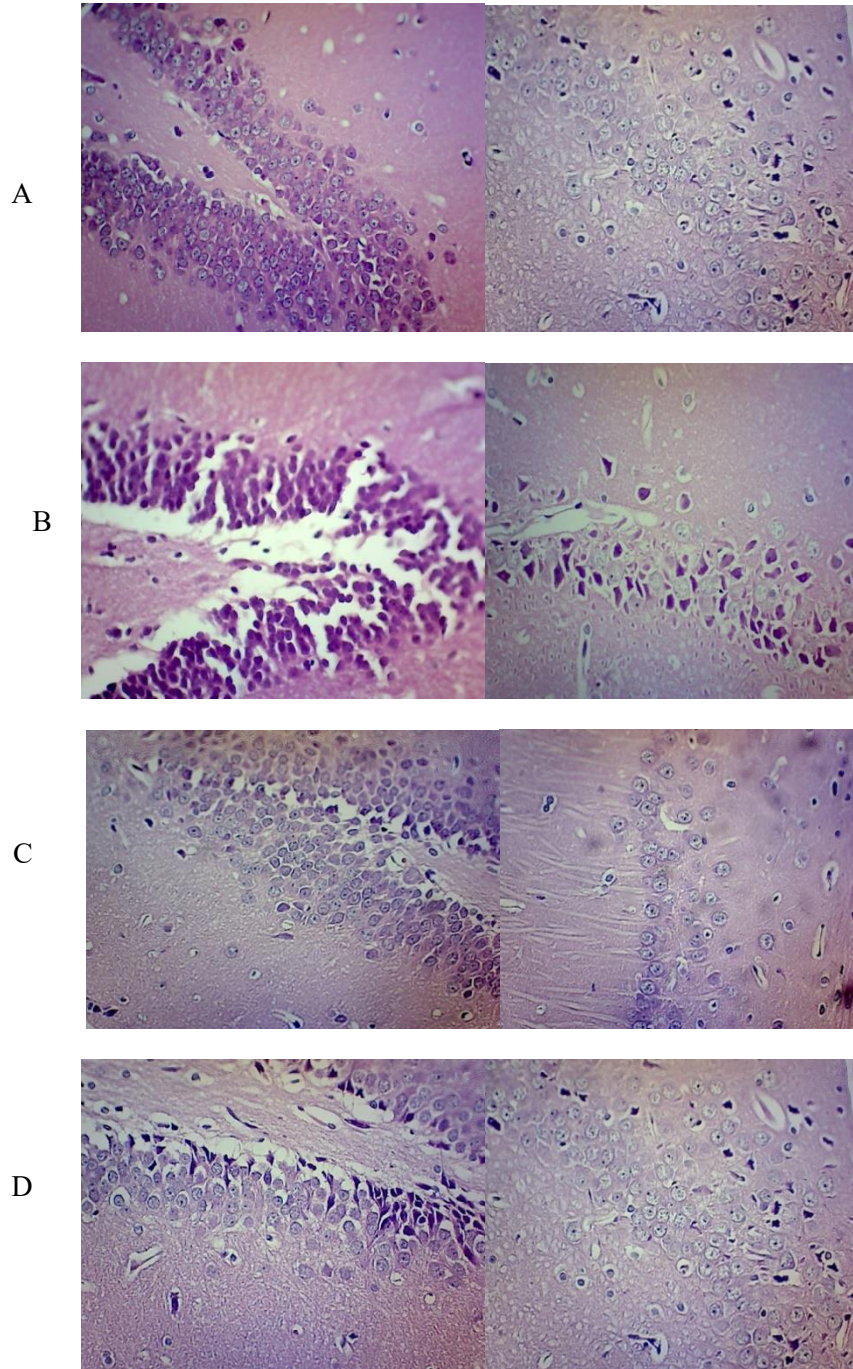
این نتایج نشان داد که در هیپوکامپ مغز موش های متعلق به گروه های ایسکمیک و دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس، وقوع ادم در بافت عصبی و بین نورویپل ها، به طور قابل توجهی در مقایسه با دو گروه کنترل و

دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس بیشتر است. درصد نورونهای نکروزه که در نمای هیستوپاتولوژیکی دارای هسته هایپرکروماتین کناری، سیتوپلاسم قرمز یکنواخت و زوایای مشخص سلولی در مقایسه با نورون های سالم که برخوردار از هسته یوکروماتین مرکزی، هستک مشخص، سیتوپلاسم غیر یکنواخت صورتی رنگ و دارای زوایای اندک درحد و مرز سلولی بودند، در گروه ایسکمیک به طور قابل توجهی نسبت به سه گروه دیگر افزایش داشت که البته کمترین میزان نکروز در هیپوکامپ مغز موش های مربوط به گروه های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین مشاهده شد. همچنین کاهش قابل توجه جمعیت نورونی در گروه ایسکمیک نسبت به

سایر گروه های آزمایشی مشهود بود (شکل ۲). از نظر درصد وقوع نکروز نورونی در ناحیه CA1 هیپوکامپ، گروه ایسکمیک در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی داری داشت (نمودار ۵). گروه های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس در مقایسه با گروه ایسکمیک از نظر این درصد، کاهش معنی داری را نشان دادند (نمودار ۵). از نظر درصد وقوع نکروز نورونی در ناحیه CA1 هیپوکامپ، بین گروه های دریافت کننده تیماسین پلاس و کنترل تفاوت معنی داری مشاهده نشد (نمودار ۵). از نظر درصد مذکور، گروه های دریافت کننده تیماسین پلاس در مقایسه با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند (نمودار ۵).

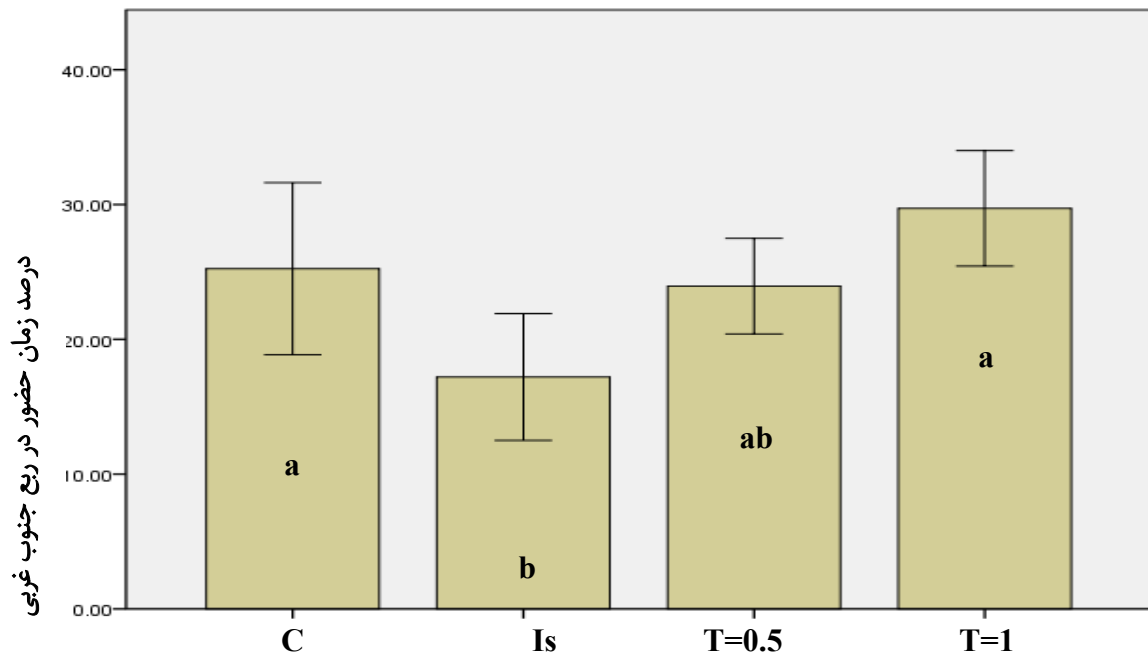


شکل ۱- عبور حیوان از چهار مربع ماز آبی موریس در گروه های آزمایشی کنترل (C)، ایسکمیک (Is)، دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس (T=0.5) و دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس (T=1)



شکل ۲- تصاویر هیستوپاتولوژیکی ناحیه CA1 (سمت چپ) و شکنج دندانه دار (سمت راست) در گروه های آزمایشی با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین و با بزرگنمایی ۴۰۰

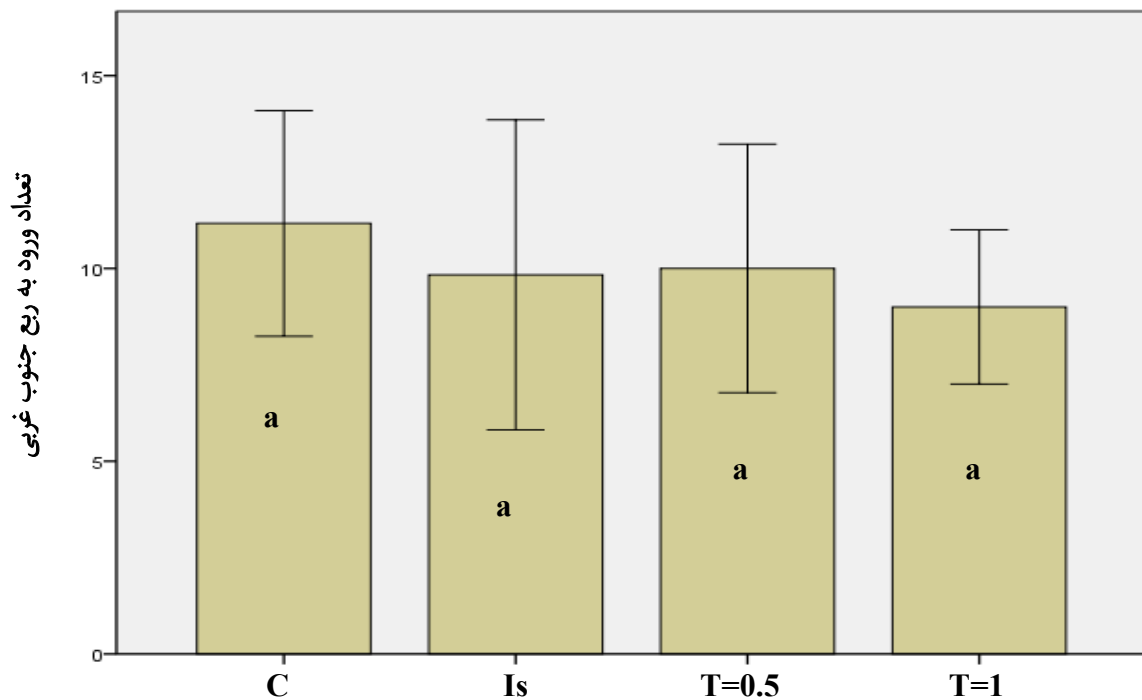
A: گروه کنترل، B: گروه ایسکمیک، C: گروه دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس، D: گروه دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس



نمودار ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار درصد زمان حضور حیوان در ربع جنوب غربی در گروه های آزمایشی

حروف نامشابه، بیانگر تفاوت معنی دار در سطح $p < 0.05$ است.

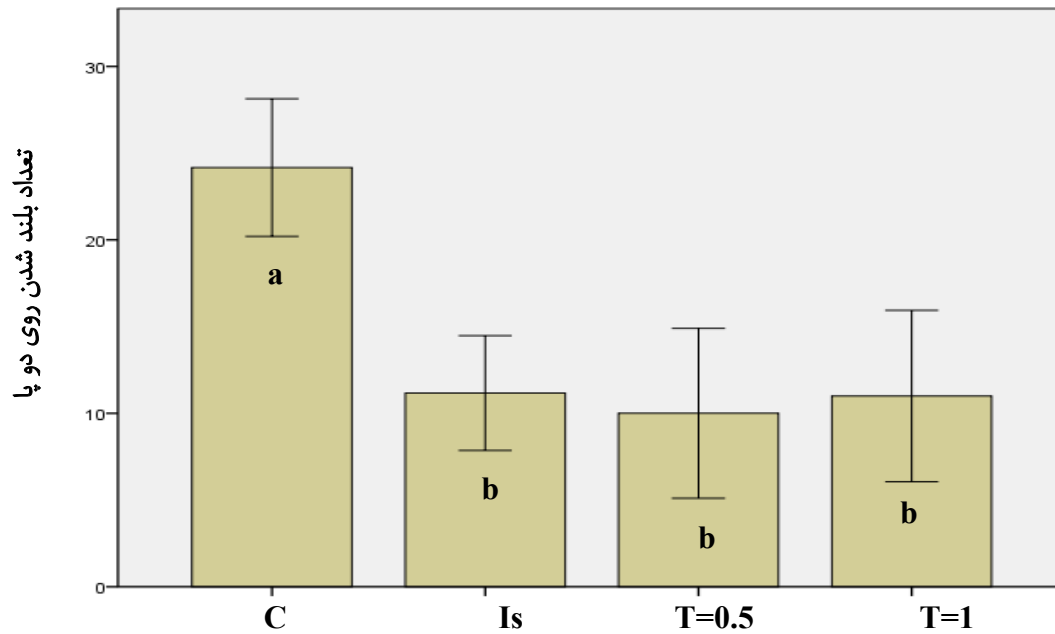
C (گروه کنترل)، Is (گروه ایسکمیک)، T=0.5 (گروه دریافت کننده ۵/۰ میلی لیتر تیماسین پلاس)، T=1 (گروه دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس)



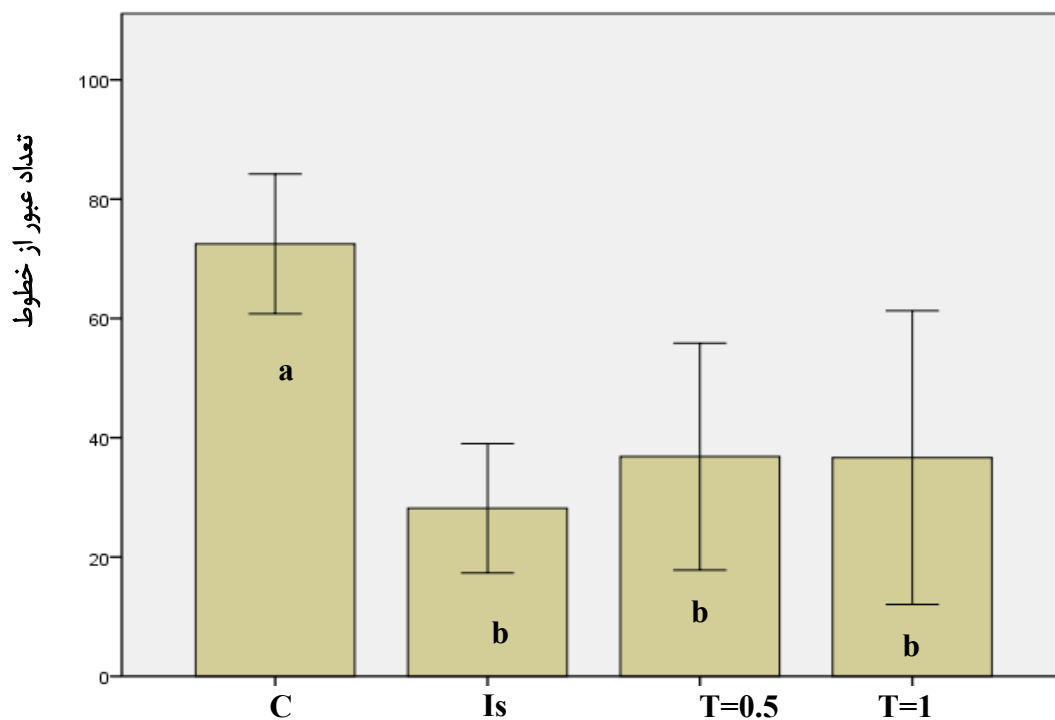
نمودار ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار تعداد ورود حیوان به ربع جنوب غربی در گروه های آزمایشی

حروف نامشابه، بیانگر تفاوت معنی دار در سطح $p < 0.05$ است.

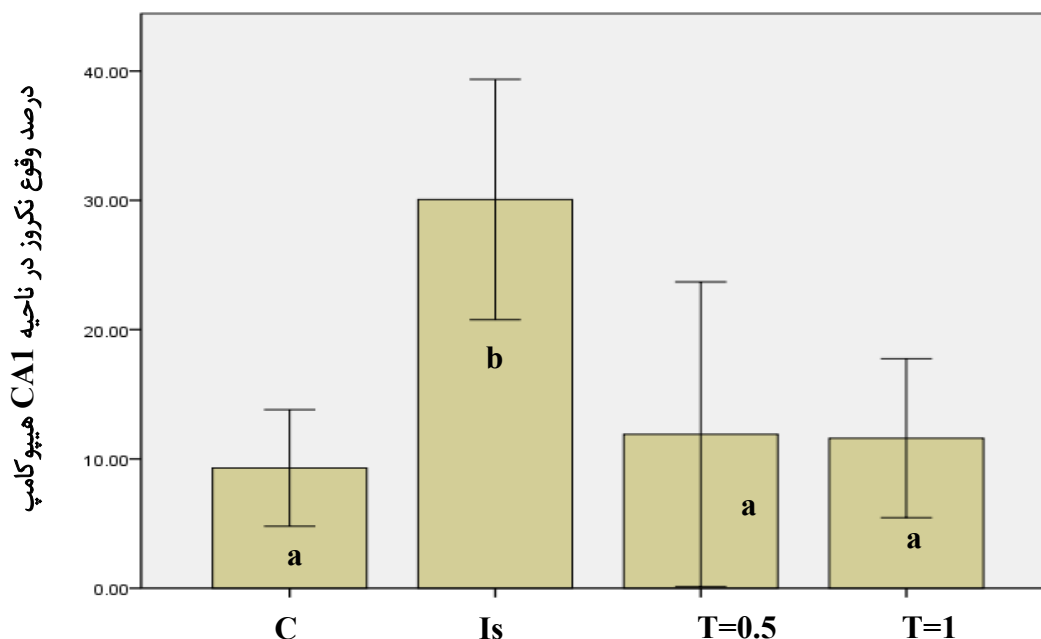
C (گروه کنترل)، Is (گروه ایسکمیک)، T=0.5 (گروه دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس)، T=1 (گروه دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس)



نمودار ۳- مقایسه میانگین و انحراف معیار تعداد بلند شدن حیوان روی دو پا در گروه های آزمایشی حروف نامشابه، بیانگر تفاوت معنی دار در سطح $p < 0.05$ است.
C (گروه کنترل)، Is (گروه ایسکمیک)، T=0.5 (گروه دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس)، T=1 (گروه دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس)



نمودار ۴- مقایسه میانگین و انحراف معیار تعداد عبور حیوان از خطوط در گروه های آزمایشی حروف نامشابه، بیانگر تفاوت معنی دار در سطح $p < 0.05$ است.
C (گروه کنترل)، Is (گروه ایسکمیک)، T=0.5 (گروه دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس)، T=1 (گروه دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس)



نمودار ۵- مقایسه میانگین و انحراف معیار درصد وقوع نکرورز در ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه های آزمایشی

حروف نامشابه، بیانگر تفاوت معنی دار در سطح $p < 0.05$ است.

C (گروه کنترل)، Is (گروه ایسکمیک)، T=0.5 (گروه دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر تیماسین پلاس)، T=1 (گروه دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس)

بحث

براساس نتایج حاصل آزمون ماز آبی موریس، با توجه به اینکه از نظر درصد زمان حضور در ربع جنوب غربی، گروه ایسکمیک در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشت، لذا می توان اظهار نمود که ایسکمی مغزی تجربی سبب اختلال حافظه فضایی در موش صحرایی می شود. نتایج هیستوپاتولوژیکی این پژوهش نیز چنین اظهاری را تایید می کند. زیرا از نظر درصد وقوع نکرورز در ناحیه CA1 هیپوکامپ، گروه ایسکمیک در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری داشت. در مطالعه ای که سترکی و میرزاپور انجام دادند، مشخص گردید که ایسکمی مغزی ناشی از انسداد موقت شریان کاروتید موجب اختلال حافظه در موش صحرایی می شود (Mirzapoor and Setorki, 2017). همچنین الماجد و همکاران نیز طی پژوهشی ثابت کردند که ایسکمی و پرفوزیون مجدد در مغز قدامی موش صحرایی، سبب مرگ نورون های ناحیه CA1 هیپوکامپ می شود، بنحوی که ناحیه مذکور پس از گذشت ۷ روز از ایسکمی، ۷۷ درصد از نورون های خود را از دست

می دهد (Al-Majed et al., 2006). نتایج حاصل از پژوهش حاضر ضمن انطباق با نتایج پژوهش های مذکور، با یافته های برخی مطالعات انجام شده بر روی انسان نیز انطباق دارد. بعنوان مثال بر اساس اظهار اسکوبار و همکاران، آسیب مغزی ایسکمیک در انسان می تواند اختلال حافظه را بدنبال داشته باشد و موجب افزایش احتمال ابتلا به آلزایمر شود (Escobar et al., 2019). گرچه اختلال حافظه و یادگیری حاصل از ایسکمی در موش صحرایی با آسیب هیپوکامپ همراه است، ولی بر اساس برخی شواهد، اختلال مذکور می تواند مربوط به آسیب ایسکمیک ساختمان های دیگری از مغز نظیر هسته میانی پشتی تالاموس و شکنج سینگولا نیز باشد (Meunier and Bachevalier, 1996). شی و لیو اظهار داشتند که هرچند وقوع آسیب ناشی از ایسکمی، مربوط به عواملی چون هیپوکسی و هیپوگلیسمی است، ولی پرفوزیون مجدد نیز می تواند منجر به تداوم، گسترش و تشدید آسیبی شود که بطور اولیه در اثر ایسکمی ایجاد شده است، زیرا گرچه پرفوزیون مجدد سبب اکسیژن

رسانی به بافت مجروح می شود، ولی افزایش تولید رادیکال های آزاد را نیز بدنال دارد (Liu and Shi, 2007). با توجه چنین اظهاری می توان نتیجه گرفت که در پژوهش حاضر نیز احتمالاً رادیکال های آزاد در وقوع آسیب هیپوکامپ و اختلال حافظه ناشی از آن نقش قابل توجهی داشتند، زیرا در این تحقیق در گروه کنترل ایسکمیک و گروه های دریافت کننده تیماسین پلاس، پس از ۶۰ دقیقه ایسکمی، پرفوزیون مجدد ایجاد شد. بافت مغز نسبت به ایسکمی بسیار حساس است، زیرا میزان متابولیسم بافت مذکور و نیاز آن به اکسیژن زیاد است (Warner et al., 2004). در جریان آسیب ایسکمیک، پاسخ های سلولی حاد و تاخیری ایجاد می شوند. در مرحله حاد، عرضه انرژی به بافت کاهش می یابد و رادیکال های آزاد تولید می شوند. در چنین شرایطی و بدنال کاهش اکسیژن بافتی، اکسیداسیون بی هوازی صورت می گیرد و موجب برانگیختن وقایعی می شود که نتیجه آنها برای سلول ها زیان بخش است. موج ثانویه ای از مرگ سلول ها در مرحله پاسخ تاخیری بدلیل آزاد شدن میانجی های التهابی رخ می دهد (Broughton et al., 2009; Vannucci et al., 2004; Lucas et al., 2006).

بر مبنای نتایج حاصل از پژوهش حاضر، با توجه به اینکه در آزمون ماز آبی موریس، درصد زمان حضور در ربع جنوب غربی در گروه دریافت کننده ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس بطور معنی داری بیشتر از گروه ایسکمیک بود و از طرفی از نظر درصد زمان مذکور، بین هر یک از گروه های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری مشاهده نشد، بنابراین می توان نتیجه گرفت که تیماسین پلاس از اختلال حافظه فضایی ناشی از ایسکمی مغزی موقت تجربی در موش صحرایی نر نژاد ویستار جلوگیری میکند.

نتایج هیستوپاتولوژیکی حاصل از این تحقیق نیز با نتیجه گیری مذکور همخوانی دارد، زیرا درصد وقوع نکروز نورونی در ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس در مقایسه با گروه ایسکمیک بطور معنی داری کمتر بود. همچنین از نظر درصد وقوع نکروز نورونی، گروه های دریافت کننده مقادیر

۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس در قیاس با گروه کنترل و نیز در مقایسه با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند.

از آنجا که تیماسین پلاس حاوی عصاره های دو گیاه آویشن باغی و ختمی است، بنابر این اثر داروی مذکور بر جلوگیری از اختلال حافظه فضایی را احتمالاً می توان به خواص زیستی یکی از این دو عصاره و یا هر دوی آنها نسبت داد. براساس نتایج حاصل از یک پژوهش، عصاره آویشن باغی موجب بهبود اختلال حافظه ناشی از تجویز اسکوپولامین می شود. در این پژوهش از موش صحرایی استفاده شد. همچنین در پژوهش مذکور، خاصیت آنتی اکسیدانی عصاره آویشن باغی نیز مورد ارزیابی قرار گرفت و مشخص گردید که این عصاره، قدرت زیادی در جذب رادیکال های آزاد نیز دارد (Rabiei et al., 2015). در پژوهش مذکور تجویز عصاره آویشن باغی بصورت تزریق درون صفاقی صورت گرفت. نتایج یک پژوهش نشان داد که تزریق درون صفاقی عصاره گیاه آویشن باغی دارای خاصیت حفاظت نورونی در برابر آسیب ناشی از ایسکمی مغزی موقت در هیپوکامپ موش صحرایی است (Mirzapoor and Setorki, 2015).

نظر به اینکه در پژوهش حاضر، تزریق تیماسین پلاس بشکل درون صفاقی انجام شد، بنابر این می توان نتیجه گرفت که عصاره آویشن باغی و یا اجزای برخوردار از خاصیت آنتی اکسیدانی و حفاظت نورونی موجود در آن، قابلیت عبور از سد خونی مغزی را دارند. درخصوص ارزیابی اثر عصاره گیاه ختمی بر حافظه و یادگیری هیچ سابقه پژوهشی یافت نشد ولی بر مبنای نتایج یک پژوهش، اثر حفاظت معدی و آنتی اکسیدانی عصاره گیاه ختمی مورد تایید قرار گرفته است (Zaghloul et al., 2019).

در پژوهش حاضر و بر اساس نتایج حاصل از آزمون زمینه باز، از نظر تعداد بلند شدن حیوان روی دو پا و تعداد عبور آن از خطوط، گروه ایسکمیک در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشت. همچنین گروه های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی لیتر تیماسین پلاس، در مقایسه با گروه ایسکمیک تفاوت معنی داری را نمایان نداشتند ولی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری داشتند. بر مبنای این نتایج می توان گفت که ایسکمی مغزی موقت تجربی

در موش صحرایی نر نژاد ویستار، سبب اختلال در رفتار جستجوگرانه می شود، زیرا شاخص های مذکور و بویژه تعداد بلند شدن حیوان روی دو پا، بیانگر رفتار جستجوگرانه اند (Karimzadeh and Zavari, 2017). همچنین مبتنی بر نتایج مذکور می توان اظهار داشت که تیماسین پلاس قادر به جلوگیری از کاهش رفتار جستجوگرانه حیوان متعاقب ایسکمی مغزی نیست که البته احتمال دارد، مقادیر و دفعات تجویز تیماسین پلاس در پژوهش حاضر برای ممانعت از کاهش رفتار جستجوگرانه در حیوان، کافی نبوده باشد.

نتیجه گیری

در مجموع با عنایت به نتایج حاصل از این پژوهش می توان نتیجه گرفت که تیماسین پلاس بر اختلال حافظه فضایی ناشی از ایسکمی مغزی اثر درمانی و نیز خاصیت حفاظت نورونی دارد.

تشکر و قدر دانی

بدین وسیله نویسندگان مراتب تقدیر و سپاس خود را خدمت همه ی همکاران محترمی که در دانشکده ی دامپزشکی دانشگاه سمنان امکان انجام پروژه ی تحقیقاتی مربوط به این مقاله را فراهم آورده اند، اعلام می نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان از نظر انجام پژوهشی که منجر به نگارش این مقاله شده است، تعارض منافع ندارند.

مشارکت های نویسندگان

این مقاله مستخرج از پایان نامه دکتری عمومی دامپزشکی مربوط به آقای دکتر امین راهداری دانش آموخته دانشگاه سمنان است و پژوهش پایان نامه مذکور به راهنمایی دکتر کیوان کرامتی و دکتر سعیده نعیمی و مشاوره دکتر حمیدرضا مسلمی و دکتر سحر غفاری خلیق انجام شده است.

منابع مالی

این مطالعه با تخصیص منبع مالی از جانب شخصیتی حقیقی انجام شد.

References

- Al-Majed, A. A., Al-Omar, F. A., & Nagi, M. N. (2006). Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. *European Journal of Pharmacology*, 543(1–3), 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.05.033>
- Andersen, M. B., Zimmer, J., & Sams-Dodd, F. (1999). Specific behavioral effects related to age and cerebral ischemia in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 64, 673–682. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(99\)00125-5](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(99)00125-5)
- Bachevalier, J., & Meunier, M. (1996). Cerebral ischemia: Are the memory deficits associated with hippocampal cell loss? *Hippocampus*, 6(5), 553–560. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1996\)6:5<553::AID-HIPO14>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:5<553::AID-HIPO14>3.0.CO;2-3)
- Bromley-Brits, K., Deng, Y., & Song, W. (2011). Morris water maze test for learning and memory deficits in Alzheimer's disease model mice. *Journal of Visualized Experiments*, 53, e2920. <https://doi.org/10.3791/2920>
- Broughton, B. R., Reutens, D. C., & Sobey, C. G. (2009). Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*, 40, 331–339. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.531632>
- Escobar, I., Xu, J., Jackson, C. W., & Perez-Pinzon, M. A. (2019). Altered neural networks in the Papez Circuit: Implications for cognitive dysfunction after cerebral ischemia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67, 425–446. <https://doi.org/10.3233/JAD-180891>
- Lucas, S. M., Rothwell, N. J., & Gibson, R. M. (2006). The role of inflammation in CNS injury and disease. *British Journal of Pharmacology*, 147(S1), S232–S240. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706400>
- Rabiei, Z., Mokhtari, S., Asgharzade, S., Gholami, M., Rahnama, S., & Rafieian-Kopaei, M. (2015). Inhibitory effect of *Thymus vulgaris* extract on memory impairment induced by scopolamine in rat. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(10), 845–851. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.07.008>
- Setorki, M., & Mirzapoor, S. (2017). Evaluation of *Thymus vulgaris* extract on hippocampal injury induced by transient global cerebral ischemia and reperfusion in rat. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 19(11), e9604. <https://doi.org/10.5812/zjrms.9604>
- Shi, H., & Liu, K. J. (2007). Cerebral tissue oxygenation and oxidative brain injury during ischemia and reperfusion. *Frontiers in Bioscience*, 12, 13–26. <https://doi.org/10.2741/2031>
- Vannucci, R. C., Towfighi, J., & Vannucci, S. J. (2004). Secondary energy failure after cerebral hypoxia-ischemia in the immature rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 24, 1090–1097. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000130866.37074.D1>
- Warner, D. S., Sheng, H., & Batinić-Haberle, I. (2004). Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *Journal of Experimental Biology*, 207, 3221–3231. <https://doi.org/10.1242/jeb.01022>
- Zaghlool, S. S., Abo-Seif, A. A., Rabeh, M. A., Abdelmohsen, U. R., & Messiha, B. A. (2019). Gastro-protective and antioxidant potential of *Althaea officinalis* and *Solanum nigrum* on pyloric ligation/indomethacin-induced ulceration in rats. *Antioxidants*, 8(11), 512. <https://doi.org/10.3390/antiox8110512>
- Zavari, F., & Karimzadeh, F. (2017). A review on the behavioral tests for learning and memory assessments in rat. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*, 5(2), 110–124. <https://doi.org/10.29252/shefa.5.2.110>