

A study of the effect of *Ginkgo biloba* extract on MK801 induced forgetfulness in rats

E. Nooshinfar^{1,2*}, M. Sabet-kasaie^{1,3}

1- Neuroscience Research Center, Shaheed Beheshti Medical Sciences University, Tehran, Iran.

2- Dept. Physiology, Paramedical College, Shaheed Beheshti Medical Sciences University, Tehran, Iran.

3- Dept. Pharmacology, School of Medicine, Shaheed Beheshti Medical Sciences University, Tehran, Iran.

Abstract

Introduction: Many people with amnesia would like to try herbal therapies. *Ginkgo biloba* is one of the most popular herbs which is used to treat amnesia. The beneficial effects of this plant, however, has not been scientifically assessed yet. Although, there have been some reports on the memory enhancement effect of *Ginkgo biloba*, the mechanism of its action is not yet explained well. Considering the role of glutaminergic system in learning and memory, the current study was intended to investigate the role of NMDA receptors in the effect of *Ginkgo biloba* intake on amnesia.

Methods: The study used passive avoidance method to investigate the effect of dried extracts of *Ginkgo biloba* (40 milligram pills) on the memory span of male Wistar rats, suffering from MK801-induced forgetfulness (NMDA receptor antagonist). ANOVA was used to evaluate the results.

Result: *Ginkgo biloba* was able to remove MK801-induced forgetfulness ($P < 0/001$) indicating that the extract can affect learning and memory, using pathways other than glutaminergic system.

Conclusion: The results might indicate that *Ginkgo* extract can be effective in treating non-acute amnesia caused by inhibiting NMDA receptors.

Keywords: *Ginkgo biloba*; Learning and memory ; NMDA receptors; Forgetfulness, Rat.

* Corresponding Author Email: e_nooshinfar@yahoo.com

اثر پیش درمانی با عصاره جینکو بی لوبا بر فراموشی ناشی از MK801 در موش صحرایی

الهه نوشین فر^{۱*}، معصومه ثابت کسائی^{۲،۱}

- ۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
- ۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
- ۳- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشکده علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

دریافت: خرداد ۸۵ بازبینی: بهمن ۸۵ پذیرش: اسفند ۸۵

چکیده

هدف: افراد مبتلا به کاهش حافظه اغلب در جستجوی درمان‌های مناسب هستند. جینکو بیلوبا (*Ginkgo biloba*) از معروف‌ترین داروهای گیاهی است که در درمان فراموشی استفاده می‌شود. لیکن درباره مکانیزم تأثیر آن مطالعات کافی انجام نشده است. باتوجه به نقش سیستم گلوتامینرژیک در پدیده یادگیری و حافظه، هدف این تحقیق، بررسی تأثیر مصرف جینکو بر فراموشی ناشی مهار گیرنده‌های NMDA می‌باشد.

روشها: پودر عصاره جینکو از شرکت تولید دارو تهیه شد و بر روی موش‌های آزمایشگاهی نر نژاد ویستار که تحت تأثیر فراموشی ناشی از MK801 (آنتاگونیست گیرنده NMDA) به مقدار ۰/۱ mg/kg (یک روز قبل از ترایال) و ۰/۰۶mg/kg (یک ساعت قبل از ترایال) قرار گرفته بودند با روش *passive avoidance* مورد آزمایش قرار گرفت.

یافته‌ها: جینکو فراموشی ناشی از مصرف MK801 (یک روز قبل از ترایال) را بطور معنی دار ($P < 0/05$) از بین می‌برد لذا به نظر می‌رسد در عملکرد جینکو در برگشت حافظه و کاهش فراموشی احتمالاً مسیری غیر از سیستم گلوتامینرژیک نیز فعال شده و می‌تواند بر فرآیندهای مسئول در یادگیری و حافظه اثر گذارد.

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد که پودر عصاره گیاه جینکو می‌تواند برای یافتن درمان جایگزین در فراموشی غیرحاد ناشی از عدم فعالیت گیرنده NMDA مورد توجه باشد.

واژه‌های کلیدی: جینکو - حافظه و یادگیری - گیرنده NMDA - فراموشی

مقدمه

تحقیقات مربوط به آن همچنان ادامه دارد. از طرفی امروزه استفاده از داروهای گیاهی در معالجه بیماریها مانند فراموشی و همچنین برای تقویت حافظه شایع می‌باشد که برای شناخت عوارض و چگونگی تأثیر آن، انجام تحقیقات بیشتر ضروری است. یکی از گیاهان مطرح برای تقویت حافظه و جلوگیری از

موضوع یادگیری و حافظه و بهبود آن از مسائل مهم زندگی انسانها است که بدلیل پیچیدگی و دخالت فاکتورهای متعدد

* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:

e_nooshinfar@yahoo.com

سیستم کولی نرژیک است [۱۱]. همچنین نشان داده شد که جینکو خاصیت انتی کولین استراز دارد [۴] که در معالجه فراموشی مفید است.

از طرفی بررسی مطالعات بالینی در مورد تاثیر جینکو بر روی داوطلبان زن سالم نشان داد که گرچه مصرف عصاره بی ضرر و عوارض جانبی ندارد ولی در افزایش حافظه موثر نمی باشد [۵] همچنین برخی از نتایج نشانگر کاهش سرعت توجه در برخی از دوزهای مصرفی جینکو بوده است [۹].

نتایج تحقیقات Solomon و همکاران نشان داد که مصرف جینکو در افراد سالم میانسال موجب افزایش توجه و تمرکز نشده و حافظه و یادگیری را تسهیل نمی کند [۱۵].

تحقیقات Kenedy و همکاران نشان داد که مصرف حاد عصاره جینکو در مقادیر بالا موجب افزایش سرعت توجه در داوطلبان جوان سالم می گردد و روی سایر فاکتورهای شناخت مانند تمرکز، سرعت یادگیری و کیفیت یادگیری اثرات مثبت و منفی وابسته به مقدار و زمان دیده شده است [۱۵].

اگرچه نقش جینکو در بهبود حافظه در حیوانات آزمایشگاهی تا حدود زیادی مطرح شده است اما با وجود گزارشات متناقض و باتوجه به ترکیب شیمیایی پیچیده و متعدد بودن مکانیزم تاثیر جینکو، تحقیقات در مورد مشخص کردن اساس فیزیولوژیکی تأثیر جینکو بر روی یادگیری و حافظه به منظور رفع این تناقضات همچنان ادامه دارد. مشخص گردیده که هرگاه گیرنده های NMDA با MK801 مسدود شوند حیوان در یادگیری فضایی دچار مشکل می شود [۲] و با بررسی تاثیر MK801 بر پدیده یادگیری و بخاطر آوری در مدل احترازی غیر فعال نشان داده شد که MK801 بدون تاثیر بر روند آموزش میتواند موجب تحریک بخاطر آوری گردد [۶].

از آنجا که بنظر میرسد با ایجاد اختلال در سیستم گلوتامینرژیک حافظه مختل میگردد، در این تحقیق بدنال مهار گیرنده های NMDA با MK801 و ایجاد اختلال در سیستم گلوتامینرژیک به بررسی تاثیر مصرف جینکو بر فراموشی ناشی از آن در مدل یادگیری احترازی غیر فعال پرداخته شده است زیرا

فراموشی مربوط به سن و یا بدلیل بیماری (الزایمر) عصاره گیاه جینکو می باشد که خواص متعددی درباره آن از جمله تاثیر مثبت آن بر حافظه ذکر گردیده است. این عصاره دارای خواص گوناگونی می باشد از جمله اثرات انتی اکسیدانی و پاک کنندگی رادیکالهای آزاد - تنظیم تونیسیت دیواره عروق و آنتاگونیست فاکتور فعال کننده پلاکتی است، همچنین اثر مثبتی بر جریان خون خصوصاً در مویرگها داشته و محرک نقل و انتقالات عصبی است [۱] در انواع نوروباتی مانع از آسیب اکسیداتیو میتوکندری ها شده و از مرگ سلولی جلوگیری می کند و می تواند اثرات مفیدی در بیماریهای دژنراتیو عصبی داشته باشد [۱] گزارشاتی درباره تأثیر جینکو بر تقویت حافظه از طریق تداخل عمل با میانجی های عصبی نیز ارائه شده است [۱۷] با تأثیر عصاره جینکو بر روی رسپتورهای بتا آدرنژیک هیپوکمپ موش نشان داده شد که دانسیته رسپتور در کورتکس فرونتال و هیپوکمپ موشها کاهش یافت که نشانگر تاثیر مساعد عصاره جینکو بر روی یادگیری و حافظه با ایجاد تغییرات در سیستم آدرنژیک است [۷].

مطالعات نشان داد که جینکو بعنوان آنتاگونیست رقابتی رسپتورهای گا با A شناخته شده است [۸]. همچنین نشان داده شد که جینکو موجب مهار اتصال لیگاند با رسپتورهای بنزودیازپینی محیطی شده و این موضوع نشانگر تاثیر جینکو بر کنترل استرس و تقویت حافظه تلقی می گردد [۳]. مطالعات مربوط به تاثیر عصاره جینکو بر روی پلاستی سیتی که در مکانیزم های موثر در بهبود فراموشی های انسان مطرح شده نشانگر تداخل مستقیم با سیستم گلوتامینرژیک است [۲۰] گزارشات نشان داد که در حیواناتی که دچار بیماری الزایمر شدند و توسط جینکو معالجه گردیدند حافظه فضایی افزایش یافت [۱۶]. مطالعات Das و همکاران نشان داد که جینکو دارای اثرات ضد فراموشی ناشی از اسکوپولامین بوده است [۴]. همچنین نشان داده شد که جینکو تاثیرات ضد فراموشی را از طریق کاهش تاثیرات مهاری بتا آمیلوئید بر روی ناقل های کولی نرژیک اعمال می کند و این نشانه تداخل بین عملکرد جینکو و

قرار داده می‌شد چنانچه به مدت ۱۲۰ ثانیه از ورود به محفظه تاریک خودداری می‌کرد مرحله آموزش پایان می‌گرفت. در مرحله بخاطرآوری، ۲۴ ساعت بعد از آموزش، حیوان در محفظه روشن دستگاه قرار داده می‌شد و زمان تأخیر در قدم‌گذاری حیوان به محفظه تاریک بعنوان معیار حافظه طی ۶۰۰ ثانیه مشاهده رفتار حیوان تعیین و تحت عنوان STL (Step Through Latency) ثبت می‌گردید [۶].

داروی مورد استفاده در این تحقیق پودر *Ginkgo biloba* بدون هیچگونه ماده افزودنی خریداری شده از شرکت تولید دارو در ایران بود. داروی استفاده شده دیگر MK801 بود که از شرکت توکرپس خریداری شد.

حیوانات بطور راندم به هفت گروه تقسیم شدند. به گروه اول و دوم (هرکدام $n=10$) قبل از آموزش جینکو به میزان به ترتیب 40 mg/kg و 90 mg/kg روزانه برای یک هفته از طریق گاواژ داده شد. [۴ و ۷] به گروه کنترل ($n=10$) روزانه به مدت یک هفته قبل از آموزش نرمال سالیین خوراندند شد.

به گروه سوم و چهارم (هرکدام $n=10$) به ترتیب یک ساعت قبل از آموزش MK801 به مقدار 0.06 mg/kg (اجرای حاد) [۲] و یکروز قبل از آموزش MK801 به مقدار 0.1 mg/kg (اجرای غیرحاد) داخل صفاقی تزریق گردید. (هر دو گروه قبل از تیمار با MK801 به مدت یک هفته نرمال سالیین با گاواژ داده شده بود) گروه کنترل یک هفته نرمال سالیین دریافت کردند. گروه پنجم ($n=10$) توأمأً به مدت یک هفته 40 mg/kg جینکو داده شد و یک ساعت قبل از آموزش MK801 0.06 mg/kg تزریق گردید.

گروه ششم ($n=10$) توأمأً به مدت یک هفته 40 mg/kg جینکو داده شد و یک روز قبل از آموزش MK801 به مقدار 0.1 mg/kg داده شد.

روش آنالیز داده ها

روش آماری در این تحقیق آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) بود در صورت وجود اختلاف معنی دار بین

از ویژگی‌های این مدل اجتناب از انجام رفتاری معین می‌باشد که بدنبال شرطی شدن ایجاد می‌گردد و این رفتار نیازمند تفکر و حافظه هر دو می‌باشد و در انجام آن علاوه بر هیپوکمپ، کورتکس نیز دخالت داشته که می‌تواند محل اثر احتمالی جینکو باشد و بدین ترتیب نقش سایر سیستم‌های نوروترانسمیتری نیز می‌تواند بررسی شود و لذا انتخاب این مدل بدلیل کارایی کافی آن در نشان دادن سوال این تحقیق بوده است.

مواد و روشها

در این تحقیق از ۸۰ سر موش سفید آزمایشگاهی (rat)، نر، نژاد ویستار در محدوده وزنی معین (۱۸۰ تا ۲۳۰ گرم) استفاده شد، حیوانات از آب و غذا و دوره تاریکی و روشنایی به طور یکسان بهره‌مند می‌شدند، آزمایش در یک ساعت معین انجام می‌گرفت. مراحل سازش، آموزش و بخاطرآوری اجرا می‌شد و پاسخ شرطی احترازی غیرفعال در موش بررسی و ثبت می‌گردید.

روش سنجش حافظه در این تحقیق *passive avoidance learning* (یادگیری احترازی غیرفعال) بوده است. دستگاه مورد استفاده شاتل باکس (I maze) خریداری شده از شرکت بهبودپرداز تهران بود.

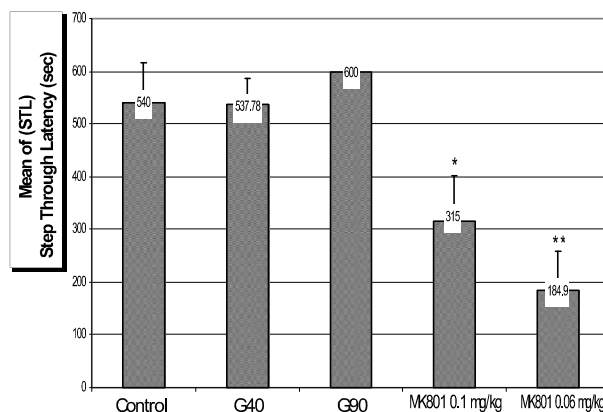
در مرحله سازش حیوان به محیط آزمایشگاه آورده می‌شد و به دنبال ارتباط لمسی (Handeling) در دستگاه سنجش حافظه قرار می‌گرفت و دقایقی آزادانه بین دو اطاقک تاریک و روشن دستگاه حرکت می‌کرد.

در مرحله آموزش حیوان به دنبال ورود به قسمت تاریک دستگاه ماز (که بطور غریزی انجام می‌شد) با شوک الکتریکی با فرکانس ۵۰ هرتز و شدت 0.28 میلی آمپر به مدت ۲ ثانیه مواجه می‌گردید و لذا بطور شرطی یاد می‌گرفت که وارد اتاقک تاریک نشود برای اطمینان از انجام یادگیری ۲ دقیقه بعد تست بخاطرآوری انجام می‌شد به این منظور حیوان مجدداً در دستگاه

MK801 به مقدار 0/1 mg/kg یک روز قبل از آموزش هردو در مقایسه با حیوانات کنترل موجب کاهش حافظه القاء شده گردیده است و اختلاف معنی دار می‌باشد ($P < 0/001$ و $P < 0/05$) (شکل ۱).

۳- مقایسه میانگین تأخیر در قدم گذاری بین حیواناتی که مصرف توام جینکو (40 mg/kg) بمدت یک هفته بطور روزانه از طریق گاواژ و تزریق MK801 (به مقدار 0/06 mg/kg یکساعت قبل از آموزش) داشتند با حیواناتی که به مدت یک هفته سالیین دریافت کردند و یک ساعت قبل از آموزش و فقط به همان مقدار MK801 تزریق شد نشان می‌دهد که مصرف جینکو بر فراموشی حاد (تزریق یکساعت قبل از آموزش) ناشی از MK801 بدون تأثیر است (شکل ۲).

۴- مصرف توام جینکو (40 mg/kg) روزانه بمدت یک هفته به همراه تزریق MK801 (با دوز 0/1 mg/kg) یک روز قبل از آموزش) نشان داد که زمان قدم‌گذاری به اتاق تاریک در مقایسه با موشهایی که ۷ روز سالیین دریافت کرده و به همان مقدار MK801 تزریق شد افزایش یافت ($p < 0/001$). بنابراین تجویز جینکو با دوز 40 mg/kg قادر به جلوگیری از اختلال حافظه القاء شده توسط تزریق یک روز قبل از آزمایش (فراموشی غیر حاد) MK801 می‌باشد و آنرا برگشت پذیر می‌سازد (شکل ۳).



شکل ۱- مقایسه اثر دوزهای مختلف *Ginkgo bilob* و MK801 بر رفتار شرطی احترازی غیر فعال در حافظه موش. حیوانات در گروههای جینکو یک هفته به میزان 40 میلیگرم بر کیلوگرم و 90 میلیگرم بر کیلوگرم *Ginkgo biloba* دریافت کرده اند. حیوانات در گروههای MK801 یکروز قبل از آزمایش 0/1 میلیگرم بر کیلوگرم MK801 یکساعت قبل از آموزش 0/06 میلیگرم بر کیلوگرم MK801 دریافت کردند (n = 10) داده ها به صورت Mean ± SEM, $P < 0/05$ و $P < 0/001$ (**).

گروهها تست توکی انجام شد. و در برخی موارد Student t-test استفاده گردید، نتایج به صورت میانگین ± خطای انحراف از میانگین (SEM) نشان داده شده و در تمام موارد $P < 0/05$ معنی دار تلقی شده است.

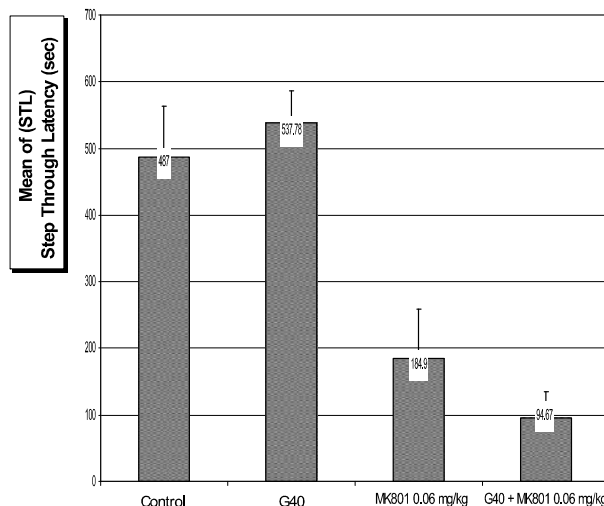
یافته‌ها

بحث

جینکو بعنوان داروی گیاهی که در تقویت حافظه اهمیت دارد شناخته شده است [۱]. نتایج به دست آمده از قسمت اول این تحقیق در مورد تأثیر مصرف جینکو با دوزهای مختلف بر زمان تأخیر در قدم‌گذاری به اتاق تاریک (بعنوان یکی از شاخص‌های حافظه) و مقایسه آن با حیوانات کنترل نشان داد که تفاوتها معنی‌دار نمی‌باشد ($p > 0/05$) این نتایج نشانگر آنست که مصرف جینکو با دوزهای استفاده شده در این تحقیق موجب افزایش رفتار شرطی احترازی غیرفعال نشده است (شکل ۱).

۱- نتایج آنالیز واریانس داده‌های بدست آمده از مصرف جینکو با دوزهای مختلف بر زمان تأخیر در قدم‌گذاری در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد که مصرف 40 mg/kg و 90 mg/kg عصاره جینکو روزانه بمدت یک هفته قبل از آموزش در مقایسه با گروه کنترل که یک هفته نرمال سالیین دریافت کردند نشانگر تفاوت معنی‌دار نمی‌باشد (شکل ۱).

۲- نتایج بعدی نشانگر این است که تزریق MK801 به مقدار 0/06 mg/kg یک ساعت قبل از آموزش و تزریق



شکل ۲- اثر *Ginkgo biloba* بر فراموشی ایجاد شده ناشی از MK801. مقایسه حیواناتی که یک هفته جینکو بیلوبا مصرف کرده اند و یک ساعت قبل آزمایش ۰/۰۶ میلیگرم بر کیلوگرم MK801 دریافت کرده اند با حیواناتی که به تنهایی به همان مقدار MK801 دریافت کرده اند. (n=10, داده ها به صورت Mean ± SEM, P>۰/۰۵).

و جلوگیری از فعالیت آن موجب معیوب شدن و کاهش حافظه می‌گردد. لذا در قسمت بعدی آزمایشات نشان داده شد که به دنبال تزریق MK801 بعنوان آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA فراموشی ایجاد گردید. (شکل ۱).

گرچه که مطالعات مربوط به سنجش حافظه با روش احترازی غیر فعال نشان داد که تجویز MK801 بر روی آموزش تاثیر نداشته ولی بخاطر آوری را تحریک میکند [۶].

در این تحقیق کاهش حافظه در دوزهای استفاده شده MK801 و زمان‌های اجرای آن (یک ساعت قبل آموزش و یک روز قبل آموزش) هر دو بطور معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل ایجاد گردید.

علت تجویز MK801 در یک ساعت قبل از آموزش و یک روز قبل از آموزش، ایجاد فراموشی حاد و غیرحاد می‌باشد و بررسی اینکه آیا فراموشی غیر حاد حالت برگشت پذیر دارد یا خیر، و نتایج نشانگر آن است که تجویز MK801 یک روز قبل از آزمایش نیز منجر به فراموشی شده و تاثیر آن تداوم داشته و برگشت پذیر نمی‌باشد.

مطالعات Stough و همکاران نشان داد که تاثیر جینکو بر کاهش فراموشی از طریق تداخل عمل با میانجی‌های عصبی می‌باشد که از جمله تاثیر مستقیم بر روی نوروترانسمیترهای کولی نرژیک مطرح گردیده بود [۱۷] لذا در ادامه آزمایشات به منظور بررسی بیشتر این ارتباط با سایر میانجی‌های عصبی به بررسی تداخل جینکو و سیستم گلوتامینرژیک پرداختیم که قبلاً گزارشاتی درباره آن مطرح نشده بود، نتایج مربوط به تاثیر توأم جینکو و MK801 نشان داد که تجویز جینکو با مقدار mg/kg ۴۰ و تزریق MK801 به مقدار mg/kg ۰/۰۶ یک ساعت قبل از آموزش و مقایسه آن با گروه کنترل نشانگر عدم تاثیر جینکو بر فراموشی حاد ناشی از MK801 می‌باشد (شکل ۲). در حالیکه با تاثیر همان مقدار جینکو و تزریق mg/kg ۰/۱ MK801 یک روز قبل از آموزش نشان داده شد که مصرف جینکو قادر است فراموشی غیر حاد ناشی از MK801 را به طور معنی دار (P<۰/۰۰۱) از بین ببرد و انرا برگشت پذیر سازد (شکل ۳).

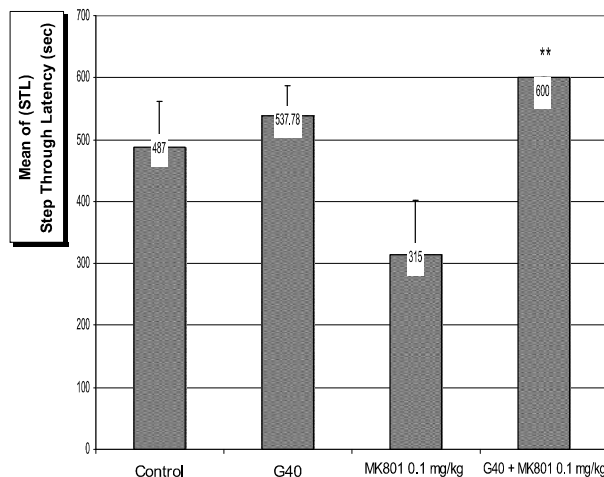
تجویز جینکو با مقدار mg/kg ۴۰ قادر به جلوگیری از اختلال حافظه القاء شده توسط تزریق یک ساعت قبل از آزمایش MK801 نمی‌باشد در صورتیکه در مورد تزریق MK801 یک روز قبل از آزمایش، جینکو با مقدار mg/kg ۴۰ قادر به رفع اختلال حافظه می‌گردد. اگرچه تفسیر دقیق این نتایج مشکل است ولی می‌توان فرضیات ذیل را مطرح نمود:

فراموشی ناشی از تزریق MK801 (یک روز قبل از آموزش) با تجویز جینکو آنتاگونیزه می‌شود. بنظر می‌رسد در شرایط اخیر با توجه به اثر آنتاگونیستی MK801 بر گیرنده‌های NMDA و مهار سیستم گلوتامینرژیک احتمالاً جینکو از مسیر دیگری غیر از سیستم گلوتامینرژیک نیز عملکرد خود را در کاهش فراموشی و تقویت حافظه انجام می‌دهد.

گزارشات قبلی نشان دادند که مکانیزم تاثیر جینکو مستقیماً بر روی نوروترانسمیترهای کولی نرژیک مؤثر بوده است [هوا] همچنین نشان داده شد که جینکو موجب کاهش تأثیرات مهاری بتا آمیلوئید روی ناقل‌های کولی نرژیک می‌گردد [۱۱] محققین

بوده و لذا با فعالیت مجدد سیستم گلوتامینرژیک و نقشی که این سیستم در فعالیت سیستم کولینرژیک دارد [۱۸] حافظه بهبود می‌یابد.

پس علت احتمالی این امر (بهبود فراموشی) می‌تواند این باشد که تجویز جینکو بطور غیرمستقیم از طریق برقراری فعالیت مجدد در سیستم گلوتامینرژیک و بدنال آن با فعالیت سیستم کولی نرژیک همراه است همچنین همانگونه که قبلاً نشان داده شد تجویز جینکو مستقیماً نیز بر روی نوروترانسمیترهای کولی نرژیک مؤثر است [۱۵] که این نقش همکاری جینکو در تنظیم مسیر پیامهای سلولی [۱۴] و تداخل آن با سیستمهای نوروترانسمیتری را پررنگ تر می‌کند [۱۷] پس با توجه به نقش جینکو در فعال کردن ناقل‌های کولی نرژیک و کاهش اثرات مهاری بر آنها شاید بتوان گفت تأثیر جینکو در از بین بردن فراموشی ناشی از تزریق یک روز قبل از آموزش MK801 به دلیل فعال کردن مجدد سیستم کولی نرژیک (بطور مستقیم و غیرمستقیم) می‌باشد که با مهار گیرنده‌های NMDA مختل شده بود. همچنانکه گزارشات قبلی نیز مؤید این نظر می‌باشد [۱۱ و ۱۴] پس این احتمال که جینکو از طریق سیستم کولی نرژیک بر فرآیند یادگیری و حافظه تأثیر بگذارد مطرح می‌باشد (که برای اطمینان بیشتر پیشنهاد می‌شود که تداخل جینکو با آنتاگونیست گیرنده‌های استیل کولین نیز بررسی شود). از طرفی این احتمال را نیز باید در نظر داشت که همانگونه که در برخی تحقیقات قبلی بدان اشاره شده است جینکو موجب تنظیم الگوبرداری از ژن می‌گردد [۱۴ و ۳] لذا شاید بتوان گفت که جینکو الگوبرداری از تظاهر ژن رسپتورهای NMDA را فعال کرده و موجب سنتز رسپتورهای NMDA جدید شده است که پاسخ دقیق به آن نیازمند تحقیقات بیشتر است. احتمال دیگری که با انجام تحقیقات بیشتر می‌توان به آن پاسخ داد آنست که جینکو از اتصال لیگاند با گیرنده NMDA جلوگیری می‌کند همانطور که در مطالعات ۲۰۰۲ نشان داده شد که جینکو موجب مهار اتصال لیگاند با رسپتورهای بنزودیازپینی محیطی می‌شود [۳].



شکل ۳- اثر *Ginkgo biloba* بر فراموشی ایجاد شده ناشی از MK801. مقایسه حیواناتی که یک هفته جینکوبیلوبا مصرف کرده اند و یکروز قبل آزمایش ۰/۱ میلیگرم بر کیلوگرم MK801 دریافت کرده اند با حیواناتی که به تنهایی و به همان مقدار MK801 دریافت کرده اند. (n=10, داده ها به صورت Mean ± SEM, P<0.001**).

نشان دادند که جینکو دارای فعالیت آنتی کولین استراز معنی‌دار است که در معالجه فراموشی مفید است [۴] و بالاخره نقش همکاری جینکو در تنظیم مسیر پیامهای سلولی گزارش شده است [۱۴].

از طرفی سیستم گلوتامینرژیک از طریق گیرنده‌های NMDA باعث تنظیم آزاد شدن استیل کولین از سیتوم و جسم مخطط می‌شود و گزارشات حاکی از آنست که با مهار گیرنده‌های NMDA تخلیه استیل کولین بخوبی انجام نمی‌شود [۱۸] همچنین محققین نشان دادند که فراموشی ناشی از MK801 شاید و فقط از طریق اختلال در سیستم گلوتامینرژیک نباشد بلکه می‌تواند با تغییر سیستم آدرنرژیک و دوپامینرژیک وابسته به گلوتامینرژیک پدیداید [۲] پس تغییرات در سیستم گلوتامینرژیک می‌تواند موجب تغییر در سایر سیستمهای ناقلین شیمیایی گردد.

به دنبال تجویز جینکو، کاهش فراموشی غیرحاد ناشی از تزریق MK801 (یک روز قبل از آموزش) می‌تواند احتمالاً بعلت کاهش اثر مهاری MK801 روی گیرنده‌های NMDA

- [4] Das A, Shanker J, Nath C, Pad R, A Comparative Study in rodents of standardized extract of bacopa monniera and *Ginkgo biloba*: anticholinesterase and cognitive enhancing activity. *Pharmacol Biochem Behav* 73 (2002) 893-900.
- [5] Diamond B, Shiflett S, Feiwel L, Matheis R, Noskin O, Richards J, Schoenberger N, *Ginkgo biloba* extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehab* 81 (2000) 668-678.
- [6] Harrod S, Flint R, Riccio D, MK801 induced retrieval, but not acquisition, deficits for passive avoidance conditioning. *Pharmacol Biochem Behav* 69 (2001) 585-593.
- [7] Hadjiivanova C, Petkov V, Effect of *Ginkgo biloba* extract on beta-adrenergic receptors in different rat brain regions. *Phytother Res* 16 (2002) 488-490.
- [8] Huang S, Duke R, Chebib M, Sasaki K, Wada K, Johnston G, A sesquiterpene Trilacton from *Ginkgo biloba*, is an antagonist at recombinant alpha 1 beta 2 gamma. GABAA receptors. *Eur J Pharmacol* 464 (2003) 1-80.
- [9] Kennedy D, Scholey A, Wesnes K, Differential dose dependent changes in cognitive performance following acute administration of a *Ginkgo biloba* Panax Ginseng Combination to healthy young Volunteers. *Nat Neurosci* 4 (2001) 399-412.
- [10] Kennedy D, Scholey A, Wesnes K, The dose dependent cognitive effects of acute administration of *Ginkgo biloba* to healthy young Volunteers. *PsychoPharmacol* 151 (2000) 416-423.
- [11] Lee T, Chen C, Wang L, Effect of Ginkgolides on beta-amyloid suppressed

بنظر می‌رسد تجویز جینکو به تنهایی موجب تقویت حافظه نمی‌شود ولی تأثیر مثبت بر اختلالات و تضعیف حافظه دارد. تزریق MK801 با دوزهای مختلف و زمانهای تزریق متفاوت موجب ایجاد فراموشی حاد و غیرحاد گردید. تجویز جینکو قادر به جلوگیری از اختلال حافظه القاء شده توسط تزریق یک ساعت قبل از ترایبال MK801 نمی‌باشد در صورتیکه در مورد تزریق یک روز قبل از ترایبال جینکو قادر به رفع اختلال حافظه می‌باشد. لذا بنظر می‌رسد در شرایط اخیر با توجه به اثر آنتاگونیستی MK801 بر گیرنده‌های NMDA و مهار سیستم گلوتامینرژیک احتمالاً تجویز جینکو علاوه بر تقویت سیستم گلوتامینرژیک از مسیر دیگری نیز مانند تقویت سیستم کولی نرژیک عملکرد خود را بر کاهش فراموشی و بهبود حافظه اعمال می‌کند.

تشکر و قدردانی

این تحقیق از محل اعتبارات مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گردید که بدینوسیله از همکاریهای مسئولین محترم مرکز تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

- [۱] کیلانی ت، جینکو درخت سلام. مجله پیام تیدی ۴ (۱۳۸۰) ۹.
- [۲] معاضدی م، ابراهیمی س، چینی پرداز، اثر گلوکز بر فراموشی ناشی از MK801 در رات. فیزیولوژی و فارماکولوژی ۶ (۱۳۸۰) ۱۸۳ تا ۱۸۹.
- [3] Amri H, Drieu K, Papadopoulos V, Use of Ginkgolide B and a Ginkgolide activated response element to control gene transcription: example of the adrenocortical peripheral type benzodiazepine receptor. *Cell Mol Biol* 45 (2002) 633-639.

- [17] Stough C, Clarke J, Lioyd S, Nathan P, Neuropsychological changes after 30 days *Ginkgo biloba* Administration in healthy participants. *Int J NeuroPsychoPharmacol* 4 (2001) 131-134.
- [18] Tangui X, MASAQUI H, JIRO I, Tsutomau k, Takaaki F, Behavioral evidence for a modulatory rote of ligands in memory processes, attenuation of dizocilpine (MK801) induced amnesia. *Brain Res* 647 (1994) 44-59.
- [19] Topic B, Hasenohrl R, Hacker R, Huston P, Enhanced conditioned inhibitory avoidance by a combined extract of zingiber officinal and *Ginkgo Biloba*. *Phytother Res* 16 (2002) 312-315.
- [20] Williams B, Watanabe C, Sehultz P, Rimbach G, krucker T, Age-related effects of *Ginkgo biloba* extract on synaptic plasticity and excitability. *Neurobiol Aging* 25 (2004) 945-962.
- acetylcholine release from rat hippocampal slices. *Phytother Res* 18 (2004) 556-560.
- [12] Moulton P, Boyko L, Fitzpatrick J, Petros T, The effect of *Ginkgo biloba* on memory in healthy male Volunteers. *Physiol Behav* 73 (2001) 659-665.
- [13] Petkov VD, Belcheva S, Petkov VV, Behavioral effects of *Ginkgo biloba*, Ginseng and Gincosan. *Am J Chinese Med* 31(2003) 841-855.
- [14] Smith J, Lo Y, Studies on molecular mechanisms of *Ginkgo biloba* extract. *Appl Microbiol Biot* 64 (2004) 465-472.
- [15] Solomen P, Adams F, Silver A, Zimmer J, Deveaux R, Ginkgo for memory enhancement: a randomized control trial. *JAMA* 288 (2002) 835-840.
- [16] Stackman R, Eckenstein F, Frei B, kulhanek D, Nowlin J, Quinn J , Prevention of age-related spatial memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by chronic *Ginkgo biloba* treatment. *Exp Neurol* 184 (2003) 510-520.