



دانشکده طب سنتی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

رساله

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی Ph.D. داروسازی سنتی

عنوان

**بررسی اثر تعدادی از گیاهان مسخن ضد نسیان
مورد استفاده در طب سنتی ایران
بر حافظه و یادگیری در مدل هایپوترمیک موش صحرائی**

اساتید راهنما

دکتر محمود مصدق

دکتر ابوالحسن احمدیانی

اساتید مشاور

دکتر لیلا درگاهی

مهندس محمد کمالی نژاد

نکارش

دکتر محمد مهدی احمدیان عطاری

چکیده فارسی

بیماری آلزایمر شایعترین زیرگروه بیماریهای زوال عقل و یک بیماری نورودژنراتیو پیشرونده است که در نهایت به مرگ بیمار منتهی می‌شود. اگرچه در دهه‌های اخیر تلاشهای زیادی برای شناخت دقیق پاتولوژی این بیماری صورت گرفته است؛ اما این تلاشها منجر به آشکار شدن کامل مکانیسم بیماریزایی آلزایمر نشده است. با توجه به ناشناخته ماندن علل اصلی بیماری آلزایمر، اکثر تلاشهای درمانی به شکل گیری درمانهای علامتی یا کم اثر منجر شده و به نظر می‌رسد مهمترین گام در جهت درمان بیماری آلزایمر باید تلاش برای شناخت بهتر اتیولوژی و پاتولوژی بیماری آلزایمر باشد. طب سنتی ایران نسیان را به عنوان یک بیماری مستقل می‌شناخته و اتیولوژی خاصی برای آن در نظر می‌گرفته است. بر مبنای طب سنتی، سرد شدن مغز می‌تواند منجر به بروز نسیان گردد. بر همین اساس، طب سنتی گرم کردن مغز را به عنوان راه حل معالجه نسیان در نظر گرفته است. مشاهدات جدید علمی نیز شواهدی را در اختیار می‌گذارند که نشان می‌دهد هایپوترمی می‌تواند به برخی از مشخصه‌های مولکولی آلزایمر مانند هایپرفسفریلاسیون پروتئین تاو بیانجامد. بنابراین اگر نسیان معادل بیماری آلزایمر باشد، هایپوترمی مغز نیز می‌تواند به عنوان یکی از اسباب احتمالی بیماری آلزایمر مطرح شود. در چنین حالتی راهکارهای سنتی می‌توانند در درمان آلزایمر مطرح شوند. با توجه به مطالب فوق، این مطالعه در نظر دارد (۱) رابطه احتمالی بین علایم و نشانه‌های نسیان و آلزایمر را بررسی نماید؛ (۲) در صورت وجود رابطه در مرحله ۱، با کمک مدل حیوانی رابطه پاتوفیزیولوژیک بین نسیان و آلزایمر را روشن نماید؛ و (۳) در صورت شباهت پاتوفیزیولوژیک، نقش گرم کردن مغز با روشهای سنتی را در درمان آلزایمر بررسی نماید.

برای انجام مرحله اول، علایم و نشانه‌های بیماری نسیان از منابع معتبر طب سنتی ایران استخراج گردید و با علایم و نشانه‌های آلزایمر مقابله شد. همچنین روشهای درمانی نسیان شامل روشهای غیر دارویی و روشهای دارویی از این منابع استخراج گردید. در مرحله دوم، اثر سرمای مزمن بر یادگیری و به یادآوری موش صحرايي با کمک ماز آبی موریس سنجیده شد. در این مرحله، تغییرات مولکولی و بافتی مغز موش در کنار تغییرات رفتاری مورد بررسی قرار گرفت. در مرحله سوم، اثر داروهای گرم کننده مغز بر نقص یادگیری و حافظه (به یادآوری) ناشی از سرما با استفاده از آزمونهای رفتاری و مولکولی بررسی شد.

نتایج مطالعات کتابخانه‌ای نشان می‌دهد بین علایم و نشانه‌های نسیان سرد و خشک و بیماری آلزایمر شباهت زیادی وجود دارد تا آنجا که می‌توان این دو بیماری را معادل یکدیگر قرار داد. درمان نسیان در طب سنتی شامل روشهای غیر دارویی (مانند تغییر شیوه زندگی و تغذیه درمانی) و روشهای دارویی (شامل تجویز داروهای

گرم‌کننده مغز) می‌شود. در طی ۸۰۰ سال، تعداد داروهای ضد نسیان در طب سنتی ایران از ۲۴ به ۱۳۰ قلم افزایش داشته که نشانگر یک رشد ۴۴۰ درصدی است.

نتایج آزمون رفتاری نشان می‌دهد سرمای مزمن ۱۴ روزه سبب بروز نقص در یادگیری و به یادآوری می‌شود. بررسی فاکتورهای مولکولی نشان می‌دهد سرمای مزمن سبب افزایش هایپرفسفریلاسیون تاو، افزایش فاکتورهای آپوپتوتیک مانند نسبت Bax/Bcl₂ و Caspase-۳، و کاهش COX-II می‌گردد. بررسی بافت شناسی وجود رسوبات بتا آمیلوئیدی را در کورتکس اکتورینال و ناحیه CA₄ هیپوکمپ نشان می‌دهد.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد سرد شدن مغز می‌تواند سبب بروز نقص در یادگیری و به یادآوری گردد. فاکتورهای مولکولی و بافتی نشان می‌دهند نقص حافظه (به یادآوری) ناشی از سرما از نظر پاتولوژیک مشابه بیماری آلزایمر است و می‌توان از مدل « نقص حافظه متعاقب هایپوترمی » برای بررسی بیماری آلزایمر و داروهای آن استفاده کرد. ویژگی این مدل در کم هزینه بودن، و عدم نیاز آن به ابزارهای خاص فارماکولوژیک و آزمایشگاهی می‌باشد. با توجه به ماهیت بیماری آلزایمر به عنوان یک بیماری دیرپا، القای نقص یادگیری و حافظه با هایپوترمی مزمن وجه مثبت دیگر این مدل در شبیه سازی پاتوژنز آلزایمر است. با توجه به همخوانی این مدل با مبانی طب سنتی ایران، این مدل می‌تواند برای بررسی اثر ضد آلزایمر داروهای مسخن ضد نسیان مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: طب سنتی ایران، نسیان، بیماری آلزایمر، مدل حیوانی، گیاهان مسخن

Abstract

Background: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease and the most prevalent kind of dementia. Many investigations have been conducted recently to clarify the exact mechanisms of AD pathology, but these attempts have not been completely successful. Ambiguity in the pathology of AD has decelerated anti-AD drug discovery. Thus, it seems that understanding the etiology and pathology of AD is more preferable than drug discovery. Iranian traditional medicine (ITM) defines dementia (*Nesyan* in traditional words) as an independent disease and describes its etiology, signs and symptoms, comprehensively. Based on ITM, coldness of the brain is the main cause of dementia and heating the brain (e.g. by hot herbs) is its cardinal treatment. Surprisingly, recent studies have also linked hypothermia with some pathological features of AD like tau hyperphosphorylation. Therefore, if *Nesyan* is equivalent with AD, brain coldness may be one of the causes of the disease, and hot herbs will be new candidates in AD drug discovery.

Objectives: The aim of this study is to clarify ۱) the possible relationship between *Nesyan* and AD; ۲) the similarities and differences of *Nesyan* and AD via animal model; and ۳) the role of "hot" herbs in treatment of AD.

Methods: To find the similarities and differences, signs and symptoms of *Nesyan* and AD were extracted from traditional and Novel medical texts. Traditional medicinal and non-medicinal treatments were also extracted. To evaluate the impact of brain coldness on learning and memory, rats were exposed to different periods of cold-water-induced hypothermia prior to the assessment of learning and memory via Morris water maze. After behavioral test, the rat's brains were removed for western blotting and immunohistochemical (IHC) analysis.

Results: *Nesyan* and AD are very similar to each other and can be considered as the same disease. ITM prescribes non-medicinal therapies for *Nesyan* including lifestyle modifications and diet therapy. Alongside these therapies, ITM has developed singular anti-*Nesyan* drugs from ۲۴ at ۱۰th century to ۱۳۰ at the end of ۱۸th century.

The results of behavioral test show that chronic hypothermia impairs learning and memory. Western blot analysis shows that chronic hypothermia can induce tau hyperphosphorylation, increase apoptotic factors, and reduce the amount of APP and the expression COX-۲. IHC results shows amyloid plaques in cortex and CA۴ region of hippocampus.

Discussion: According to the results, coldness of brain can cause learning and memory impairment through the same pathological mechanisms as AD. Therefore, memory impairment which resulted from chronic hypothermia can be used as a new model of AD. This model is inexpensive and is independent of sophisticated pharmacological and laboratory instruments. Consonance of this model with ITM principles provides a possibility for evaluation of anti-AD activities of traditional “hot” herbs.

Keywords: Iranian traditional medicine (ITM), Nesyan, Alzheimer’s disease, Animal model, “Hot” herbs