

## اثر تجویز دهانی لسیتین بر یادگیری فضایی موش‌های صحرائی

محمد رضا آفرینش<sup>۱</sup>، احمد علی معاضدی<sup>۲</sup>، مهدی عباس‌نژاد<sup>۳\*</sup>

پذیرش: ۱۳۸۳/۶/۱۱

بازنگری: ۸۳/۵/۳۱

دریافت: ۱۳۸۲/۱۰/۱۵

### خلاصه

**سابقه و هدف:** لسیتین (فسفاتیدیل کولین) به عنوان پیش‌ساز استیل کولین شناخته شده است. از طرفی شواهد حاصل از مطالعات بروی حیوان‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد که سیستم کولینرژیک نقش مهمی در یادگیری و حافظه بر عهده دارد. در این مطالعه ما اثرات تجویز دهانی مقادیر مختلف لسیتین را بر بهبود یادگیری فضایی در دستگاه ماز T- شکل بررسی کردیم.

**مواد و روش‌ها:** در این پژوهش از موش‌های صحرائی نر بالغ نژاد NMRI استفاده شد. حیوان‌ها در ۵ گروه تقسیم‌بندی شدند. در موش‌های گروه آزمایش (گروه‌های ۱-۳) رژیم مکمل لسیتین در مقادیر (۱۲۰ mg/Kg، ۲۴۰ و ۴۸۰) و در گروه حلال (گروه ۴) آب مقطر به عنوان حلال لسیتین، به مدت ۹ روز متوالی، هر روز یک ساعت قبل از آزمایشات، به وسیله لوله دهانی- معدی تجویز شد و موش‌های گروه کنترل (گروه ۵) فقط با رژیم معمولی تغذیه شدند. همچنین برای ارزیابی یادگیری فضایی از دستگاه ماز T- شکل استفاده شد که مطابق روش استاندارد، تمامی موش‌ها به مدت ۹ روز متوالی، آموزش داده شدند.

**یافته‌ها:** تحلیل و تجزیه آماری به روش آنالیز واریانس نشان داد که تجویز لسیتین در هر سه دوز مورد استفاده (۱۲۰ mg/kg، ۲۴۰ و ۴۸۰) باعث کاهش میانگین تاخیرها تا رسیدن به معیار یادگیری در روزهای یادگیری و تست خاموشی می‌گردد (به ترتیب  $p < 0/01$ ،  $p < 0/01$  و  $p < 0/05$ ). همچنین لسیتین در هیچ‌کدام از دوزهای مصرفی اثر معنی‌داری بر میانگین دفعات آموزش و خطا در یادگیری ساده و معکوس نداشت.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های فوق نشان می‌دهد تجویز لسیتین، زمان فراگیری را بهبود داده است که ممکن است این عمل از طریق افزایش سطح استیل کولین و در نتیجه بهبود عملکرد سیستم کولینرژیک انجام شده باشد.

**واژه‌های کلیدی:** لسیتین، یادگیری فضایی، موش صحرائی، ماز T- شکل

### مقدمه

فسفاتیدیل کولین با نام قدیمی و تجارتي لسیتین، یکی از ترکیبات اصلی لیپیدهای غشای سلول می‌باشد که به مقدار فراوان در سلول‌های بدن پراکنده می‌باشد [۷، ۸]. فسفاتیدیل

کولین نه تنها نقش مهمی در سلول به عنوان یکی از اجزای تشکیل دهنده غشاء سلولی برعهده دارد، بلکه به علت این که یک پیش‌ساز مهم میانجی عصبی می‌باشد، دارای اهمیت است [۱]. کولین و لسیتین به طور طبیعی به عنوان ترکیبات

\*۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

۲- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

۳- استادیار فیزیولوژی دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی (نویسنده مسئول)

تلفن: ۰۳۴۱-۳۲۲۰۰۴۱، فاکس: ۰۳۴۱-۳۲۲۲۰۳۲، پست الکترونیکی: mabbas@mail.uk.ac.ir

اولیه سنتزاستیل کولین در رژیم غذایی قلمداد می‌شوند [۱۷]. از این نظر، فسفاتیدیل کولین در سیستم‌های عصبی طبیعی کولینرژیک بدن و بنابراین در مکانیسم‌های مربوط به حافظه و یادگیری دخالت دارد. گزارش شده است که فسفاتیدیل کولین در حیوانات و انسان، باعث بهبود بیماری دمانتیا (فراموشی) می‌شود و کمبود آن بیماری آلزایمر را به همراه می‌آورد [۱،۶]. بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت منحصر به فرد فراموشی بوده و شیوع آن با ازدیاد سن فزونی می‌یابد و هم‌چنین در هر دو جنس به یک میزان رخ می‌دهد [۶،۸]. با این وجود در این زمینه در بعضی موارد گزارش‌های متناقضی وجود دارد که نشان می‌دهد تجویز فسفاتیدیل کولین در موش‌های سالم، حافظه کوتاه مدت [۱۲] و یادگیری احترازی غیرفعال [۹] را بهبود نمی‌دهد، علی‌رغم اینکه سطح کولین و استیل کولین مغز نیز افزایش می‌یابد [۶،۱۱]. هم‌چنین مشخص شده است که محتوای غشای سلولی در انتقال پیام و شروع آبشار پیدایش پیامبران ثانویه داخل سلولی اهمیت دارد، و بدین ترتیب مقدار لسیتین غشا می‌تواند در دسترسی میانجی‌های عصبی گیرنده خود و میزان تاثیر آن‌ها مؤثر باشد [۱۹]. با توجه به مقدمه فوق و اهمیتی که بیماری‌های تهدید کننده حافظه از جمله آلزایمر در زندگی امروزه دارند، هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان تأثیر لسیتین بر یادگیری فضایی موش‌های صحرایی می‌باشد تا شاید دست آوردهای آن برای نواقص مربوط به یادگیری یاری دهنده باشد.

## مواد و روش‌ها

برای انجام این پژوهش، از موش‌ها صحرایی نر بالغ (۴ و ۵ ماهه) نژاد NMRI، با میانگین وزن  $25 \pm 25$  گرم، تهیه شده از انستیتورازی حصارک کرج استفاده شد. موش‌ها در خانه حیوانات در قفسه‌های مخصوص در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای  $23 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، نگهداری می‌شدند. سپس حیوانات به ۵ گروه ( $n=7$ )، به صورت زیر تقسیم شدند، این گروه‌ها شامل: گروه کنترل (بدون هیچ گونه تجویز)، گروه‌های آزمایش، (گروه‌های ۳-۱) رژیم مکمل لسیتین در مقادیر (۱۲۰، ۲۴۰، و ۴۸۰ mg/kg) و در حجم  $10 \text{ gBW} / 1 \text{ ml} / 0$  به وسیله گاواژ تجویز دهانی شد [۱۳] و

گروه حلال (گروه ۵) آب مقطر (به حجم لسیتین) به عنوان حلال دریافت می‌کردند. تمامی تجویزها در حدود ۶۰ دقیقه قبل از هر آزمایش و به مدت ۹ روز متوالی انجام شد. در این مطالعه از لسیتین ساخت کارخانه Merk آلمان استفاده شد. لسیتین قبل از استفاده به مدت ۳۰ دقیقه در دستگاه هم زن مغناطیسی به صورت محلول امولسیون در آب مقطر تهیه می‌شد و با استفاده از گاواژ تجویز دهانی انجام می‌گرفت. ذکر این نکته ضروری است که تجویز دارو از طریق دهان دوره فعالیت طولانی‌تری را در بدن می‌گذراند [۳].

برای ارزیابی یادگیری فضایی از دستگاه ماز-T- شکل استفاده شد که مطابق روش استاندارد، تمامی موش‌ها به مدت ۹ روز متوالی، آموزش داده شدند [۳،۲،۱]. دستگاه ماز T- شکل، با دیوارها و کف سیاه، شامل یک جعبه شروع با ابعاد ( $15 \times 15 \times 20 \text{ cm}$ ) که به وسیله یک درب گیوتینی از بازوی شروع به ابعاد ( $15 \times 48 \times 10 \text{ cm}$ ) جدا می‌شود و به دو بازوی انتخابی به ابعاد ( $15 \times 10 \times 10 \text{ cm}$ ) منتهی می‌گردد. بازوی انتخابی به دو بازوی هدف با ابعاد ( $15 \times 15 \times 20 \text{ cm}$ ) متصل می‌شود. دو انتهای هر بازوی هدف یک جعبه هدف ( $15 \times 15 \times 20 \text{ cm}$ ) قرار دارد. هر جعبه هدف توسط یک درب گیوتینی از بازوی هدف جدا می‌گردد. حیوانات تحت تجربه، محل هر بازو و موقعیت آن را نسبت به بازوی دیگر از علایم مشخصه خارج از مجموعه ماز شناسایی می‌کنند. گروه‌هایی از حیوانات که می‌بایست تحت شرایط ارزیابی رفتاری قرار بگیرند، پس از استفاده از جیره غذایی به مدت لازم، به قفس‌های انفرادی منتقل شدند. سپس به مدت ۵ روز قبل از آموزش و نیز در طی دوره آموزش، جیره غذایی به مقدار ۱۲-۴ گرم در اختیارشان گذاشته شد تا به ۸۵٪ وزن اولیه خود در مقایسه با تغذیه آزاد برسند. برای رشد طبیعی به هر موش اجازه داده شد تا هر هفته ۵ گرم به وزن خود بیافزاید. هر حیوان روزانه فقط یکبار تحت آزمایش رفتاری قرار گرفت پس از طی دوره رژیم تا رسیدن به ۸۵٪ وزن اولیه، آموزش با ماز T شکل طی ۹ روز متوالی انجام گرفت.

روش کار در این مطالعه تا حدودی شبیه روش آنت<sup>۱</sup> و همکاران می‌باشد [۶]، به طور خلاصه در روز اول آموزش

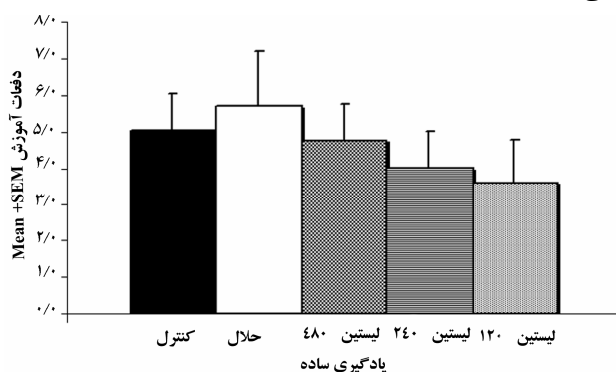
یادگیری ساده و معکوس در هر دفعه آموزش، موش را در جعبه شروع قرار می‌گرفت، و اجازه داده شد که به سمت بازوها برود. زمان ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف به وسیله زمان سنج سنجیده و ثبت گردید. در روز نهم آموزش که مرحله خاموشی نامیده می‌شود و برای هر موش ۱۰ بار تکرار شد، زمان تأخیر بین ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف سنجیده و ثبت گردید [۱،۲،۳].

برای تحلیل و تجزیه آماری، از روش آزمون آنالیز واریانس یکطرفه استفاده شد و در هر مورد که پاسخ معنی‌دار بود، برای پیدا کردن جایگاه معنی‌داری از پس آزمون توکی-کرامر استفاده گردید. در همه موارد سطح معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) در نظر گرفته شد. فرم نمایش داده‌ها به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  است.

## نتایج

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد:

(۱) بین گروه موش‌های تجویز شده با مقادیر  $480 \text{ mg/kg}$ ،  $240$  و  $120$  در مقایسه با گروه حلال از نظر مقایسه دفعات آموزش در یادگیری ساده و یادگیری معکوس تا رسیدن به معیار صحیح یادگیری تفاوت معنی‌دار وجود ندارد. بر این اساس میانگین دفعات آموزش در یادگیری ساده و معکوس طی روزهای یادگیری، در گروه‌های آزمایش معنی‌داری نشان نمی‌دهد (نمودارهای ۱ و ۲).



**نمودار ۱: مقایسه میانگین تعداد دفعات آموزش تا رسیدن به یادگیری ساده بین گروه کنترل (بدون هیچ‌گونه تجویز در رژیم غذایی) و گروه‌های آزمایش لستین با مقادیر  $480 \text{ mg/kg}$ ،  $240$ ،  $120$  (با گروه حلال لستین اختلاف معنی‌داری نشان نداد) ( $n=7$ ).**

پلیت‌های غذایی در ماز قرار داده شد، و به مدت ۵ دقیقه به موش‌ها اجازه داده می‌شد که با ماز آشنا شود. در روزهای دوم و سوم آموزش مقدماتی انجام می‌شود. در روزهای چهارم و پنجم، در هر دفعه آموزش در هر کدام از جعبه‌های هدف دو عدد پلیت قرار داده شد، بعد درب را برداشته و اجازه می‌دهیم که حیوان خارج شود. حیوان به هر جعبه‌ای که می‌رفت، ۲۰ ثانیه محبوس می‌گردید. جمعاً برای هر موش، ۱۱ دفعه متوالی این کار تکرار شد. در روزهای ششم، هفتم و هشتم هر روز در هر دفعه از آموزش، فقط در یکی از جعبه‌های هدف پلیت غذایی (پاداش) قرار داده شد و موش‌ها یاد گرفتند که جعبه صحیح را انتخاب نمایند. دفعات آموزش در این مرحله تا حدی ادامه داده شد تا به معیار پنج بار پاسخ صحیح متوالی برسند (معیار رسیدن به یادگیری ساده). بلافاصله پس از رسیدن به معیار یادگیری، محل غذا را عوض کرده و در جعبه هدف مقابل قرار داده شد (معیار رسیدن به یادگیری معکوس). این کار تا معیار پنج بار پاسخ متوالی ادامه داده شد. در هر دفعه آموزش زمان بین ترک جعبه هدف در جدول یادداشت گردید. در روز نهم آموزش (آزمون خاموشی) پلیت‌های غذایی را از ماز T- شکل برداشته و به هر موش ۱۰ بار اجازه داده شد که این مرحله را تکرار کند و زمان تأخیر بین ترک جعبه شروع و وارد شدن به جعبه هدف یادداشت شد.

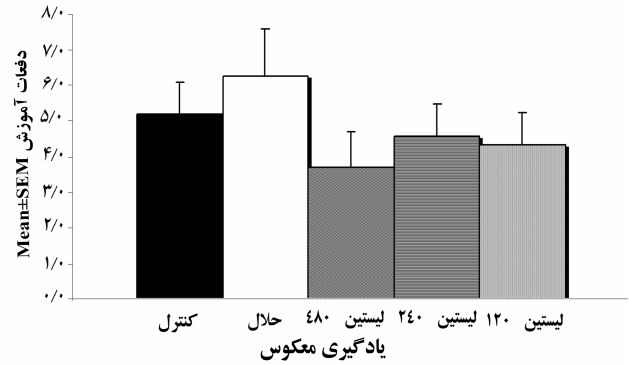
منظور از معیار صحیح برای یادگیری ساده این است که دفعات آموزش را آن قدر باید تکرار کرد که هر موش ۵ بار متوالی به جعبه هدفی که در آن پلیت غذایی قرار دارد، برود. در مرحله یادگیری معکوس برای هر موش، بعد از رسیدن به معیار ۵ بار پاسخ صحیح متوالی در مرحله یادگیری ساده، محل غذا در جعبه هدف تغییر و در جعبه هدف مقابل قرار داده شد. در مرحله یادگیری ساده برای رسیدن به معیار صحیح (انتخاب جعبه هدف محتوی غذا برای ۵ بار متوالی) هر موش ابتدا و قبل از رسیدن به معیار صحیح دچار تعدادی خطا می‌شود، یعنی به اشتباه به جعبه خالی می‌رود (خطای ساده)؛ به همین ترتیب در مرحله یادگیری معکوس و قبل از رسیدن به یادگیری معکوس و قبل از رسیدن به معیار ۵ بار پاسخ صحیح متوالی، هر موش ممکن است دچار تعدادی خطا شود و جعبه خالی را انتخاب کند (خطای معکوس). در مراحل

۲) اختلاف بین گروه موش‌های تجویز شده با مقادیر ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰ و ۹۶۰ mg/kg در مقایسه با کنترل (حلال لیسیتین) از نظر تعداد خطاها تا رسیدن به معیار صحیح یادگیری ساده و هم‌چنین یادگیری معکوس معنی‌دار نمی‌باشد. در بیان کلی، در گروه‌های آزمایش در مقایسه با کنترل (حلال لیسیتین) تعداد خطاها دارای تفاوت معنی‌دار نمی‌باشد (نمودارهای ۳ و ۴).

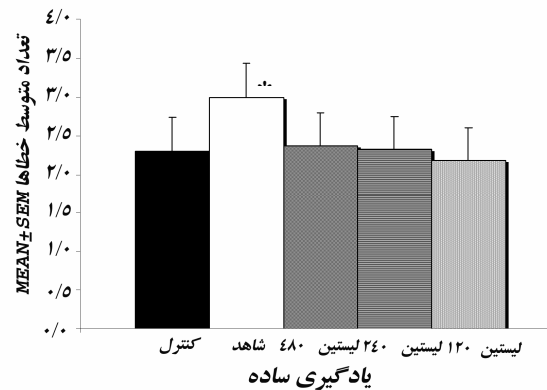
۳) بین گروه‌های تجویز شده با لیسیتین ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰ و ۹۶۰ mg/kg با گروه حلال میانگین تأخیرها در طی روزهای یادگیری و آزمون خاموشی اختلاف معنی‌داری وجود دارد ( $p < 0.001$ ). بر این اساس نتایج حاصل از آزمون آماری توکی بین گروه حلال و گروه‌های آزمایش لیسیتین نشان می‌دهد که: ۱-۳) مقایسه میانگین تأخیرها طی روزهای یادگیری بین گروه حلال و گروه‌های آزمایش لیسیتین با مقادیر (۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰، ۹۶۰ mg/kg) اختلاف معنی‌داری نشان می‌دهد (به ترتیب  $p < 0.001$ ،  $p < 0.001$ ،  $p < 0.05$ ). بر این اساس، میانگین کلی تأخیر طی روزهای یادگیری در گروه‌های آزمایشی لیسیتین در مقایسه با گروه حلال کاهش می‌یابد (نمودار ۵). هم‌چنین بین گروه‌های آزمایش لیسیتین با مقادیر ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰، ۹۶۰ mg/kg تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید.

۲-۳) مقایسه میانگین تأخیرها طی آزمون خاموشی بین گروه حلال و گروه‌های آزمایش لیسیتین با مقادیر ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰، ۹۶۰ mg/kg اختلاف معنی‌داری مشاهده می‌شود (به ترتیب  $p < 0.001$ ،  $p < 0.001$ ،  $p < 0.05$ ). بر این اساس میانگین کلی تأخیرها طی آزمون خاموشی در گروه‌های آزمایش در مقایسه با شاهد کاهش می‌یابد (نمودار ۶). هم‌چنین اختلاف بین گروه‌های آزمایش لیسیتین با مقادیر ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰، ۹۶۰ mg/kg در سطح معنی‌دار نمی‌باشد.

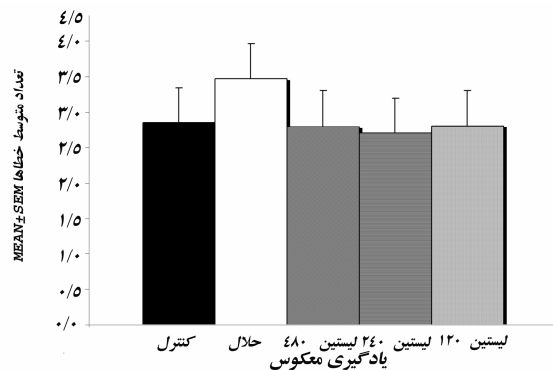
۴) هم‌چنین تمام پارامترها مختلف سنجش نشان داد که بین گروه‌های حلال و کنترل اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. یعنی استرس حاصل از تجویز، رفتار موش‌ها در ماز را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد (نمودارهای ۱ تا ۶).



نمودار ۲: مقایسه میانگین تعداد دفعات آموزش تا رسیدن به یادگیری معکوس بین گروه کنترل و گروه‌های آزمایش لیسیتین با مقادیر ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰، ۹۶۰ mg/kg با گروه حلال لیسیتین اختلاف معنی‌داری نشان نداد ( $n=7$ ).



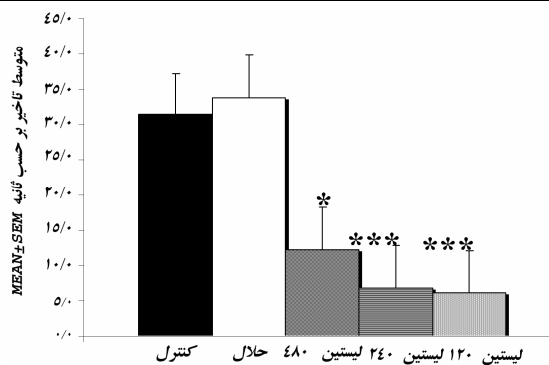
نمودار ۳: مقایسه میانگین تعداد دفعات خطا تا رسیدن به یادگیری ساده بین گروه کنترل و گروه‌های آزمایش لیسیتین با مقادیر ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰، ۹۶۰ mg/kg با گروه حلال لیسیتین اختلاف معنی‌داری نشان نداد ( $n=7$ ).



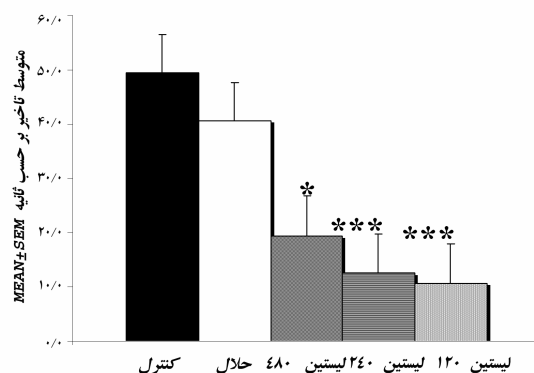
نمودار ۴: مقایسه میانگین تعداد دفعات خطا تا رسیدن به یادگیری معکوس بین گروه کنترل و گروه‌های آزمایش لیسیتین با مقادیر ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰، ۹۶۰ mg/kg با گروه حلال لیسیتین اختلاف معنی‌داری نشان نداد ( $n=7$ ).

از هر اندامی، حاوی کلاسترول می‌باشد. هم‌چنین بین سیالیت غشاء با میزان کلاسترول، اسیدهای چرب و درجه غیر اشباعی زنجیره‌های جانبی آن، رابطه معکوسی برقرار می‌باشد [۱۹]. به طور کلی تغییرات سیالیت غشاء می‌تواند از طریق تغییر در عملکرد کانال‌ها و گیرنده‌های سیناپسی بر فرایند LTP و یادگیری اثر گذارد [۱۴].

لسیتین می‌تواند احتمالاً از طریق کاهش در میزان کلاسترول غشاء سبب تغییر در سیالیت غشاء بویژه در نواحی هیپوکامپ شود [۲۰]. به طور کلی مواد غذایی حاوی کلاسترول با مقادیر بالا، در دراز مدت سبب کاهش یادگیری می‌شوند [۲۱، ۲۲]. از طرفی چربی، گزارش داد که لسیتین، سطح کلاسترول خرگوش‌های مبتلا به هیپرکلاسترولمی را کاهش می‌دهد [۱۵]. هم‌چنین مطالعات بالینی نشان می‌دهد که لسیتین غلظت کلاسترول تام بیماران با سابقه هیپرکلاسترولمی و تری‌گلیسریدمی را کاهش می‌دهد [۲۲]. نتایج آزمایشگاهی انجام شده بر روی حیوانات نیز نشان داده است که لسیتین میزان کلاسترول تام و تری‌گلیسرید پلاسما را کاهش می‌دهد [۱۶]. البته در این رابطه موارد متناقضی هم وجود دارد. گزارش داده شده است که لسیتین نمی‌تواند میزان کلاسترول پلاسما را کاهش دهد [۲۳]. فسفاتیدیل کولین (لسیتین) علاوه بر این که ترکیبات مهم غشاء سلولی می‌باشد، هم‌چنین به عنوان پیش‌ساز میانجی عصبی استیل کولین در سلول‌های عصبی مغز، دارای اهمیت می‌باشد [۷]. همین‌طور گزارش شده که تجویز لسیتین، اثراتی مشابه با تجویز میانجی‌های عصبی دارد. مشخص شده که احتمالاً این اثرات از طریق تغییر در ترکیب و عملکرد غشای نورون‌های سیستم عصبی مرکزی انجام می‌شود [۱۳]. هم‌چنین بیان شده است که از فسفاتیدیل کولین می‌توان به عنوان منبع کولین استفاده کرد [۱۰]. بر این اساس گزارش شده است که فسفاتیدیل کولین نشان‌دار شده در طی ۷۲-۲۴ ساعت پس از تجویز در مغز یافت می‌شود [۱۱]. از طرفی گزارش شده است که سیستم عصبی کولینرژیک نقش مهمی در فعالیت‌های ادراکی و شناختی نظیر حافظه و یادگیری بر عهده دارد. برطبق این گزارش‌ها، در آسیب‌های سیستم کولینرژیک، حافظه کاهش می‌یابد [۱۰، ۱۱]. هم‌چنین مطالعات بالینی نشان داده است که فرزندان مادرانی که در طول دوران حاملگی از رژیم‌های مکمل



**نمودار ۵: مقایسه متوسط تاخیرها از ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف در دفعات آموزش طی روزهای یادگیری گروه‌های آزمایش لسیتین با مقادیر (۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰ mg/kg)، با گروه کنترل لسیتین اختلاف معنی‌داری نشان داد (n=۷). (p < ۰/۰۰۱ و p < ۰/۰۰۵)\*.**



**نمودار ۶: مقایسه متوسط تاخیرها از ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف در دفعات آموزش طی روزهای آزمون خاموشی گروه‌های آزمایش لسیتین با مقادیر (۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰ mg/kg) با گروه حلال لسیتین، اختلاف معنی‌داری نشان داد (n=۷). (p < ۰/۰۰۱ و p < ۰/۰۰۵)\*.**

## بحث

مطالعات قبلی نشان می‌دهد که فسفاتیدیل کولین (لسیتین) در بهبود تعدادی از انواع یادگیری‌ها مفید و موثر واقع می‌شود. نتایج آماری حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که لسیتین تجویز شده در مقادیر ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰ mg/kg یادگیری فضایی را در موش‌ها بهبود می‌بخشد.

به طور کلی اسیدهای چرب و لیپیدها قسمت اعظم غشاء سلولی را در یاخته‌های انسانی تشکیل می‌دهند، هم‌چنین کلاسترول یکی از اجزاء تشکیل دهنده مهم ساختار غشاء می‌باشد. کلاسترول در حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد ماده خشک غلاف میلین را در سلول‌های بدن تشکیل می‌دهد. از این رو مغز، بیش

سیکلوهاگزامید به عنوان یک مهار کننده ساخت پروتئین سبب اختلالاتی در یادگیری فضایی و رفتاری می شود. تجویز لسیتین می تواند احتمالاً از طریق سیستم کولینرژیک و سروتونرژیک اختلالات ناشی از این داروها را بهبود دهد [۱۳، ۱۴]. با این وجود گزارش‌های متناقضی در این زمینه وجود دارد که نشان می دهد تجویز فسفاتیدیل کولین یادگیری، حافظه [۹، ۱۲] را بهبود نمی دهد. علی رغم اینکه میزان کولین و استیل کولین مغز افزایش می یابد [۶، ۱۱]. بنابراین با توجه به نتایج بدست آمده به نظر می رسد، که لسیتین احتمالاً از طریق کاهش کلسترول و در نتیجه تغییر سیالیت غشاء و همچنین افزایش کولین و در نتیجه افزایش استیل کولین مغز باعث افزایش یادگیری می شود. البته لازم به ذکر است که علاوه بر نقش لسیتین بر یادگیری از طرق سیستم کولینرژیک، این ترکیب می تواند از طریق تغییر در دسترس میانجی‌های موضعی که در مناطق مربوط به یادگیری از جمله هیپوکامپ آزاد می شوند به گیرنده خود، میزان انتقال سیگنال را در این نواحی تغییر دهد [۱۲]، که ماحصل این تغییرات باعث بهبودی حافظه فضایی می گردد.

کولینی استفاده می کردند، از لحاظ ذهنی، حافظه دیداری و زبانی به مراتب بهتر از آنهایی بودند که مادرانشان از رژیم فاقد مکمل‌های کولینی تغذیه می شدند [۱۷].

مطالعات بسیاری نشان می دهد که افزایش میزان کولین پلاسما، سنتز و ترشح استیل کولین را در نوروهای کولینرژیک افزایش می دهد، عملاً مشاهده شده است که در اثر تحریکات مسیرهای عصبی در هیپوکامپ ترشح استیل کولین افزایش می یابد. تحریک مسیر سپتو-هیپوکامپ نشان داد که همزمان با افزایش میزان کولین، استخراج استیل کولین از این نوروها افزایش می یابد [۲]. از این نظر گزارش شده است که افزایش غلظت استیل کولین در مغز، یادگیری را بهبود می بخشد [۶، ۱۱]. اسکوپولامین دارویی است که باعث فراموشی می شود، بیان شده است که لسیتین می تواند اثرات دارویی حاصل از اسکوپولامین را بهبود دهد. بسیاری از مواد با خاصیت کولینی ساخته شده است که در درمان بیماری‌هایی هم چون آلزایمر و فراموشی وابسته به پیری، مورد استفاده قرار می گیرند. این مواد معمولاً از طریق سیستم کولینرژیک عمل می نمایند [۱۳]. هم چنین داروی AF64A به عنوان آنتاگونیست کولین و نیز

## منابع

- [۱] پارسا م: اثرات مستقیم رژیم غذایی حاوی کره پاستوریزه بر یادگیری فضایی مدل ماز T- شکل در موش‌های صحرایی نر. مجله فیزیولوژی و فارکولوژی، جلد پنجم، شماره ۴، پاییز و زمستان ۱۳۸۰، صفحات: ۱۷۹-۱۸۷.
- [۲] حاجی محمد سمیعی، فخرالحاجیه، معاضدی اع، چینی پرداز ر: اثر کلسترول و لوواستاتین بر یادگیری فضایی موش صحرایی نر. مجله علمی پزشکی، دانشگاه پزشکی اهواز، شماره ۳۵، اسفندماه ۱۳۸۱، صفحات: ۴۹-۴۱.
- [۳] شفاهی م، معاضدی اع، چینی پرداز ر: اثر رژیم غذایی حاوی روغن کنجد بر یادگیری فضایی موش صحرایی نر پیر و جوان. پایان نامه کارشناسی ارشد، شماره ۱۵، تیر ماه ۱۳۸۰، صفحات: ۵۹-۵۴.

[4] Abe E, Murai S, Saito H, et al: Effects of nefiracetamin on deficits in active a avoidance response and hippocampal cholinergic and monoaminergic dysfunctions induced by AF64A in mice. *J Neural Transm Gen Sect.*, 1994; 95(3): 179-93.

[5] Ana H, Maria D, Val Lobo, Alonso, Carlos P: Functional implications of the neuradrenergic-cholinergic switch induced by retinoic acid in

NB69 neuroblastoma cells. *J Neuroscience Res.*, 2000; (60): 311-320.

[6] Annett LE, McGregor A, Robbins TW: The effects of ibotenic acid lesions of the nucleus accumbens on spatial learning and extinction in the rat. *Behav Brain Res.*, 1989; 31(3): 231-242.

[7] Chung SY, Moriyama T, Uezu E, et al: Administration of phosphatidylcholine increases brain acetylcholine concentration and improves memory in mice with dementia. *J Nutr.*, 1995; 125 (6):1484-9.

- [8] Gennaro AR, et al: Remingtons pharmaceutical science.1990; 18th ed. Merck Publishing Company. p: 390.
- [9] Geoffery M: The cell a molecular approach. 2000; 2th ed. 95. pp: 469, 527.
- [10] Izaki YS: Enhancement by 1-oleoy 1-2-docosahexanoic phosphatidylcholine of LTP in the rat hippocampal CA1 region on. Neuroscience Letters. 1999; (260) 146-148.
- [11] Jope Sr, et al: Free and bound choli blood levels after phosphatidyl choline. *Clin Pharma Ter.*, 1982; 483-487.
- [12] Koppen A , klein J: Acetylcholine release and choline availability in rat hippocampus: effect of exogenous choline and nicotinamide. *J Pharmacol EXP Ther.*, 1997; 282(3):1139-1145.
- [13] Lim I, suzki H: Intake of dietary docosahexanoic acid etyl ester and phosphatidylechitin improve maze-learning abililty yong and old mice. *J Nutr.*, 2000; 130: 1629-1632.
- [14] Masayoshi, Fruitier: Effects of oral administration of Soybean Lecithin Trans-phosphatidylated phosphatidyl serin on impaired learning of passive avoidance in mice. *JPN J Pharmacol.*, 1997; (75): 447-450.
- [15] Nolen G A: The effects of prenatal retinoic acid on the viability and behavior of the offspring. *Neurobehav Toxicol Teratol.*, 1986; 8(6): 643 – 54.
- [16] Polichetti E, Janisson A, et al: Diatary polyen\_yiphosphatidyl decreases cholesterolemia in hypercholestolemic rabbits: role of the hepato-biliary axis. *Life Sci.*, 2000; 67(21): 2563-76.
- [17] Purues D, Augutineg J, Fitzpatrik D, et al: Ne\_uroscience. INC. 1997; p: 441.
- [18] Reynolds JEF, Mortindale: The Extra pharmacopoeia. 31 th ed. The Pharmaceutical Press London. 1996; pp: 1084,1096-1068.
- [19] Sordat B, Burger MM, Zinker nagel RM: Cell to cell interaction: International Symposium. 1997; Basel. PP: 4-7.
- [20] Shlomo, Yehuda: Fatty acids and brain peptides. 1998; 19 (2): 407-416.
- [21] Suzuki H, Park SJ,Tamura M: Effecr of the long-term feeding of dietary lipids on the learning ability. fatty acid composition of brain stem phsphilipids and synaptic membrane fluidity in adult mice. a comparison of sardine oil diet with Polm oil diet. *Mech.* 1998; (16): 101(1-2). 119-28.

# The Effect of Oral Lecithin on Spatial Learning of Adult Male Rats

M. Afarinesh MSc<sup>1</sup>, AA. Moazedi PhD<sup>2</sup>, M. Abbasnejad PhD<sup>3\*</sup>

1- Academic Member of Physiology, Dept. of Biology, Ahwaz University of Shahid Chamran, Ahwaz, Iran

2- Associated Professor of Physiology, Dept. of Biology, Ahwaz University of Shahid Chamran, Ahwaz, Iran

3- Assistant Professor of Physiology, Dept. of Biology, Kerman University of Shahid Bahonar, Kerman, Iran

**Background:** Lecithin (phosphatidylcholine) is known as a precursor of acetyl choline. The studies on experimental animals, have shown that the cholinergic system has an important role in learning and memory. Therefore, in this study we investigated the effects of different doses of lecithin on the spatial learning.

**Materials and Methods:** The adult male NMRI rats ( $250 \pm 25$  g and 4.5-5 months) were used. All animals were trained for a spatial learning task using T-maze and were trained for subsequently nine days based on standard method ( $n=7$ ). Animals were divided into 5 groups as follows: Lecithin (480,240,120 IU/kg) 0.1ml/10g B.W was administrated for 9 days subsequently in groups 1-3, one hour before each day the experiments. lecithin's sham group (group 4) received distilled water by gavaged, and the control group (group 5) received normal food.

**Results:** Statistical analysis, ANOVA, has shown that lecithin, in all three doses, decreased the mean of running times ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ), but it had no significant effect on the number of errors.

**Conclusion:** It seems lecithin increase acetyl choline, which in turn improves the function of cholinergic system in hippocampus.

**Key words:** Lecithin, Spatial Learning, Rat, T-maze- Figure

*\*Corresponding author, Tel:(0341)3220041, Fax: (0341) 3222032, E-mail: mabbas@mail.uk.ac.ir  
Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2004, 3(3):141-148*