بررسی نقش حفاظت کنندگی برگ گیاه بادرنجبویه بر اختلالات یادگیری ناشی از استات سرب در دوران قبل و بعد از تولد در رت

زینب مومنی [*]
ساره رستمی [*]
نرگس غیور [**]
مرتضی بهنام رسولی [***]

[*] کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی
[**] کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی
[****] دکترای فیزیولوژی، استاد دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

تاریخ وصول:۱۳۸۸/۱۰/۳۰
تاریخ پذیرش:۱۳۸۸/۱۱/۱۸

مولف مسئول: مرتضی بهنام رسولی
پست الکترونیکی: behnam@ferdowsi.um.ac.ir

چکیده:

مقدمه و هدف: آلودگی با سرب، دستگاه‌های مختلف بدن به ویژه دستگاه عصبی مرکزی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. جذب سرب در دوران حاملگی اثرات سوء بر تکامل سیستم عصبی مرکزی جنین داشته و موجب اختلال در فرآیند یادگیری و حافظه در دوران بزرگسالی می‌شود. نتایج تحقیقات جدید، اثرات مثبت گیاه بادرنجبویه را در تقویت حافظه در برخی بیماری های عصبی نشان می دهد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات گیاه بادرنجبویه بر اختلالات یادگیری ناشی از سرب در رت بود.

مواد و روش‌ها: این یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۸۷ در دانشگاه فردوسی مشهد انجام شد. ۴۰ رت باکرهٔ نژاد ویستار پس از آمیزش به گروه‌های کنترل، کنترل منفی و ۶ گروه آزمایشی شامل؛ بادرنجبویه (در سه دوز مختلف) و بادرنجبویه به همراه سرب تقسیم شدند. تجویز بادرنجبویه به همراه جیره غذایی و سرب از طریق آب آشامیدنی صورت گرفت. تیمار از روز ۷ حاملگی شروع شد و در طی دوران بارداری آنها ادامه داشت. پس از آن قابلیت یادگیری و نگهداری حافظه زاده‌های ۴ ماهه به وسیله ماز T چند واحدی مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که در قابلیت یادگیری و حافظه بین گروه سرب و سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p<۰/۰۵$)، در حالی که بین گروه کنترل و گروه‌های تجربی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: در رت‌های گروه سرب اختلالات یادگیری به وضوح مشاهده شد. از آنجا که بین گروه کنترل و گروه بادرنجبویه به همراه سرب تفاوت معنی داری وجود نداشت، بادرنجبویه احتمالاً می‌تواند اختلالات یادگیری ناشی از سرب را در دوران بعد از تولد بهبود بخشد.

واژه‌های کلیدی: اختلالات یادگیری، استات سرب، بادرنجبویه، رت، ماز T چند واحدی

مقدمه

امروزه مسمومیت با فلزات سنگین یکی از نگرانی های عمده در اکثر کشورهای جهان است. سرب یکی از فلزات سنگین مضر است که به میزان وسیعی محیط زیست را آلوده کرده است. سرب یکی از مخرب‌ترین اثرات خود را بر مغز اعمال می‌کند، به این ترتیب که مقادیر بسیار بالای آن منجر به صرع، عقب ماندگی ذهنی و اختلالات رفتاری شده و مقادیر پایین آن نیز به ویژه در کودکان منجر به اختلالات یادگیری و کاهش ضریب هوشی می‌گردد(۳ ـ۱).

سرب دارای قابلیت بالایی در جایگزینی با کلسیم است و از این رو از سد خونی ـ مغزی عبور کرده و اثرات خود را بر مغز اعمال می‌کند(۴). در این رابطه به نظر می‌رسد که این اثرات از طریق سه سیستم نوروترانسمیتری عمده در مغز یعنی سیستم دوپامینرژیک، گلوتامینرژیک و به ویژه سیستم کولینرژیک میانجی‌گری می‌شوند(۷ـ ۵). از آنجا که سیستم کولینرژیک مسئول تظاهرات رفتاری در حیوانات است، نقایص ناشی از سرب در این سیستم می‌تواند منجر به اختلالات شناختی در حیوانات شود که در معرض این آلاینده قرار گرفته‌اند(۸). مسمومیت با سرب همچنین موجب تجمع مقادیر عمدهٔ آن در هیپوکامپ شده و در نتیجه اختلالاتی در فرآیندهای مرتبط با یادگیری و حافظه به وجود می‌آید(۱۱ ـ ۹).

بادرنجبویه[1] یا ملیس گیاهی است از خانوادهٔ لامیناسه که به میزان وسیعی در اروپای جنوبی، مرکزی و نیز آسیا رشد می‌کند. در ایران این گیاه در شمال، شمال غرب و غرب کشور یافت می‌شود(۱۴ـ ۱۲). از ملیس به عنوان یک داروی گیاهی در درمان سردرد، بیماری‌های معده‌ای ــ روده ای، روماتیسم و طیف وسیعی از اختلالات عصبی استفاده می‌شود(۱۶ و ۱۵).

با وجودی که مکانیسم دقیق تأثیر ملیس به درستی شناسایی نشده است به نظر می‌رسد که حضور ترکیبات فعال در برگ این گیاه نظیر؛ مونوترپنوئیدها، فلاونوئیدها و اجزای پلی‌فنولیک نقش مهمی را در القای اثرات آن ایفا می‌کنند. خاصیت آنتی‌اکسیدانتی ملیس و تمایل آن برای باند شدن به رسپتورهای نیکوتینی، موسکارینی و به ویژه کولینرژیک و مهار اثرات آنزیم کولین استراز در بافت کورتکس مغز انسان می‌تواند بر عملکردهای شناختی تأثیر بگذارد و در درمان اختلالات حافظه و نیز سایر بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی مؤثر واقع شود(۱۸ و ۱۷). در کتاب‌های طب سنتی اروپا نیز از ملیس به عنوان گیاهی با خاصیت بهبود دهندگی حافظه نام برده شده است(۱۸). هدف از مطالعهٔ حاضر، بررسی اثرات بهبود بخشی برگ گیاه بادرنجبویه بر اختلالات یادگیری ناشی از استات سرب در رت بود.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۸۷ در گروه زیست‌شناسی دانشگاه فردوسی مشهد انجام

1-Melissa Officinalis

شد. بدین منظور، ابتدا ۴۰ رت ماده باکره سفید از نژاد ویستار با سن حدود ۲/۵-۲ ماه و وزن تقریبی ۱۷۰-۱۴۰ گرم از مؤسسه واکسن و سرم‌سازی رازی مشهد تهیه شدند. این حیوانات در شرایط استاندارد و بر طبق قوانین انجمن حمایت از حیوانات نگهداری شدند. پس از سازگاری با محیط و برای آمیزش هر رت ماده به همراه یک رت نر در قفس‌های مخصوص آمیزش قرار داده شدند. این کار معمولاً در بعد از ظهر هر روز انجام می‌گرفت و مشاهده پلاک‌های واژینال در صبح روز بعد، دلیل بر انجام آمیزش بود. روز مشاهده پلاک واژینال به عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد. پس از آمیزش، رت‌ها ی حامله به صورت تصادفی به ۸ گروه مساوی شامل؛ گروه کنترل که غذای معمولی رت و آب دیونیزه دریافت می‌کردند، گروه کنترل منفی که غذای معمولی رت و آب دیونیزه حاوی استات سرب با غلظت ۰/۲ درصد دریافت می‌نمودند، گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ که به ترتیب جیره غذایی حاوی ۴، ۸ و ۱۵ گرم بر کیلوگرم برگ خشک گیاه و آب دیونیزه دریافت می‌کردند، و گروه‌های تجربی ۴، ۵ و ۶ که علاوه بر جیره غذایی مشابه گروه های تجربی ۱، ۲ و ۳ آب دیونیزه حاوی ۰/۲ درصد استات سرب دریافت می کردند، تقسیم شدند.

در این پژوهش تجویز استات سرب به صورت آشامیدنی و بادرنجبویه به صورت خوراکی انجام گرفت. این انتخاب به دلیل کاهش میزان مرگ و میر احتمالی و نیز کاهش میزان استرس وارده به حیوان بود. با توجه به این که استات سرب در آب جاری غیر قابل حل بوده و رسوب هیدروکسید تولید می‌کند، از آب دیونیزه به عنوان آب آشامیدنی برای کلیه گروه‌ها استفاده شد. برای تهیه آب آشامیدنی حاوی سرب به ازای هر لیتر آب دیونیزه ۲ گرم استات سرب در آب حل گردید.

برای تهیه جیره غذایی محتوی برگ گیاه، ابتدا گیاه بادرنجبویه از محل کرت گیاهان دارویی پارک علم و فن‌آوری مشهد تهیه شد. برگ‌های جمع‌آوری شده در شرایط سایه و در اطاقی که امکان عبور هوا در آن وجود داشت خشک شد. سپس برگ‌ها با استفاده از آسیاب برقی به صورت پودر درآمد. با اندازه‌گیری بازده عصاره آبی برگ گیاه بادرنجبویه (۵ درصد)، میانگین وزن هر رت در دوره حاملگی و شیردهی (حدود ۲۵۰ گرم) و مقدار خوراک روزانه هر رت در دوران بارداری و شیردهی (حدوداً ۲۵ تا ۳۰ گرم)، میزان پودر برگ افزوده شده به غذای رت طوری محاسبه شد که هر یک از رت‌های گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ (به طور روزانه) به ترتیب حدود ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن عصاره دریافت نمایند. بنابراین در سه نوع جیره غذایی تحقیقاتی که به وسیله شرکت جوانه خراسات تهیه شد پودر برگ گیاه بادرنجبویه جایگزین یونجه شد.

تیمار مربوط به هر گروه از روز ۷ بارداری رت‌ها شروع شد و تا روز ۲۱ پس از زایمان ادامه یافت. پس از آن، یعنی از روزی که زاده‌ها به سن ۲۲ روزه رسیدند، زاده‌ها از مادران خود جدا و تیمارها

حذف و همه زاده‌ها به وسیله آب و غذای معمولی تغذیه شدند. پس از آن و در سن چهار ماهگی، از زاده‌های متعلق به هر گروه ۶ رت نر به طور تصادفی انتخاب شدند و از نظر یادگیری و حفظ آموخته‌ها مورد آزمون ماز T چند واحدی قرار گرفتند.

برای آزمون ماز از نوعی ماز چند واحدی محصور که از قطعات چوبی به طول ۱۰ تا ۵۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر ساخته شده بود استفاده شد. این ماز چهار واحدی یا به عبارت دیگر ماز T کمپلکس دارای ۸ بن بست و یک نقطه شروع و یک نقطه پایان بود. در نقطهٔ پایان از آب به عنوان پاداش استفاده شد. رت‌ها در شرایطی وارد ماز می‌شدند که ۲۴ ساعت قبل از آن از آب آشامیدنی محروم شده بودند. در هر روز، هر رت فقط یک جلسه وارد ماز می‌گردید و پس از رسیدن به نقطه هدف و نوشیدن مقداری آب به قفس خود برگردانده می‌شد و در قفس حداقل ۱۰ دقیقه اجازه داشت تا سیراب شود.

در آزمون ماز برای ارزیابی میزان یادگیری، فاکتورهای زمان (فاصله زمانی ورود به ماز تا رسیدن به هدف) و تعداد خطاها (خطا به معنی ورود به بن بست‌های فاقد پاداش) مورد سنجش قرار می‌گیرند. نوبت اول ورود به ماز به عنوان آزمایش و خطا در نظر گرفته شد. در این مرحله، حیوان کنجکاو می‌شد و به همهٔ بن‌بست‌ها و راهروها سرکشی کرده و تصادفاً به پاداش می‌رسید. جلسه‌های بعدی ورود به ماز، به عنوان جلسات آزمون و سنجش میزان یادگیری محسوب شدند. در مجموع، جلسات آزمون ماز زمانی پایان پذیرفت که تقریباً بیش از نیمی از رت‌ها ماز را بدون خطا طی کرده بودند. پس از این مرحله، رت‌ها به مدت سه هفته با تغذیه آزاد استراحت کردند. به دنبال آن، جهت اندازه‌گیری میزان حفظ آموخته‌ها، رت‌ها مجدداً به ماز برگردانده شدند و طی سه جلسه متوالی (در سه روز متوالی، هر روز یک جلسه ورود به ماز) میزان حفظ حافظه آنها مورد ارزیابی قرار گرفت(۲۰ و ۱۹).

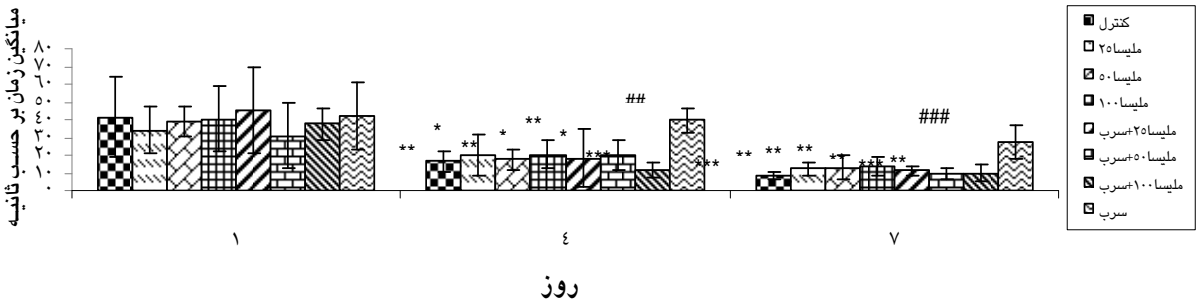
داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS[1] و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه[2] و تست توکی[3] تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

داده‌های مربوط به میانگین تعداد خطا و نیز زمان رسیدن به نقطه هدف در گروه کنترل و گروه‌های تجربی نشان می‌دهد که با نزدیک شدن به روزهای پایانی آزمون، همه رت‌ها با زمان کوتاه‌تر و تعداد خطاهای کمتری به نقطه هدف رسیدند. این در حالی است که رت‌های گروه کنترل منفی با وجودی که چنین کاهشی را در میزان خطا و زمان در روزهای پایانی آزمون نشان دادند، این کاهش معنی‌دار نبود (نمودارهای ۱و۲). از طرف دیگر، بین گروه‌های تجربی با یکدیگر و نیز با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد و از این رو بادرنجبویه هیچگونه اثر منفی بر یادگیری و حافظه اعمال نکرده است.

1-Statistical Package for Social Sciences
2-One way ANOVA
3-Tukey

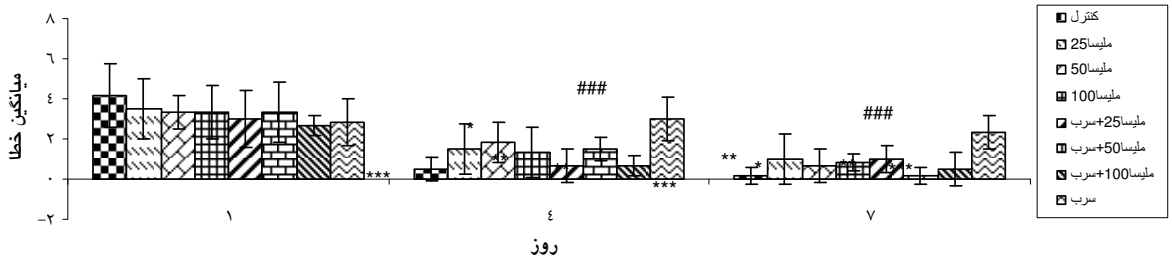
داده های مربوط به تست نگهداری حافظه نشان می‌دهد که گروه کنترل منفی در اولین روز هم‌چنان دارای تفاوت معنی‌داری در تعداد خطا و زمان رسیدن به بازوی هدف با سایر گروه‌ها می‌باشد(به ترتیب P<۰/۰۵ و P<۰/۰۱) (نمودارهای ۳ و۴).



نمودار۱: مقایسه میانگین و انحراف‌معیار زمان رسیدن به نقطه هدف در گروه‌های مختلف در ماز(تعداد = ۶)

مقایسه گروه‌های کنترل و آزمایش با گروه کنترل منفی: P*<۰/۰۵ ، P**<۰/۰۱ ، P***<۰/۰۰۱

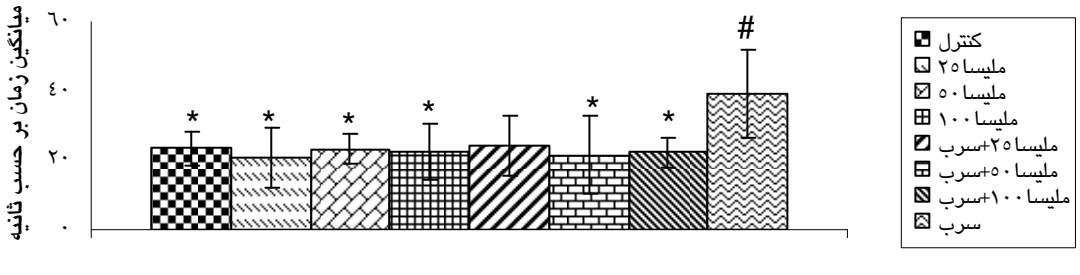
مقایسه کلیه گروه‌ها با گروه‌های کنترل: P##<۰/۰۱ ، P###<۰/۰۰۱



نمودار۲:مقایسه میانگین و انحراف‌معیار تعداد خطا در رسیدن به نقطه هدف در گروه‌های مختلف در ماز(تعداد=۶)

مقایسه گروه‌های کنترل و آزمایش با گروه کنترل منفی: P*<۰/۰۵ ، P**<۰/۰۱ ، P***<۰/۰۰۱

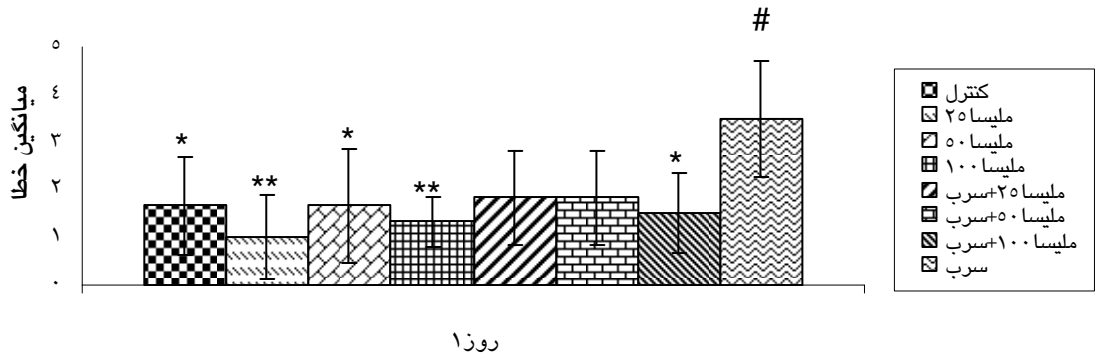
مقایسه کلیه گروه‌ها با گروه‌های کنترل: P###<۰/۰۰۱



نمودار۳- مقایسه میانگین و انحراف‌معیار زمان رسیدن به بازوی هدف در آزمون حفظ آموخته‌ها (تعداد= ۶)

مقایسه گروه‌های کنترل و آزمایش با گروه کنترل منفی: P*<۰/۰۵

مقایسه کلیه گروه‌ها با گروه‌های کنترل: P#<۰/۰۵



نمودار۴- مقایسه میانگین و انحراف‌معیار تعداد خطا در رسیدن به بازوی هدف در آزمون حفظ آموخته‌ها (تعداد= ۶)

مقایسه گروه‌های کنترل و آزمایشی با گروه کنترل منفی: $P<0/05$ * ، $P<0/01$ **
مقایسه کلیه گروه‌ها با گروه‌های کنترل: $P<0/05$ #

بحث و نتیجه‌گیری

امروزه آلودگی با فلزات سنگین، از جمله سرب، یکی از نگرانی‌های عمده در اکثر کشورهای جهان است. این آلاینده مخرب محیطی دستگاه‌های مختلف بدن به ویژه سیستم عصبی مرکزی را تحت تأثیر قرار داده (۲ و۱) و موجب اختلالاتی در فرآیندهای مرتبط با یادگیری و حافظه می‌شود (۱۱- ۹). از طرف دیگر، نتایج حاصل از تحقیقات جدید حاکی از اثرات مثبت گیاه بادرنجبویه در بهبود یادگیری و تقویت حافظه در برخی بیماری‌های عصبی است (۱۸ - ۱۵). هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات بهبود بخشی گیاه بادرنجبویه بر اختلالات یادگیری ناشی از سرب در رت بود.

نتایج به دست آمده از این پژوهش نشان داد که فرآیند یادگیری در رت‌های گروه کنترل منفی که در دوران جنینی و شیرخوارگی استات سرب دریافت کرده بودند، دچار اختلال شد و سرعت یادگیری آنها به میزان معنی‌داری کاهش یافت و موجب افزایش معنی‌داری در میانگین زمان سپری شده برای یافتن بازوی هدف و هم‌چنین تعداد خطاها نسبت به سایر گروه‌ها گردید.

آپوپتوز نورونی در هیپوکامپ را می‌توان یکی از علل کاهش یادگیری زاده‌ها در گروه سرب در نظر گرفت، چرا که تجمع سرب در سلول‌ها موجب برهم زدن تعادل یونی کلسیم و انباشته شدن این یون در سلول‌ها و القاء آپوپتوز می‌گردد(۲۲ و ۲۱). سرب هم‌چنین می‌تواند آزادسازی کلسیم را از میتوکندری القاء کرده و موجب به راه‌اندازی آپوپتوز شود(۲۳). سرب علاوه بر مرگ سلولی از طریق آپوپتوز و تحریک‌پذیری بیش از حد، از طریق استرس اکسیداتیو و بر هم زدن تعادل آنتی‌اکسیدانتی - پرواکسیدانتی نیز اثرات مخرب خود را اعمال می‌کند (۲۶ - ۲۴ و ۲). سرب هم‌چنین از طریق جایگاه‌های اتصالی متفاوتی با ایزوآنزیم‌های پروتئین کیناز c واکنش می‌دهد. این پروتئین کیناز که برای فعالیت به کلسیم نیز دارد در تقویت بلند مدت[1] که یکی از اشکال

1-Long-Term Potentiation (LTP)

پلاستی سیتی نورونی است دخیل بوده و در حافظه و یادگیری نقش دارد(۲۱).

در مطالعه‌های مختلف نشان داده شد که سرب آزادسازی استیل‌کولین را از پایانه‌های عصبی مهار می‌کند(۲۸ و ۲۷). تجویز استات سرب موجب کاهش چشمگیر استیل کولین استراز[1] درنواحی مختلف شاخ آمون و ژیروس دندانه‌ای و نیز کاهش پلاستی سیتی کولینرژیک به ویژه در لایه مولکولی ژیروس دندانه دار هیپوکامپ رت‌های نر بالغ می‌گردد(۸). علاوه بر این سرب می‌تواند جایگاه اتصال روی را در کانال‌های گلوتاماتی اشغال کرده و حرکت یون‌ها را مسدود کند و با کاهش آزادسازی گلوتامات، پروسه‌های تشکیل شبکه نورونی و متعاقباً حافظه و یادگیری را مختل کند(۳۱ ـ ۲۹).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که گروه های تجربی اختلاف معنی‌داری را در تعداد خطا و زمان رسیدن به هدف با گروه کنترل منفی دارند، درحالی که در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری ندارند. کاهش زمان رسیدن به هدف در گروهی که ملیس دریافت کرده‌اند نسبت به گروه کنترل منفی و نیز عدم اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌تواند گویای این موضوع باشد که گیاه ملیس دارای توان نسبی برای کاهش اثرات زیانبار حاصل از تجویز سرب در دوران جنینی و شیر خوارگی بوده است.

گیاهان دارویی علاوه بر دارا بودن پیش‌سازهای استیل‌کولین و از این رو اعمال اثرات آگونیستی بر گیرنده‌های کولینرژیک، آنزیم استیل‌کولین استراز را مهار کرده و باعث افزایش عملکرد سیستم کولینرژیک و بهبود حافظه می‌شوند(۳۴ ـ ۳۲). از طرف دیگر، ترکیبات فعال موجود در عصارهٔ برگ گیاهان دارویی نظیر؛ مونوترپنوئیدها، فلاونوئیدها و اجزای پلی‌فنولیک که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانتی قابل توجهی می‌باشند، اثرات محافظتی را در برابر آسیب‌های ناشی از اکسیدانت‌ها اعمال می‌کنند(۳۲).

با توجه به اثرات مخرب سرب بر سیستم عصبی و فرآیندهای مرتبط با حافظه و یادگیری، چنین بنظر می‌رسد که مرگ نورونی ناشی از استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ احتمالاً یکی از مکانیسم‌های بروز این اختلالات می باشد. متقابلاً قابلیت آنتی‌اکسیدانتی ترکیبات فعال موجود در برگ گیاه بادرنجبویه احتمالاً موجب تعدیل اثرات مخرب سرب بر حافظه و یادگیری می‌شود. بر این اساس، گیاه بادرنجبویه را می‌توان به عنوان عامل محافظت کننده در برابر اختلالات یادگیری ناشی از استات سرب معرفی کرد.

در این رابطه پیشنهاد می شود که به منظور تأیید اثرات گیاه بادرنجبویه بر جلوگیری از مرگ نورنی، علاوه بر تهیه مقاطع میکروسکوپی از هیپوکامپ و بررسی بافت‌شناسی آن، بررسی‌های ملکولی نیز مد نظر قرار گیرند.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله نویسندگان مقاله از مساعدت‌های مدیریت و کارشناسان مؤسسه واکسن و سرم‌سازی رازی مشهد و گروه زیست‌شناسی دانشگاه فردوسی مشهد که امکان انجام این پژوهش را فراهم آوردند تشکر و قدردانی می‌نمایند.

1-Acetylcholinesterase (AchE)

Evaluating the Protective Effects of Melissa Officinalis on Learning Deficits of Rat's Offspring Exposed to Lead Acetate During Pre- and Postnatal Periods

Momeni Z*,
Rostami S*,
Ghayour N,**
Behnam Rassouli M***.

*M.Sc. in Animal Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
**M.Sc. in Animal Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Mashhad Islamic Azad University, Mashhad, Iran
***Professor of Animal Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, , Mashhad, Iran

Received: 20/01/2010
Accepted: 07/02/2010

CorrespondingAuthor:BehnamRassouli M
Email: behnam@ferdowsi.um.ac.ir

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Lead contamination dramatically influences different body systems especially the central nervous system. Lead absorption during gestational period has deleterious effects on fetal differentiation and development and it may possibly result in learning deficits in adulthood. Recent studies have demonstrated positive effects of *Melissa officinalis* on memory improvement in some neural disorders. The aim of the present study is to investigate the protective effects of Melissa on learning deficits in lead acetate exposed rats.

Materials & Methods: In this experimental study in department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad (2008-2009), 40 mated Wistar rats were divided into 8 groups as follows: control, negative control (Pb), Melissa (M) and Pb+M, and each in 3 different subgroups. The treatment started from the 7th day of gestation and continued during pregnancy and lactation. The learning ability and memory retention of four months old offspring were tested by complex T-maze. The collected data was analyzed by the SPSS software using one-way ANOVA and Toki test.

Results: A significant difference was found between lead exposed group and other groups regarding the time to reach the goal and the number of errors; while there was no meaningful difference between the control and other experimental groups.

Conclusion: In lead exposed rats, learning deficits were obviously noticed. Since there was meaningful difference between control and Pb+M subgroups, Melissa can possibly improve learning deficits in lead acetate exposed rats.

Keywords: Melissa Officinalis, Learning deficits, Lead acetate, Rat, Complex T-maze

REFERENCES:

1.Burdette LJ, Goldstein R. Long-term behavioral and electrophysiological changes associated with lead exposure at different stages of brain development in the rat. Dev Brain Res 1986; 29: 101–10.
2.Moreira EG, Rosa GJ, Barros SB, Vassilieff VS, Vassillieff I. Antioxidant defense in rat brain regions after developmental lead exposure. Toxicology 2001; 169: 145-51.
3.Hackley B, Feinstein A, Dixon J. Air Pollution: Impact on Maternal and Perinatal Health. Journal of Midwifery & Women's Health 2007; 52: 435-43.
4.Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. Brain 2003; 126: 5-19.
5.Nehru B, Sidhu P. Behavior and neurotoxic consequences of lead on rat brain followed by recovery. Biol Trace Elem Res 2001; 84: 113-21.
6.Cory-Slechta DA. Relationships between lead-induced learning impairments and changes in dopaminergic, cholinergic, and glutamatergic neurotransmitter system functions. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1995; 35: 391-415.
7.Marchetti C. Molecular Targets of Lead in Brain Neurotoxicity. Neurotoxicity Research 2003; 5: 221-36.
8.Reddy GR, Devi BC, Chetty CS. Developmental lead neurotoxicity: Alterations in brain cholinergic system. NeuroToxicology 2007; 28: 402-7.
9.Kala SV, Jadhav AL. Low level lead exposure decreases in vivo release of dopamine in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. J Neurochem 1995; 65: 1631–5.
10.Lasley SM, Polan-Curtain J, Armstrong DL. Chronic exposure to environmental levels of Lead impairs in vivo induction of long-term potentiation in rat hippocampal dentate. Brain Res 1993; 614: 347– 51.
11.NourEddine D, Miloud S, Abdelkader A. Effect of lead exposure on dopaminergic transmission in the rat brain. Toxicology 2005; 207: 363-8.
12.Zargari AI. Medicinal plants. Tehran University Press 1990; 1: 77-81.
13.Anon. Iranian herbal pharmacopoeia. Ministry of Health Publication 2002; 1: 121-41.
14.Dastmalchi K, Dorman HJD, Oinonen PP, Darwis Y, Laakso I, Hiltunen R. Chemical composition and in vitro antioxidative activity of a lemon balm (Melissa officinalis L.) extract. LWT- Food Science and Technology 2008; 41: 391-400.
15.Bisset NG, Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. 2th ed. New York: CRC Press; 2001; 55.
16.Mimica-Dukic N, Bozin B, Sokovic M, Simin, N. Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) Essential Oil. J Agric Food Chem 2004; 52: 2485-9.
17.Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of Laboratory Induced Stress in Humans After Acute Administration of Melissa officinalis (Lemon Balm). Psychosomatic Medicine 2004; 66: 607–13.
18.Perry EK, Pickering AT, Wang WW, Houghton P, Perry NS. Medicinal plants and Alzheimer's disease: Integrating ethnobotanical and contemporary scientific evidence. Journal of Alternative & Complementary Medicine1998; 4: 419-28.
19.Pavlides C, Westlind-Danielsson AL, Neborg H, MacEwen BS. Neonatal Hyperthyroidism Disrups Hippocampal LTP and Spatiol Learning. Exp Brain Res 1991; 85: 559-64.
20.Behnam-Rasouli M, Hoseinzadeh H, Ghaffari G. The effect of olibanum aqueous extraction during pregnancy and lactation on the learning behavior and memory near rat newborns. Quarterly journal of science 2001; 1: 1-13.
21.Bressler JP, Goldstein GW. Mechanisms of lead neurotoxicity. Biochem Pharmacol 1991; 41: 479-84.
22.Bressler J, Kim KA, Chakraborti T, Goldstein G. Molecular mechanisms of lead neurotoxicity. Neurochem Res 1999; 24: 595-600.

23.Silbergeld EK. Mechanisms of lead neurotoxicity, or looking beyond the lamppost. FASEB J 1992; 6: 3201-6.
24.Adonaylo VN, Oteiza PI. Pb2+ promotes lipid oxidation and alterations in membrane physical properties. Toxicology 1999; 132: 19–32.
25.Hermes-Lima M, Pereira B, Bechara EJH. Are free radicals involved in lead poisoning?. Xenobiotica 1991; 21: 1085–90.
26.Sandhir R, Julka D, Gill KD. Lipoperoxidative damage on lead exposure in rat brain and its implications on membrane bound enzymes. Pharmacol Toxicol 1994; 74: 66–71.
27.Kostial K, Vouk VB. Lead ions and synaptic transmission in the superior cervical ganglion of the cat. Br. J P/zarmacoL 1957; 12**:** 219-26.
28.Silbergeld EK, Fales JT, Goldberg AM. Lead: evidence for a prejunctional effect on neuromuscular function. Nature 1974; 247**:** 49-50.
29.Silbergeld E. Mechanisms of lead neurotoxicity, or looking beyond the lamppost. The FASEB Journal 1992; 6: 3201-6.
30.Choi DW. Zinc neurotoxicity may contribute to selective neuronal death following transient global cerebral ischemia. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 1996; 61: 385-7.
31.Canzoniero LM, Sensi SL, Choi DW. Measurement of intracellular free zinc in living neurons. Neurobiology of disease 1997; 4: 275-9.
32.Kennedy D, Wake G, Savelev S, Tildesley N, Perry E, Wesnes K, et al. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of melissa officinalis (lemon balm) with human cns nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 1871–81.
33.Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M. Melissa officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74**:** 863–6.
34.Wake G, Court J, Pickerin A, Lewis Rh, Wilkins R, Perry E. CNS acetylcholine receptor activity in european medicinal plants traditionally used to improve failing memory. Journal of Ethnopharmacology 2000; 69: 105-14.