

TÁC ĐỘNG CỦA BERBERIN VÀ PALMATIN TRÊN TRÍ NHỚ HÌNH ẢNH VÀ KHÔNG GIAN CỦA CHUỘT NHẮT

Nguyễn Hoài Nam*, Võ Phùng Nguyễn*, Trần Hùng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Trong nghiên cứu này, hiệu quả của berberin và palmatin trên khả năng học hỏi thu nhận và gọi nhắc trí nhớ hình ảnh và không gian được khảo sát trên chuột nhắt gây mất trí nhớ bởi scopolamine trong mô hình thử nghiệm nhận diện hình ảnh (object recognition) và không gian (Morris Water Maze).

Phương pháp: Trong quá trình thu nhận trí nhớ, chuột bị ức chế thu nhận trí nhớ hình ảnh và không gian bởi scopolamine 1mg/kg tiêm dưới da. Trong quá trình gọi nhắc trí nhớ, chuột bị gây mất trí nhớ không gian đã hình thành bởi scopolamin 3 mg/kg tiêm dưới da và gây ra mất trí nhớ hình ảnh bởi scopolamine 1mg/kg tiêm phúc mô. Liều dùng của Berberin và Palmatin khảo sát trong cả 2 quá trình là 50 mg/kg và 100 mg/kg.

Kết quả: Berberin và Palmatin được cho uống liều 50 mg/kg và 100 mg/kg cải thiện tình trạng mất trí nhớ gây ra bởi scopolamine ở chuột trong cả 2 quá trình học hỏi thu nhận trí nhớ và gọi nhắc trí nhớ khi so sánh với nhóm chứng.

Kết luận: Các kết quả từ mô hình Morris Water Maze và Object Recognition (ở cả 2 quá trình) dùng chuột đã làm suy giảm trí nhớ bằng scopolamin, chúng tôi thấy rằng berberin và palmatin đã cải thiện khả năng học hỏi và trí nhớ không gian và hình ảnh của chuột. Tác động này khác không có ý nghĩa với tác động của galantamin, một chất ức chế acetylcholinesterase, được sử dụng trong điều trị bệnh Alzheimer.

Từ khóa: Alzheimer, Berberin, Palmatin, Scopolamin, Acetylcholinesterase, Đồ hình nước Morris Water Maze, Nhận diện vật thể.

ABSTRACT

EFFECTS OF BERBERIN AND PALMATIN ON MOUSE'S OBJECT RECOGNITION AND SPATIAL MEMORY

Nguyen Hoai Nam, Vo Phung Nguyen, Tran Hung

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 14 - Supplement of No 1 - 2010: 64 – 72

Objectives: In this study, the efficacy of berberin and palmatin on learning to acquire memory and memory retrieval was evaluated on scopolamine-induced amnesia mice in the Object recognition and Morris Water Maze test.

Methods: Mice with amnesia in acquired process were induced by scopolamine 1 mg/kg, SC. In retrieval process, mice were caused memory to loss that was established before by scopolamine 3 mg/kg, IP (spatial memory) or scopolamine 1 mg/kg, SC (object recognition memory). In this study, doses of berberin and palmatin to evaluate in both 2 processes were 50 mg/kg and 100 mg/kg.

Results: The berberin or palmatin given orally at the doses of 50 mg/kg and 100 mg/kg B.W. abolished the amnesic effect of scopolamine in object recognition test and water maze test in 2 processes such as acquire and retrieval memory when compared with control group.

Conclusions: In conclusion, based on the results of the Morris water maze tests and Object recognition test (in both two processes) using mice with amnesia induced by scopolamine, we found that berberin and palmatin

* Khoa Dược - Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

Địa chỉ liên hệ: DS. Nguyễn Hoài Nam

ĐT: 0937 859 209

Email: hoainam_d2004@yahoo.com.vn

had improved learning and memory capacity that impaired by scopolamine. The activities of berberin and palmatin on scopolamine –induced amnesia mice are not significantly different with galantamin, an acetylcholinesterase inhibitor, has been used in the treatment of Alzheimer’s Disease.

Keywords: Alzheimer, Berberin, Palmatin, Scopolamin, Acetylcholinesterase, Morris Water Maze, Object recognition.

MỞ ĐẦU

Berberin và Palmatin là các alkaloid được chiết xuất từ dược liệu, cách dùng cũng như tác động dược lý của chúng đã được nghiên cứu khá nhiều và đặt biệt là trên tác động kháng cholinesterase in-vitro(11),(6),(10) và tác động phục hồi trí nhớ bị suy giảm bởi scopolamin trên trí nhớ không gian in-vivo (4), có tiềm năng trong điều trị các bệnh liên quan tới suy giảm trí nhớ.

MỤC TIÊU

Trong phạm vi đề tài này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tác động của berberin và palmatin trên chức năng vận động tự nhiên, ảnh hưởng trên sự phối hợp vận động, trí nhớ hình ảnh và trí nhớ không gian ở cả hai quá trình học hỏi thu nhận trí nhớ và quá trình gọi nhắc trí nhớ đã hình thành bị làm suy giảm bởi scopolamin.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chuột nhắt trắng chủng Swiss albino, khỏe mạnh, do Viện vacxin và sinh phẩm y tế Nha Trang cung cấp. Chuột được nuôi ổn định thành nhóm 6-8 chuột trong một hộp nhựa trắng kích thước 28 x 30 x 15 (rộng x dài x cao) (cm), một tuần trước khi thử nghiệm trong môi trường chu trình 12 giờ sáng tối (7 giờ – 19 giờ) có nhiệt độ phòng là 27 °C, với thức ăn cám viên thành phần bột gạo, bột bắp, vitamin bổ sung do Viện vacxin và sinh phẩm thành phố Nha Trang cung cấp.

Thuốc thử nghiệm

- Scopolamin HBr (Sigma) do công ty Sigma cung cấp.
- Diazepam (Valium®) 5mg, do công ty Roche sản xuất.
- Galantamin (Reminyl®) 4 mg, do công ty Janssen –cilag sản xuất.

- Berberin và Palmatin do bộ môn Dược liệu – Khoa Dược – Đại học Y Dược TpHCM chiết xuất, phân lập và tinh chế.

Phương pháp nghiên cứu

Khảo sát tác động trên chức năng vận động tự nhiên – Mô hình môi trường mở (Open Field) (1)

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 lô mỗi lô 6 – 8 con

Lô chứng : uống nước cất, 0,1 ml/10g thể trọng.

Lô chất thử: uống Berberin chlorid được pha trong nước cất với các liều 50 mg/kg và 100 mg/kg.

Lô chất thử: uống Palmatin sulfat được pha trong nước cất với các liều 50 mg/kg và 100 mg/kg.

Sau khi uống thuốc chuột được đặt nhẹ nhàng vào một góc của hộp nhựa với cường độ ánh sáng là 100 ± 5 lux và cho phép chuột di chuyển tự do trong hộp nhựa trong vòng 30 phút. Hoạt động của chuột trong hộp nhựa được ghi hình và xem lại. Đếm số ô chuột di chuyển và số lần chuột đứng trên hai chân sau trong từng khoảng 5 phút. Chuột được xem là di chuyển vào trong một ô khi đặt cả 4 chân vào ô đó. Thuốc được xem là có ảnh hưởng đến chức năng vận động tự nhiên của chuột khi làm thay đổi khoảng đường di chuyển của chuột (số ô) và số lần đứng trên hai chân sau của chuột so với lô chứng.

Khảo sát tác động trên sự phối hợp vận động – Mô hình thanh quay (Rotarod) (2),(7)

Thiết bị Joints & Roberts (Rota – Rod Acceler For Mice 7650) được sử dụng trong thử nghiệm này.

Chuột được huấn luyện trong vòng hai ngày trước khi tiến hành thử nghiệm. Cố định số vòng quay là 30 vòng/phút. Cho chuột lần lượt lên thanh quay tròn, quan sát trong 5 phút, những chuột rơi khỏi thanh quay trong vòng 5 phút bị loại ra khỏi thử nghiệm.

Thử nghiệm được tiến hành sau 30 phút dùng chất thử hay chất đối chiếu. Chuột được chia ngẫu nhiên thành 6 lô mỗi lô 6-8 chuột.

Lô chứng: cho chuột uống nước cất với lượng 0,1ml/10g thể trọng

Lô thử: cho uống Berberin chlorid pha trong nước cất với liều 50 mg/kg và 100 mg/kg, 0,1ml/10g trọng lượng.

Lô thử: cho uống Palmatin sulfat pha trong nước cất với liều 50 mg/kg và 100 mg/kg, 0,1ml/10g trọng lượng.

Lô đối chiếu: cho uống diazepam (Valium®) được pha trong nước cất, liều 10 mg/kg.

Ghi nhận thời gian chuột rơi khỏi thanh quay của mỗi lô, nếu sau 5 phút chuột không rơi khỏi thanh quay ghi nhận thời gian là 300 giây. Thuốc được xem là có tác động khi làm giảm thời gian rơi khỏi thanh quay của chuột.

Khảo sát trí nhớ nhận diện hình ảnh – Object Recognition (5)

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 7 lô: mỗi lô từ 6 – 8 chuột

Pha học hỏi, thu nhận trí nhớ

Lô chứng: tiêm dưới da dung dịch NaCl 0,9%; 0,1 ml/10g trọng lượng, 30 phút trước khi bắt đầu T1 (Chứng).

Lô mất trí nhớ: tiêm dưới da scopolamin hydrobromide được pha trong dung dịch NaCl 0,9%, liều 1 mg/kg, 0,1 ml/10g trọng lượng, 30 phút trước khi bắt đầu T1 (Scop).

Lô đối chiếu tiêm dưới da scopolamin hydrobromide được pha trong dung dịch NaCl 0,9%, liều 1 mg/kg, 0,1 ml/10g chuột, ngay sau đó cho uống galantamin (Reminyl®) được pha trong nước cất liều 2,5 mg/kg, 0,1 ml/10g trọng lượng, 30 phút trước khi bắt đầu T1 (Scop + Gal

2,5).

Đối với các lô chất thử Berberin và Palmatine, 30 phút trước khi bắt đầu T1, scopolamin hydrobromide được pha trong dung dịch NaCl 0,9% tiêm dưới da, liều 1 mg/kg, 0,1 ml/10g chuột và ngay sau đó cho uống hoặc Berberin chlorid hoặc Palmatin sulfat được pha trong nước cất ở các liều 50 mg/kg, 100 mg/kg với thể tích cho uống là 0,1 ml/10g trọng lượng (Scop + Ber 50; Scop + Ber 100; Scop + Pal 50; Scop + Pal 100).

Pha gọi nhắc trí nhớ

Trong pha này chuột cũng được tiêm scopolamin và cho uống chất thử nghiệm như trên, nhưng thời điểm thực hiện tiêm và cho uống là ngay sau khi đã được học hỏi trong thử nghiệm T1

Một ngày trước thử nghiệm, mỗi chuột được cho vào một hộp nhựa thử nghiệm riêng (không có vật khảo sát) để khám phá thiết bị trong vòng 10 phút, các hộp nhựa này được đặt ở vị trí sẽ tiến hành thử nghiệm.

Thử nghiệm huấn luyện T1: Lần lượt từng hộp nhựa thử được đưa vào đúng vị trí thử nghiệm, có camera ghi hình. Hai vật khảo sát hoàn toàn giống nhau được đặt vào hộp nhựa một cách cân xứng, đối diện nhau, cách cạnh ngắn và cạnh dài của hộp nhựa lần lượt 6 cm và 8 cm. Chuột được đặt nhẹ nhàng vào giữa hộp nhựa và được khám phá 2 vật thể giống nhau này trong 10 phút. Sau thử nghiệm T1 chuột được đặt trở lại vào chuồng nuôi sau khoảng thời gian 3 giờ bắt đầu thử nghiệm T2.

Thử nghiệm lựa chọn T2 (choice trial): trong suốt thử nghiệm T2 một vật lạ (novel) được thay cho một trong hai vật quen (familiar) đã hiện diện trong thử nghiệm huấn luyện T1; cũng cho chuột khám phá hai vật khác nhau này trong 10 phút.

Vật thể khảo sát: vật thể dùng cho chuột nhận biết được làm bằng inox màu trắng, có hình khối lập phương (1 x 1 cm) hay hình trụ (Φ 1cm), với chiều cao 1,5 cm. Các vật thể này

không mùi, không quá quan trọng hay ấn tượng với chuột. Cường độ ánh sáng dùng trong thử nghiệm là 100 ± 5 lux.

Tỉ số khám phá vật quen và lạ E (Exploration ratio) được coi như chỉ số chính để đo khả năng ghi nhớ trong thử nghiệm này, được tính như sau: $E=N/F$

Thuốc được xem là có tác động khi làm tăng tỉ số khám phá vật quen và lạ.

Khảo sát trí nhớ nhận diện không gian–Mô hình đồ hình nước (Morris Water Maze) (3),(6),(9),(11)

Bể chứa nước hình tròn bằng inox, đường kính 1,5 m, chiều cao 80 cm, được dán decal đen ở mặt trong, bốn điểm được phân bố bằng nhau dọc theo chu vi của bể được dùng như những vị trí khởi đầu. Bể được chia thành bốn phần bằng nhau và một chân đế nhỏ (cao 25 cm) được đặt vào chính giữa của một trong những phần tư này. Vị trí đặt của chân đế được cố định trong suốt thời gian thử nghiệm. Xung quanh bể nước được bố trí 3 hình ảnh ở 3 vị trí khác nhau được sử dụng như những định hướng không gian. Mực nước trong bể cao hơn chân đế 0,5 cm, nhiệt độ $27^{\circ}\text{C} \pm 1$

Khảo sát tác động lên pha học hỏi, thu nhận trí nhớ

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 lô: mỗi lô từ 6 – 8 chuột

- Lô chứng: dung dịch NaCl 0,9%, SC, 0,1 ml/10g thể trọng, 30 phút trước khi bắt đầu T1.
- Lô mất trí nhớ: tiêm dưới da scopolamin hydrobromide được pha trong dung dịch NaCl 0,9%, liều 1 mg/kg, 0,1 ml/10 g trọng lượng, 30 phút trước khi bắt đầu T1 (Scop).
- Lô đối chiếu tiêm dưới da scopolamin hydrobromide được pha trong dung dịch NaCl 0,9%, liều 1 mg/kg, 0,1 ml/10g chuột, ngay sau đó cho uống galantamin (Reminyl®) được pha trong nước cất liều 5 mg/kg, 0,1 ml/10 g trọng lượng, 30 phút trước khi bắt đầu T1 (Scop + Gal 5 mg/kg).

- Đối với các lô chất thử Berberin và Palmatine, 30 phút trước khi bắt đầu T1, scopolamin hydrobromide được pha trong dung dịch NaCl 0,9% tiêm dưới da, liều 1 mg/kg, 0,1 ml/10 g chuột và ngay sau đó cho uống hoặc Berberin Chlorid hoặc Palmatin sulfate được pha trong nước cất ở các liều 50 mg/kg và 100 mg/kg, với thể tích cho uống là 0,1 ml/10 g trọng lượng (Scop + Ber 50; Scop + Pal 50, Scop + Ber 100; Scop + Pal 100).

Chuột được huấn luyện và thử nghiệm trong vòng 7 ngày.

Ngày đầu tiên (0) chuột được cho bơi tự do trong vòng 60 giây để làm quen với hồ.

Ngày 1-5: tiến hành với 2 thử nghiệm, mỗi thử nghiệm cách nhau 20 phút. Trong 1 thử nghiệm, chuột được cho bơi trong 120 giây để tìm chân đế ẩn dưới mặt nước. Sau khi kết thúc thử nghiệm T1 chuột được lau khô, đặt vào keo thủy tinh và được sưởi ấm bằng đèn chiếu tia hồng ngoại trong 15 phút để bắt đầu cho thử nghiệm T2, kết thúc thử nghiệm T2 chuột cũng được sưởi ấm như trên sau đó trả về chuồng nuôi. Trong suốt quá trình huấn luyện nếu kết thúc 120 giây mà chuột không tìm thấy chân đế thì hướng dẫn chuột tìm đến chân đế bằng cách đặt ngón tay lên trên chân đế và cho phép chuột đứng đó trong 10 giây để quan sát xung quanh trước khi đỡ chuột ra khỏi bể nước.

Ngày thứ 6: tiến hành thử nghiệm với chân đế được lấy ra khỏi hồ nước. Chuột được cho bơi trong hồ với thời gian 60 giây. Kết thúc thử nghiệm, lấy chuột ra khỏi hồ và lau khô.

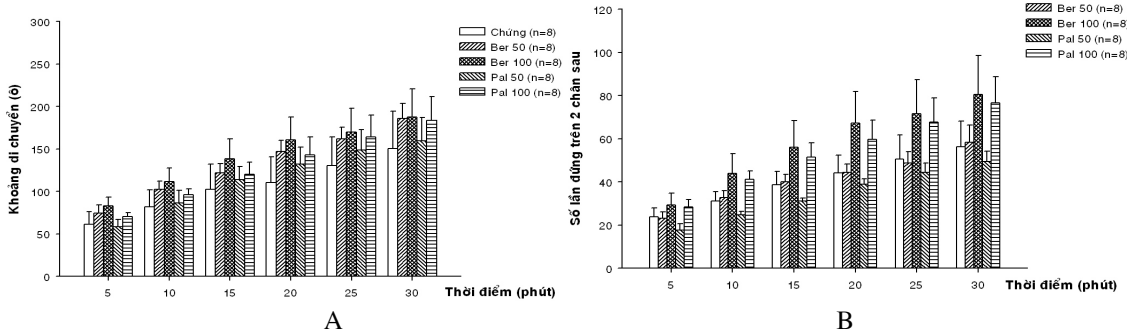
Khảo sát tác động trên pha gợi nhắc trí nhớ sau khi trí nhớ đã hình thành.

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 lô: mỗi lô từ 6 – 8 chuột. Chuột trong các lô được huấn luyện trong 4 ngày, mỗi ngày 2 thử nghiệm tương tự trong huấn luyện trong pha học hỏi, thu nhận trí nhớ. Tuy nhiên scopolamin và các chất thử chỉ được sử dụng vào ngày đánh giá (ngày thứ 5).

Đánh giá tác động của thuốc qua việc so sánh tiềm thời tìm đến chân đế của chuột, thời gian chuột trải trải qua trong ¼ hồ có chừ chân đế và số lần chuột bơi qua vị trí đặt chân đế giữa các lô với nhau.

Thống kê kết quả

Dữ liệu được trình bày ở dạng số trung bình (TB) ± sai số chuẩn của số trung bình (SEM). Số liệu được thống kê bằng phần mềm



Hình 1. (A) Khoảng đường di chuyển của chuột (số ô); (B) lần đứng trên 2 chân sau của chuột tại các thời điểm 5, 10, 15, 20, 25, 30 phút sau khi dùng thuốc Berberin (50 mg/kg và 100 mg/kg, uống), Palmatin (50 mg/kg và 100 mg/kg, uống) trong mô hình môi trường mở

Tại các thời điểm 5, 10, 15, 20, 25 và 30 phút sau khi uống Berberin, các lô dùng Berberin và Palmatin liều 50 mg/kg và 100 mg/kg, cho uống có làm gia tăng khoảng đường di chuyển và số lần đứng trên 2 chân sau của chuột nhưng sự khác biệt giữa các lô này so với lô chứng vẫn chưa có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 99%. Khoảng đường di chuyển và số lần đứng trên 2 chân sau của chuột cũng tăng khi tăng liều, tuy nhiên sự thay đổi này chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và lô dùng liều thấp hơn. Chức năng vận động tự nhiên của chuột uống Berberin và Palmatin ở các liều khảo sát cũng không khác có ý nghĩa khi so sánh với nhau trong suốt 30 phút sau khi được cho uống.

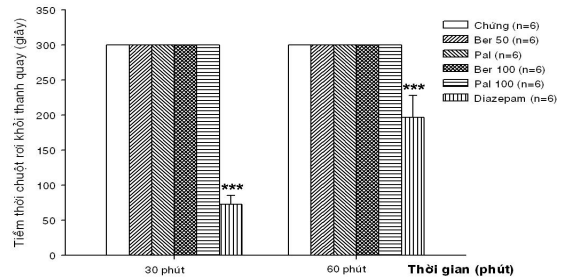
Như vậy, Berberin và Palmatin ở liều khảo sát không ảnh hưởng đến chức năng vận động tự nhiên và hoạt động khám phá của chuột tại các thời điểm sau khi uống.

Minitab 14.0. Các dãy số liệu được so sánh bằng phép kiểm Kruskal Wallis, nếu có sự khác nhau sẽ tiếp tục được so sánh từng cặp bằng phép kiểm Mann Whitney. Đồ thị được vẽ bằng phần mềm SigmaPlot 10.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Ảnh hưởng của berberin và palmatin trên chức năng vận động tự nhiên

Ảnh hưởng của berberin và palmatin trên chức năng phối hợp vận động



Hình 2. Tiềm thời rơi khỏi thanh quay của chuột trong 30 phút và 60 phút sau khi uống Berberin (50 mg/kg, 100 mg/kg), Palmatin (50 mg/kg, Palmatin 100 mg/kg) và diazepam 10 mg/kg trong mô hình thanh quay. *** $P < 0,001$ so với nhóm chứng và các nhóm uống Berberin và Palmatin (50 mg/kg 100 mg/kg).

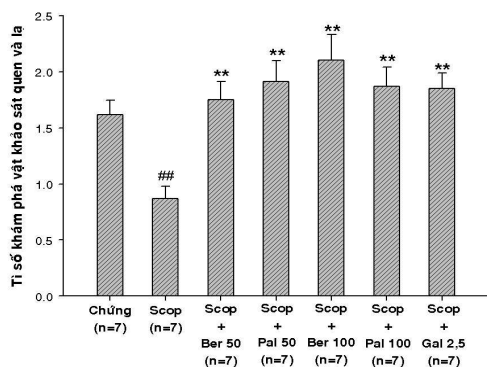
Tại thời điểm 30 và 60 phút sau khi sử dụng thuốc, lô uống Berberin (50 mg/kg và 100 mg/kg) và lô uống Palmatin (50 mg/kg và 100 mg/kg) không làm thay đổi tiềm thời chuột rơi khỏi thanh quay có ý nghĩa thống kê khi so với lô chứng với khoảng tin cậy 99%.

Còn lô uống diazepam 10 mg/kg làm giảm tiềm thời chuột roi khỏi thanh quay có ý nghĩa thống kê ($P < 0,001$) khi so với lô chứng, lô uống Berberin (50 mg/kg, 100 mg/kg) và lô uống Palmatin (50 mg/kg, 100 mg/kg).

Như vậy, Berberin và Palmatin không ảnh hưởng lên chức năng phối hợp vận động của chuột ở liều khảo sát. Các thử nghiệm liên quan đến trí nhớ có sự ảnh hưởng bởi chức năng phối hợp vận động sẽ không bị ảnh hưởng ở các liều khảo sát 50 mg/kg và 100 mg/kg.

Tác động của berberin và palmatin trên trí nhớ hình ảnh

* Pha học hỏi, thu nhận trí nhớ



Hình 3. Ảnh hưởng trên tỉ số khám phá vật khảo sát quen và lạ trong mô hình trí nhớ hình ảnh của các chất thử nghiệm, ** $P < 0,01$ so với lô scopolamin, ## $P < 0,01$ so với lô chứng.

- Lô tiêm dưới da scopolamin 1 mg/kg làm giảm tỉ số khám phá vật khảo sát quen và lạ có ý nghĩa thống kê (## $P < 0,01$) so với lô chứng.

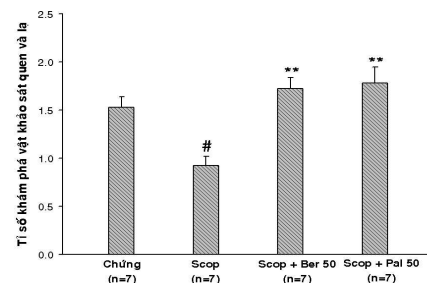
- Các lô cho uống Berberin (50 mg/kg và 100 mg/kg), lô cho uống Palmatin (50 mg/kg, 100 mg/kg) và lô cho uống Galantamin 2,5 mg/kg ngay sau khi tiêm dưới da scopolamin 1 mg/kg có tác động làm tăng có ý nghĩa thống kê (** $P < 0,01$) tỉ số khám phá vật khảo sát quen và lạ khi so sánh với lô chỉ tiêm dưới da scopolamin 1 mg/kg.

- Sự khác biệt về tỉ số khám phá giữa các lô chứng, lô tiêm scopolamin 1 mg/kg + Berberin (50 mg/kg, 100 mg/kg, uống), lô tiêm scopolamin 1 mg/kg + Palmatin (50 mg/kg, 100

mg/kg, uống) và lô tiêm scopolamin 1 mg/kg + Galantamin 2,5 mg/kg mặc dù có thấy sự khác biệt nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (khoảng tin cậy 99%).

Như vậy: Scopolamin 1 mg/kg, tiêm dưới da có tác động phá hủy sự thu nhận trí nhớ trong quá trình huấn luyện thử nghiệm T1. Berberin (50 mg/kg và 100 mg/kg), Palmatin (50 mg/kg và 100 mg/kg) và Galantamin 2,5 mg/kg có tác động bảo vệ và ngăn chặn sự phá hủy tiến trình thu nhận trí nhớ hình ảnh gây ra bởi việc tiêm dưới da scopolamin 1 mg/kg. Sự khác biệt ở các lô điều trị chưa có ý nghĩa thống kê, khoảng tin cậy 99%.

* Pha gọi nhắc trí nhớ hình ảnh đã hình thành.



Hình 4. Ảnh hưởng của các chất thử nghiệm trên tỉ số khám phá vật khảo sát quen và lạ trong mô hình trí nhớ hình ảnh, ** $P < 0,01$ so với lô scopolamin, # $P < 0,05$ so với lô chứng.

Lô scopolamin tiêm dưới da với liều 1 mg/kg làm giảm tỉ số khám phá vật quen và lạ có ý nghĩa thống kê (# $P < 0,05$) ở khoảng tin cậy 99% khi so sánh với lô chứng

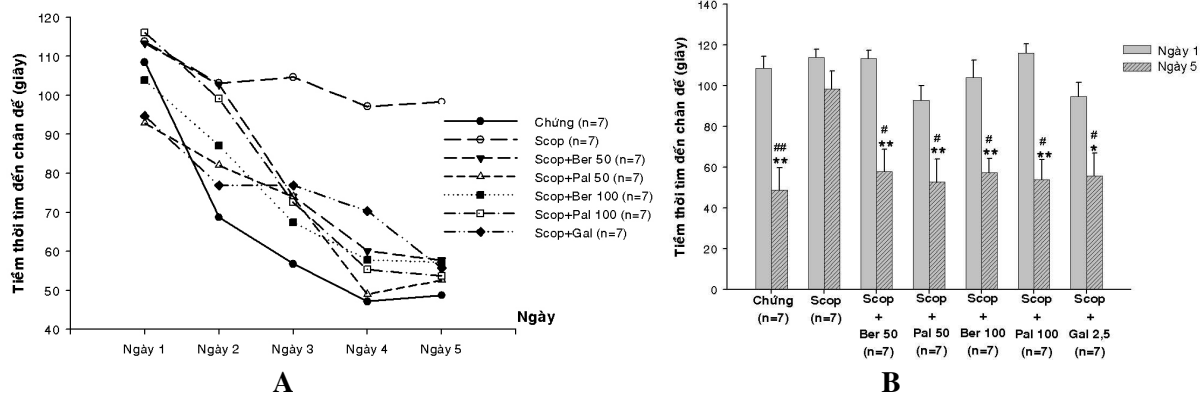
Các lô cho uống Berberin (50 mg/kg và 100 mg/kg) và Palmatin (50 mg/kg và 100 mg/kg) có tác động làm tăng tỉ số khám phá vật quen và lạ có ý nghĩa thống kê (** $P < 0,01$) khi so sánh với lô chỉ tiêm scopolamin 1 mg/kg, tiêm dưới da, khoảng tin cậy 99%.

Như vậy, scopolamin ở liều 1 mg/kg tiêm dưới da có tác động phá hủy quá trình gọi nhắc trí nhớ hình ảnh đã hình thành trước đó. Và sự phá hủy này bị ngăn chặn và đảo ngược bởi tác động phục hồi của berberin (50 mg/kg, uống)

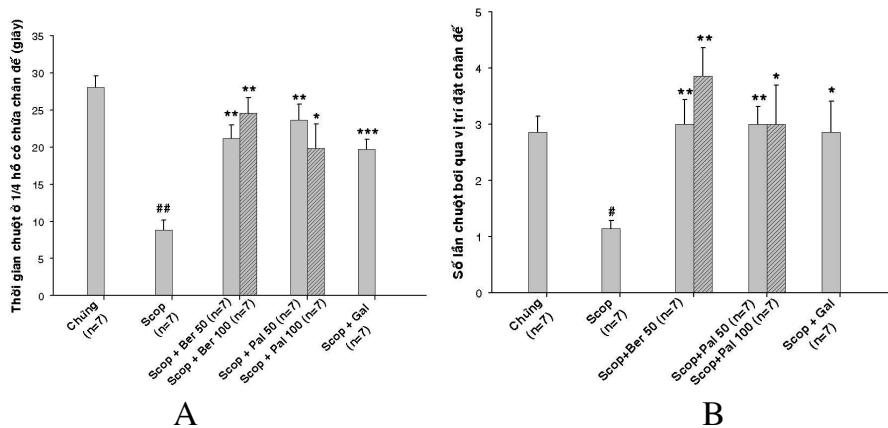
và palmatin (50 mg/kg, uống) thể trên việc so sánh tỉ số khám phá vật quen và lạ giữa các lô.

Tác động của berberin và palmatin trên trí nhớ không gian

Pha học hỏi, thu nhận trí nhớ



Hình 5. (A) Thời gian tìm đến chân đế trong các ngày huấn luyện; (B) Thời gian so sánh ngày 1 và 5 ở các lô thử, * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ so với ngày thứ 1 trong cùng 1 lô, # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$ so sánh với lô scopolamin cùng ngày.



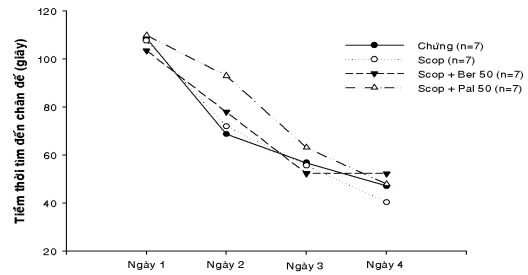
Hình 6. (A) Ảnh hưởng trên thời gian chuột ở trong 1/4 hồ có chứa chân đế ở ngày thứ 6 của các chất thử nghiệm, ## $P < 0,01$ so với lô chứng, * $P < 0,05$ so với lô scopolamin, ** $P < 0,01$ so với lô scopolamin. (B) Ảnh trên số lần chuột bơi qua vị trí đặt chân đế ở ngày thứ 6 của các chất thử nghiệm, * $P < 0,05$ so với lô scopolamin; ** $P < 0,01$ so với lô scopolamin.

Ở các lô chứng, lô tiêm dưới da scopolamin 1 mg/kg + uống Berberin (50 mg/kg và 100 mg/kg), lô tiêm dưới da scopolamin 1 mg/kg + uống Palmatin (50 mg/kg và 100 mg/kg) và lô tiêm dưới da scopolamin 1 mg/kg + uống Galantamin 5 mg/kg đều cho thấy tác động làm tăng số lần chuột bơi qua vị trí đặt chân đế rõ rệt so với số lần bơi qua vị trí chân đế của chuột lô chỉ tiêm dưới da scopolamin 1 mg/kg, $P < 0,05$ và $P < 0,01$ ở khoảng tin cậy 99%.

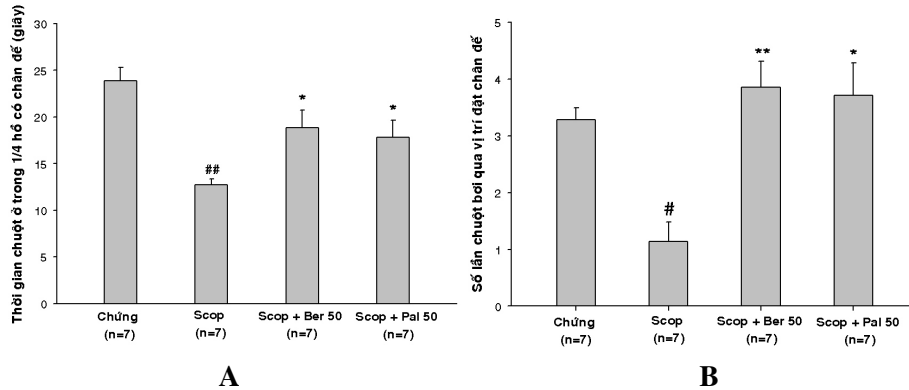
Như vậy, trong pha học hỏi, thu nhận trí nhớ về vị trí chân đế (thời gian ở 1/4 hồ chứa chân đế và số lần bơi qua vị trí chân đế) thì scopolamin liều 1 mg/kg tiêm dưới da có tác động phá hủy tiến trình thu nhận trí nhớ này. Berberin (50 mg/kg và 100 mg/kg), palmatin (50 mg/kg và 100 mg/kg), hoặc galantamin (5 mg/kg) có tác động bảo vệ, ngăn chặn sự phá hủy tiến trình này. Tác động của Berberin và Palmatin ở các liều khác nhau chưa cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa và

cũng không có khác biệt so với lô dùng galantamin.

Pha gợi nhắc trí nhớ không gian đã hình thành



Hình 7. Tiêm thời tìm đến chân đế trong các ngày huấn luyện trong thử nghiệm gợi nhắc trí nhớ



Hình 8. Ảnh hưởng của chất thử nghiệm trên thời gian chuột ở trong 1/4 hồ có chứa chân đế và số lần chuột bơi qua vị trí đặt chân đế, [#] $P < 0,05$; ^{##} $P < 0,01$ so với lô chứng, ^{*} $P < 0,05$ so với lô scopolamin.

Lô tiêm phúc mô scopolamin 3 mg/kg có tác động làm giảm số lần bơi qua vị trí đặt chân đế của chuột, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng ($\#P < 0,05$).

Lô tiêm phúc mô scopolamin 3 mg/kg + uống Berberin 50 mg/kg và lô tiêm phúc mô scopolamin 3 mg/kg + uống Palmatin 50 mg/kg có tác động làm tăng thời gian chuột ở 1/4 hồ chứa chân đế và số lần chuột bơi qua vị trí đặt chân đế có ý nghĩa thống kê ($*P < 0,05$; $*P < 0,01$) so với lô scopolamin ở khoảng tin cậy 99%. Sự khác biệt về thời gian chuột bơi trong 1/4 hồ chứa chân đế và số lần bơi qua vị trí đặt chân đế giữa các lô (trừ lô scopolamin) tuy có khác nhau, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê, khoảng tin cậy 99%.

Như vậy:

- Scopolamin có tác động làm giảm quá trình học hỏi thu nhận trí nhớ ở liều 1 mg/kg, tiêm dưới da. Ở liều 3 mg/kg, khi được tiêm phúc mô, scopolamin có tác động ức chế quá trình gợi

nhắc trí nhớ không gian đã hình thành trên chuột nhắt trắng.

- Berberin và Palmatin ở liều 50 mg/kg và 100 mg/kg có tác động phục hồi lại quá trình thu nhận trí nhớ bị suy giảm gây ra bởi scopolamin 1 mg/kg, tiêm dưới da. Và tác động phục hồi này không khác tác động của galantamin 5 mg/kg dùng đường uống khi so sánh về thời gian chuột bơi trong 1/4 hồ chứa chân đế cũng như số lần chuột bơi qua vị trí đặt chân đế.
- Berberin và Palmatin ở liều dùng 50 mg/kg có tác động phục hồi lại quá trình gợi nhắc trí nhớ đã hình thành bị suy giảm gây ra bởi scopolamin 3 mg/kg, tiêm phúc mô.

KẾT LUẬN

Trong thử nghiệm khảo sát tác động của của berberin và palmatin trên chức năng vận động tự nhiên và phối hợp vận động, cho thấy berberin và palmatin ở liều 50 mg/kg không ảnh hưởng tới 2 chức năng này. Từ đó, tiến hành thử nghiệm khảo sát tác động của

berberin và palmatin trên trí nhớ không gian. Trong mô hình Morris Water Maze, ở cả 2 giai đoạn: học hỏi thu nhận trí nhớ và gọi nhắc trí nhớ đã hình thành trước đó cho thấy berberin và palmatin ở liều khảo sát 50 mg/kg có tác động bảo vệ và phục hồi tốt trí nhớ không gian bị làm suy giảm bởi scopolamin. Do đó, đây có thể là các thuốc mới trong nghiên cứu thuốc chữa bệnh về suy giảm nhận thức, đặc biệt là Alzheimer.

Microorganisms and herbivores", *Phytochemistry*, 44(2), pp 257-266.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alexandra Montkowski, Markus Poettig, Anna Mederer, and Florian Holsboer (1997), "Behavioural performance in three substrains of mouse strain 129", *Brain research*, 762 (12), p. 12-18.
2. Barnes CA (1979), "Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in rat", *J Comp Physiol Psychol* 93, 74-104.
3. Chen Z, Xu AJ, Li R, Wei EQ (2002), "Reversal of scopolamine-induced spatial memory deficits in rats by TAK-147", *Acta Pharmacol Sin*, 23(4). Pp 355-360.
4. Dae Keun Kim, Ki Taek Lee, Nam-In Baek, Sung-Hoon Kim, Hee Wook Park, Jong Pil Lim, Tae Yong Shin, Dong Ok Eom, Jae Heon Yang, and Jae Soon Eun (2004), "Acetylcholinesterase Inhibitors from the Aerial Parts of *Corydalis speciosa*", *Arch Pharm Res*, 27(11), pp 1127-1131.
5. Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey (2008), *Alzheimer's Disease, Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach Seventh Edition*, The McGraw-Hill, USA, pp 1051-1063.
6. Feiqi Zhu, Caiyun Qian (2006), "Berberine chloride can ameliorate the spatial memory impairment and increase the expression of interleukin-1beta and inducible nitric oxide synthase in the rat model of Alzheimer's disease.", *BMC Neurosci*, 7(1), pp 78.
7. H. Gerhard Vogel (Ed.) (2004), *Rotarod Method*, Prof. Dr. H. Gerhard Vogel, *Drug Discovery and Evaluation pharmacological Assay Second Edition*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, pp 398.
8. Karyn M. Frick, Nancy A. Stearns, Jing-Yu Pan, and Joanne Berger-Sweeney (2003), "Effects of Environmental Enrichment on Spatial Memory and Neurochemistry in Middle-Aged Mice", *Learning & Memory*, 10, p. 187-198.
9. R. H. F. Manske, H. L. Holmes (1954), *Berberin, The Alkaloids - Chemistry and Physiology Volume IV*, Academic Press Inc, U.S.A, pp 78 - 92.
10. Richard E. Brown, Lianne Stanford, and Heather M. Schellinck (2000), "Developing Standardized Behaviorals for Knockout and Mutant Mice", *ILAR Journal* 41 (3).
11. T. Schmeller, b. Latz-br'oning and m. Wink (1996), "Biochemical Activities of Berberine, Palmatine and Sanguinarine mediating chemical defence against
