IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷ صفحه ۱۴۹-۱۳۹

مقاله پژوهشی

اثرات متناقض منتول بر احتراز غیرفعال و حافظه فضایی در موش صحرایی

رحام آرمند†، جعفر وطن‌پرست*

بخش زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

دریافت: ۱۹ آبان ۱۴۰۲ پذیرش: ۲۷ آبان ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: منتول بیشتر بخاطر اثرات محیطی آن مانند تحریک گیرنده‌های سرما، تعدیل درد و اثرات ضدالتهابی شناخته می‌شود و اثرات مرکزی آن کمتر شناخته شده‌اند. در این تحقیق اثرات حاد و مزمن منتول، به ترتیب بر یادگیری-فراخوانی احتراز غیرفعال و حافظه فضایی، مطالعه شد.

روش‌ها: ابتدا دوزی از منتول که تجویز سیستمیک آن بطور حاد فعالیت حرکتی را تغییر نمی‌دهد تعیین شد. سپس، موش‌های صحرایی تک دوز منتول یا حلال را با تزریق داخل صفاقی قبل از جلسه آموزش یا فراخوانی آزمون احترازی غیرفعال دریافت کردند. در یک گروه، همزمان با منتول، بیکوکولین (یک میلی‌گرم بر کیلوگرم) نیز قبل از آموزش تزریق شد. برای مطالعه تاثیر تیمار مزمن منتول بر حافظه فضایی، موش‌های صحرایی بطور روزانه منتول یا حلال را طی ۱۲ روز قبل از هر جلسه آزمون حافظه فضایی دریافت کردند.

یافته‌ها: دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول فعالیت حرکتی را در آزمون میدان باز تغییر نداد ولی دوزهای بالاتر، فعالیت حرکتی را بطور معنی‌دار کاهش دادند. تجویز منتول قبل از آموزش، یادگیری و فراخوانی حافظه احترازی را کاهش داد که با تجویز همزمان بیکوکولین مهار گردید. تجویز منتول قبل از جلسه آزمون، تاثیری بر فراخوانی حافظه ترس نداشت. تجویز مزمن منتول حافظه مرجع و کاری را در آزمون فضایی بهبود بخشید.

نتیجه‌گیری: ظاهراً منتول با تحریک گیرنده‌های گابا باعث تضعیف یادگیری و فراخوانی حافظه ترس می‌شود. ممکن است تاثیر شناخته شده منتول در کاهش اضطراب، همچنین بطور غیر مستقیم در بهبود حافظه فضایی توسط منتول دخیل باشد که تایید آن نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

واژه‌های کلیدی: احتراز غیرفعال، حافظه فضایی، منتول، موش صحرایی

مقدمه

منتول به‌طور وسیع به‌عنوان طعم‌دهنده در بسیاری از نوشیدنی‌ها و فراورده‌های غذایی، در محصولات بهداشتی به‌ویژه در خمیردندان و دهانشویه‌ها و نیز در ترکیبات دخانی استفاده می‌شود. همچنین اثرات ضددرد، ضد سرفه، ضدالتهاب و ویژگی آنتی‌اکسیدانی آن باعث توجه و کاربردهای متنوع این ترکیب در داروسازی و پزشکی شده است. ایزومر (–)-Menthol فرم غالب منتول در طبیعت است که قابلیت اتصال به کانال TRP[1] نوع TRPM8 در نورون‌های حسی محیطی از نوع حساس به سرما را داشته و به این روش باعث تحریک آن‌ها به دنبال اعمال موضعی این ترکیب به پوست یا مخاط می‌شود. این در حالی است که سایر ایزومرهای منتول در تحریک گیرنده های سرما بسیار ضعیف‌تر هستند [۱]. اثرات ضددردی منتول متعاقب تجویز موضعی یا سیستمی غلظت‌های پایین یا متوسط آن نیز تا حد زیادی ازطریق فعال‌سازی رسپتورهای TRPM8 وساطت می‌شود [۳، ۲]. ازطرفی فعال‌کنندگی قوی غلظت‌های بالای منتول بر رسپتورهای TRPA1[2] در بروز دریافت‌های حسی مانند

[1] Transient receptor potential

[2] Transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1

* نویسنده مسئول مکاتبات: vatanparast@shirazu.ac.ir (ORCID: 0000-0002-8343-3172)

† آدرس فعلی: گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیاء، بهبهان، ایران

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

سوزش، تحریک‌پذیری یا درد پس از تاثیر موضعی منتول بر پوست یا غشاهای مخاطی حفره‌های دهان و بینی نقش دارد [۱].

علاوه بر اثرات محیطی، منتول با تاثیر بر طیف وسیعی از اهداف زیرسلولی، عملکردهای سیستم عصبی مرکزی را نیز تغییر می‌دهد که می‌تواند تغییر در تحریک‌پذیری نورونی و اثرات رفتاری را نیز به‌دنبال داشته باشد [۵، ۴]. کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی و کلسیمی، رسپتورهای سروتونین نوع 5-HT3 و استیل‌کولین نوع نیکوتینی و نیز رسپتورهای گابا و گلایسین از مهمترین اهداف تاثیرگذاری منتول بر سیستم عصبی مرکزی هستند [۲، ۴]. مطالعات متعددی تاثیر حفاظتی منتول و فراورده‌های گیاهی حاوی منتول بر آسیب حافظه ناشی از مداخلات مختلف را نشان داده‌اند با این‌حال تاثیر منتول بر حافظه و یادگیری در شرایط طبیعی، کمتر مورد توجه بوده است [۶–۹]. نشان داده شده است که تجویز درون صفاقی روزانه دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به موش‌های سوری به‌مدت ۱۰ روز باعث بهبود اختلال حافظه ناشی از پپتید آمیلوئیدبتا می‌شود که با افزایش میزان گلوتامات مغز و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی همراه است [۶]. تجویز درون‌صفاقی دوزهای مشابه منتول همچنین اختلال حافظه ناشی از پیری یا تجویز اسکاپولامین (مهارکننده رسپتورهای موسکارینی استیل کولین) را بهبود می‌بخشد که با افزایش سطح استیل‌کولین و بهبود عملکرد آنتی‌اکسیدانی در مغز همراه است [۹]. اسانس‌های روغنی *Rosmarinus officinalis* و *Mentha piperita* که هر دو دارای میزان بالایی از منتول هستند نیز اثرات حفاظتی بر اختلال حافظه ناشی از اسکاپولامین نشان داده‌اند که با افزایش سطح فاکتور نوتروپیک مشتق از مغز و نورون‌زایی در هیپوکامپ همراه بوده است [۷]. کریمی و همکاران گزارش کردند که تجویز مکرر منتول (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) در طی دوره ۴ هفته‌ای کیندلینگ با پنتیلن‌تترازول ضمن کاهش حملات تشنجی باعث بهبود حافظه آسیب‌دیده ناشی از کیندلینگ می‌شود [۱۰]. کاسارز و همکاران نشان دادند که مواجهه‌های مکرر و کوتاه مدت با بوی منتول باعث تقویت پاسخ‌های ایمنی به اوالبومین و بهبود عملکرد شناختی می‌شود [۸]. بااین‌حال در بسیاری از مطالعات تاثیر تداخلی منتول و فراورده‌های حاوی آن بر فعالیت حرکتی، که می‌تواند بر نتایج آزمون‌های شناختی تاثیر بگذارد، در نظر گرفته نشده است. در مطالعات حیوانی تجویز سیستمیک منتول معمولاً با کاهش فعالیت حرکتی همراه بوده است. اخیراً گزارش شده است که تجویز داخل صفاقی دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول به موش‌های سوری باعث کاهش معنی‌دار فعالیت حرکتی در آزمون میدان باز می‌شود ولی دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آن چنین تاثیری ندارد [۱۱]. یومزو[3] و همکاران نیز گزارش کرده‌اند که دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول در صورت تزریق درون صفاقی و دوزهای ۴۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آن در صورت تزریق زیرپوستی باعث افزایش فعالیت حرکتی می‌شود [۵].

ابتدا تاثیر تجویز حاد درون‌صفاقی دوزهای مختلفی از منتول بر فعالیت حرکتی در آزمون میدان باز مطالعه شد. در ادامه تاثیر دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم که به‌طور حاد فعالیت حرکتی را تغییر نمی‌داد بر یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال و برهمکنش احتمالی آن با سیستم گاباارژیک بررسی گردید. همچنین تاثیر تجویز مکرر و روزانه دوز فوق بر حافظه فضایی و نیز بر فعالیت حرکتی در ماز شعاعی مطالعه شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

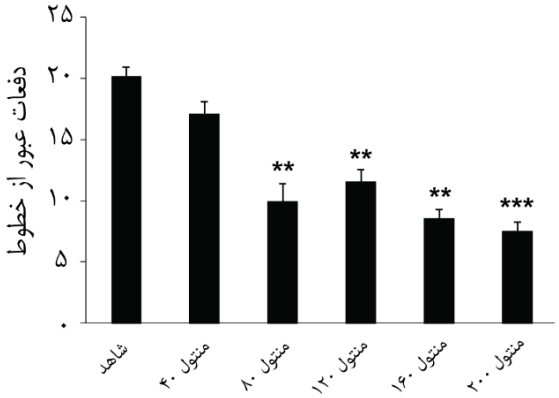
موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم از موسسه واکسن و سرم سازی رازی شیراز خریداری شده و به‌مدت یک هفته تا ۱۰ روز قبل از شروع آزمایش‌ها در اتاق حیوانات بخش زیست‌شناسی با دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتیگراد، تهویه مناسب و دوره ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. سه تا چهار موش‌صحرایی در هر قفس استاندارد نگهداری شده و آب و غذای کافی در دسترس آن‌ها بود. در هر آزمایش از هر گروه ۸ تا ۱۰ سر موش‌صحرایی استفاده شد. شرایط نگهداری و روش انجام آزمایش‌ها به تایید کمیته اخلاق بخش زیست‌شناسی دانشگاه شیراز رسید (شناسه اخلاق: EC-SU, DB 909130).

تعیین دور مناسب منتول و تیمار گروه‌ها

منتول [Menthol-(-)] و بیکوکولین [Bicuculline-(+)] از سیگما–آلدریچ خریداری شدند. جهت تعیین تاثیر منتول بر فعالیت حرکتی موش‌های گروه شاهد یک میلی‌لیتر بر کیلوگرم

[3] Umezu

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



نمودار ۱- تأثیر دوزهای ۴۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول بر فعالیت حرکتی در آزمون میدان باز. دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول فعال حرکتی را بطور معنی‌داری تغییر نداد ولی دوزهای ۸۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم فعالیت حرکتی را کاهش داد. تعداد نمونه در هر گروه هشت تا نه سر موش‌صحرایی بود. **: $p < ۰/۰۱$، ***: $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه شاهد.

الکل ۵۰٪ و در هر یک از گروه‌های آزمون، موش‌ها یکی از دوزهای ۴۰، ۸۰، ۱۲۰، ۱۶۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم منتول حل شده در الکل ۵۰٪ با تزریق درون‌صفاقی دریافت کردند. حجم تزریق همواره یک میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن موش‌صحرایی بود. با توجه به‌این‌که تجویز حاد دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول فعالیت حرکتی را بطور معنی‌دار تغییر نداد (نمودار ۱) در سایر آزمایش‌ها از این دوز برای مطالعه تاثیر منتول بر حافظه و یادگیری استفاده شد.

جهت تعیین تاثیر حاد منتول بر یادگیری احترازی غیرفعال موش‌های صحرایی گروه شاهد ۳۰ دقیقه قبل از جلسه آموزش یک میلی‌لیتر بر کیلوگرم الکل ۵۰٪ را با تزریق درون‌صفاقی دریافت می‌کردند. موش‌های صحرایی در گروه‌های آزمایش، منتول (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا منتول + بیکوکولین (یک میلی‌گرم بر کیلوگرم)، را بصورت درون‌صفاقی دریافت می‌کردند. همچنین جهت تعیین تاثیر حاد منتول بر فراخوانی حافظه احترازی غیرفعال، علاوه بر گروه‌هایی که قبل از آموزش به روش فوق تیمار شدند یک گروه از موش‌های صحرایی نیز ۳۰ دقیقه قبل از جلسه آزمون، منتول را به روش مشابه دریافت کردند. در آزمون ماز شعاعی موش‌های گروه شاهد و آزمایش، نیم ساعت قبل از شروع هر جلسه به ترتیب یک میلی‌لیتر بر کیلوگرم الکل ۵۰٪ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول حل شده در الکل ۵۰٪ را با تزریق درون صفاقی دریافت می‌کردند.

آزمون میدان باز

دستگاه میدان باز یک جعبه از جنس پلکسی‌گلس مات مکعبی (۴۰ × ۴۰ × ۴۰ سانتی‌متر) روباز بود که به‌طور یکنواخت از بالا روشن می‌شد. یک دوربین جهت ضبط فعالیت حرکتی حیوان، توسط سه‌پایه بالای دستگاه حیوانات نصب شده بود. کف دستگاه با خطوط به چهار مربع مساوی تقسیم شده بود. هر موش مورد آزمایش به صورت جداگانه در یک گوشه قرار داده شده و فعالیت آن طی یک دوره آزمایشی ۵ دقیقه‌ای ثبت می‌شد. پس از پایان این زمان موش به قفس بازگردانده می‌شد و دستگاه با یک حوله کاغذی مرطوب تمیز می‌شد. ویدئوهای ضبط‌شده توسط ناظر ناآگاه از گروهی که حیوان به آن تعلق دارد مشاهده شده و تعداد دفعات عبور از خطوط کف دستگاه به‌عنوان شاخص فعالیت حرکتی شمارش می‌شد. هر بار که هر چهار پنجه حیوان به‌صورت افقی یا مورب وارد مربع مجاور می‌شد، یک عبور از خط ثبت می‌شد.

یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال

دستگاه آزمون احترازی غیرفعال شامل یک اتاقک روشن و یک اتاقک تاریک هم‌اندازه (۲۰ × ۲۰ × ۳۰ سانتی‌متر) بود که ازطریق یک در گیوتینی به یکدیگر راه داشتند. کف هر اتاقک از میله‌های فولادی ضدزنگ ۳ میلی‌متری با فاصله ۱ سانتی‌متر از هم پوشیده شده بود. میله‌های کف اتاقک تاریک به یک منبع تحریک الکتریکی متصل بودند. روشنایی اتاقک روشن با یک لامپ ۶۰ وات که حدود ۵۰ سانتی‌متر بالای اتاقک قرار داشت تامین می‌شد. آزمون اجتنابی غیرفعال مطابق گزارش قبلی [۱۲] انجام شد. به طور خلاصه، موش‌ها دو جلسه آشنایی با دستگاه داشتند. هر حیوان در اتاقک روشن قرار می‌گرفت. بعد از ۱۰ ثانیه در گیوتینی بین دو اتاقک باز می‌شد تا حیوان بتواند وارد اتاقک تاریک شود. زمانی که طول می‌کشید که حیوان با هر چهار پنجه خود از در عبور کند به‌عنوان اولین تأخیر در ورود به اتاقک تاریک ثبت می‌شد. اگر این تاخیر بیش از ۱۰۰ ثانیه بود، حیوان از آزمایش حذف می‌شد. با ورود به اتاقک تاریک، در بسته شده و ۳۰ ثانیه بعد با برداشتن سقف اتاقک تاریک به قفس خود منتقل می‌شدند. این فرایند پس از ۳۰ دقیقه تکرار می‌شد. پس از ۳۰ دقیقه، جلسه آموزش انجام می‌شد که طی آن پس از ورود موش به اتاقک تاریک درب گیوتینی بسته شده و یک شوک غیرقابل اجتناب (۰/۶ میلی‌آمپر، ۵۰ هرتز مدت ۲/۵ ثانیه) به پای حیوان

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

اعمال می‌شد. پس از ۳۰ ثانیه حیوان از دستگاه خارج شده و به قفس منتقل می‌شد. دو دقیقه بعد، حیوان دوباره داخل اتاقک روشن قرار داده می‌شد و اگر حیوان در طول ۱۲۰ ثانیه به اتاقک تاریک وارد نمی‌شد یادگیری انجام شده بود. در غیر این صورت با ورود حیوان به اتاقک تاریک (قبل از ۱۲۰ ثانیه) در اتاقک تاریک بسته و دوباره شوک الکتریکی اعمال می‌شد و دوباره پس از ۲ دقیقه آزمون یادگیری انجام می‌شد و هر بار پس از ورود به اتاقک تاریک یک شوک الکتریکی اعمال می‌شد تا یادگیری حاصل شود. تعداد شوک‌های اعمال شده به‌عنوان شاخص یادگیری و حافظه کوتاه مدت ترس ثبت می‌شد. ۲۴ ساعت بعد از جلسه آموزش، آزمون فراخوانی حافظه درازمدت انجام می‌شد. برای‌این‌منظور حیوان در اتاقک روشن قرار می‌گرفت. پس از ۱۰ ثانیه درب گیوتینی باز می‌شد و زمان لازم برای ورود به اتاقک تاریک ثبت می‌شد. اگر موش در مدت ۳۰۰ ثانیه وارد اتاقک تاریک نمی شد جلسه آزمون خاتمه می‌یافت. در جلسات آزمون، شوک الکتریکی اعمال نمی‌شد.

آزمون حافظه فضایی در ماز شعاعی هشت بازو

ماز شعاعی شامل هشت بازو به طول ۶۵ سانتی‌متر، عرض ۱۰ سانتی‌متر و دیواره‌های جانبی ۱۷ سانتی‌متر بود که به‌صورت شعاعی از یک میدان مرکزی هشت ضلعی به قطر ۳۲ سانتی‌متر امتداد می‌یافتند. کف دستگاه از پی‌وی‌سی خاکستری کدر و دیوارهای جانبی از پلکسی شفاف ساخته شده بود. ماز توسط یک قاب فلزی در ارتفاع ۴۰ سانتی‌متری از کف، در یک اتاق ساکت با چندین نشانه بینایی در خارج از ماز قرار داشت. چاهک‌های کوچک (۵ × ۵ سانتی‌متر به عمق ۲/۵ سانتی‌متر) از جنس پی‌وی‌سی برای پنهان کردن بادام زمینی به‌عنوان پاداش در انتهای هر بازو قرار داده می‌شد.

آزمون حافظه فضایی مطابق گزارش قبلی [۱۳] انجام شد. به‌طورخلاصه، دسترسی موش‌ها به غذا یک هفته قبل از شروع آزمون کاهش داده می‌شد تا وزن بدن آن‌ها به حدود ۹۰ درصد مقدار شرایط تغذیه آزاد برسد. آزمون در مراحل آشنایی و تمرین انجام می‌شد. دو جلسهِ روزانه آشناییِ گروهی به مدت ۱۰ دقیقه و دو جلسه آشناییِ انفرادی به‌مدت ۵ دقیقه در چهار روز متوالی برای آشنایی موش‌ها با دستگاه و پاداش انجام می‌شد. سپس موش‌ها به مدت ۱۲ جلسه، یک بار در روز آموزش داده می‌شدند. در ابتدای هر جلسه آزمون، در چاهک‌های چهار بازو غذا قرار داده می‌شد و چاهک‌های چهار بازوی دیگر بدون غذا بودند. الگوی بازوهای دارای غذا و بدون غذا در بین موش ها و در طول آزمایش ثابت بود و بیش از دو بازو متوالی بدون غذا باقی نمی‌ماند. در ابتدای هر آزمایش یک سیلندر پلاستیکی مات در میدان مرکزی ماز قرار می‌گرفت و موش مورد آزمایش داخل آن قرار می‌گرفت. پس از۱۰ ثانیه استوانه برداشته شده و به موش اجازه داده می‌شد تا در ماز کاوش کرده و غذاها را پیدا کند. به محض خوردن تمام نیمه‌های بادام‌زمینی یا گذشت ۵ دقیقه، جلسه خاتمه یافته و حیوان به قفس منتقل می‌شد.

جلسات آزمون توسط دوربین فیلمبرداری از کنار ماز برای تجزیه و تحلیل بعدی ضبط می‌شد. ورود به هر بازو زمانی ثبت می‌شد که هر چهار دست و پای حیوان وارد یک بازو می‌شد. در طول یک جلسه آزمون، اولین ورود به ه ر بازوی بدون طعمه به‌عنوان خطای حافظه مرجع ثبت می‌شد. ورود دوباره به یک بازوی بدون غذا یا ورود به بازوهای دارای غذا که غذای آن قبلاً خورده شده بود به عنوان خطای حافظه کاری ثبت می‌شد. زمان تاخیر در ورود به هر بازو، با تقسیم زمان کل حضور در ماز بر تعداد کل ورود به بازوها بدست می‌آمد.

ارزیابی آماری

به منظور بررسی توزیع طبیعی داده‌ها، آزمون شاپیرو–ویلک[4] انجام شد. در صورت توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه[5] و تست توکی[6]، و درصورت طبیعی نبودن توزیع داده‌ها از آزمون کروسکال–والیس[7] و به دنبال آن آزمون من–ویتنی[8] استفاده شد. برای مقایسه نتایج حاصل از ماز شعاعی، آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر انجام شد. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای معیار ارائه شدند و سطح معنی‌داری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

[4] Shapiro-Wilk
[5] ANOVA
[6] Tukey
[7] Kruskal-Wallis
[8] Mann-Whitney

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

یافته‌ها

تاثیر منتول بر فعالیت حرکتی

تجویز داخل صفاقی دوزهای ۸۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول ۳۰ دقیقه قبل از آزمون میدان باز فعالیت حرکتی موش‌های صحرایی را به‌طور معنی‌داری کاهش داد. همچنین تعداد عبور از خطوط در موش‌های صحرایی دریافت‌کننده ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول به‌طور معنی‌داری ($p < ۰/۰۵$) نسبت به گروه منتول ۱۲۰ کمتر بود. مقایسه آماری همچنین نشان داد دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تاثیر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی خودبخودی موش‌ها در میدان باز ندارد (نمودار ۱). باتوجه‌به تاثیر مستقیم میزان فعالیت حرکتی بر نتایج آزمون‌های یادگیری و حافظه، دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول برای بررسی تاثیرات احتمالی آن بر یادگیری و حافظه ترس و حافظه فضایی مورد استفاده قرار گرفت.

اثرحاد منتول بر یادگیری و فراخوانی حافظه احترازی غیرفعال

تاخیر در اولین ورود به اتاقک تاریک بین موش‌های صحرایی مورد استفاده در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار ۲الف). تزریق ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول ۳۰ دقیقه قبل از شروع جلسه آموش تعداد شوک‌های لازم برای یادگیری اجتناب از اتاقک تاریک را بطور معنی‌داری افزایش داد ($p < ۰/۰۵$) ولی تزریق همزمان آنتاگونیست رسپتورهای گاباآ[9] (بیکوکولین، ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تاثیر منتول را مهار نمود (نمودار ۲ب). همچنین تجویز منتول قبل از آموزش زمان تاخیر در ورود به اتاق تاریک در جلسه آزمون، به عنوان مهمترین شاخص فراخوانی حافظه احترازی غیرفعال را بطور معنی داری کاهش داد که نشان دهنده تضعیف فراخوانی حافظه اجتنابی است ($p < ۰/۰۵$). بااینحال تزریق همزمان منتول و بیکوکولین قبل از جلسه آموزش، نقص فراخوانی حافظه ترس را به دنبال نداشت. همچنین تزریق ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول ۳۰ دقیقه قبل از جلسه آزمون تاثیری بر فراخوانی حافظه نداشت (نمودار ۲ج). با وجود افزایش مدت حضور در اتاقک تاریک برای موش‌های دریافت کننده منتول قبل از آموزش نسبت به گروه شاهد، این تاثیر از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۲د).

اثر تیمار مزمن منتول بر حافظه فضایی در ماز شعاعی

برای بررسی تاثیر تیمار مزمن منتول بر حافظه فضایی در ماز شعاعی موش‌های صحرایی منتول به میزان ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را بطور روزانه و ۳۰ دقیقه قبل از هر جلسه آزمون حافظه فضایی بصورت داخل صفاقی دریافت کردند. این تیمار میانگین تعداد خطاهای حافظه مرجع را در روز ۴ آزمون و تعداد خطاهای حافظه کاری را در روز ۵ آزمون بطور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کاهش داد ($p < ۰/۰۵$؛ نمودار ۳الف و ۳ب). تیمار مزمن منتول همچنین میانگین زمان تاخیر در ورود به هر بازو را در روز ۷ آزمون بطور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد افزایش داد ($p < ۰/۰۵$؛ نمودار ۳ج).

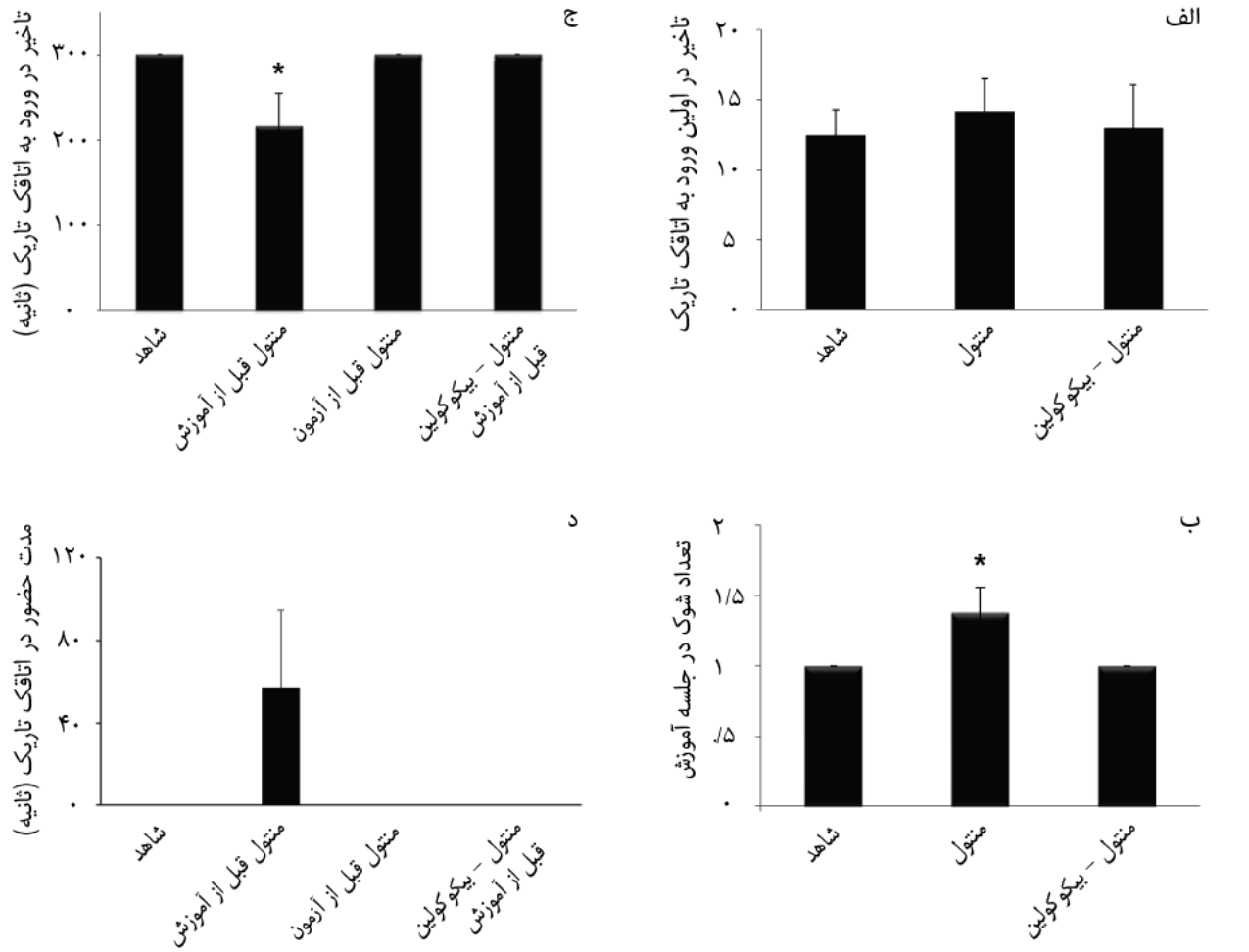
بحث

یافته‌های این پژوهش نشان داد تیمار با دوزهای ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم یا بالاتر از منتول فعالیت حرکتی موش‌های صحرایی در میدان باز را به‌طور قابل‌توجهی سرکوب می‌کند ولی دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم چنین تاثیری ندارد. اثرات منتول بر فعالیت حرکتی قبلاً هم گزارش شده است. نشان داده شده که تجویز درون صفاقی دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم فعالیت حرکتی موش‌های سوری در آزمون میدان باز را به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌دهد ولی دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم فعالیت حرکتی موش‌های سوری را تغییر نمی‌دهد. این در حالی است که دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول هم فعالیت حرکتی موش‌های سوری را به‌طور معنی‌داری تغییر نمی‌دهد [۱۱]. باتوجه‌به تاثیر معنی‌دار این دوز در کاهش فعالیت حرکتی موش‌صحرایی که در نتایج ما مشاهده شد نشان‌دهنده تفاوت بین این دو گونه در حساسیت فعالیت حرکتی به منتول می‌باشد. یومزو[10] و همکاران نیز گزارش کردند که دوزهای بالای منتول (تزریق درون‌صفاقی ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم یا تزریق زیر پوستی دوزهای ۴۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث افزایش فعالیت حرکتی می‌شود. آن‌ها نشان دادند که تاثیر اخیر، با افزایش غلظت دوپامین خارج‌سلولی و بالا رفتن سطح فعالیت نورونی در استریاتوم پشتی همراه است [۵]. به‌نظرمی‌رسد تفاوت تاثیر منتول بر فعالیت حرکتی در موش‌صحرایی و موش‌سوری به ویژگی‌های خاص این گونه‌ها بستگی دارد که مکانیسم‌های مربوطه تاکنون

[9] $GABA_A$

[10] Umezu

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



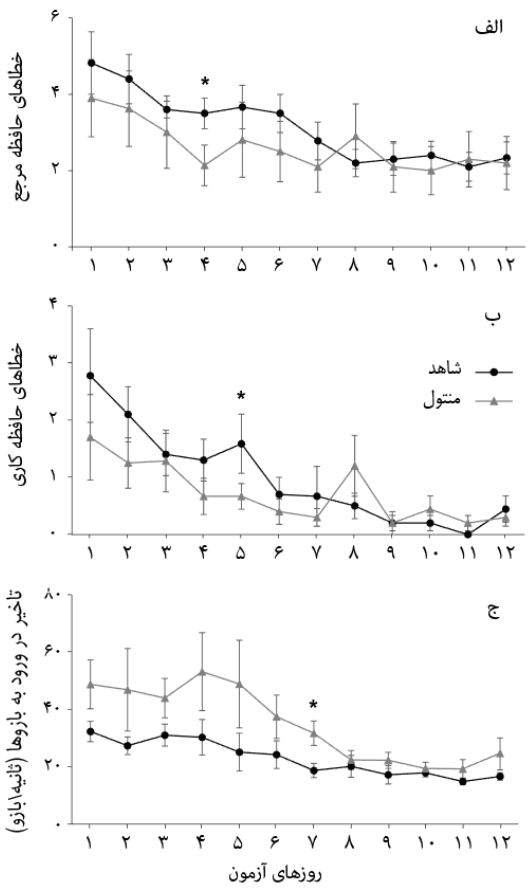
نمودار ۲- تاثیر منتول بر یادگیری و فراخوانی حافظه اجتنابی غیرفعال. الف: موش‌های صحرایی مورد استفاده در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری در مدت تاخیر اولین ورود به اتاقک تاریک نشان ندادند. ب: تزریق داخل صفاقی ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول ۳۰ دقیقه قبل از جلسه اموزش تعداد شوک‌های لازم برای یادگیری را افزایش داد ولی این تاثیر با تجویز همزمان بیکوکولین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مهار گردید. ج: تجویز منتول قبل از آموزش زمان تاخیر در ورود به اتاقک تاریک را بطور قابل توجهی کاهش داد ولی تزریق همزمان بیکوکولین این تاثیر را از بین برد. تجویز منتول ۳۰ دقیقه قبل از جلسه آزمون تاثیری بر فراخوان حافظه احترازی غیرفعال نداشت. د: مدت حضور در اتاقک تاریک در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت. تعداد نمونه در هر گروه هشت تا نه سر موش‌صحرایی بود. *: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با گروه شاهد.

گزارش نشده‌اند. تاثیر مهاری منتول بر فعالیت حرکتی می‌تواند به فرایندهای متعددی که با تیمار منتول به راه می‌افتند وابسته باشد. برهمکنش منتول با رسپتورهای گابا ممکن است همانطور که در سرکوب فراگیر و شناخته شده سیستم عصبی دخیل دانسته شده است [۱۴، ۱۵] در مهار فعالیت حرکتی نیز دخیل باشد.

بررسی تاثیر تیمار موش‌های صحرایی با منتول قبل از جلسه آموزش آزمون حافظه اجتنابی غیرفعال نشان داد غلظتی از منتول که بطور حاد فعالیت حرکتی را تغییر نمی‌دهد می‌تواند یادگیری و فراخوانی حافظه ترس را به‌طور معنی‌دار کاهش دهد. این یافته ما که تاثیر منتول بر حافظه ترس با تجویز همزمان بیکوکولین حذف گردید نیز نشان می‌دهد که احتمالاً مهار رسپتورهای گاباآ در این اثر منتول دخیل هستند. ژنگ[11] و همکاران نشان دادند که منتول تحریک‌پذیری نورون‌های کشت‌شده هیپوکامپ موش‌صحرایی را کاهش می‌دهد و نیز فعالیت صرعی ناشی از تزریق پنتیلن‌تترازول و کیندلینگ الکتریکی را در شرایط درون‌تنی سرکوب می‌کند [۱۵]. گزارش شده که منتول مهار

[11] Zhang

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



نمودار ۳- تاثیر منتول بر عملکرد در آزمون حافظه فضایی ماز شعاعی ۸ بازو. تیمار مزمن با منتول میانگین تعداد خطاهای حافظه مرجع در روز ۴ آزمون (الف) و تعداد خطاهای حافظه کاری در روز ۵ آزمون (ب) را به‌طور معنی‌دار کاهش و تاخیر در ورود به بازوها را در روز ۷ آزمون (ج) در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی‌دار افزایش داد. تعداد نمونه در هر گروه هشت تا ده سر موش‌صحرایی بود. *: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با گروه شاهد.

پایدار ناشی از گابا را در ناحیه CA1 برش‌های هیپوکامپ موش صحرایی تقویت کرده و نیز جریان‌های موقت و پایدار ناشی از غلظت‌های پایین گابا را افزایش داده و به‌طور مستقیم نیز گیرنده گاباآ را در نورون‌های ناحیه خاکستری دور قنات[12] فعال می‌کند [۱۵، ۴].

سیستم گاباارژیک و تعدیل آن نقش مهمی به‌ویژه در یادگیری و تثبیت حافظه ترس دارد. اگرچه مدارهای عصبی گاباارژیک مربوطه هنوز به‌طور دقیق شناسایی نشده‌اند ولی گزارش‌های مختلف مشارکت هیپوکامپ (به‌ویژه بخش پشتی آن)، آمیگدال (به‌ویژه هسته‌های جانبی) و قشر پیش‌پیشانی[13] را نشان داده‌اند [۱۸-۱۶]. البته نحوه تاثیر داروهای تعدیل‌کننده سیستم گاباارژیک بر یادگیری و حافظه ترس به محل تزریق دارو، دوز دارو و نیز زمان تجویز دارو نسبت به مراحل آموزش و آزمون بستگی دارد [۱۶].

شواهد مختلف تاثیر مخرب فعال‌سازی سیستم گاباارژیک در یادگیری ترس را نشان داده‌اند هر چند مواردی از گزارشات متناقض هم وجود دارند. هنگامی که آگونیست‌های گاباآ قبل از شرطی‌سازی ترس تجویز می‌شوند معمولاً شکل‌گیری حافظه مختل می‌شود. این اثر به اختلال در یادگیری اولیه حافظه ترس نسبت داده می‌شود. درمقابل مهار سیستم گاباارژیک قبل از آموزش، فراگیری ترس شرطی را تسهیل می‌کند [۱۶]. تزریق آگونیست‌های گابا بلافاصله تا چند ساعت پس از جلسه آموزش، چه صورت سیستمیک یا موضعی در آمیگدال، هیپوکامپ پشتی، یا قشر آنتورینال، نیز باعث تضعیف فراخوانی حافظه در آزمون احترازی غیرفعال می‌شوند درحالی‌که تزریق مسدودکننده‌های گابا در این زمان باعث افزایش تاخیر در ورود به اتاقک تاریک در جلسه آزمون و تقویت فراخوانی حافظه می‌شود. این یافته‌ها همچنین بر اهمیت کاهش فعالیت رسپتورهای گابا در تثبیت حافظه ترس تاکید دارند [۲۰، ۱۹، ۱۷، ۱۶]. بااین‌حال برخی محققین معتقدند نقص حافظه ناشی از آگونیست‌های گابا می‌تواند نتیجه یادگیری وابسته به حالت باشد. براین‌اساس نقص حافظه احترازی غیرفعال می‌تواند نتیجه اشکال در فرایند فراخوانی بخاطر عدم تشابه حالت درونی در شرایط آزمون با شرایط یادگیری و تثبیت باشد. بااینحال شواهد دیگری مشارکت یادگیری وابسته به حالت در این شرایط را رد کرده‌اند [۲۱، ۱۶]. در تحقیق حاضر منتول به‌صورت سیتمیک تجویز شد که با شرایطی که این ترکیب عموماً دریافت می‌شود شباهت بیشتری دارد. منتول نیمه عمری در حدود سه تا شش ساعت دارد [۲۲]. براساس یافته‌های این تحقیق و نیز گزارش‌هایی که تقویت سیستم گاباارژیک توسط منتول را نشان داده‌اند به‌نظر می‌رسد تزریق منتول قبل از جلسه آموزش علاوه بر تاثیر مهاری بر یادگیری، تثبیت حافظه ترس را نیز مختل کرده و باعث کاهش تاخیر ورود به اتاقک تاریک در جلسه آزمون می‌شود.

تجویز مزمن منتول در طی دوره ۱۲ روزه آزمون در ماز شعاعی نتایج متفاوتی بر حافظه فضایی، در مقایسه با حافظه احترازی به دنبال داشت. هم در گروه شاهد و هم در گروهی که به‌طور روزانه منتول دریافت کردند، مطابق انتظار، روند کلی

[12] Periaqueductal gray matter

[13] Prefrontal cortex

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

کاهش تعداد خطاهای حافظه مرجع و حافظه کاری و کمتر شدن مدت تاخیر در ورود به بازوها در روزهای پایانی آزمون نسبت به روزهای نخست مشاهده شد. در روزهای نخست آزمون این شاخص‌ها تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها نداشت ولی در اواسط دوره، میانگین تعداد خطاهای حافظه مرجع و حافظه کاری در گروه دریافت‌کننده منتول کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان دادند و دوباره در اواخر دوره، میانگین تعداد خطاها در دو گروه به یکدیگر نزدیک شده و تفاوت قابل‌توجهی بین گروه‌ها مشاهده نشد. این یافته تاییدکننده تقویت حافظه فضایی در موش‌های دریافت‌کننده منتول است که باعث می‌شود در طی دوره آزمونِ ماز شعاعی، فراگیری سریعتری داشته باشند هرچند موش‌های گروه شاهد نیز با تکرار تمرین به سطح حافظه مشابه آن‌ها می‌رسند.

نشان داده شده که تزریق مزمن (یک بار در روز به‌مدت ۱۰ روز) دوزهای ۱۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول می‌تواند نقص حافظه فضایی در ماز مرتفع تغییر یافته و ماز آبی موریس را که با تزریق داخل‌بطنی پپتید بتا-آمیلوئید به موش‌های سوری ایجاد شده را بهبود بخشد. تجزیه بیوشیمیایی بافت مغز اثرات آنتی‌اکسیدانی و و حفاظت سیستم گلوتاماترژیک را در مغز موش‌های تیمار شده با منتول نشان داد [۶]. این گروه تحقیقاتی همچنین نشان دادند که تیمار مزمن با دوزهای مشابه منتول (به‌ویژه دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نقص حافظه احترازی غیرفعال و نیز نقص حافظه فضایی در ماز آبی موریس را که در نتیجه پیری یا تزریق داخل صفاقی اسکاپولامین القاء شده بود را بهبود می‌بخشد. آنها بر اساس شواهد بیوشیمیایی این تاثیر را به اثرات آنتی‌اکسیدانی منتول و تاثیر آن در بهبود عملکرد سیستم کولینرژیک نسبت دادند [۹]. با وجود دوز بالاتر منتول در مطالعات این گروه، این احتمال وجود دارد که فرایندهای مشابهی با افزایش فعالیت سیستم گلوتاماترژیک و کولینرژیک در تقویت حافظه فضایی در مطالعه ما دخیل باشد ولی تایید آن به مطالعات تکمیلی نیازمند است.

نشان داده شده است تجویز سیستمیک منتول با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به موش‌سوری می‌تواند اضطراب را کاهش دهد که به‌نظر می‌رسد این اثر به فعال‌کردن سیستم گاباارژیک وابسته باشد [۲۳، ۱۱]. همچنین شواهدی وجود دارد که فاکتورهای کاهنده اضطراب می‌توانند حافظه فضایی را بهبود بخشند که این تاثیر نیز به فعال‌سازی گیرنده‌های گاباآ نسبت داده شده است [۲۴]. آگونیست‌های گابا می‌توانند در شرایط استرس نسبی باعث بهبود حافظه فضایی شوند [۲۵]. براین‌اساس احتمال دارد که برهمکنش منتول با رسپتورهای گابا و کاهش اضطراب ناشی از آن به‌طور غیرمستقیم در بهبود حافظه فضایی در گروه دریافت‌کننده منتول دخیل باشد.

علیرغم عدم تاثیر تجویز حاد دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول بر فعالیت حرکتی در آزمون میدان باز، تجویز مکرر این دوز در طی آزمون ماز شعاعی با کاهش فعالیت حرکتی همراه بود که بصورت افزایش زمان تاخیر در ورود به بازوها نمود پیدا کرد. در روزهای نخست آزمون علیرغم تفاوت قابل‌توجه در میانگین زمان تاخیر، با توجه به بزرگ بودن خطای استاندارد در گروه دریافت کننده منتول این تفاوت معنی‌دار نبود ولی با کاهش خطای استاندارد در اواسط دوره آزمون این تفاوت از نظر آماری به سطح معنی‌داری رسید. بااین‌حال در روزهای پایانی دوره، فعالیت حرکتی دو گروه بسیار به یکدیگر نزدیک بود. تعیین مکانیسم دخیل در کاهش فعالیت حرکتی متعاقب تیمار مزمن منتول در اواسط دوره آزمون نیاز به مطالعات تکمیلی دارد اما بنظر می‌رسد در ادامه آزمون و تا پایان تیمار، مکانیسم‌های جبرانی یا سازشی منجر به حذف این تاثیر می‌گردند. در روزهایی که تعداد خطای حافظه مرجع و حافظه کاری بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان داد فعالیت حرکتی دو گروه اختلاف معنی‌داری نشان ندادند. براین‌اساس به‌نظر نمی‌رسد تغییر فعالیت حرکتی در تفاوت حافظه فضایی مشاهده شده در این مطالعه دخیل باشد.

به‌طورخلاصه، این حقیقت که افزایش فعالیت سیستم گاباارژیک، فراگیری ترس و به دنبال آن تثبیت و فراخوانی احتراز را مهار می‌کند می‌تواند نقص حافظه احترازی پس از دریافت منتول را توجیه کند. در حالی‌که افزایش فعالیت گاباارژیک، با کاهش اضطراب بطور متناقضی می‌تواند باعث بهبود حافظه فضایی شود. تایید مکانیسم اخیر در مورد بهبود حافظه فضایی توسط منتول، به تحقیقات تکمیلی نیاز دارد.

نتیجه‌گیری

این پژوهش نشان داد دوزی از منتول که به‌طور حاد فعالیت حرکتی را تغییر نمی‌دهد درصورت تجویز قبل از جلسه آموزش می‌تواند یادگیری و فراخوانی حافظه احترازی غیرفعال را کاهش دهد. این تاثیر ظاهراً به تقویت مهار ناشی از گابا وابسته است و با تجویز همزمان آنتاگونیست گاباآ مهار می‌شود. تیمار روزانه با

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

این دوز منتول در طی دوره آزمون حافظه فضایی در ماز شعاعی هشت بازو، در اواسط دوره تعداد خطاهای حافظه مرجع و کاری و نیز فعالیت حرکتی موش‌ها را کاهش داد. مکانیسم‌های مختلفی از جمله تعدیل سیستم‌های نوروترنسمیتری یا تاثیر غیرمستقیم ناشی از کاهش اضطراب ممکن است در تاثیر منتول در بهبود حافظه فضایی موش‌ها نقش داشته باشد که تایید آن به مطالعات تکمیلی نیاز دارد.

ملاحظات مالی

ندارد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ر. آ.: انجام آزمایش‌ها، تحلیل نتایج، نگارش مقاله ج. و.: ایده و طراحی آزمایش‌ها، نظارت بر انجام مطالعه، نگارش مقاله.

فهرست منابع

[1] Stinson RJ, Morice AH, Sadofsky LR, Modulation of transient receptor potential (TRP) channels by plant derived substances used in over-the-counter cough and cold remedies. ***Respir Res*** 24 (2023) 45.

[2] Oz M, Nebrisi EGE, Yang KS, Howarth FC, Kury LTA, Cellular and Molecular Targets of Menthol Actions. ***Front Pharmacol*** 8 (2017) 472.

[3] Li Z, Zhang H, Wang Y, Li Y, Li Q, Zhang L, The distinctive role of menthol in pain and analgesia: Mechanisms, practices, and advances. ***Front Mol Neurosci*** 15 (2022) 1006908.

[4] Lau BK, Karim S, Goodchild AK, Vaughan CW, Drew GM, Menthol enhances phasic and tonic $GABA_A$ receptor-mediated currents in midbrain periaqueductal grey neurons. ***Br J Pharmacol*** 171 (2014) 2803-2813.

[5] Umezu T, Sano T, Hayashi J, l-Menthol increases extracellular dopamine and *c-Fos*-like immunoreactivity in the dorsal striatum, and promotes ambulatory activity in mice. ***PLoS One*** 16 (2021) e0260713.

[6] Bhadania M, Joshi H, Patel P, Kulkarni VH, Protective effect of menthol on *β*-amyloid peptide induced cognitive deficits in mice. ***Eur J Pharmacol*** 681 (2012) 50–54.

[7] Al-Tawarah NM, Rawand H, Al-Dmour RH, Abu Hajleh MN, Khleifat KM, Alqaraleh M, Al-Saraireh YM, Jaradat AQ, Al-Dujaili EA, Rosmarinus officinalis and *Mentha piperita* oils supplementation enhances memory in a rat model of scopolamine-induced Alzheimer's disease-like condition. ***Nutrients*** 15 (2023) 1547.

[8] Casares N, Alfaro M, Cuadrado-Tejedor M, Lasarte-Cia A, Navarro F, Vivas I, Espelosin M, Cartas-Cejudo P, Fernández-Irigoyen J, Santamaría E, García-Osta A, Lasarte JJ, Improvement of cognitive function in wild-type and Alzheimer´s disease mouse models by the immunomodulatory properties of menthol inhalation or by depletion of T regulatory cells. ***Front Immunol*** 14 (2023) 1130044.

[9] Majmudar F, Bhadania M, Joshi H, Menthol causes reduction of Scopolamine induced Glutamatergic neurotoxicity and cognitive deficits. ***Asian J Pharmacy Pharmacol*** 4 (2018) 256-264.

[10] Karimi Anjiraki A, Ahmadi R, Mohajerani H, The effect of menthol on learning, spatial memory and GABBR2 gene expression in male epileptic rats with pentylenetetrazole. ***Q J Dev Bio*** 14 (2022) 1-11.

[11] Abouhosseini Tabari M, Gavzan H, Anxiolytic effects of menthol in elevated plus maze in mice: Involvement of the GABAergic pathway. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 6 (2022) 118-127.

[12] Yarmohammadi-Samani P, Taghipourbibalan H, Vatanparast J, Long-lasting postnatal sensory deprivation alters dendritic morphology of pyramidal neurons in the rat hippocampus: behavioral correlates. ***Neuroscience*** 480 (2022) 79-96.

[13] Alipour V, Hoseinpour F, Vatanparast J, Persistent alterations in seizure susceptibility, drug responsiveness and comorbidities associated with chemical kindling after neonatal exposure to an organophosphate. ***Neurotoxicol*** 73 (2019) 92-99.

[14] Ahijevych K, Garrett BE, Menthol pharmacology and its potential impact on cigarette smoking behavior. ***Nicotine Tob Res*** 6 (2004) 17-28.

[15] Zhang XB, Jiang P, Gong N, Hu XL, Fei D, Xiong Z, Xu L, Xu T, A-type GABA receptor as a central target of TRPM8 agonist menthol. ***PLoS One*** 3 (2008) e3386.

[16] Makkar SR, Zhang SQ, Cranney J, Behavioral and neural analysis of GABA in the acquisition, consolidation, reconsolidation, and extinction of fear memory. **Neuropsychopharmacology** 35 (2010) 1625-1652.

[17] Zarrindast MR, Bakhsha A, Rostami P, Shafaghi B, Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. ***J Psychopharmacol*** 16 (2002) 313-319.

[18] Sardari M, Rezayof A,Khodagholi F, Zarrindast MR, Basolateral amygdala GABA-A receptors mediate stress-induces memory retrieval impairment in rats. ***Int J Neuropsychopharmacol*** 17 (2014) 603-612.

[19] Izquierdo I, Bevilaqua LRM, Rossato JI, Bonini JS, Medina JH, Cammarota M, Different molecular cascades in different sites of the brain control consolidation. ***Trends Neurosci*** 28 (2006) 496-505.

[20] Kim DH, Kim JM, Park SJ, Cai M, Liu X, Lee S, Shin CY, Ryu JH, GABAA receptor blockade enhances

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

memory consolidation by increasing hippocampal BDNF levels. ***Neuropsychopharmacol*** 37 (2012) 422–433.

[21] Castellano C, McGaugh JL, Effects of post training bicuculline and muscimol on retention: lack of state dependency. ***Behav Neural Biol*** 54 (1990) 156–164.

[22] Peat J, Frazee C, Kearns G, Garg U, Determination of menthol in plasma and urine by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). ***Methods Mol Biol*** 1383 (2016) 205-211.

[23] Albishi FM, Albeshi SM, Alotaibi K, Alhussain N, Kamal A, Sultan AA, Aljishi MJ, The effect of menthol on anxiety and related behaviors in mice. ***Bahrain Med Bul*** 42 (2020) 274 -279.

[24] Simplice FH, Emery TD, Hervé NAH, Enhancing spatial memory: Anxiolytic and antidepressant effects of *Tapinanthus dodoneifolius* (DC) Danser in mice. ***Neurol Res Int*** 2014 (2014) 974308.

[25] Brucato FH, Levin ED, Mott DD, Lewis DV, Wilson WA, Swartzwelder HS, Hippocampal long-term potentiation and spatial learning in the rat: effects of GABAB receptor blockade. ***Neuroscience*** 74 (1996) 331-339.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

Research paper

Paradoxical effects of menthol on passive avoidance and spatial memory in the rat

Raham Armand†, Jafar Vatanparast*

[1]*Department of Biology, School of Science, Shiraz University, Shiraz, Iran*

Received: 10 November 2023 Accepted: 18 November 2023

Abstract

Background and aim: Menthol is well-known for its peripheral effects, *e.g.* cold receptor stimulation, pain modulation, and anti-inflammatory properties. However, its impacts on the CNS remain less understood. Here, we studied the acute and chronic effects of menthol, on passive avoidance learning-retention, and spatial memory, respectively.

Methods: An appropriate dose of menthol that did not acutely affect motor activity was determined. Rats were then administered either a single dose of menthol or the solvent via intraperitoneal injection before the training or test session. In one group, bicuculline (1 mg/kg) was coadministered with menthol to rats prior to the training session. To determine the chronic effect of menthol on spatial memory, rats received daily doses of menthol or the solvent for 12 days before each session of the spatial memory test.

Results: A dose of 40 mg/kg of menthol did not significantly alter motor activity in the open field test, but higher doses caused significant decrease of locomotion. Administration of menthol (40 mg/kg) before the training session led to reduced learning and memory retention. This effect was found to be inhibited by bicuculline. However, menthol administration before the test session had no effect on fear memory retention. Chronic administration of menthol during the spatial memory test period improved reference and working spatial memory.

Conclusion: These findings suggest that menthol impairs fear memory learning and retention by activating GABA receptors. Menthol may also improve spatial memory through its reported anxiolytic action. Further studies are necessary to confirm this potential mechanism.

Keywords: Pharmacokinetics, Fragmented antibodies, Nanobody, Plasma half-life

Please cite this article as follows:

Armand R, Vatanparast J, Paradoxical effects of menthol on passive avoidance and spatial memory in the rat. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2023) 139-149.

*Corresponding author: vatanparast@shirazu.ac.ir (ORCID: 0000-0002-8343-3172)

†Present address: Department of Biology, School of Basic Science, Khatam Alanbia University of Technology, Behbahan, Iran

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]