Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره چهارم ـ شماره سوم ـ پاییز ۸۹
صفحات ۲۹ الی۳۶

مقاله پژوهشی
(Original Article)

اثر گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا-۲ هیپوکامپ پشتی بر یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با WIN55,212-2

مرتضی پیری[۱]، اعظم مشفق[۲]، شهربانو عریان[۳]، محمدرضا زرین‌دست[۴]

[۱]مربی زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران.
[۲]مربی زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد لاهیجان، لاهیجان، ایران.
[۳]استاد زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران.
[۴]استاد فارماکولوژی، مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: کانابینوئیدها جزء داروهای مقلد حالات روانی می‌باشند که اثرات متنوعی را در بسیاری از گونه‌ها ایجاد می‌کنند. در این مطالعه، اثر تزریق دوطرفه داروهای آدرنرژیک آلفا-۲ به داخل CA1 موش‌های صحرایی نر بر روی یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2 مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی از موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. کانول‌گذاری دوطرفه در ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی انجام گردید، و موش‌ها در دستگاه یادگیری اجتنابی مدل Step-Down آموزش داده شدند. ۲۴ ساعت بعد از آموزش در روز آزمون تأخیر حیوانات در پایین آمدن از سکو اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 (۰/۲۵، ۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) به CA1 باعث تخریب حافظه شد. فراموشی القا شده با تزریق بعد از آموزش WIN55,212-2 (۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) با تزریق همان مقدار WIN55,212-2 قبل از آزمون اصلاح گردید، که به این حالت یادگیری وابسته به وضعیت گفته می‌شود. تزریق پیش از آزمون کلونیدین (۰/۵، ۰/۷۵ میکروگرم به ازای هر موش) به ناحیه CA1 باعث بهبود حافظه تخریب شده با تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 (۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) شد، در صورتی‌که تزریق یوهمبین (۱ میکروگرم به ازای هر موش) ۲ دقیقه قبل از WIN55,212-2 (۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) روز آزمون، یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2 را مهار کرد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا-۲ هیپوکامپ پشتی، نقش مهمی در فراموشی القا شده با WIN55,212-2 و یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2 دارند.

کلید واژه‌ها: کلونیدین؛ یوهمبین؛ WIN55,212-2؛ هیپوکامپ پشتی؛ یادگیری.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران؛
تلفن: ۰۹۱۲۲۵۴۳۵۸۵ آدرس پست الکترونیکی: biopiri@iauardabil.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۸/۶/۱۶ تاریخ پذیرش: ۸۹/۴/۱

مقدمه

کانابینوئیدها اثرات گسترده و پیچیده‌ای بر روی اعمال شناختی سطح بالا می‌گذارند. ۳ نوع گیرنده کانابینوئیدی CB1, CB2 و CB3 برای کانابینوئیدها شناسایی شده است. گیرنده‌های CB1 به‌صورت اصلی در بخش‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی نظیر کورتکس، عقده‌های قاعده‌ای، مخچه و هیپوکامپ قرار دارند، اما گیرنده‌های CB2 به‌صورت اصلی در بافت‌های محیطی به‌ویژه در سیستم ایمنی قرار گرفته‌اند (۱). اخیراً، گیرنده‌های CB2 در

www.SID.ir

Archive of SID

سلول‌های عصبی نیز یافت شده است (۲). بنابراین بیشتر اثرات رفتاری آندوکانابینوئیدها از طریق گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1 میانجی‌گری می‌شود. این نظریه با آزمایشات رفتاری که با استفاده از ماز آبی موریس، ماز شعاعی و دستگاه یادگیری اجتنابی مدل Step-Down صورت گرفته است، تأیید می‌شود (۴،۳). نورون‌های بالارو سیستم نورآدرنرژیک از لوکوس سرلوئوس منشأ می‌گیرند و نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکامپ و کورتکس را عصب‌دهی می‌کنند. مدارک زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد نورآدرنالین و گیرنده‌های نورآدرنرژیک در یادگیری و حافظه نقش دارند، به‌عنوان نمونه تزریق نورآدرنالین به داخل نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکامپ (۵) و آمیگدال، شکل‌گیری حافظه را تقویت می‌کند (۶). همچنین نورآدرنالین بر روی بسیاری از فرآیندهای مرکزی که تحت تأثیر کانابینوئیدها هستند، اثر می‌گذارد. در مطالعات گذشته مشاهده گردید که تترا هیدروکسی کانابینول (THC) و آگونیست‌های سنتتیک کانابینوئیدها بر روی عملکرد سیستم نورآدرنرژیک تأثیر دارد (۸،۷). تیمار با THC یا آگونیست‌های سنتتیک کانابینوئیدها باعث کاهش نورآدرنالین در هیپوکامپ می‌شود و این کاهش با تضعیف عملکرد حیوان در ماز شعاعی همراه است. به‌علاوه، سیستم نورآدرنرژیک مرکزی در پایین آوردن دما توسط THC دخالت دارد. تحقیقات در این زمینه نشان می‌دهد که به کار بردن SR-141716A (آنتاگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی) میزان رهایش نور اپی‌نفرین در بخش قدامی هیپوتالاموس و کورتکس پیشانی را افزایش می‌دهد. این مشاهدات نشان می‌دهند که مهار تونیک بر روی رهایش نور اپی‌نفرین توسط کانابینوئیدهای درون‌زا اعمال می‌شود. اثرات ضد دردی کانابینوئیدها نیز ارتباط تنگاتنگی با سیستم نورآدرنرژیک دارد؛ به‌گونه‌ای که یوهمبین به‌صورت معنی‌داری باعث از بین رفتن اثرات ضد دردی القا شده با کانابینوئیدها می‌گردد (۹). همچنین در مطالعات رفتاری مشاهده گردید که بین کانابینوئیدها و سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف برهمکنش مستقیم وجود دارد (۱۰). تحقیقات نشان می‌دهند که آگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1، آزادسازی چندین میانجی عصبی نظیر گلوتامات، استیل‌کولین، سروتونین، گابا، اپیوئیدها، دوپامین و نورآدرنالین را در سیستم عصبی مرکزی کاهش می‌دهد که این کاهش حتی ممکن است منجر به تغییرات طولانی‌مدت در الگوهای رفتاری گردد (۱۲،۱۱). گیرنده‌های اپیوئیدی و کانابینوئیدی بیشتر به‌صورت پیش‌سیناپسی قرار دارند. اپیوئیدها باعث مهار آزادسازی نورآدرنالین از لوکوس سرلوئوس می‌شوند (۱۳). کانابینوئیدها نیز به‌صورت مشابهی باعث مهار چندین میانجی عصبی از جمله نورآدرنالین (هیپوکامپ)، دوپامین (استریاتوم)، سروتونین (کورتکس) و استیل‌کولین (هیپوکامپ) می‌شوند (۱۴). هر دو گیرنده با G پروتئین‌های مهاری جفت شده و فعال شدن آنها باعث مهار آدنیلیل سیکلاز، بلوک کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ و فعال شدن کانال‌های پتاسیمی می‌گردد (۱۵). ناحیه CA1 هیپوکامپ یکی از نواحی مهم مغز در زمینه حافظه و یادگیری است که ورودی‌های آدرنرژیک را از لوکوس سرلوئوس دریافت می‌کند و دارای گیرنده‌های مختلف آدرنرژیک می‌باشد (۵). با توجه به این نکته که مورفین قادر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می‌باشد که توسط سیستم نورآدرنرژیک تحت تأثیر قرار می‌گیرد و با در نظر گرفتن اثرات مشترک کانابینوئیدها و اپیوئیدها، این مطالعه با هدف بررسی توانایی آگونیست گیرنده کانابینوئیدی، WIN55,212-2 در ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت و برهمکنش آن با گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا-۲ با استفاده از یادگیری اجتنابی مهاری مدل Step-Down صورت گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰–۲۰۰ گرم تهیه شده از انستیتو پاستور ایران، استفاده گردید. در طول آزمایش‌ها آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت و دمای حیوان‌خانه بین ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد متغیر بود. موش‌ها در گروه‌های ۸ تایی قرار داده شدند. دستگاه یادگیری اجتنابی مهاری غیرفعال (Inhibitory Passive Avoidanse Apparatus)، مدل Step-Down، شامل جعبه چوبی به ابعاد (۴۰×۳۰×۴۰ سانتی‌متر) بود. در کف دستگاه میله‌های فولادی با قطر ۰/۳ سانتی‌متر و به فاصله ۱ سانتی‌متر از یکدیگر قرار داشت. یک سکوی مکعبی چوبی به ابعاد (۷×۱۰×۱۲ سانتی‌متر) در گوشه چپ کف دستگاه (روی میله‌های فلزی) قرار گرفته بود، این میله‌ها به دستگاه

www.SID.ir

Archive of SID

تحریک‌کننده متصل شده و شوک الکتریکی از طریق این میله‌ها به حیوانات مورد آزمایش وارد شد. در این تحقیق داروهای WIN55,212-2 (تاکریس، آمریکا)، کلونیدین و یوهمبین (سیگما، آمریکا) مورد استفاده قرار گرفت. بلافاصله قبل از آزمایش‌ها، داروهای کلونیدین و یوهمبین در سرم فیزیولوژیک استریل ۰/۹٪ حل گردید و داروی WIN55,212-2 در محلول حاملی (Vehicle) که ۹۰٪ آن سرم فیزیولوژیک استریل، ۰/۹٪ استریل و ۱۰٪ باقیمانده دی متیل سولفوکسید (Dimethylsulfoxide) بود، حل شد و در ادامه به محلول فوق یک قطره روغن توئین ۸۰ (Tween80) اضافه گردید. موش‌های صحرایی به‌وسیله تزریق کتامین هیدروکلراید (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌علاوه گزیلزین Xylazine (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. بعد از بیهوشی حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند و دو کانول راهنمای ۲۲ گیج به‌صورت دوطرفه بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۹۹۷) در هیپوکامپ پشتی قرار گرفتند. مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی برابر AP= -۳/۲، ML= ±۲، V= -۳ می‌باشد (۱۶). روش اجتنابی مهاری برای بررسی حافظه در موش‌های صحرایی در ۲ روز متوالی انجام گردید. روز اول یا روز آموزش (Training Day)، شامل آموزش دادن حیوان‌ها در دستگاه بود و در روز دوم یا روز آزمون (Testing Day) میزان حافظه حیوان‌های آموزش دیده، بررسی شد. در روش اجتنابی مهاری مدل Step-Down، هر حیوان به آرامی روی سکوی مکعبی دستگاه ارزیابی حافظه قرار گرفت و مدت زمان توقف روی سکو (قبل از پایین آمدن) ثبت گردید. بلافاصله بعد از پایین آمدن موش از مکعب چوبی و قرار گرفتن چهار پای مؤثر بر روی میله‌های فولادی به مدت ۵ ثانیه شوک الکتریکی با شدت یک میلی‌آمپر به حیوان داده شد. جلسه آزمون ۲۴ساعت بعد از آموزش، با پروسه‌های مشابه آموزش انجام شد. در این روز شوکی دریافت نشد. مدت زمان توقف موش بر روی سکو به‌عنوان معیار حافظه در موش اندازه‌گیری شد که حداکثر زمان برای توقف موش روی سکو (زمان سقف Cut-Off) برابر با ۳۰۰ ثانیه بود. در مرحله تزریق پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن ۲۷ گیج دندانپزشکی در داخل کانول راهنما ۲۲ گیج قرار گرفت. در هر کانول ۰/۵ میکرولیتر دارو در مدت ۶۰ ثانیه تزریق شد. پس از کشتن حیوان‌ها توسط کلروفرم با تزریق رنگ متیلن بلو ۱٪ (۰/۵ میکرولیتر) به داخل هر دو کانول، مغز از درون جمجمه بیرون آورده شد، و درون فرمالین ۱۰٪ قرار گرفت. پس از یک هفته، محل ورود کانول به مغز به‌وسیله میکروسکوپ لوپ مطالعه گردید.

تیمارهای دارویی و آزمایش‌های انجام شده شامل موارد زیر بود:

آزمایش اول: در این آزمایش برای بررسی تأثیر تزریق WIN55,212-2 بر روی حافظه اجتنابی مهاری از هشت گروه حیوان استفاده شد. گروه اول و دوم بلافاصله پس از آموزش، سالین و حامل را به‌صورت درون مغزی (Intra-CA1) دریافت کردند. سه گروه باقیمانده مقادیر مختلف WIN55,212-2 (۰/۱، ۰/۲۵، ۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) را بلافاصله پس از آموزش به‌صورت درون مغزی (Intra-CA1) دریافت کردند، در روز آزمون به این گروه‌ها ۵ دقیقه قبل از آزمون، سالین (۱ میکروگرم به ازای هر موش) یا حامل (۱ میکروگرم به ازای هر موش) به‌صورت درون مغزی (Intra-CA1) تزریق گردید (نمودار شماره ۱: الف). سه گروه دیگر بلافاصله بعد از آموزش WIN55,212-2 (۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) را دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف WIN55,212-2 (۰/۱، ۰/۲۵، ۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش)، را ۵ دقیقه قبل از آزمون به‌صورت درون مغزی (Intra-CA1) دریافت کردند (نمودار شماره ۱: ب).

آزمایش دوم: برای بررسی تأثیر تزریق درون مغزی کلونیدین بر حافظه اجتنابی تخریب شده ناشی از WIN55,212-2 از هشت گروه حیوان استفاده شد. چهار گروه اول سالین را بلافاصله بعد از آموزش دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف کلونیدین (۰، ۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵ میکروگرم به ازای هر موش) ۵ دقیقه قبل از آزمون به حیوان تزریق شد (نمودار شماره ۲: الف). چهار گروه باقیمانده بلافاصله بعد از آموزش WIN55,212-2 (۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) را دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف کلونیدین (۰، ۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵ میکروگرم به ازای هر موش) را ۵ دقیقه قبل از آزمون به‌صورت درون مغزی (Intra-CA1) دریافت کردند (نمودار شماره ۲: ب).

آزمایش سوم: برای بررسی تأثیر تزریق درون مغزی یوهمبین بر یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2 از هشت گروه حیوان استفاده شد. چهار گروه اول سالین را بلافاصله بعد از آموزش دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف یوهمبین (۰، ۰/۵، ۰/۷۵، ۱ میکروگرم به ازای هر موش) را ۵ دقیقه قبل از آزمون

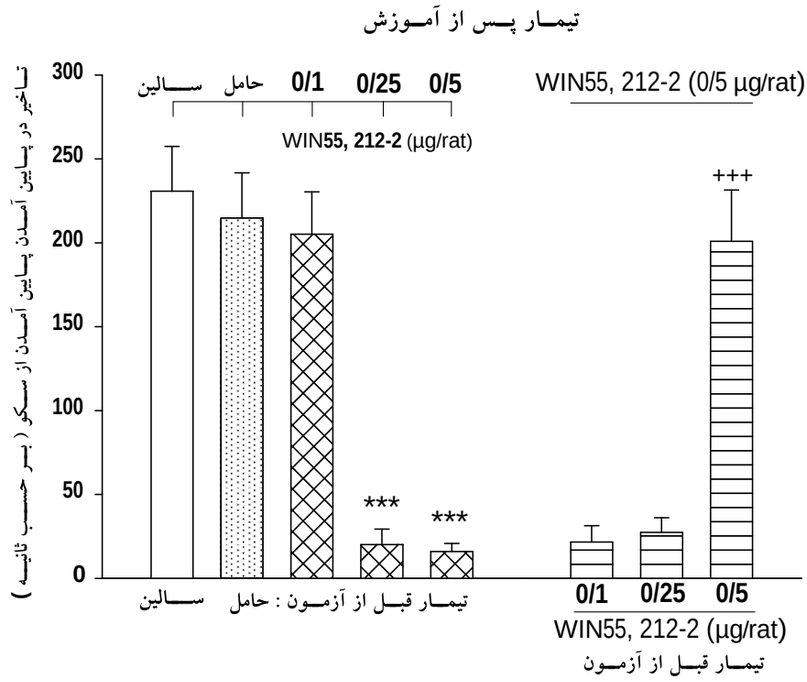
www.SID.ir

Archive of SID

دریافت کردند (نمودار شماره ۳: الف). چهار گروه باقیمانده بلافاصله بعد از آموزش WIN55,212-2 (۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) را دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف یوهمبین (۰، ۰/۵، ۰/۷۵، ۱ میکروگرم به ازای هر موش) ۲ دقیقه قبل از WIN55,212-2 (۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) به‌صورت درون مغزی (Intra-CA1) تزریق گردید و ۵ دقیقه بعد از آخرین تزریق تست صورت گرفت (نمودار شماره ۳: ب). نمره حافظه هر گروه به‌صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد (Mean±SEM) ثبت شد. به‌منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی، روش تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی به کار برده شد. برای انجام محاسبات آماری از نرم‌افزار SPSS و رسم نمودارها از نرم‌افزار Excel استفاده گردید.

یافته‌ها

آزمایش اول: اثر WIN55,212-2 بر روی حافظه اجتنابی مهاری. تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 حافظه را تغییر داد ($p<۰/۰۰۱$). تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 (۰/۲۵، ۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) به‌صورت درون مغزی (Intra-CA1) تأخیر پایین آمدن از سکو یا به اصطلاح میزان حافظه را در ۲۴ ساعت بعد کاهش داد. به‌علاوه، استفاده از WIN55,212-2 قبل از آزمون قادر به بهبود حافظه تخریب شده با WIN55,212-2 در روز آموزش بود ($p<۰/۰۰۱$). WIN55,212-2 (۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) قادر به بازگرداندن حافظه تخریب شده بود (نمودار شماره ۱).



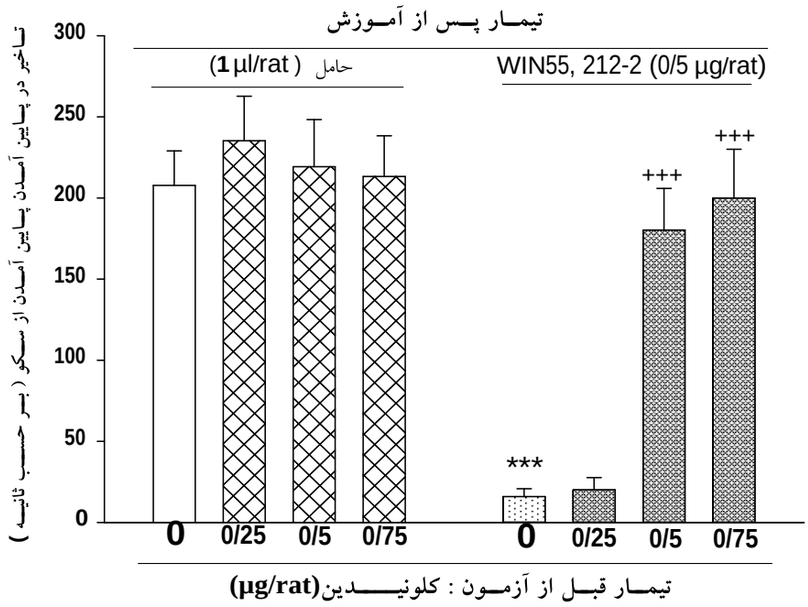
نمودار شماره ۱: (الف) اثر تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 بر حافظه اجتنابی مهاری، (ب) اثر تزریق پیش از آزمون WIN55,212-2 بر حافظه اجتنابی مهاری

$p<۰/۰۰۱$* در مقایسه با گروه سالین/سالین و $p<۰/۰۰۱$+++ در مقایسه با حامل/WIN55,212-2 می‌باشد.**

آزمایش دوم: نتایج تزریق درون مغزی کلونیدین قبل از آزمون بر روی حافظه تخریب شده توسط WIN55,212-2. استفاده از کلونیدین به‌تنهایی قبل از آزمون تأثیری بر روی حافظه نداشت ($p>۰/۰۵$). به‌علاوه، به کار بردن کلونیدین قبل از آزمون توانست حافظه تخریب شده توسط تزریق بعد از آموزش WIN55,212-2 را تغییر دهد ($p<۰/۰۰۱$). کلونیدین (۰/۵، ۱ میکروگرم به ازای هر موش) باعث اصلاح حافظه تخریب شده با WIN55,212-2 در روز آزمون شد (نمودار شماره ۲).

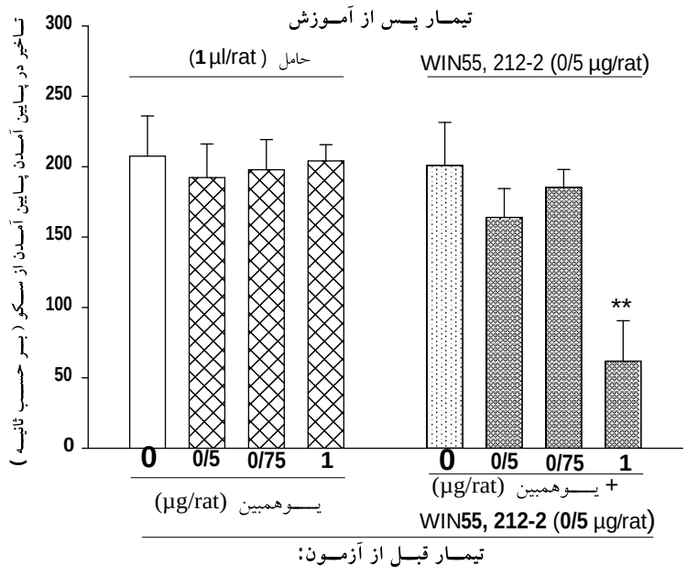
www.SID.ir

Archive of SID



نمودار شماره ۲: (الف) اثر کلونیدین بر حافظه اجتنابی مهاری، (ب) اثر کلونیدین بر حافظه اجتنابی تخریب شده با WIN55,212-2 p<۰/۰۰۱ * در مقایسه با گروه سالین/حامل و p<۰/۰۰۱+++ در مقایسه با سالین/WIN55,212-2 می‌باشد.**

آزمایش سوم: نتایج تزریق درون مغزی قبل از آزمون بر روی حافظه تخریب شده توسط WIN55,212-2. در این آزمایش، به کار بردن یوهمبین به‌تنهایی قبل از آزمون تأثیری بر روی حافظه نداشت (p>۰/۰۵). به‌علاوه، استفاده یوهمبین قبل از آزمون، بازگشت حافظه القا شده با WIN55,212-2 روز آزمون را در موش‌هایی که در روز آموزش نیز تحت تأثیر WIN55,212-2 قرار داشتند، کاهش داد (p<۰/۰۱). یوهمبین (۱ میکروگرم به ازای هر موش) توانست یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با WIN55,212-2 را مهار نماید.



نمودار شماره ۳: (الف) اثر یوهمبین بر روی حافظه اجتنابی مهاری، (ب) اثر یوهمبین بر یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2 p<۰/۰۱ در مقایسه با گروه WIN55,212-2/WIN55,212-2 می‌باشد.**

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

در ایـن مطالعـه اثـر تزریـق پـیش از آزمـون آگونیسـت‌هـا و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا-۲ بـر روی حافظـه تخریـب شـده بـا کانابینوئیـدها و یـادگیری وابسـته بـه وضـعیت کانابینوئیدها در ناحیه هیپوکامپ پشتی بررسی شد. تزریـق پـس از آزمون آنتاگونیست غیراختصاصی کانابینوئیـدها، WIN55,212-2 به داخـل ناحیـه CA1، ۲۴ سـاعت قبـل از آزمـون باعـث تخریـب حافظه و القای فراموشی به‌صورت وابسته به مقـدار گردیـد. نتـایج مطالعه حاضر با نتـایج سـایر پـژوهش‌هـایی کـه نشـان‌دهنـده تـأثیر آگونیسـت گیرنـده‌هـای CB1 در القـای فراموشـی بـود، مطابقـت داشت. گزارشات موجود در این زمینه نشان می‌دهد که آگونیست گیرنـده‌هـای CB1 فرآینـد اکتسـاب Acquisition و تثبیـت Consolidation حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۸،۱۷). نتـایج این مطالعه همچنین با گزارشاتی که بیان‌کننده وجود مقدار زیادی گیرنـده کانابینوئیـدی CB1 در ناحیـه هیپوکامـپ بـود، مطابقـت داشت (۱۹). در بیشتر تحقیقات پیشین اثـرات محیطی کانابینوئیـدها بررسی شده است (۲۰،۱۹)، بنابراین جایگاه اصلی کـه از طریـق آن آگونیست گیرنده‌های CB1 باعث تخریب حافظه می‌شوند، چنـدان مشخص نیست. این تحقیق که بـا اسـتفاده از روش Step-Down در موش‌های صحرایی صورت گرفت، نشان داد کـه احتمـالاً سیسـتم کانابینوئیدی با اثـر بـر هیپوکامـپ پشـتی فرآینـد تثبیـت حافظـه را تحت تأثیر قرار می‌دهـد و ایـن پاسـخ مـی‌توانـد تحـت تـأثیر نـوع آگونیست بـه کـار رفتـه، مقـدار دارو و روش اسـتفاده شـده بـرای سنجش حافظه قرار گیرد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که حافظـه تخریب شده با تزریق پـس از آمـوزش WIN55,212-2 بـه داخـل هیپوکامپ پشتی به‌طور کامل بـا تزریـق همـان مقـدار دارو قبـل از آزمون به هیپوکامپ پشتی، مهار شـده و حافظـه بـه حالـت عـادی برمـی‌گـردد. در تحقیقـات پیشـین مشـاهده گردیـد کـه تزریـق WIN55,212-2 به‌صورت درون بطنی در روز آزمون باعث بهبود حافظه تخریب شده با تزریق درون بطنـی WIN55,212-2 در روز آمـوزش مـی‌شـود (۲۱). اسـتفاده از بعضـی داروهـای مشـابه کانابینوئیدها مانند مورفین (۲۲)، لیتیوم (۲۳) و هیستامین (۲۴) نیـز به‌تنهایی در روز آموزش باعث تخریب حافظه می‌شوند، اما به کار بردن آنها در روز آموزش و آزمون باعث ایجاد حافظه کامل شده کـه بـه ایـن پاسـخ اصـطلاحاً یـادگیری وابسـته بـه وضـعیت گفتـه می‌شود. یادگیری وابسته بـه وضـعیت، فرآینـدی اسـت کـه در آن یـادآوری اطلاعـات تـازه کسـب شـده تنهـا در شـرایطی ممکـن می‌باشد که جاندار در روز آموزش و آزمون شرایط فیزیولوژیـک و حسی یکسانی داشته باشد. این شرایط یکسان می‌تواند با بـه کـار بـردن دارو در روز آمـوزش و آزمـون ایجـاد گـردد (۲۲). در تحقیقات پیشین مشاهده گردید که داروهای گیرنـده آدرنرژیـک آلفا-۲ در یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با مـورفین در مـدل یادگیری اجتنابی مهاری نقـش دارنـد (۲۵). از طـرف دیگـر نشـان داده شد که تزریق قبل از آزمون مـورفین قـادر بـه اصـلاح حافظـه تخریب شده به WIN55,212-2 می‌باشد. بـه‌عـلاوه، در تحقیقـات مختلف برهمکنش بین اپیوئیدها و کانابینوئیـدها دیـده شـده اسـت (۲۱). بنـابراین در مطالعـه حاضـر اثـرات تزریـق قبـل از آزمـون آگونیست‌های گیرنـده‌هـای آدرنرژیـک آلفـا-۲ بـر روی حافظـه اجتنابی مهـاری تخریـب شـده بـا WIN55,212-2 و همچنـین اثـر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا-۲ بر روی یادگیری وابسته به وضعیت القا شده بـا WIN55,212-2 مـورد بررسـی قـرار گرفت.

یافته‌های ایـن مطالعـه نشـان داد تزریـق قبـل از آزمـون آگونیسـت گیرنده آدرنرژیـک آلفـا-۲ کولینیـدین، باعـث بازگشـت حافظـه تخریب شده با تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 می‌شود. در پـژوهش‌هـای پیشـین مشـخص گردیـد، تزریـق پـس از آمـوزش آگونیست‌های آدرنرژیک نظیر اپی‌نفـرین (۲۶) و آمفتـامین (۲۷) باعث تقویت حافظه‌ای که قبلاً توسط روش‌های مختلـف تخریـب شده بود، می‌شود. نتایج این مطالعه شـاید بـا تحقیقـات پیشـین کـه نشان می‌دهد کولینیدین قادر بـه اصـلاح حافظـه تخریـب شـده بـا آنتاگونیسـت‌هـای گیرنـده‌هـای NMDA ماننـد MK-801 یـا فنسـیکلیدین (Phencyclidine) اسـت، مطابقـت داشـته باشـد. مکانیسمی کـه از طریـق آن نورآدرنـالین فرآینـد حافظـه را تحـت تأثیر قرار می‌دهد، کاملاً مشخص نیسـت، امـا بـه نظـر مـی‌رسـد بـا توانایی نورآدرنالین در تعدیل انتقال پیام‌های گلوتامـاتی در محـل سیناپس ارتباط داشته باشد که این تعدیل از طریق G پروتئین‌هـای جفت شده با گیرنده‌های آدرنرژیک صـورت مـی‌گیـرد (۲۹،۲۸). در این مطالعه اثر تزریق قبل از آزمـون آنتاگونیسـت گیرنـده‌هـای

www.SID.ir

Archive of SID

آدرنرژیک آلفا-۲، یوهمبین در حضور و عدم حضور WIN55,212-2 بر روی حافظه بررسی شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد در حیواناتی که در روز آموزش سالین و در روز آزمون یوهمبین دریافت کرده‌اند، هیچ تغییر معنی‌داری در حافظه اجتنابی مهاری آنها مشاهده نمی‌شود. تحقیقات قبلی نیز نشان می‌دهد یوهمبین قادر به تخریب حافظه فضایی فعال در میمون‌ها می‌باشد (۳۱,۳۰)، اما تزریق قبل از آزمون یوهمبین با مقادیر استفاده شده در این مطالعه، به‌تنهایی اثری بر روی حافظه اجتنابی مهاری نداشت. انتخاب مقادیر داروی مصرفی، بر اساس مطالعات نمونه صورت گرفت. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد در حیواناتی که مقادیر مؤثر WIN55,212-2 را بعد از آموزش و قبل از آزمون دریافت کرده‌اند، تزریق قبل از آزمون یوهمبین مانع بهبود حافظه توسط WIN55,212-2 در روز آزمون می‌شود. به عبارتی دیگر، یوهمبین به‌صورت معنی‌داری قادر به مهار یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با WIN55,212-2 می‌باشد. این نتایج شاید نشان‌دهنده این است که پاسخ ایجاد شده توسط WIN55,212-2 از طریق گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا-۲ میانجی‌گری می‌شود.

نتیجه‌گیری

با در نظر گرفتن اثرات تزریق آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده آدرنرژیک آلفا-۲ به داخل هیپوکامپ پشتی، می‌توان بیان نمود که یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2 در ارتباط با فعال شدن سیستم گیرنده آدرنرژیک آلفا-۲ در هیپوکامپ پشتی می‌باشد، هرچند تحقیقات بیشتر برای مشخص شدن مکانیسم واقعی تداخل بین WIN55,212-2 و گیرنده های آدرنرژیک آلفا-۲ ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات مریم السادات شاهین که ما را در آماده‌سازی این مقاله یاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

1. Pertwee RG. Pharmacological Actions of Cannabinoids. Handb Exp Pharmacol 2005;1-51.

2. Onaivi ES. Neuropsychobiological Evidence for the Functional Presence and Expression of Cannabinoid CB2 Receptors in the Brain. Neuropsychobiology 2006;54:231-46.

3. Da Veiga MA, Fonseca Bloise F, Costa ESRH, Souza LL, Almeida NA, Oliveira KJ, et al. Acute Effects of Endocannabinoid Anandamide and CB1 Receptor Antagonist, AM251 in the Regulation of Thyrotropin Secretion. J Endocrinol 2008 Nov; 199:235-42.

4. De Oliveira Alvares L, De Oliveira LF, Camboim C, Diehl F, Genro BP, Lanziotti VB, et al. Amnestic Effect of Intrahippocampal AM251, a CB1-Selective Blocker, in the Inhibitory Avoidance, but Not in the Open Field Habituation Task, in Rats. Neurobiol Learn Mem 2005 Mar; 83:119-24.

5. Izquierdo LA, Vianna M, Barros DM, Mello e Souza T, Ardenghi P, Sant'Anna MK, et al. Short and Long-Term Memory are Differentially Affected by Metabolic Inhibitors Given Into Hippocampus and Entorhinal Cortex. Neurobiol Learn Mem 2000 Mar; 73:141-9.

6. Clayton EC, Williams CL. Adrenergic Activation of the Nucleus Tractus Solitarius Potentiates Amygdala Norepinephrine Release and Enhances Retention Performance in Emotionally Arousing and Spatial Memory Tasks. Behav Brain Res 2000 Jul; 112:151-8.

7. Hernandez-Tristan R, Arevalo C, Canals S, Leret ML. The Effects of Acute Treatment with Delta9-THC on Exploratory Behaviour and Memory in the Rat. J Physiol Biochem 2000 Mar; 56:17-24.

8. Schlicker E, Timm J, Zentner J, Gothert M. Cannabinoid CB1 Receptor-Mediated Inhibition of Noradrenaline Release in the Human and Guinea-Pig Hippocampus. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1997 Nov; 356:583-9.

9. Singh PP, Das PK. Role of Catecholamines in the Hypothermic Activity of Cannabis in Albino Rats. Psychopharmacology (Berl) 1976 Nov; 10(50):199-204.

10. Gobbi G, Bambico FR, Mangieri R, Bortolato M, Campolongo P, Solinas M, et al. Antidepressant-Like Activity and Modulation of Brain Monoaminergic Transmission by Blockade of Anandamide Hydrolysis. Proc Natl Acad Sci USA 2005 Dec; 20(102):18620-5.

www.SID.ir

Archive of SID

11. Al-Hayani A, Davies SN. Effect of Cannabinoids on Synaptic Transmission in the Rat Hippocampal Slice is Temperature-Dependent. Eur J Pharmacol 2002 May; 3(442):47-54.

12. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of Transmitter Release Via Presynaptic Cannabinoid Receptors. Trends Pharmacol Sci 2001 Nov; 22:565-72.

13. Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid-Receptor mRNA Expression in the Rat CNS: Anatomical and Functional Implications. Trends Neurosci 1995 Jan; 18:22-9.

14. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and Heroin Activation of Mesolimbic Dopamine Transmission by a Common Mu1 Opioid Receptor Mechanism. Science 1997 Jun; 27(276):2048-50.

15. Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and Biochemical Interactions between Opioids and Cannabinoids. Trends Pharmacol Sci 1999 Jul; 20:287-94.

16. Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates San Diego: Academic Press; 1997.

17. Kobilo T, Hazvi S, Dudai Y. Role of Cortical Cannabinoid CB1 Receptor in Conditioned Taste Aversion Memory. Eur J Neurosci 2007 Jun; 25:3417-21.

18. Robinson L, Goonawardena AV, Pertwee RG, Hampson RE, Riedel G. The Synthetic Cannabinoid HU210 Induces Spatial Memory Deficits and Suppresses Hippocampal Firing Rate in Rats. Br J Pharmacol 2007 Jul; 151:688-700.

19. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, et al. Cannabinoid Receptor Localization in Brain. Proc Natl Acad Sci USA 1990 Mar; 87:1932-6.

20. Pettit DA, Harrison MP, Olson JM, Spencer RF, Cabral GA. Immunohistochemical localization of the Neural Cannabinoid Receptor in Rat Brain. J Neurosci Res 1998 Feb; 1(51):391-402.

21. Zarrindast MR, Kangarlu-Haghighi K, Khalilzadeh A, Fazli-Tabaei S. Influence of Intracerebroventricular Administration of Cannabinergic Drugs on Morphine State-Dependent Memory in the Step-Down Passive Avoidance Test. Behav Pharmacol 2006 May; 17:231-7.

22. Zarrindast MR, Rezayof A. Morphine State-Dependent Learning: Sensitization and Interactions with Dopamine Receptors. Eur J Pharmacol 2004 Aug; 23(497):197-204.

23. Zarrindast MR, Madadi F, Ahmadi S. Repeated Administrations of Dopamine Receptor Agents Affect Lithium-Induced State-Dependent Learning in Mice. J Psychopharmacol 2008 Jul; 17.

24. Zarrindast MR, Fazli-Tabaei S, Khalilzadeh A, Farahmanfar M, Yahyavi SH. Cross State-Dependent Retrieval between Histamine and Lithium. Physiol Behav 2005 Sep; 15(86):154-63.

25. Homayoun H, Khavandgar S, Zarrindast MR. Morphine State-Dependent Learning: Interactions with Alpha2-Adrenoceptors and Acute Stress. Behav Pharmacol 2003 Feb; 14:41-8.

26. Introini-Collison IB, Castellano C, McGaugh JL. Interaction of GABAergic and Beta-Noradrenergic Drugs in the Regulation of Memory Storage. Behav Neural Biol 1994 Mar; 61:150-5.

27. Martinez JL, Vasquez BJ, Rigter H, Messing RB, Jensen RA, Liang KC, et al. Attenuation of Amphetamine-Induced Enhancement of Learning by Adrenal Demedullation. Brain Res 1980 Aug; 18(195):433-43.

28. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. Involvement of Alpha1-Adrenoceptors in the Basolateral Amygdala in Modulation of Memory Storage. Eur J Pharmacol 1999 May; 7(372):9-16.

29. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. Basolateral Amygdala Noradrenergic Influences on Memory Storage are Mediated by an Interaction between Beta and Alpha1-Adrenoceptors. J Neurosci 1999 Jun; 15(19):5119-23.

30. Arnsten AF, Berridge C, Segal DS. Stress Produces Opioid-like Effects on Investigatory Behavior. Pharmacol Biochem Behav 1985 May; 22:803-9.

31. Arnsten AF, Cai JX, Goldman-Rakic PS. The Alpha-2 Adrenergic Agonist Guanfacine Improves Memory in Aged Monkeys Without Sedative or Hypotensive Side Effects: Evidence for Alpha-2 Receptor Subtypes. J Neurosci 1988 Nov; 8:4287-98.

www.SID.ir