

بررسی اثرات مرکزی نوسکاپین بر یادگیری و حافظه کوتاه مدت و بلند مدت موش صحرایی نر به روش احترازی غیر فعال

زهرا سلگی، پروین رستمی و پروانه نورجاه

گروه زیست شناسی دانشگاه تربیت معلم تهران

چکیده

یکی از عوارض جانبی مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) مثل کاپتوپریل که درمعالجه فشارخون و نارسای قلبی مصرف می شوند ایجاد سرفه های خشک می باشد. مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین از تشکیل آنژیوتانسین II و تولید رادیکالهای آزاد، هیدرولیز برادی کینین، انکفالینها و آندورفینها جلوگیری می کنند و بر اساس برخی گزارشات افزایش غلظت برادی کینین باعث ایجاد سرفه های حاصل از مصرف داروهای ACEI می باشد. نوسکاپین یک آکالوئید اپیوئیدی ضد سرفه است که در مداوای سرفه القاء شده با مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین موثر می باشد. گزارش شده که نوسکاپین باعث کاهش اثر برادی کینین می شود. از سوی دیگر، داروهای ACE I دارای اثر تقویت کنندگی بر الگوهای حافظه و یادگیری هستند و براساس تحقیقات بعمل آمده به نظر می رسد که برادی کینین در این مورد نقش اساسی را بازی می کند.

در این تحقیق اثرات مرکزی نوسکاپین و نیز تداخل عمل آن با داروی کاپتوپریل بر حافظه و یادگیری در موشهای صحرایی نر نژاد ویستار بررسی شده است. تزریق دوزهای مختلف نوسکاپین (۱،۲،۳ μg / ۳ μl) در مقایسه با گروه شم (که سالین دریافت کرده بودند) در ۳۰ دقیقه قبل از اکتساب و یا در ۲۰ دقیقه و همچنین ۲۴ ساعت قبل از بیادآوری مشخصا و بصورت وابسته به دوز <زمان یاد آوری> را کاهش داد. همچنین تزریق درون بطنی (۱ μg / ۳ μl) کاپتوپریل (داروی ACEI) و مهار کننده تجزیه برادی کینین) هم حافظه کوتاه مدت و هم حافظه بلند مدت و نیز یادگیری را تقویت کرد. تزریق توام دوزهای مختلف نوسکاپین (۱،۲،۳ μg / ۳ μl) همراه کاپتوپریل (۱ μg / ۳ μl) نیز حافظه و یادگیری را کاهش داد. بنابراین می توان نتیجه گرفت که احتمال داده می شود نوسکاپین می تواند با اثر آنتاگونیستی با برادی کینین حافظه و یادگیری القاء شده با داروهای ACE I را تضعیف کند.

واژه های کلیدی: نوسکاپین، حافظه کوتاه مدت، حافظه بلند مدت، یادگیری، موش صحرایی

مقدمه

موضوع حافظه و یادگیری زمانی بیشتر اهمیت پیدا می کند که مشاهده می کنیم با افزایش سن، جمعیت بیماران مبتلا به آلزایمر افزایش چشمگیری را نشان می دهد. بیماری آلزایمر از هر ۵ نفر بالای سن ۶۵ سال یک نفر را مبتلا می سازد. همچنین گزارشات متعددی نشان داده اند که نوروترا نسmitterهای دیگر همچون مونوآمین ها و نوروپپتیدهایی مثل BK (برادی کینین) SP (ماده P), AVP (آرژنین وازوپرسین) که همگی در حافظه و یادگیری نقش دارند نیز در بیماری آلزایمر کاهش می یابند. از جمله علائم این بیماری نقص در حافظه کوتاه مدت و مشکلات قلبی - عروقی همچون افزایش فشارخون است (۱۰). از سوی دیگر، یکی از عوارض فارماکولوژیکی مهارکننده های Ras به ویژه مهارکننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE I) مانند کاپتوپریل و انالاپریل که بطور وسیعی درمداوی بیماران مبتلا به نارسائیهای قلبی و فشارخون مصرف می شوند، سرفه های خشک می باشد و به نظر می رسد که برادی کینین در این مورد نقش اساسی را بازی می کند.

نوسکاپین یک آکالوئید اپیوئیدی ضدسرفه است که در درمان سرفه القاء شده با مصرف داروهای ACEI مفید می باشد، و تحقیقات به عمل آمده نشان می دهد که نوسکاپین اثر آنتاگونیستی با گیرنده های برادی کینینی دارد و در نتیجه با کاهش اثر برادی کینین در این مورد مؤثر می باشد (۳). بنابراین با توجه به اثر آن در الگوهای حافظه و یادگیری و اثر احتمالی نوسکاپین در عمل آنتاگونیستی بر گیرنده های آن هدف از این تحقیق بررسی اثر تزریق مرکزی نوسکاپین بر میزان حافظه کوتاه مدت و بلند مدت و یادگیری در موشهای صحرایی نرژاد و یستار، به

کمک دستگاه شاتل باکس و باروش احترازی غیرفعال می باشد.

مواد و روشها

در این تحقیق از موشهای صحرایی نر ژاد و یستار (Wistar) خریداری شده از انستیتو پاستور تهران به وزن ۲۴۰-۱۸۰ گرم استفاده شد. موشها در حیوانخانه در شرایط کنترل شده در درجه حرارت ۲۵-۲۲ درجه سانتیگراد با سیکل نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند تمامی داروها در روز آزمایش و به صورت تازه آماده می شد. کاپتوپریل از شرکت داروسازی ایران دارو و نوسکاپین از شرکت دارویی تماد تهران خریداری گردید. نوسکاپین در اسید استیک و کاپتوپریل در سالین حل می شد. برای بررسی اثرات مرکزی از تزریق درون بطنی استفاده شد. برای تزریق درون بطنی ابتدا حیوان را وزن کرده و سپس با تزریق داخل صفاقی ۰ / ml ۰ / ۰ مخلوطی از بیهوش کننده های کتامین ۸۰ mg/kg و گزایلزین ۴۰ mg/kg به نسبت وزن حیوان بیهوش می شد و تحت جراحی استرئوتاکسی قرار می گرفت. مختصات محل کانول گذاری $AP = 0 / 8mm$ نسبت به برگما، $ML = 1 / 6mm$ نسبت به خط میانی جمجمه (midline) بود که با استفاده از مته سوراخی در این محل ایجاد و سپس کانول راهنما در محل تعیین شده در بطن قرار داده شد.

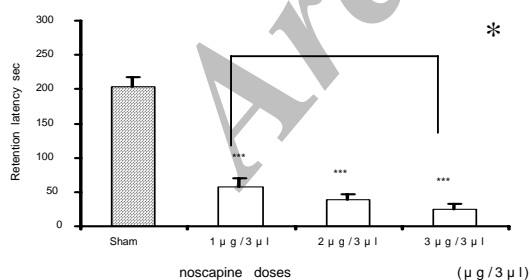
مراحل انجام آزمایش

مرحله سازش: در این مرحله، ابتدا جانور را در اتاق روشن شاتل باکس قرار داده و پس از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی را به آرامی بالا کشیده، به محض ورود پاهای عقبی جانور به اتاق تاریک درب بسته و حیوان به مدت ۲۰ ثانیه در اتاق تاریک نگهداری شد سپس

داده های خام پس از آموزش و آزمون عدهایی بودند که نشان دهنده فاصله زمانی بازشدن درب گیوتینی و ورود حیوان به اتاق تاریک بود. سپس میانگین و استاندارد Error محاسبه شد. نرم افزارهای آماری استفاده شده برای تجزیه و تحلیل آماری و رسم نمودارها SPSS و Excel و آزمونهای بکارگرفته شده نیز T-Test, ANOVA می باشد، تفاوت بایک $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار (Significant) تلقی گردید

اثر نوسکاپین بر حافظه در موش صحرایی (تزریق درون بطنی I.C.V)

دوزهای مختلف نوسکاپین ($۱.۲, ۳ \mu\text{g} / ۳ \mu\text{l}$) بلافاصله بعد از شوک اعمال شده در جلسه آموزش به حیوانات تزریق می شدند. بر اساس نتایج آماری دوزهای ($۱.۲, ۳ \mu\text{g} / ۳ \mu\text{l}$) نوسکاپین در مقایسه با گروه شم اثر معنی داری $P < 0.001$ را بر زمان تاخیر بخاطر آوری نشان داد و بصورت وابسته به دوز زمان تاخیر بخاطر آوری را کاهش داد. همچنین ANOVA یک طرفه نشان می دهد که تفاوت های درون گروهی بین دوزهای مختلف نوسکاپین وجود دارد به طوریکه بین دوز $۱ \mu\text{g} / ۳ \mu\text{l}$ و $۳ \mu\text{g} / ۳ \mu\text{l}$ اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.05$ وجود دارد.



نمودار: اثر تزریق درون بطنی نوسکاپین بر حافظه بلند مد

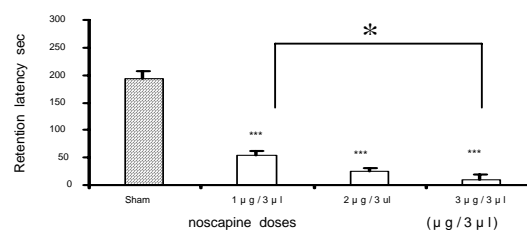
حیوان از بخش تاریک خارج و به قفس برگردانده شد اگر زمان ورود به اتاق تاریک بیش از ۱۰۰ ثانیه طول می کشید حیوان حذف می گردید.

مرحله اکتساب (Acquisition): نیم ساعت پس از سازش، حیوان را در اتاق روشن قرار داده و بعد از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی را به آرامی باز کرده و پس از ورود حیوان آنرا بستیم و شوک الکتریکی به میزان 0.5, 1.5 MA, 5S به جانور اعمال نمودیم.

مرحله یادسپاری یا روش آزمون (Retention): در اندازه گیری حافظه کوتاه مدت و یادگیری ۲۰ دقیقه و برای حافظه بلند مدت ۲۴ ساعت بعد از آموزش حیوان مجدداً در اتاق روشن قرار گرفت پس از ۳۰ ثانیه دریچه را باز کرده و مدت زمانی را که طول می کشید تا پاهای عقبی حیوان به اتاق تاریک وارد می شد به عنوان زمان تاخیر بیاد آوری Retention Latency یادداشت می شد. زمان Cut off (حد نهائی زمان) در این آزمایش ۳۰۰ ثانیه است.

زمان تزریق دارو: تزریق دارو جهت سنجش حافظه، بلافاصله بعد از آموزش (post Training) و برای یادگیری بلافاصله بعد از مرحله سازش انجام می شد.

روشهای تجزیه و تحلیل آماری



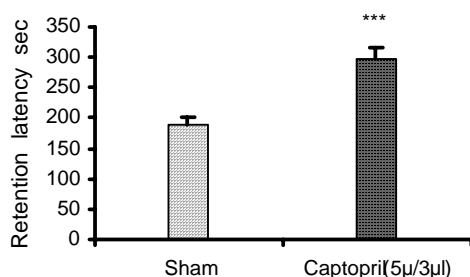
نمودار: اثر تزریق درون بطنی نوسکاپین بر حافظه کوتاه مدت

دوزهای مختلف نوسکاپین ($1, 2, 3 \mu\text{g}/3 \mu\text{l}$) بلافاصله بعد از دادن شوک در جلسه آموزش به حیوان تزریق شدند زمان تاخیربیادآوری برای حافظه کوتاه مدت ۲۰ دقیقه و برای حافظه بلند مدت ۲۴ ساعت بعد از جلسه آموزش ثبت گردید. نتایج نشان می دهد که نوسکاپین به صورت وابسته به دوزحافظه کوتاه مدت و بلند مدت را کاهش می دهد. انحراف معیار به صورت T نشان داده شده است،
 $* = P < 0.05$, $N=7$. $F(3,56)=3.4$, $*** = P < 0.001$

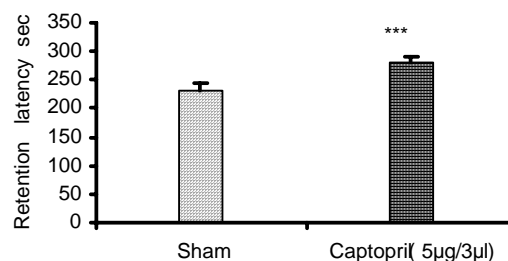
جداگانه، آنالیز آماری نشان می دهد که کاپتوپریل درمقایسه با گروه شم (سالین) زمان تاخیربیادآوری را هم در حافظه کوتاه مدت و هم در حافظه بلند مدت افزایش می دهد و این افزایش در سطح $P < 0.001$ معنی دار می باشد $N=7$

اثر کاپتوپریل بر حافظه در موش صحرایی (باتزریق درون بطنی I.C.V)

به حیوانات گروه تجربی بلافاصله بعد از وارد ساختن شوک در جلسه آموزش کاپتوپریل ($5 \mu\text{g}/3 \mu\text{l}$) به صورت درون بطنی تزریق شد. براساس آزمایشهای



نمودار اثر تزریق درون بطنی
کاپتوپریل بر حافظه بلند
مدت



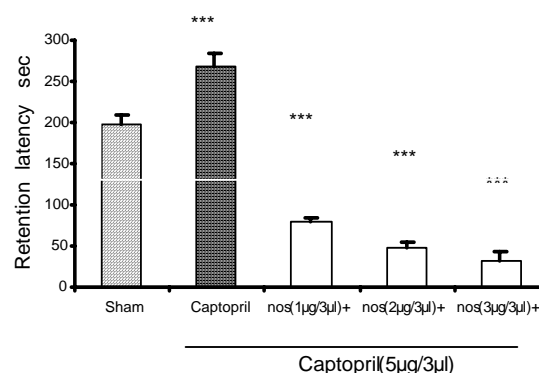
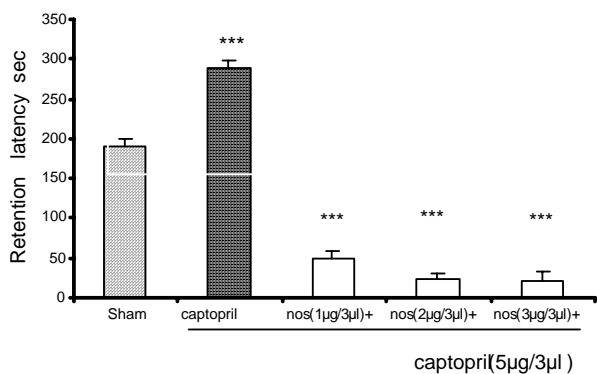
نمودار اثر تزریق درون بطنی
کاپتوپریل بر حافظه کوتاه
مدت

داروی کاپتوپریل بلافاصله بعد از دادن شوک در جلسه آموزش به حیوان تزریق شد و زمان تاخیربیادآوری برای حافظه کوتاه مدت ۲۰ دقیقه و برای حافظه بلند مدت ۲۴ ساعت بعد از جلسه آموزش ثبت گردید. نتایج نشان می دهد که کاپتوپریل به تنهایی هر دو حافظه کوتاه مدت و بلند مدت را افزایش می دهد. انحراف معیار به صورت T نشان داده شده است
 $N=7$. $F(4,35)=9.3$, $*** = P < 0.001$

اثر نوسکاپین در حضور کاپتوپریل بر حافظه درموش صحرایی (باتزریق درون بطنی (I.C.V

سطح $P < 0.001$ معنی دار می باشد. اما تزریق توام نوسکاپین و کاپتوپریل زمان تاخیر بیادآوری را کاهش می دهد. به عبارت دیگر نوسکاپین می تواند اثر کاپتوپریل را در تقویت حافظه کاهش دهد
 $N=7$, ***- $P < 0.001$

تزریق کاپتوپریل به تنهایی در مقایسه با گروه شم زمان تاخیر بیادآوری را افزایش می دهد و این افزایش در

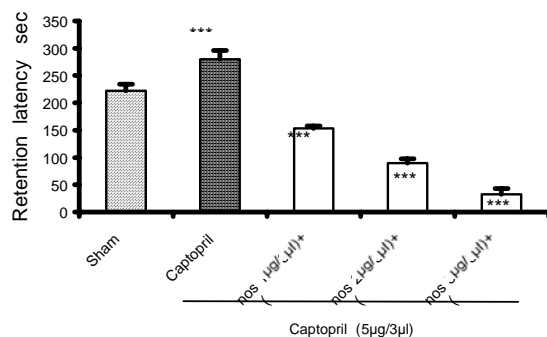


نمودار تاثیر نوسکاپین بر حافظه بلند مدت در حضور کاپتوپریل

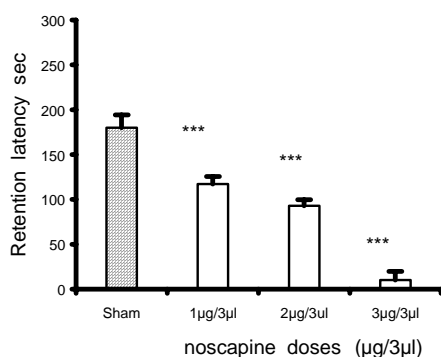
نمودار تاثیر نوسکاپین بر حافظه کوتاه مدت در حضور کاپتوپریل

به گروهها به ترتیب به صورت درون بطنی سالی (۳ µg/ ۳ µl) ، کاپتوپریل (۳ µg / ۳ µl) به تنهایی و کاپتوپریل به همراه دوزهای مختلف نوسکاپین (۱، ۲، ۳ µg/ ۳ µl) بلافاصله بعد از وارد ساختن شوک در جلسه آموزش تزریق شد

نشان می دهد که تزریق کاپتوپریل به تنهایی در مقایسه با گروه شام زمان تاخیر بیاد آوری را افزایش می دهد و این افزایش در سطح $P < 0.001$ معنی دار می باشد. اما تا زمانیکه تاخیر بیاد آوری را



نوسکاپین و کاپتوپریل در مقایسه با گروه شام زمان تاخیر بیاد آوری را کاهش می دهد. به عبارت دیگر نوسکاپین می تواند اثر کاپتوپریل را در افزایش یادگیری کاهش دهد. $F(4.35)=34.9$ $P < 0.001$



اثر نوسکاپین بر یادگیری درموش صحرایی (باتزریق درون بطنی I.C.V)

دوزهای مختلف نوسکاپین (۱، ۲، ۳ µg/ ۳ µl) بلافاصله بعد از مرحله سازش به حیوانات تزریق شدند. براساس نتایج آماری دوزهای

نمودار - اثر نوسکاپین بر یادگیری درموش صحرایی (باتزریق درون بطنی $N=7$, $F(5.7)=10.3$ $P < 0.001$)

نوسکاپین در مقایسه با گروه شام اثر معنی داری را بر زمان تاخیر بخاطر آوری نشان می دهد و به صورت وابسته به دوز زمان تاخیر بخاطر آوری را کاهش می دهد

اثر نوسکاپین در

حضور کاپتوپریل بر یادگیری درموش صحرایی (باتزریق درون بطنی I.C.V) آنالیز آماری

نمودار - اثر نوسکاپین در حضور کاپتوپریل بر یادگیری درموش صحرایی (باتزریق درون بطنی I.C.V)

بحث

- بررسی اثر داروهای مهار کننده ACE بر حافظه و یادگیری

نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر نشان داد که تزریق درون بطنی ($5 \mu\text{g} / 3 \mu\text{l}$) کاپتوپریل (داروی ACEI) قبل از مرحله آموزش، یادگیری را در موشهای صحرایی افزایش می دهد و همچنین تزریق این دارو با دوز مشابه بعد از مرحله آموزش، حافظه کوتاه مدت و بلند مدت را افزایش می دهد.

اولین تحقیق در مورد استفاده از ACEI در سال 1984 به وسیله Nixon, Zubensko انجام گرفت. این محققین مشاهده کردند که کاپتوپریل در مقایسه با پروپرانولول و متیل دوپا قادر به تولید اثر ضد افسردگی و بهبود دهنده حالت هیجانی وابسته به دوز بوده و یادگیری و رضایت شغلی و اجتماعی را بهبود می بخشد (۱۷). مطابق با تحقیقات (Hock et al, 1995) و (Govantes, C. 1996) در موش صحرایی تیمار شده با رامی پریل (داروی ACEI) افزایش غلظت برادی کینین مغزی و افزایش غلظت NO در نتیجه افزایش برادی کینین باعث تقویت حافظه می شود (۵،۸). برادی کینین منجر به افزایش غلظت درون سلولی کلسیم از طریق عمل IP_3 می شود و کلسیم افزایش یافته درون سلولی به جایگاه کالمودولین در NO سنتاز متصل می شود و از طریق مسیر کلسیم / کالمودولین سنتز NO را تحریک کند. در این حالت NO یک نوروترانسمیتر ثانویه است که اثرات برادی کینین را توانمند می سازد (۱۶).

NO در هیپوکامپ و آمیگدال میانی مستقیماً در القاء LTP شرکت می کند. در عروق خونی نیز با نفوذ به پوشش عضلانی سبب گشادی شدن عروق می شود. برادی کینین تولید NO را از طریق رسپتور B_2 آن تحریک می کند. (۶)

همچنین زمانیکه آستروسیتها با نورونها کشت می شوند نورولیگاند برادی کینین باعث افزایش آزادسازی اسید آمینه های تحریکی گلو تامات و آسپارتات از کشتهای آستروسیتهای نوع I بدست آمده از کورتکس به صورت وابسته به دوز می شود، در حالیکه در ابتدا از طریق رسپتور NMDA باعث برانگیختگی سطح کلسیم درون سلولی نورون می گردد. حذف کلسیم از مایع خارج سلولی مانع آزادسازی اسید آمینه های تحریکی القاء شده با برادی کینین از آستروسیتها می گردد. کلسیم درمانی با اینومایسین باعث آزاد سازی اسید آمینه های تحریکی وابسته به کلسیم می شود (۱۶).

- مکانیسم اثر داروهای ACEI

مهار کننده های ACE که از تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II جلوگیری می کنند بطور وسیعی در بیماران مبتلا به مشکلات قلبی، عروقی و فشارخون استفاده می شوند. از آنجایی که ACE به عنوان کینیناز II شناخته شده، مهار کننده های ACE از هیدرولیز برادی کینین نیز جلوگیری می کنند. بنابراین این احتمال که مهار کننده های ACE می توانند اثرات فیزیولوژیک برادی کینین را تقویت بخشند افزایش یافته است (۲،۷).

افزایش غلظت برادی کینین در CNS موجب آزاد سازی NO و NA و Ach و اسید آمینه های تحریکی و وازوپرسیسین می شود. که همگی در حافظه و شناخت نقش دارند (۵).

در حال حاضر تصور می شود که مهار کننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین I می توانند پاسخ به برادی کینین را از طریق رسپتور B_2 و مستقل از بلوکه کردن هیدرولیز آن افزایش دهند. نشان داده شده است که بلوکه کردن رسپتور B_2 از اثر وازودیلاتوری مهار کننده های ACE بر عروق جلوگیری می کند (۲). دلایل قانع کننده حاصل از تهیه بافت و سلولهای

(1990). عوامل عمل کننده آدرنرژیک، کلینرژیک، دوپامینرژیک، گابا ارژیک، گلو تاما ترژیک و سیستم های نوروترانسمیتری هیستامینرژیک تمایلی را برای جایگاههای اتصال نوسکاپین نشان نمی دهند (۱۳).

هم چنین با توجه به مطالعات بعمل آمده در این رابطه معلوم گردید که تجویز توام نوسکاپین و نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده های اپیوئیدی) عمل « ضدسرفه ای » نوسکاپین را تغییر نمی دهد (۳). بهرحال *Mahmoudian* و همکاران (2002) با بررسی اثر نوسکاپین بر انقباضات حاصل از تاثیر برادی کینین در ایلئوم خوچه هندی نشان دادند که نوسکاپین می تواند به صورت وابسته به دوز این انقباضات را کاهش دهد و در نتیجه می توان اثر آنتاگونیستی نوسکاپین را بر روی گیرنده های برادی کینین پیش بینی نمود (۱۲).

بنابراین با وجود مدارک مطرح شده در بحث وبا در نظر گرفتن نتایج این تحقیق وبا توجه به تحقیقات انجام شده در رابطه با اثر داروهای ACEI بر افزایش حافظه و یادگیری و درگیری برادی کینین در این مورد می توان نتیجه گرفت که احتمالاً نوسکاپین با اثر آنتاگونیستی با برادی کینین، حافظه و یادگیری القاء شده بادره های ACEI را کاهش می دهد.

یکی از نکات حاصل از که این پژوهش تمایل و احتمالاً تاثیر آنتاگونیستی شدید نوسکاپین نسبت به برادی کینین درمقایسه با کاپتوپریل است. که تحقیقات بیشتری لازم است تا چگونگی مکانیسم اثر آنتاگونیستی قویتر نوسکاپین و مسیر آن مشخص شود است. بهرحال، یکی از مکانیسم های احتمالی برای چگونگی عمل نوسکاپین عمل از طریق گیرنده سیگما است که بایستی مورد بررسی قرار گیرد.

نشاندار شده نشان می دهد که مهار کننده های ACE اثر برادی کینین و حساسیت زایی مجدد رسپتورهای B₂ در حساسیت زدایی شده با آگونیستها را تشدید می نمایند. این اثر مهار کننده های ACE، موجب میان کنش بین ACE، و رسپتورهای B₂ می شود و به نظر می رسد که در مسیر انتقال سیگنال از طریق ایجاد تغییر آلوستریکی در رسپتورهای B₂ انجام می گردد (۴) تحقیقات نشان می دهد (۱۴) که معالجه طولانی مدت با مهار کننده های ACE می تواند جایگاههای اتصال رسپتور B₂ را در نخاع موش های صحرایی با فشار خون بالا تنظیم کند. این یافته احتمال وجود مکانیسم دیگری رافراهم می سازد که مهار کننده های ACE اثر برادی کینین را تقویت می کنند (13). بهر حال هنوز مکانیسم این پدیده ناشناخته است ولی ممکن است بر اثر مهار، جداسازی کمپلکس رسپتور B₂ بوسیله مهار کننده های ACE در داخل غشاء سلولی باشد. این مطلب دلیلی است بر این که تحت شرایط طبیعی و پاتولوژیکی بیان رسپتور کینینی بطور متفاوتی در بافتهای مرکزی و محیطی تنظیم می شود (۱).

– اثر نوسکاپین بر حافظه و یادگیری

نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر بیانگر این مطلب است که نوسکاپین می تواند یادگیری و حافظه را در موشهای صحرایی به صورت مرکزی کاهش دهد. همچنین نوسکاپین می تواند حافظه و یادگیری القاء شده با کاپتوپریل را تضعیف نماید.

بر اساس مدارک موجود نوسکاپین یک آلکالوئید اپیوئیدی ضد سرفه قوی است اما برخلاف کدئین و دیگر نارکوتیکهای ضدسرفه فاقد اثرات اعتیاد آور و تسکینی و آرامبخشی است (10,11) و این مطلب وجود رسپتورهای متمایز از رسپتورهای اپیاتی را برای نوسکاپین پیش بینی می کند. (*Karlsson*)

فهرست منابع

- 1-Benzing.T, 1999:Angiotensin-converting enzyme inhibitor ramiprilat interferences with the sequestration of the B2 kinin receptor within the plasma membrane of native endothelial cells.Circulation **99**,2034-2040.
- 2-Couture.Rejean, Harrisson .M, 2001: Kinin receptors in pain and inflammation . European Journal of Pharmacology , ,**429**:161-176
- 3-Ebrahimi .S.A,Zareie .M.R, Rostami .P,Mahmoudian .M,2003:Interaction of noscapine with the bradykinin mediation of the cough response,Acta Physiologica Hungarica,Volume 90(2),147-155
- 4-Erdos,E.G.Marcic,2001:Kinins,receptors kininases and inhibitors-where did they lead us ?Biol.Chem.**382**.43-47
- 5-Govantes.C,J.marin,1996: Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on quality of life in hypertensive patients.Fundam Clin.Pharm.**10**. 400-405
- 6- Craig,j, Hartman , 1995:The role of Bradykinin and Nitric oxide in the cardioprotective action of ACE Inhibitors.Ann. Thorac. Surg,**60**:789 - 92
- 7-Hargreaves.M,1992 :Responses of airway rapidly adapting receptors to bradykinin before and after administration of enalapril in rabbits.Clinical Science .**83**,399-404
- 8-Hock F.J, 1995: Therapeutic approaches for memory impairments behavior .Brain Res,**66**:143-150.
- 9-Karlsson.o.Mats, 1988:Characterization of high- affinity binding sites for the antitussive [H] noscapine in guinea pig brain tissue.Eur. J.Pharmacol.**145**. 195-203
- 10-Katsuo.Toide,Yohko, 1995:JTP-4819 : Anovel prolyl endopeptidase inhibitor with potential as a cognitive enhancer.Phar.and.Exper.Therapeutics.**274**:1370-1378.,
- 11-Kegiag .Ye.Yong ke.Nagalakshmi.K, 1998:Opium alkaloide noscapine is an antitumor agent that arrests metaphase and induces apoptosis in dividing cells.:1601-1606
- 12 -Mahmoudian.M.Mojaverian,1992: Effect of noscapine ,the antitussive opioid,alkaloid ,on bradykinin –induced smooth muscle contraction isolated ileum of the guinea – pig physiologica,**88**.pp.231-237.2002
- 13 – Mourey Robert .j. 1992: [3H]Noscapine binding sites in brain :relationship to indoleamines and the phosphoinositide and adenylyl cyclase messenger systems.Molecular pharmacology ,**42**:619-626.
- 14- Ongali.B, , 2001 :Up-regulation of spinal B2 kinin receptors by ACE inhibitors in spontaneously hypertensive rat.International symposium on peptide receptors
- 15-Raghavendra V, 2001: Comparative studies on the memory-enhancing actions of captopril and losartan in mice using inhibitory shock avoidance paradigm Neuropeptides ;**35(1)**:65-9

16-Srdijia D , Jeftinija, ,1996: Neuroligand-Evoke Calcium- Dependent Release of Excitatory Amino Acids from Cultured Astrocytes . Journal of Neurochemistry,**66**:676-684

17-Zubensko.GS,Nixon .RA , 1984: Mood – elevating effect of captopril in depressed patients.AMJ Psychiatr; **141**: 110-11

Archive of SID

The central effects of Noscapine on passive avoidance memory and learning in male Rat

Solgi,Z. Rostmi,P.Nourjah,P.

BiologyDept, science Faculty, teacher Training univ, Tehran,Iran.

Abstract

Angiotensin converting enzyme inhibitors like captopril can induce a persistent cough in man and some workers have suggested a role for bradykinin in precipitation of ACEI-induced cough..

Noscapine is an alkaloid obtained from opium .It is effective in the treatment of Angiotensin converting enzyme inhibitors induced cough. It has reported that noscapine decreases the bradykinin effects. Bradykinin in the CNS that would trigger the release of NO, NA ,Ach ,excitatory amino acids and vasopressin which are involved in memory and cognition. In this study we investigated the central effects of different doses of noscapine on short-term and long term- memory and learning in rat. In the one-trial passive avoidance test in rat noscapine significantly dose dependently decreased the retention time when was injected at doses of (1,2,3µg/3µl,i.c.v) 30 min before acquisition or 20 min or also 24hr before retention time. Also when Captopril(5µg/3µl,i.c.v) was injected alone 30 min before acquisition or 20 min or also 24hr before retention time prolonged the retention time .In addition ,coadministration of noscapine (1,2,3µg/3µl,i.c.v) and captopril(5µg/3µl,i.c.v) at the same time impaired the retention time of rat.Therefore it is possible that noscapine impairs learning and memory by blocking the effect of bradykinin receptor activation.

Key words : Noscapin , short-Term memory, long Term memory, Learning, Rat
