

تأثیر تزریق داخل هیپوکمپی گرلین بر حافظه فضایی در موش های صحرایی نر سالم

گیسومحدث^۱، فریبا محمودی^۲، فریبا میرزایی^۱، شیرین ببری^{۲*}

^۱مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۲مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۹/۷/۲۵، تاریخ پذیرش: ۹۰/۲/۶

Effect of ghrelin intrahippocampal injection on spatial memory in intact male rats

Mohaddes G.¹, Mahmoudi F.², Mirzaei F.¹, Babri Sh.^{2*}

¹Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ²Neuroscience Research Center, Tabriz

University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Received: 17 Oct. 2010, Accepted: 26 Apr. 2011

Objectives: The hippocampus has been implicated in many learning and memory processes including spatial memory. Ghrelin is a peptide hormone secreted by stomach and brain structures. Some studies have suggested that ghrelin may affect learning and memory. The goal of this study was to investigate the effect of intrahippocampal injection of different doses of ghrelin on spatial memory formation in normal rats. **Methods:** Fifty male Wistar rats were divided into 5 groups including: control, saline and different doses of ghrelin (0.3, 1.5 or 3 nmol). Saline or ghrelin was injected into hippocampus. All groups were trained in Morris water maze for two consecutive days. Learning parameters including escape latency and distance traveled were compared among groups. **Results:** ghrelin with dose of 0.3 didn't alter Learning parameters compared to saline ($p < 0.05$) but ghrelin with doses of 1.5 or 3 nmol significantly improved spatial memory compared to saline in normal rats ($p < 0.05$). **Conclusion:** The findings indicated that ghrelin has positive effect on memory processes.

Key words: ghrelin, spatial memory, hippocampus, Morris water maze.

زمینه و هدف: هیپوکمپ در بسیاری از جوانب یادگیری و حافظه بخصوص یادگیری فضایی نقش دارد. گرلین یک هورمون پپتیدی است که توسط معده و نواحی مختلف مغزی ترشح می شود. چند تحقیق تاثیر مثبت گرلین بر برخی از انواع یادگیری و حافظه از جمله حافظه اجتنابی را به اثبات رسانیده اند. در مطالعه اخیر، تاثیر تزریق داخل هیپوکمپی دوزهای مختلف گرلین بر شکل گیری حافظه فضایی در رت های طبیعی و سالم از طریق ماز آبی موریس مورد بررسی قرار گرفت. **روش ها:** در این مطالعه، ۵۰ سر رت نژاد ویستار، به طور تصادفی به ۵ گروه ده تایی شامل کنترل، سالین، دوزهای مختلف گرلین (۰/۳، ۱/۵ و ۳ نانومول) تقسیم شدند. سالین یا گرلین به طور داخل هیپوکمپی تزریق گردید. تمامی گروهها به مدت دو روز در ماز آبی موریس تحت آموزش و بررسی قرار گرفته و پارامترهای یادگیری بین گروه کنترل، سالین و گروههای مورد آزمایش مقایسه شد. **یافته ها:** گرلین با دوز ۱/۵ یا ۳ نانومول باعث بهبود پارامترهای یادگیری شامل میزان مسافت طی شده و مدت زمان سپری شده در مقایسه با گروه سالین گردید ($P < 0/05$)، در حالی که گرلین با دوز ۰/۳ نانومول تاثیری بر این پارامترها نداشت. **نتیجه گیری:** گرلین تاثیر مثبتی در فرایند حافظه و یادگیری داشته و تزریق داخل هیپوکمپی گرلین باعث بهبود حافظه فضایی در رت های طبیعی گردید.

واژه های کلیدی: گرلین، هیپوکمپ، حافظه فضایی، ماز آبی موریس.

*Corresponding Author: Shirin Babri, Associate Professor of Physiology, Neuroscience Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: + 98-411-3364664; Fax: + 98-411-3364664; E-mail: shirinb46@yahoo.com

*نویسنده مسئول: شیرین ببری، دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۰۴۱۱۳۳۶۴۶۶۴، نمابر: ۰۴۱۱۳۳۶۴۶۶۴.

۱- مقدمه

هیپوکمپ بخش داخلی قشر گیجگاهی است که نقش مهمی در حافظه و یادگیری و به ویژه حافظه فضایی ایفا می کند. به طوری که ضایعات دوطرفه در ناحیه پشتی هیپوکمپ یا آسیب ناحیه شکمی هیپوکمپ حافظه فضایی را مختل می سازد (۱).

گرلین که توسط ژن موجود بر روی بازوی بزرگ کروموزم شماره ۳ کد می شود، پپتید ۲۸ اسید آمینه ای با وزن مولکولی ۳۳۱۴ دالتون در رت (۳۳۷۰ دالتون در انسان) می باشد که در اواخر سال ۱۹۹۹ توسط کوجیما و همکارانش از معده رت جداسازی شد و به عنوان لیگاند درونی برای گیرنده GHSR (Growth Hormone Secretagogue Receptor) در نظر گرفته شد (۲، ۳).

گرلین در سرین شماره ۳ خود توسط یک اسید چرب ۸ کربنه آسیله شده است که این آسیلاسیون برای عملکرد آن ضروری بوده و اجازه عبور از سد مغزی-خونی را به هورمون می دهد. در رت، گرلین به هنگام گرسنگی به مقدار زیادی توسط سلول های X/A like ناحیه فوندوس معده تولید و ترشح می شود. البته تولید گرلین محدود به معده نبوده و به مقدار کمتری از سایر نواحی محیطی و همچنین، نواحی متعدد مغزی از جمله هیپوفیز، هسته های متعدد هیپوتالاموس و غیره تولید می شود (۶-۳).

گیرنده گرلین (GHSR) از نوع گیرنده های G پروتئینی با وزن مولکولی ۴۱ و ۳۶۶ اسید آمینه می باشد که در سلول های نواحی مختلف بدن از جمله هسته های متعدد هیپوتالاموس، غده هیپوفیز، هیپوکمپ، جسم سیاه، ناحیه تگمتال شکمی، هسته رافه میانی و پشتی، معده، پانکراس، کلیه، طحال، جفت و غیره بیان می شود (۸، ۷، ۳). گرلین سبب افزایش ترشح هورمون رشد (۹) و افزایش اشتها و وزن بدن می شود (۹).

مطالعات نشان داده اند که گرلین باعث افزایش فعالیت عصب واگ، افزایش بیان ژن های AgRP (-agouti related-peptide)، نوروپپتید Y (NPY)، افزایش ترشح گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) و کاهش ترشح گلوتامات می گردد (۱۱، ۱۰، ۶، ۳).

در تعداد معدودی از مطالعات تاثیر مثبت تزریق داخل صفاقی یا مرکزی گرلین بر بعضی از انواع حافظه از جمله حافظه اجتنابی اثبات شده است (۱۵-۱۲).

با توجه به اینکه اطلاعات اندکی در مورد تاثیر گرلین بر انواع مختلف حافظه وجود دارد و هنوز تحقیقی درباره تاثیر تزریق مرکزی گرلین بر حافظه فضایی صورت نگرفته است

در این تحقیق تاثیر تزریق داخل هیپوکمپی دوزهای مختلف گرلین بر حافظه فضایی رت های طبیعی از طریق ماز آبی موریس مورد بررسی قرار گرفت.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: حیوانات و مواد مورد نیاز

در این تحقیق از موش های صحرایی نر بالغ (n = ۵۰) از نژاد Wistar با وزن متوسط ۲۳۰ الی ۲۵۰ گرم و سن ۱۲ هفته استفاده شد.

رت ها از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه شهید بهشتی تهران خریداری گردید و در شرایط استاندارد درجه حرارت 22 ± 2 درجه سانتیگراد، رطوبت ۷۰٪ و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی/ تاریکی با شروع خاموشی در ساعت ۸:۰۰ بعد از ظهر نگهداری شدند. در تمام مدت آزمایش به جز زمان انجام تست حافظه، آب و غذا آزادانه در اختیار حیوانات قرار گرفت.

زمان انجام آزمایشات رفتاری بر روی حیوانات بین ساعات ۸:۰۰ صبح تا ۱۳:۰۰ بعد از ظهر بود. گرلین از شرکت دارویی Tocris, USA خریداری شد.

۲-۲: جراحی و کاشت کانول

عمل جراحی تحت بیهوشی با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین (۶۰ mg/kg BW) و زایلزین (۱۲ mg/kg BW) انجام شد. کانول ساخته شده از سرسنگ تزریقی ۲۲ gauge با استفاده از دستگاه استرئوتاکس و با کمک سه عدد پیچ عینک و سیمان دندانپزشکی در سطح جمجمه تثبیت شد.

بر اساس اطلس واتسون و پاکسینوس، میله مربوط به دندان پیشین فوقانی، ۳/۳ mm پایین تر از خط مربوط به میله های گوشه و نوک کانول در مختصات ناحیه CA₁ هیپوکمپ (AP = -۳/۸ mm, LA = $\pm 2/2$ mm, DV = -۲/۷ mm) قرار گرفت (شکل ۱) (۱۳، ۱۲).

حیوانات بعد از جراحی به قفسهای انفرادی برگردانده شدند و به آنها یک هفته استراحت داده شد.

۲-۳: تزریق

پس از سپری شدن یک هفته و بهبودی موش ها گرلین در سالین ۰/۹٪ حل شده و سالین یا دزهای مختلف گرلین (۰/۳، ۱/۵ یا ۳ نانومول) به طور دو طرفه و داخل هیپوکمپی با حجم ۱ μ l و در مدت یک دقیقه با استفاده از سرسنگ دندانپزشکی ۲۷ gauge که از طریق لوله رابط پلی اتیلنی به سرنگ هاملتون ۱ μ l وصل شده بود صورت گرفت. سی دقیقه بعد از تزریق سالین یا گرلین، تست رفتار

بعدی پنجاه ثانیه در داخل قفس استراحت کند. در صد زمان و مسافت طی شده در ربع دایره هدف (محل سکو در روز قبل) اندازه گیری شد. پس از ۵ دقیقه سکو با کاغذ آلومینیومی پوشانده شده و در ربع دایره دیگر (SE) و تقریباً یک سانتیمتر بالاتر از سطح آب قرار گرفت تا کاملاً قابل رؤیت باشد. بوسیله این آزمایش که سکوی آشکار (Visible Platform) نامیده می شود، اگر حیوان قادر به یافتن سکو باشد سلامت سیستم بینایی - حرکتی حیوان تایید می گشت. هر روز پس از اتمام آزمایشات، حیوانات خشک و به قفس منتقل شدند.

در پایان مطالعه، مغز حیوانات خارج شد و به مدت ۲ هفته در فرمالین ۱۰٪ قرار گرفت. محل صحیح کانول گذاری تایید شد و تنها نمونه هایی که عمل کانول گذاری به طور صحیح انجام گرفته بود برای آنالیز آماری استفاده شدند.

۲-۵: روش تجزیه و تحلیل داده ها

جهت مقایسه گروه ها با همدیگر و تشخیص معنی دار بودن تفاوت بین گروه های مورد آزمایش از آنالیز واریانس یک طرفه (One Way ANOVA) و برای مقایسه داخل گروهی از آزمون توکی (Tukey) استفاده شد. جهت مقایسه بلوک های یک و دو از آزمون t زوج استفاده شد. مقادیر $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد. برای آنالیز آماری و رسم نمودارها و منحنی ها از برنامه 2003 Excel و SPSS 16 استفاده شد.

۳- نتایج

در طول دوره یادگیری (روز اول آزمایش شامل بلوک یک و دو) کاهش میزان مسافت طی شده و مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی هدف (سکوی پنهان) در روز اول و افزایش میزان مسافت طی شده و مدت زمان سپری شده بیشتر در روز دوم در ربع دایره هدف در تست پروب (بدون سکو) نشان دهنده حافظه فضایی بهتر می باشد.

نتایج این تحقیق نشان داد که در طول دوره یادگیری عملکرد همه گروه های گرلین در بلوک ۲ بهتر از بلوک یک می باشد. میزان مسافت طی شده و مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی هدف در بلوک دوم آزمایش بهبود یافت و تفاوت معنی داری از نظر میزان مسافت طی شده و مدت زمان سپری شده بین بلوک ۱ و ۲ در همه گروه ها شامل کنترل، سالیین و دوزهای مختلف گرلین مشاهده شد ($P < 0.05$ ، نمودار ۱-۲).

همچنین مقایسه بلوک ۲ گروه های مختلف گرلین با سالیین نشان داد که میزان مسافت طی شده و مدت زمان سپری شده در رت هایی که گرلین با دوزهای ۱/۵ با ۳ نانومول را

انجام شد. در گروه کنترل بدون هیچ مداخله ای تنها تست رفتاری انجام گرفت.

۴-۲: تست رفتار

مازآبی موریس حوضچه ای گرد و سیاه با قطر ۱۳۶ cm و ارتفاع ۱۰۰ cm بود که تا ارتفاع ۶۰ cm با آب $C \pm 1^{\circ}$ پر شد. ماز در اتاقی قرار داشت که در اطراف آن علائم و نشانه های خارج مازی وجود داشت و از نظر جغرافیایی بطور فرضی به چهار ربع دایره شمال شرقی (NE)، شمال غربی (NW)، جنوب شرقی (SE)، جنوب غربی (SW) و چهار نقطه شروع شمال (N)، جنوب (S)، شرق (E) و غرب (W) با فواصل برابر از هم تقسیم می شد.

یک سکوی گرد از جنس پلکسی گلس به قطر ۱۰ cm در مرکز ربع دایره SW و یک سانتیمتری زیر سطح آب قرار می گرفت. یک دوربین ویدیویی در بالای حوضچه نصب شده بود که در طول مدت تست از حیوان تصویربرداری می کرد.

در نهایت، اطلاعات حاصل به کامپیوتر منتقل و توسط سیستم نرم افزاری تحلیل می گردید.

حیوانات تحت دو سری از آزمایشات سکوی پنهان (روز اول) و تست پروب و سکوی آشکار (روز دوم) قرار گرفتند. در آزمایشات سکوی پنهان (Hidden Platform) نیم ساعت بعد از تزریق سالیین یا گرلین رفتار هر رت طی دو بلوک متوالی و با فاصله زمانی پنج دقیقه صورت گرفت. هر حیوان در هر بلوک چهار بار از چهار جهت (شمال، جنوب، شرق و غرب) که بطور تصادفی توسط کامپیوتر تعیین می گردید، رها شد (۴ تریال = یک بلوک). رها شدن حیوان به نحوی بود که صورتش به سمت دیواره حوضچه باشد. در هر بار ۶۰ ثانیه به رت فرصت داده شد تا محل سکو را پیدا کند، در غیر اینصورت به روی سکو راهنمایی شد و در هر صورت ۲۰ ثانیه به حیوان فرصت داده شد تا بر روی سکو بماند و محیط اطراف را بررسی نماید.

در فاصله هر آزمایش موش های صحرایی به مدت ۳۰ ثانیه به قفس باز گردانده شد. پس از پایان بلوک های اول و دوم حیوانات کاملاً خشک شده و به داخل قفسهایشان منتقل شدند و پارامترهای مسافت پیموده شده و مدت زمان سپری شده (Escape latency) برای پیدا کردن سکوی هدف ثبت و سپس آنالیز گشت.

در روز دوم ابتدا آزمایش پروب (probe test) به منظور بررسی اثر گرلین یا سالیین بر میزان فراخوانی حافظه انجام گرفت بدین نحو که سکو را از استخر برداشته و به حیوان اجازه داده شد که ۶۰ ثانیه شنا کند و سپس تا شروع تریال

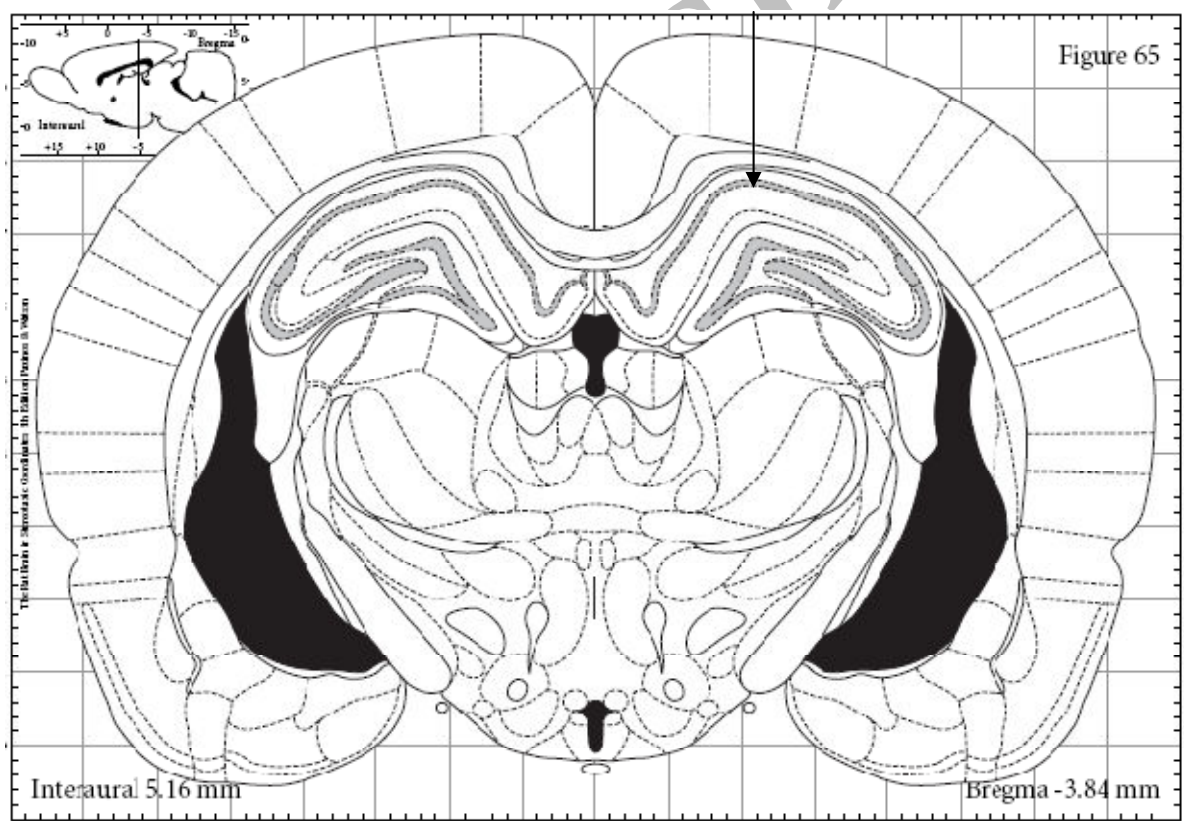
اما رت‌هایی که گرلین با دوز ۰/۳ نانومول را دریافت کردند تفاوت معنی‌داری از نظر میزان مسافت طی شده و مدت زمان سپری شده در مقایسه با گروه سالین مشاهده نشد (نمودار ۴-۳).

انجام تست سکوی آشکار مشخص کرد که بین دوزهای مختلف و گروه کنترل از نظر مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی هدف (سکوی آشکار) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (نمودار ۵).

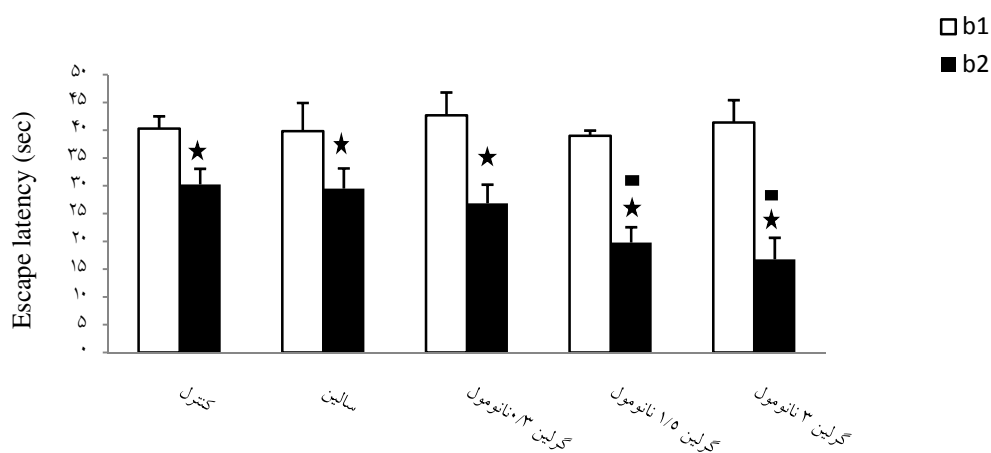
همچنین یافته‌ها نشان داد که دوزهای مختلف گرلین بر سرعت شنا تأثیر معنی‌داری ندارد.

دریافت کردند به طور معنی‌داری کمتر از گروه سالین بود ($P < 0/05$). در حالی که بین گرلین با دوز ۰/۳ نانومول و سالین تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۲-۱).

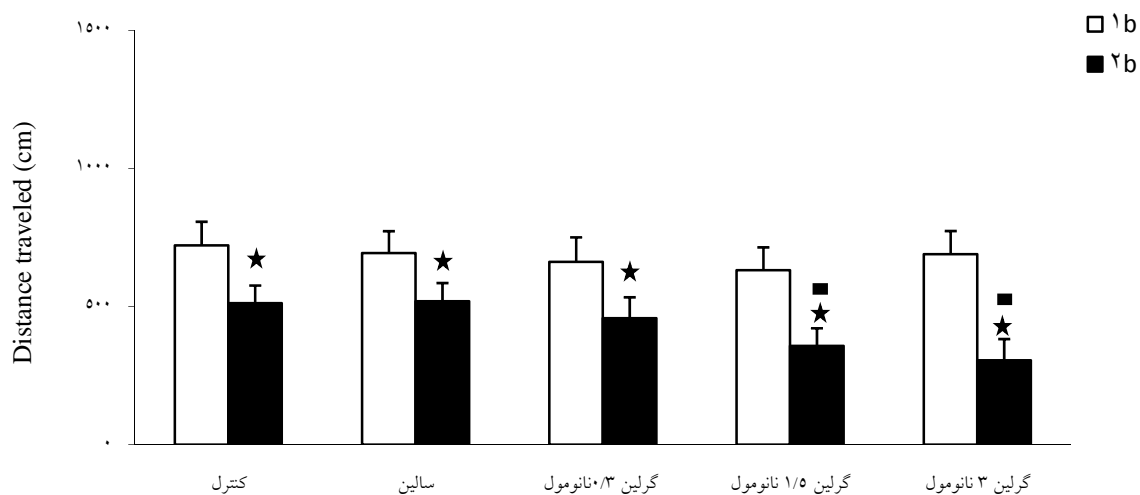
بررسی مدت زمان سپری شده و میزان مسافت طی شده در ربع دایره هدف در تست پروب (روز دوم آزمایش بدون سکوی) نشان داد که در رت‌هایی که گرلین با دوزهای ۱/۵ یا ۳ نانومول را دریافت کردند میزان مسافت طی شده و مدت زمان سپری شده در ربع دایره هدف نسبت به گروه سالین به طور معنی‌داری افزایش یافته ($P < 0/05$) که این امر نشان دهنده بهبود حافظه فضایی در این گروه از رت‌ها می‌باشد.



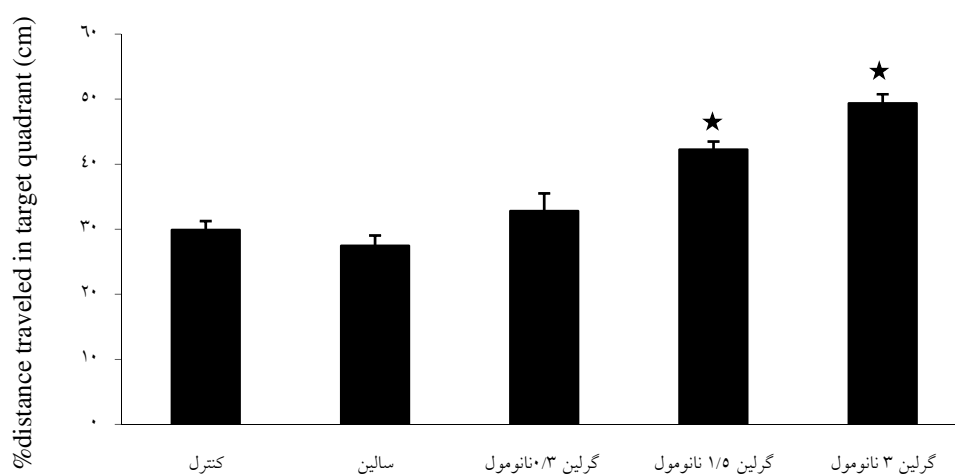
شکل ۱. ناحیه قرار گیری کانول در هیپوکمپ



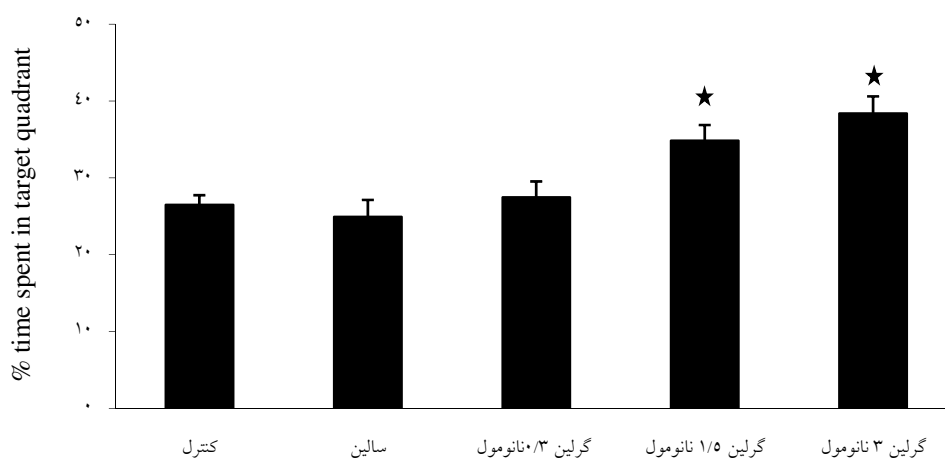
نمودار ۱. مقایسه مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی هدف طی دو بلوک اول (b1) و دوم (b2) روز اول و مقایسه بلوک ۲ گروه های مختلف گرلین (gh) با سالین در روز اول. گرلین با دوز ۱.۵ و ۳ نانومول در b2 کاهش معنی دار در مسافت طی شده برای یافتن سکوی هدف در مقایسه با گروه سالین ایجاد نمود. ★ مقایسه بلوک ۱ و ۲، ■ مقایسه بلوک ۲ گرلین با بلوک ۲ سالین. (P < ۰/۰۵), (n = ۱۰).



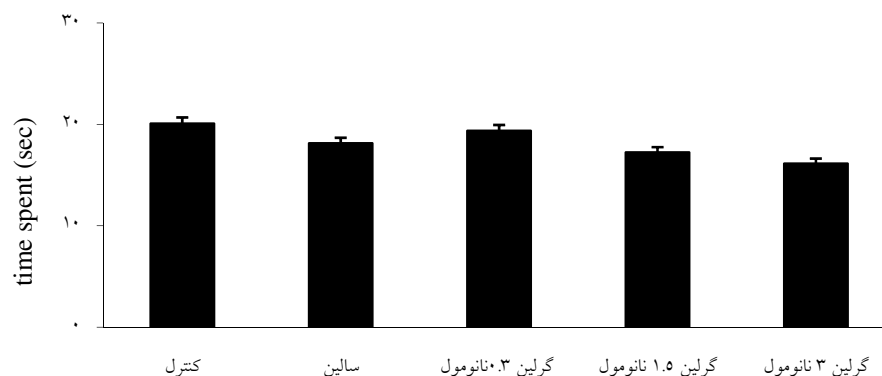
نمودار ۲. مقایسه میزان مسافت طی شده برای یافتن سکوی هدف طی دو بلوک اول (b1) و دوم (b2) روز اول و مقایسه بلوک ۲ گروه های مختلف گرلین (gh) در روز اول. گرلین با دوز ۱/۵ و ۳ نانومول مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی هدف را در مقایسه با گروه سالین به طور معنی داری کاهش داد. ★ مقایسه بلوک ۱ و ۲، ■ مقایسه بلوک ۲ گرلین با بلوک ۲ سالین. (P < ۰/۰۵), (n = ۱۰).



نمودار ۳. مقایسه میزان مسافت طی شده در ربع دایره هدف طی روز دوم (تست پروب بدون سکو) بین گروه های مختلف گرلین (gh) با سالین. دوز ۳ و ۱/۵ نانومول گرلین میزان مسافت طی شده در ربع دایره هدف را به طور معنی داری افزایش داد ($n=10$), ($P< 0/05$).



نمودار ۴. مقایسه مدت زمان سپری شده در ربع دایره هدف طی روز دوم (تست پروب بدون سکو) بین گروه های مختلف گرلین (gh) با سالین. دوز ۳ و ۱/۵ نانومول گرلین مدت زمان سپری شده در ربع دایره هدف را به طور معنی داری افزایش داد ($n=10$), ($P< 0/05$).



نمودار ۵. بررسی مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی هدف در تست سکوی آشکار روز دوم. (n=10), (P< 0/05).

۴- بحث

زمان مورد نیاز برای پیدا کردن سکو در این موش های صحرایی بیشتر از گروه کنترل بود و آنها تأیید کردند که وجود گیرنده های گرلین برای حافظه و یادگیری های وابسته به هیپوکمپ ضروری بوده و گرلین یک میانجیگر کلیدی برای فرآیند یادگیری های وابسته به هیپوکمپ می باشد (۱۶).

هر چند که تحقیقات برای درک کامل عملکرد گرلین بر روی فرآیند حافظه ادامه دارد ولی شاید بتوان دلایل زیر را برای توجیه تأثیر مثبت گرلین بر انواع مختلف حافظه عنوان کرد.

هیپوکمپ بخشی از سیستم لیمبیک می باشد که در مراحل مختلف یادگیری و حافظه درگیر است و آسیب ناحیه CA₁ همیپوکمپ در موش صحرایی حافظه فضایی را در ماز آبی موریس مختل می کند (۱). مشخص شده است که گیرنده های گرلین در بین نواحی مختلف مغزی توزیع بسیار گسترده ای در هیپوتالاموس، هیپوکمپ و هیپوفیز و توزیع متوسطی در آمیگدال، هسته پشته رافه و ناحیه تکمستال شکمی دارند (۸، ۷، ۳). و فقدان گیرنده های گرلین فرآیند حافظه و یادگیری را مختل می سازد (۱۶) که این امر می تواند دلیلی بر نقش احتمالی گرلین در فرآیند حافظه باشد. از آنجا که انعطاف پذیری سیناپسی و ایجاد تغییرات مورفولوژیکی در سیستم عصبی مرکزی بویژه تشکیلات هیپوکمپی در عملکردهای عالی مغز از جمله تکامل حافظه و یادگیری نقش مهمی ایفا می کنند (۱۵) و طی تحقیقات مشخص شده است که گرلین باعث افزایش تراکم و تعداد سیناپس ها در تشکیلات هیپوکمپی می گردد (۱۵). بنابراین، تأثیر مثبت گرلین بر حافظه تا حدی از طریق افزایش انعطاف پذیری سیناپسی در هیپوکمپ قابل توجیه می باشد.

در این تحقیق، برای اولین بار، تأثیر تزریق داخل هیپوکمپی دوزهای مختلف گرلین بر حافظه فضایی رت های نر از طریق روش ماز آبی موریس بررسی شد. نتایج نشان داد که تزریق گرلین به ناحیه CA₁ هیپوکمپ باعث بهبود حافظه فضایی می گردد. نتایج حاصل از این تحقیق، نتایج مطالعات قبلی را که در آنها اثرات گرلین بر انواع مختلفی از حافظه بررسی شده است را تأیید می کند. Carlini و همکارانش با تزریق داخل بطنی مغزی دوزهای مختلف گرلین و بررسی رفتار موش ها از طریق روش حافظه اجتنابی نشان دادند که گرلین باعث افزایش ذخیره حافظه کوتاه مدت و حافظه بلند مدت می گردد (۱۴-۱۲).

Diana و همکارانش نشان دادند که گرلین محیطی از سد خونی مغزی عبور کرده و وارد تشکیلات هیپوکمپی شده و باعث افزایش تراکم و تعداد سیناپس های آکسون های نخاعی روی دندریت های نورون های هیپوکمپی در موش های طبیعی می گردد. آنها همچنین نشان دادند که با تخریب ژن های تولید کننده گرلین تراکم سیناپس ها در هیپوکمپ که نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارند، کاهش می یابد و این کاهش با تزریق محیطی گرلین مجدداً افزایش می یابد. Diana و همکارانش با تزریق محیطی گرلین و بررسی هیپوکمپ به طور In Vitro نشان دادند که گرلین سبب بهبود حافظه بلند مدت (LTP) می گردد. آنها همچنین، گزارش کردند که تزریق محیطی و داخل بطنی مغزی (ICV) گرلین و آگونیست های آن طی روش حافظه اجتنابی باعث افزایش ذخیره حافظه و بهبود یادگیری و حافظه می گردد (۱۵).

Heiman و همکارانش با بررسی حافظه فضایی موش های فاقد گیرنده گرلین از طریق ماز آبی موریس نشان دادند که

۵- نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که هورمون گرلین به صورت وابسته به دوز اثرات مثبت در حافظه فضایی دارد. مطالعات بیشتری در زمینه مشخص نمودن مکانیسم این اثرات لازم است. همچنین با تحقیقات بیشتر در این زمینه شاید در آینده بتوان از تاثیرات مثبت این هورمون در بیماری‌هایی که همراه با اختلالات حافظه اند استفاده نمود.

۶- تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از مسئولین محترم مرکز تحقیقات علوم اعصاب و مرکز تحقیقات کاربردی دارویی که به طور مشترک هزینه انجام این طرح تحقیقاتی را فراهم نموده اند کمال تشکر و قدردانی را به عمل می آورند.

به علاوه، بعضی از محققین معتقدند که بین گرسنگی و یادگیری بهتر رابطه عمیقی وجود دارد که این امر ممکن است به دلیل نیاز حیوانات به مهارت‌های ادراکی بیشتر برای جستجوی غذا باشد (۱۵).

از آنجا که گرلین به هنگام گرسنگی به مقدار زیادی از معده آزاد می‌شود می‌توان عنوان کرد که گرلین محیطی از سد خونی مغز عبور کرده و وارد تشکیلات هیپوکمپی شده و تأثیر مثبتی بر روند حافظه و یادگیری اعمال می‌کند. با وجود دلایل ذکر شده برای تعیین عملکرد کامل گرلین در روند حافظه نیاز به مطالعات بیشتری در سطح مولکولی و فارماکولوژیکی می‌باشد. به طور خلاصه در این تحقیق مشخص شد که تزریق داخل هیپوکمپی دزهای مختلف گرلین باعث بهبود حافظه فضایی در رت‌های طبیعی گردید.

References:

- Broadbent N.J., Squire L.R., and Clark R. E. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus, *Neuroscience*, 2004, 101 (40): 14515-14520.
- Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. ghrelin is a growth- hormone- releasing acylated peptide from stomach, *Nature*, 1999, 402: 656-660.
- Obay B.D., Tasdemir E., Tumer C., Bilgin H.M., Sermet A. Antileptic effects of ghrelin on pentylenetetrazole-induced seizures in rats, *peptide*, 2007, 28: 1214-1219.
- Lu S., Guan J.L., Wang Q.P., Uehara K., Yamada S., Goto N., Date Y., Nakazato M., Kojima M., Kangawa K., Shioda S. Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus, *Neurosci. lett*, 2002, 321: 157-160.
- Gualillo O., Caminos J., Blauco M., Garcia-Caballero T., Kojima M. Ghrelin, a novel placental- derived hormone, *Endocrinology*, 2001, 142: 788- 794.
- Cowley M.A., Smith R.G., Diano S., Tschop M., Pronchuk N., Grove K.L., Strasburger C.J., Bidlingmaier M., Esterman M., Heiman M.L., Garcia- Segura L.M., Nillni E.A., Mendez P., Low M.J., Sotonyi P., Friedman J.M., Hongyan L., Pinto S., Colmers W.F., Cone R.D., Horvath T. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis, *Neuron*, 2003, 37(4): 649- 661.
- Guan X.M., Yu H., Palyha O.C., Mckee K.K., Feighner S.D., Sirthsinghi D.Js., Smith R.G., Van der Ploeg L.H.T., Howard A.D. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissue, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1997, 48: 23- 29.
- Shuto Y., Shibasaki T., Wada K., Parhar I., Kwmeagai J., Sugihara H., Oikawa S., Wakabayashi I. Generation of polyclonal antiserum against the growth hormone secretagogue receptors (GHSR): evidence that the GHSR exist in the hypothalamus, pituitary and stomach of rats, *Life Sci.*, 2001, 68(9): 1991-1996.
- Wren A.M., Small C.J., Abbott C.R., Dhillo W.S., Seal L.J., Cohen M.A., Batterham R.L., Taheri S., Stanely S.A., Ghatei M.A., Bloom S.R. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats, *Diabetes*, 2001, 50: 2540- 2547.
- Kamegai J., Tamura H., Shimizu T. Ishii, Sugihara H., Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-Related protein mRNA levels and body weight in rats, *Diabetes*, 2001, 50: 2438- 2443.
- Jaszberenyi M., Bujdosó E., Bagosi Z., Telegdy G. Mediation of the behavioral, endocrine and thermoregulatory actions of ghrelin, *Horm Behave*, 2006, 50: 266- 273.
- Carlini V.P., Varas M.M., Cragnolini A.B., Schioth H.B., Scimonelli T.N., Barioglio S.R. Differential role of the hippocampus, amygdala, and anxiety- like behavioral responses to ghrelin, *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2004, 313: 635- 641.
- Carlini V.P., Gaydou R.C., Schioth H.B., Barioglio S.R. Selective serotonin reuptake inhibitor (fluoxetine) decreases the effects of ghrelin on memory retention and food intake, *Regulatory peptides*, 2007, 140: 65-73.
- Carlini V.P., Monzon M.E., Varas M.M., Cragnolini A.B., Schioth H.B., Scimonelli T.N., Barioglio S.R. Ghrelin increases anxiety- like behavior and memory retention in rats, *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2002, 299: 739-743.
- Diano S., Farr S.A., Benoit S.C., McNay E.C., Silva I.D., Horvath B., Gaskin F.S., Nonaka N., Jaeger L.B., Banks W.A., Morley J.E., Pinto S., Sherwin R.S., Xu L., Yamada K.A., Sleeman M.W., Tschop M.H., Horvath T.L. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance, *Nature Neuroscience*, 2006, 9: 381- 388.
- Heiman J.U., Davis J.F., Tracy A.L., Moore R.J., Zigman J.M., Clegg D., Benoit S.C. Mice lacking the ghrelin receptor (GHS-R ^{-/-}) exhibit impaired hippocampal-dependent learning, *Appetite*, 2007, 49: 297- 300.