Archive of SID

فصلنامه علوم زیستی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان
شماره پیاپی ۱۱، جلد ۴، شماره ۴، پاییز ۸۹، صفحه ۸۷ تا صفحه ۹۴

بررسی اثر عصاره آبی و الکلی گیاه کانابیس ساتیوا بر دانسیته نورونی منطقه سوبیکولوم هیپوکامپ در موش صحرایی نر

مریم طهرانی پور[۱]، **مریم کهترپور**[۲]، دکتر ناصر مهدوی شهری[۳]

۱- استادیار، فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد
۲- کارشناسی ارشد علوم جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد **kehtarpourmaryam@yahoo.com**
۳- استاد، زیست شناسی تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

تاریخ دریافت: ۸۹/٤/٤ تاریخ پذیرش: ۸۹/۹/۳

چکیده

حافظه برای انواع مختلف اطلاعات دارای مسیرهای اختصاصی است. درگیاه *Cannabis sativa* بیش از ٦١ ماده شیمیایی یافت شده که کانابینوئید نامیده می‌شود. هدف ازانجام این تحقیق بررسی اثرعصاره آبی و الکلی برگ گیاه *Cannabis sativa* بردانسیته نورونی ناحیه سوبیکولوم هیپوکامپ موش نرنژاد ویستار می‌باشد. در این تحقیق ابتدا ٤٠ راس موش نرنژاد ویستار باوزن تقریبی ۳۵۰-۳۰۰ گرمی، به پنج گروه تجربی٤،۲،۳،۱و گروه شاهد تقسیم شدند. عصاره آبی و الکلی برگ گیاه شاهدانه با روش سوکسله تهیه و در گروه‌های تجربی به ترتیب عصاره با دوزهای ۲۵ mg/kg ۵۰وmg/kg به روش داخل صفاقی(I.P)به مدت ۳ هفته (هرهفته یکبار)تزریق و پس از یک ماه حیوانات با رامپون وکتامین بیهوش، مغز آن‌ها به آرامی از جمجمه خارج شده در فرمالین نمکی ۱۰٪ قرارگرفته و پس ازطی مراحل پاساژ بافتی برش‌های سریال ۷ میکرونی با هماتوکسیلین، ائوزین رنگ آمیزی شدند.سپس از ناحیه سوبیکولوم عکس برداری و به طریقه دایسکتور دانسیته نورونی با گروه کنترل مقایسه شد.آنالیزهای آماری کاهش معنی‌داری در دانسیته نورونی سوبیکولوم گروه تجربی (دوز ۲۵و۵۰ mg/kg عصاره آبی) نسبت به گروه کنترل نشان داد (P<۰/۰۰۱)و افزایش معنی داری در دانسیته نورونی گروه تجربی (دوز ۲۵و۵۰ mg/kg عصاره الکلی) نسبت به گروه کنترل نشان داد (P<۰/۰۰۱).بنابراین احتمال می‌رود عصاره آبی برگ گیاه شاهدانه از طریق بلوکه کردن آزادسازی پتاسیم موجب تخریب نورونی در سوبیکولوم شده به نحوی که دانسیته نورونی این ناحیه کاهش یافته است. درحالی که عصاره الکلی این ماده نوعی نوروژنز را القا کرده است.

کلید واژه: شاهدانه، سوبیکولوم، هیپوکامپ.

مقدمه

حافظه به معنای ذخیره، نگهداری و فراخوانی اطلاعات می‌باشد. ذخیره اطلاعات به دست آمده از طریق یادگیری به عنوان حافظه شناخته می‌شود از دیدگاه فیزیولوژیکی حافظه به واسطه تغییراتی در قابلیت هدایت سیناپسی از نورونی به نورون بعدی ایجاد و موجب پیدایش مسیرهای تازه یا مسیرهای تسهیلی برای هدایت پیام‌ها در مدارهای عصبی مغز می‌گردد(۱۱). روند به رمز در آوردن حافظه یا فرم وری از هیپوکامپ وارتباطاتش صورت می‌گیرد. تشکیلات هیپوکامپ قسمت میانی و دراز قشر لیمبیک در قطعه گیجگاهی در سطح داخلی نیمکره‌های مغز و در زیر شیارکوروئید و شاخ گیجگاهی بطن جانبی واقع است. تشکیلات هیپوکامپی از سوبیکولوم، هیپوکامپ و چین دندانه‌ای تشکیل شده یک سر هیپوکامپ با هسته‌های آمیگدالوئید مماس و یکی از لبه‌های آن هم به شکنج پاراهیپوکامپ چسبیده است. این ساختاربه دلیل این که مشابه اسب آبی است، هیپوکامپ نامیده می‌شود(۹،۱۰).

www.SID.ir

Archive of SID

هیپوکامپ دارای ارتباطات متعددی با قسمت‌های زیادی از قشر مخ، دستگاه لیمبیک یعنی آمیگدال- هیپوتالاموس، سپتوم و اجسام پستانی می‌باشد(۱۰،۱۱). هیپوکامپ در فرایندهای حافظه و یادگیری درگیر است. در واقع می‌توان گفت تقریبا هرگونه تجربه حسی باعث فعال شدن حداقل بخشی ازهیپوکامپ می‌شود (۹،۱۰). نقش هیپوکامپ در تثبیت حافظه کاملا شناخته شده است چنان چه هیپوکامپ آسیب ببیند شخص از ذخیره اطلاعات عاجز می‌ماند اما اطلاعات قدیمی‌تر که قبلا تثبیت شده‌اند دست نخورده و قابل استفاده باقی می‌ماند (۴،۱۵). گیاه شاهدانه در زبان انگلیسی کانابیس و در زبان اسپانیایی ماری جوانا نامیده می‌شود. این گیاه یک ساله و لیفی است ومعمولابه طور خودرو در مناطق گرمسیری می‌روید(۳).سه ماده اصلی که از کانابیس تهیه می‌شود ماری جوانا، حشیش و روغن حشیش می‌باشد(۳). ماری جوانا از جوانه و برگ گیاه خشک شده کانابیس، حشیش صمغ متراکم و خشک شده گل‌های کانابیس و روغن حشیش از راه جوشاندن گل‌ها یا صمغ کانابیس در حلال آبی به دست می‌آید(۱۷،۲۲). از گیاه کانابیس تاکنون بیش از۶۱ ماده شیمیایی معروف به کانابینوئید است. اصلی‌ترین ماده کانابینوئید دلتا۹ تتراهیدروکانابینول یا Δ۹-THC و یاTHC می‌باشد. THC با اتصال به گیرنده‌های کانابینوئیدی در مغز به عنوان مسئول بیشتر آثار روان گردانی کانابیس به شمار می‌رود (۲،۱۷). مقدار THCدربخش‌های مختلف گیاه متفاوت است. مقدارTHC درسرشاخه‌های گلدارگیاه در بالاترین حد و به ترتیب در برگ‌ها، برگ‌های تحتانی ساقه و دانه‌های گیاه کاهش می‌یابد (۱۷). تاثیرات مواد کانابینوئیدی بر بدن به عوامل متعددی بستگی دارد که از جمله مقدار مصرف دارو و مدت زمان مصرف دارو را می‌توان نام برد (۲،۱۷).کانابینوئیدها از طریق رسپتورهای CB۱ و CB۲ اعمال فیزیولوژیک خود را انجام می‌دهند، به دنبال کشف وشناسایی این رسپتورها، اندوکانابینوئیدها نیزکشف شدند (۳۲). بررسی‌های حضور رسپتورCB۱ را درنواحی از مغز از جمله هیپوکامپ، کورتکس، مخچه (۷)، سیستم لیمبیک، تالاموس و هیپوتالاموس تائید کرده است هم چنین حضور رسپتورCB۲ در سلول‌های سیستم ایمنی، کبد، ریه، بیضه‌ها و اخیرا در تنه مغزی(۲۱) نشان داده شده است بنابراین احتمال اثرکانابینوئیدها براین سلول‌ها وجود دارد (۷). تاکنون مطالعاتی پیرامون شناسایی عملکرد رسپتورهای کانابینوئیدی درساختارهای سیستم عصبی به انجام رسیده و با توجه به شناسایی و توسعه آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌ها درک عمیق تری از نقش فیزیولوژیک سیستم اندوکانابینوئیدی پیدا خواهد شدکه در نهایت منجر به پیشرفت‌هایی در زمینه داروهای خواب آور، ضد استفراغ(۲۱)، ضد تنگی نفس، ضد فشارخون، تنظیم کننده ایمنی، عوامل ضد تب، حفاظت عصبی، ضد تشنج، فیبروز کبدی، رشد استخوان، آرتروواسکلروز (۳۳)، ضد اسپاسم (۳۲) و تنظیم هورمونی می‌شود (۲۵). هم چنین نقش این سیستم در جنبه‌های مولکولی مثل حیات سلول، باروری، یادگیری، تقویت حافظه و درک درد شناسایی شده است (۲۱). کانابیس درکاهش اثرات بیماری آب سیاه، درد، حالت تهوع، استفراغ، درمان اختلالات خواب، درمان سرطان (۲۱) و ایدز نقش موثری داشته است (۳۲). برخی تحقیقات نشان می‌دهد این مواد می‌توانند حالت اضطراب و افسردگی را کاهش و یا آن را تشدید نمایند(۱۳،۲۰،۲۸،۳۵). تحقیقات کانابینوئیدی در رابطه با نوروتوکسیتی یک دامنه بسیار شگفت آوری را ایجاد می‌کند. کانابینوئیدها ممکن است بتوانند نورون‌ها را از طریق رسپتورهای کانابینوئیدی در مقابل سمیت عصبی محافظت نمایند (۱۲،۳۰). از طرفی مشخص شده که درمعرض قرار گرفتن دود ماری جوانا باعث تضعیف حافظه (۲۴)، محدودیت‌های یادگیری و حافظه در مغز توسط کانابینوئیدها در رت‌ها شده است (۸). اندوکانابینوئیدها بر آگاهی و شناخت انسان تاثیر می‌گذارد که این تاثیرات به طور عمده به تخریب حافظه کوتاه مدت مرتبط می‌باشد که موجب از بین

www.SID.ir

Archive of SID

رفتن اطلاعات می‌شود (۵،۲۶). هدف از این تحقیق به دست آوردن اطلاعات بیشتری درجهت تکمیل اطلاعات گذشته در زمینه اثرات کانابینوئیدها بر ناحیه سوبیکولوم هیپوکامپ و تاثیر میزان دوز عصاره مصرفی و مدت زمان مصرف آن است.

مواد و روش‌ها

گیاه کانابیس در منطقه‌ای ازگناباد جمع‌آوری و در آزمایشگاه گیاه شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد با کد هرباریمی مربوط به گونه کانابیس ساتیوا شناسایی شد. برگ گیاه خشک شده شاهدانه برای هر نوبت عصاره گیری در همان روز کاملا آسیاب و عصاره گیری به روش سوکسله انجام گرفت. برای انجام آزمایش‌ها ۴۰ راس رت نژاد ویستار با سن تقریبی ۸ هفته و وزن ۳۵۰-۳۰۰ گرم از موسسه رازی مشهد خریداری وهمه حیوانات در دمای ۲۳-۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۵۰٪ و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در اتاق حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد نگهداری شدند. در طول آزمایش حیوانات به آب وغذای استاندارد کافی دسترسی داشتند. دراین آزمایش موش‌ها به پنج گروه تجربی ۱، تجربی۲، تجربی ۳، تجربی ۴ وگروه شاهد تقسیم شدند.

پس از تهیه عصاره آبی و الکلی برگ گیاه کانابیس ساتیوا در گروه‌های تجربی به ترتیب با دوزهای ۲۵ و۵۰ میلی بر کیلوگرم وزن موش به روش داخل صفاقی (I.P.) به مدت ۳ هفته (هر هفته یک بار) عصاره تزریق شد درحالی که به گروه شاهد نرمال سالین تزریق و پس از گذشت یک ماه حیوانات با رامپون وکتامین به نسبت وزن بدن (۶ و۶۰ میلی بر کیلوگرم وزن موش) بیهوش و مغز در فرمالین نمکی ۱۰٪ قرار داده شد. پس از طی مراحل پاساژ بافتی از مغز برش‌های سریال ۷ میکرونی تهیه و با هماتوکسیلین، ائوزین رنگ آمیزی شد، از منطقه سوبیکولوم هیپوکامپ عکس برداری و به طریقه دایسکتور دانسیته نورونی بررسی شده و با گروه کنترل مقایسه شد. روش دایسکتور به این صورت بوده است که در این روش در یک چهارچوب مرجع نورون‌ها شمارش می‌گردند. اگر نورونی در هر دو چهار چوب باشد در شمارش محسوب نمی‌شود اما اگر نورونی در چهارچوب مرجع باشد ولی در چهار چوب بعدی نباشد شمارش می‌شود(۵).

پس از شمارش نورون‌ها دانسیته نورونی این گونه محاسبه گردید:

$$ND=\Sigma Q/\Sigma frame \times V\ dissector$$

که در آن :

ΣQ: مجموع نورون‌های شمارش شده در یک نمونه است.

Σframe: مجموع دفعات نمونه برداری شده در یک نمونه است

V disecector: حجم چهار چوب نمونه برداری است که برابر است با:

$$V\ dissector= A\ frame \times H$$

A frame: مساحت چهار چوب نمونه برداری است.

H: فاصله بین دو برش متوالی یا ضخامت هر برش می‌باشد.

پس از به دست آوردن ND با استفاده از نرم افزار Minitab ۱۳ می‌توان داده‌ها را تحلیل و در سطح معنی‌داری ($P<۰/۰۰۱$) تعریف می‌گردد.

نتایج

عصاره آبی برگ گیاه کانابیس ساتیوا باعث کاهش دانسیته نورونی در منطقه سوبیکولوم هیپوکامپ شده است این در حالی است که عصاره الکلی این گیاه مخصوصا با دوز ۲۵ میلی بر کیلوگرم وزن موش بر دانسیته نورونی ناحیه سوبیکولوم تاثیر افزایشی داشته به مدت زمان یک ماه اثر کاهشی بر نورون‌های ناحیه سوبیکولوم هیپوکامپ دارد و تزریق عصاره الکلی برگ گیاه کانابیس ساتیوا بادوز ۲۵ و ۵۰ میلی بر کیلوگرم وزن موش اثر افزایشی بر دانسیته نورونی ناحیه سوبیکولوم داشته است. در نهایت می‌توان یادآور شد که عصاره الکلی با دوز ۲۵ میلی بر

www.SID.ir

Archive of SID

شکل۱- برش ساجیتال ناحیه سوبیکولوم هیپوکامپ با رنگ آمیزی هماتوکسیلین ، ائوزین (بزرگنمایی X ۲۰۰)

جدول ۱- میانگین اثر عصاره‌های آبی الکلی کانابیس بر تعداد نورون‌های منطقه سوبیکولوم هیپوکامپ

	سوبیکولوم
	انحراف معیار± میانگین
کنترل	۳۴۶۰۲±۱۳۰۹
تیمار شده عصاره آبی دوز۲۵	۲۱۰۷۵ ± ۲۷۳
تیمار شده عصاره آبی دوز ۵۰	۲۷۱۷۴±۳۲۲
تیمار شده عصاره الکلی دوز۲۵	۴۳۰۰۵ ± ۳۶۸
تیمار شده عصاره الکلی دوز ۵۰	۳۸۰۲۷ ± ۳۵۶

کیلوگرم وزن موش دانسیته نورونی ناحیه سوبیکولوم را نسبت به دوز ۵۰ میلی بر کیلوگرم وزن موش افزایش بیشتری می‌دهد ($P<۰/۰۰۱$)(شکل ۱و جدول۱).

بحث و نتیجه گیری

در سال ۱۹۹۸ آنگلا آمری نقش دوپامین را شناسایی و اثبات نمود که کانابینوئیدهای روان گردان فعالیت نورون‌های دوپامینرژیکی را در مسیر ونتراتگمنتال ایریا VTA افزایش می‌دهند. VTA ناحیه‌ای در سیستم مزولیمبوکورتیکال و یکی از سیستم‌های دو پامینرژیکی مهم در ساقه مغز است. نورون‌های دوپامینرژیکی در ونتراتگمنتال ایریاVTA تحت کنترل عمل کرد بازدارندگی اینترنورون‌های گاباارژیک هستند، مهار گابا به وسیله رسپتورهای اپیوئیدی باعث افزایش آزادسازی دوپامین در پایانه‌های نورون‌های دوپامینرژیک در هسته آکومبنس می‌شود. بررسی‌ها نشان داده که کانابینوئیدها از جمله دلتا۹ تتراهیدروکانابینول ماده موثره این گیاه، فعالیت

www.SID.ir

Archive of SID

دوپامین را درمسیرمزولیمبیک از ونتراتگمنتال ایرا به هسته آکومبنس افزایش می‌دهد. هسته‌های آکومبنس پایانه‌های مهمی از فیبرها را دارا هستند و اهمیت ویژه‌ای در مصرف داروهای اعتیادآور دارد. کانابینوئیدها نیز آزادسازی دوپامین را در هسته آکومبنس افزایش می‌دهند، البته مکانیسم آن ناشناخته است در بررسی حاضر تخریب نورونی در ناحیه هیپوکامپ ممکن است به دلیل افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیکی در VTA باشد. هم چنین مشخص شد که در اثراستعمال کانابینوئیدها آزادسازی دوپامین افزایش می‌یابد به طوری که دوپامین در فضای خارج سلولی آزاد و منجر به بالابردن سطح دوپامین خارج سلولی، مهار فعالیت رسپتورهای آلفاآدرنرژیک به وسیله دوپامین جلوگیری می‌شود و خالی شدن منابع کلسیم خارج سلولی با آزادسازی کلسیم می‌شوند. با خالی شدن منابع کلسیم، رسپتورهای گلوتاماتی متابوتروپیک نوع ۱ از فعالیت سیناپتیک جلوگیری و در واقع نورون‌های دوپامینی تولید ایمپالس‌های مهاری IPSP می‌کنند(۱). در سال‌های ۲۰۰۴ و۲۰۰۶نشان داده شده که THC ماده موثره گیاه کانابیس ساتیوا در رسپتورهای اپیوئیدی موجب تسهیل در آزادسازی دوپامین می‌شود (۶،۲۷). لیانگ وو و ماریودر سال ۲۰۰۹اظهار داشتند که سیستم کانابینوئیدی آندوژن موجب ضعف در یادآوری می‌شود که البته مکانیسم آن به خوبی شناخته نشده است اما مشخص شده که اندوکانابینوئیدها بر رسپتورهای CB۱ در آمیگدال و سیستم لیمبیک اثر و از طریق یک تاثیر مهاری بر روی شبکه‌های نورونی (توسط نورون‌های GABA) موجب کمبود حافظه می‌شوند (۱۸،۱۹). پس احتمال می‌رود کانابینوئیدهای اگزوژن هم پس از ورود با اثر بر رسپتورهای CB۱ ایجاد کننده یک اثر مهاری بر نورون‌ها باشند و کاهش حافظه را به دنبال داشته باشند. درسال ۲۰۰۹ نشان داده شد که آگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی سبب تخریب حافظه و آزاد سازی اندوکانابینوئیدها از نورون‌های پس سیناپسی و کاهش آزادسازی نوروترنسمیترها می‌گردد. بررسی‌ها حضور گیرنده‌های CB۱ را در پایانه آکسونی نورون‌های گلوتاماتی هیپوکامپ نشان می‌دهند، بنابراین ممکن است که تخریب حافظه توسط آگونیست گیرندهایCB۱ (کانابیس) به واسطه رهایش گلوتامات در هیپوکامپ صورت گیرد(۳۳). نتایج ما با بررسی‌های پیشین که نشان می‌دهد آگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی مسبب تخریب حافظه است، مطابقت دارد (۱۴). در سال ۲۰۰۹ محققان مشخص نمودند ماده موثره ماری جوانا با نام دلتا ۹ تترا هیدروکانابینول زمان برانگیختگی و تحریک نورون‌ها را در هیپوکامپ به ویژه ناحیه ژیروس دندانه‌ای تغییر داده و باعث ایجاد تغییرات در انتشار دوپامین، نورآدرنالین و گابا می‌شود. کانابینوئیدها قادرند القاء پتانسیل طولانی مدت را منقطع نمایند(۳۱). در سال ۲۰۰۴ تحقیقات نشان داد کانابینوئید به عنوان یک ترکیب اصلی مشتق از گیاه کانابیس ساتیوا اثر نوروپروتکتیوی دارد(۳۴). در سال ۲۰۰۳ کرن و سارن نشان دادند که استفاده کوتاه مدت کانابینوئیدها حفاظت نورونی را القاء می‌کند(۲۹). در سال۲۰۰۹ اسمیت نشان داد که کانابینوئیدهای مصنوعی آگونیست، ضایعات عصبی هیپوکامپ را بعد از قطع خون رسانی به مغز از شریان کاروتید یا ایسکمی مغزی کاهش می‌دهد و اثرات نوروپروتکتیوی (حفاظتی)کانابینوئیدها توسط آنتاگونیست انتخابی رسپتورCB۱ بلوکه کرد کانابینوئیدها بدون واسطه میانجی گری رسپتورهای CB۱ و CB۲ در برابر مرگ عصبی در پاسخ به کمبود اکسیژن و فقدان گلوکز حفاظت کننده و دارای اثرات آنتی اکسیدانی می‌باشند(۳۱). در سال ۲۰۰۷ خاس پکو نشان داد سیستم اندوکانابینوئیدی بی نظمی‌ها یی را در سیناپس‌های گلوتامینرژیک تنظیم می‌کند که یکی از فاکتورهای مهم در ایسکمی سیستم عصبی مرکزی است. به طور کلی مشخص شده که تحریکات شدید رسپتورهای گلوتاماتی موجب آزادسازی سریع گلوتامات از پایانه‌های پیش سیناپسی می‌شود که یک فاکتور کلیدی

www.SID.ir

Archive of SID

در به راه اندازی آبشار واکنش‌های سیتوتوکسیک است که در نهایت مرگ سلولی را در ایسکمی هدایت می‌کند که نتیجه ی بی نظمی شدید گردش خون مغزی است.

نتایج بررسی‌ها در شرایط invivo و invitro در حیوانات اثبات می‌کند که سیستم اندوکانابینوئیدی سلول‌ها را در برابر فاکتورهای پاتوژنیک ایسکمی محافظت می‌کند. در نهایت گزارش کرده‌اند که سیگنال‌های درون سلولی می‌توانند این مکانیسم‌های نوروپروتکتیوی را تنظیم کنند(۱۶). در سال ۲۰۰۸ سولوویج به تاثیرات مزمن شاهدانه بر حافظه پرداخت و عوامل اثرگذار شاهدانه بر حافظه شناسایی شد که از جمله مدت زمان مصرف، میزان مصرف، ضریب هوشی و جنسیت می‌باشد. او نشان داد که گیاه شاهدانه اثرات وابسته به دوز دارد(۳۲). همان طور که نمودار ۲ نشان می‌دهد تزریق عصاره الکلی برگ گیاه شاهدانه در ناحیه سوبیکولوم هیپوکامپ با دوز ۲۵ mg/kg باعث افزایش دانسیته نورونی در این ناحیه و با افزایش میزان دوز عصاره، افزایش چندانی نمی‌بینیم. لذا به نظر می‌رسد عصاره برگ گیاه مورد استفاده اثرات نوروپروتکتیو وابسته به دوز دارد به طوری که آنالیز نتایج نشان می‌دهد که تزریق عصاره با دوز پایین تر آثار نوروپروتکتیوی قوی‌تری ایجاد می‌کند و این مطابق با یافته‌های مشابه دانشمندان دیگر است.

منابع

1.Ameri, A.(1998).The effect of cannabinoids on the brain.Neurobiology , 58;315-348.

2.Barbara, B.W. (2002). Physiological and Psychological effects cannabis Review of the research findings. J. Psychology, 17(2);128-130.

3.Baringa, M.(2001). How Cannabinoids work in the brain. J. Science,291(5513);2530-2531.

4.Behnam, M.(1996).Cellol haie asabi va system haie asabi: Ferdowsi University of Mashhad.

5.Behnam, M.,Tehranipour, M.(2000). Post-operative time effects after sciatic nerve crush on the number of alpha motoneurpns. using a stereological counting method.Iran Biomed , 4;45-49.[in persion]

6.Bernard, L.,Steven, R.(2004). Cannabinoid CB1 receptor antagonist as promising new Medication for drug Depence. J.Pharmacology , 312;875-883.

7.Braide, D., Sala, M.(2000).Function of cannabinoid –induced working memory impairment is reversed by second generation choline strasel inhibitor in Rats.Neuroreport, 11;2025-2029.

8.Diego, E.,Yadin, D.(2001). Memory extinction,learning anew,and learning the new:dissociation in the molecular machinery of learning in cortex.J.Neurosience , 291(5512);2417-419.

9.Ganong, W.F.(2007).Medical physiology.Harcourtace Jovanovich,Inc, 643-645.

10. Gorden, M.S. (2000). Neurobiology. Third editon.Oxford university press,34-618.

11. Guyton, A. C.(2008).Medical physiology. Harcourtace jovanovich,Inc, 643-645.

12. Hampson, R.E.,Simeral, J.D.,Kelly, E.J.,Deadwyler, S.A.(2003).Tolerance to the memory dispruptive effects of Cannabinoids involves adaption by hippocampal neurons. Woley-Liss,Inc , 543-556.

13. Hill, M.N.,Gorzalka, B.B.(2009).Impairment in Endocannabinoid signaling and

www.SID.ir

Archive of SID

depressive illness.J.Jama , 301(11);1165-1166.

14. Jeon, Y.J., Yang, K.H., Pulaski, J.T., Kaminski, N.E. (1996). Attenuation of inducible nitric oxidesynthase gene expression by delta 9-tetrahydrocannabinol is mediated through the inhibition of nuclear factor- kappa B/Relactivation. Mol Pharmacol, 50: 334-341.

15. Kaplan, H.(1898). Reviow of physiology & psychology: Translated by pourafkari, Iran. zoghi publication.

16. Khaspekov, L., Bobrov, M. (2006). The Endocannabinoid system and its protective role in ischemic and cytotoxic injuries of brain.

17. Kosiorek, P.,Hryniewicz, A.,Bialuk, L., Zawwadzka, A., Winnicka, M.M. (2004). Cannabinoids alter recognition memory in rat. J. Pharmacol Rev,55;903-910.

18. Liang-Wu, F, John, C.L. (2009). Electroacupuncture modulates vIPAG release of GABA through presynaptic cannabinoid CB1 receptors.J.Applied Physiology, 106;1800-1809.

19. Mario, A.P., Jose, L.P. (2009). Endocannabinoid-mediated Long-term depression in the Avain Midbrain expressed presynaptically and postsynaptically. J. Neurosci, 29 (13);4131-4139.

20. Martin, M.,Ledent, C.,Parmentier, M.,Maldonado, R.,Valverde, O.(2002).Involvement of CB1 cannabinoid receptors in emotional behavior.J.Psychopharmacology ,159;379-387.

21. Murillo-rodriguez, E.(2008).The role of the CB1 receptor in the regulation of sleep.Neuro-psychopharmacology &biological psychiatry, 32;1420-1427.

22. Mohini, R.,Deepak, C.D.(2006).The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a Review.J.Psychopharmacology, 188; 425-444.

23. Nasehi, M. (2009). Effect of inhibitors of nitric oxide synthetase in the dorsal hippocampus area CA1 on lerning model. Jornal University of Medical Scieances,71(19);1-9.

24. Niyuhire, F.,Varvel, S.A., Martin, B.R., Litchman, A.H. (2007). Exposure to marijouana smoke impairs memory retrival in mice.J.Pharmacol, 322;1067-1075.

25. Park, B., Mcpartland, J., Glass, M. (2004). Cannabins, cannabinoids and reproduction, prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids , 70;189-197.

26. Reich, C.G.,Mohammadi, M.H.,Alger, B.E. (2008).Endocannabinoid modulation of fear responses:learning and state-dependent performance effects.J.Psychopharmacology , 22(7);769-777.

27. Robbe, D.,Sean, M.M.,Alexander, T.(2006). Cannabinoid reveal importance of spike timing coordination in hippocampal function.J.Nature Neuroscince , 9;1526-1533.

28. Rodriguez, F.,Katz, N.,Debonel, G.,Gobbi, G.(2007).Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons througt the medial prefrontal cortex.J.Neurosci , 27(43);11700-11711.

29. Sarne Y , Keren O. (2003).Are cannabinoid drugs neurotoxic or neuroprotective? Medical Hypotheses, 63(2):187-192.

30. Sean, D.M.,Glass, M.(2002).CB1 and CB2 reseptor-mediated signaling: a focus on endocannabinoids.J.Prostaglandins,Leukotrienes,& Essential Fatty Acids , 66;161-171.

31. Smitch, P.(2009). Cannabis and brain:

www.SID.ir

Archive of SID

Is it neurotoxico neuroprotective?.New zealand jornal of physiology, 29;37-40.

32. Solowiji, N., Battisti, R. (2008).The choronic effects of Cannabis memory in humans.Psychology , 1;81-98.

33. Svizenska, I., Dubovy, P., Sulcova, A.(2008).Cannabinoid receptors 1 and 2(CB1 and CB2), their distribution, ligand and fanctional involvement in nervous system stractures.Pharmacology Biochemistry and Behavior , 90;501-511.

34. Teresa, I., Giuseppe, E., Massimo, O.R. (2004). Neuroprotective effect of Cannabinoidol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa , on beta-amyloid-induced Toxicity in PC 12 cell.J Neurochem, 89(1);134-410.

35. Witkin, J.M.,Tzavara, E.T.,Nomikos, G.G.(2005). A role of cannabinoid CB1 reseptor in mood and anxiety dosoreders. J.Behavioral pharmacology , 16(5);315-331.

www.SID.ir