

تداخل سیستم‌های اندوکانبینویی، کولینرژیک و توام آن‌ها بر حافظه موش

سیامک شهیدی^۱، طیبه توسن*^۲، فاطمه کاظمینی^۳

۱. دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران

۳. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد، بروجرد، ایران

چکیده:

سابقه و هدف: کانابینوئیدها به عنوان ضعیف کننده حافظه در انسان و حیوانات شناخته شده‌اند که از طریق گیرنده‌های خود تأثیرگذارند. این ترکیب‌ها با اثر بر هیپوکامپ می‌توانند بر حافظه و یادگیری اثر گذار باشند استیل کولین به عنوان یک انتقال دهنده عصبی، نقش اساسی طی فرایند یادگیری و حافظه ایفا می‌کند و دونپزیل می‌تواند در سیناپس‌های کولینرژیک اثر تقویت کننده بر این ماده داشته باشد. در این پژوهش اثر دونپزیل، *URB597* "تقویت کننده سیستم اندوکانبینویی" و اثر توام هر دو ماده بر حافظه موش مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی ۴۰ سر موش سوری با محدوده وزنی ۲۰-۳۵ گرم به گروه‌های کنترل، (*URB597*) (*0.1 mg/kg, ip*) دونپزیل (*0.5 mg/kg, ip*) و گروه ترکیبی دونپزیل و *URB597* تقسیم شدند. روز اول به موش‌ها در دستگاه شاتل باکس، شوک الکتریکی وارد شد و در روز دوم ۱۵ دقیقه قبل از تست حافظه تزریق مواد به صورت درون صفاقی صورت گرفت. پارامترهای مورد سنجش، اولین زمان ورود به بخش تاریک (*STLr*) و مجموع زمان ماندن در آن بخش (*TDC*) بود.

یافته‌ها: آنالیز داده‌ها اختلاف معناداری در دریافت تعداد شوک‌ها نشان نداد، اما مقایسه میزان *STLr* بین گروه‌های کنترل، *URB597* ($P > 0.001$) و ترکیب دونپزیل و *URB597* ($P > 0.001$) و نیز در میزان *TDC* بین گروه *URB597* ($P < 0.001$) در مقایسه با کنترل ($P > 0.001$) و ترکیب دونپزیل و *URB597* ($P > 0.005$) اختلاف معناداری مشاهده گردید اضافه بر این، گروه ترکیبی دونپزیل و *URB597* ($P > 0.005$) در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معناداری را نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج آزمایش‌ها نشان داد که *URB597* موجب تخریب حافظه شده و تیمار دونپزیل "تقویت کننده سیستم کولینرژیک" اثر بهبود دهنده روی حافظه تخریب شده داشته و این موضوع تداخل عمل بین دو سیستم نوروترانسمیتری را نشان می‌دهد. که موجب تقویت حافظه شده است.

واژه‌های کلیدی: کانابینوئید، سیستم کولینرژیک، حافظه، موش سوری

مقدمه

(۵،۴۱). این ترکیب‌ها دارای دو لیگاند مهم آراشیدونیل اتانول آمین و ۲-آراشیدونیل گلیسرول هستند (۴۴) و اثر خود را از طریق سه گیرنده اصلی با عنوان *CB1*، *CB2*، *CB3* (۵) نشان می‌دهند. باید توجه داشت که کانابینوئیدهای اندوژن اضافه بر اثر گذاشتن بر کار گیرنده‌های کانابینوئیدی می‌توانند به‌طور مستقیم بر روی گیرنده‌های غیرکانابینوئیدی چون اپیوئیدی (۳۸)، سروتونینی (۷) و نیکوتینی (۳۴) نیز تأثیرگذار باشند.

طی پژوهش‌های انجام شده، کانابینوئیدها به عنوان ضعیف کننده حافظه و یادگیری در انسان و حیوانات شناخته شده‌اند

اندوکانبینوئیدها در بخش داخلی سیستم‌های گوناگون بدن به عنوان ارتباط دهنده و هماهنگ کننده بین سلول‌ها یافت می‌شوند. وجود این مواد در فعل و انفعالات بدن ثابت شده است

نویسنده مسئول:

دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران

پست الکترونیکی: nastaranshad@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱/۲۳

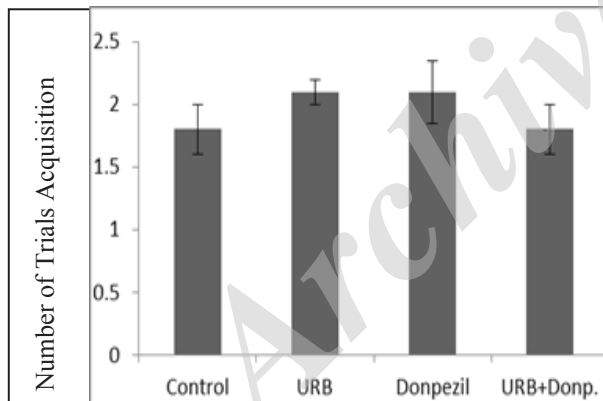
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۰/۱

داده تا این مدت را در قسمت روشن یا در قسمت تاریک دستگاه سپری کند. مهم ترین پارامترهای مورد نظر در این تحقیق، اولین زمان ورود به بخش تاریک (STLr) و مجموع مدت زمانی که حیوان در قسمت تاریک دستگاه طی می کند (TDC)، بود. در پایان، این پارامترها مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفت.

تمام نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد (Mean±SEM) ثبت گردید. به منظور تعیین وجود اختلاف معنادار بین گروه های آزمایشی، از روش تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون توکی تست (Tukey s' test) استفاده گردید. اختلاف در سطح ($P > 0.05$ و $P > 0.001$) به عنوان تفاوت معنادار در نظر گرفته شد. نرم افزار 1.005. *SX stat v* به جای *spss* به کار گرفته شده است و جهت رسم نمودارها از Excel استفاده شده است.

یافته ها

آنالیز نتایج توسط آزمون آماری واریانس یک طرفه نشان داد که گروه ها برای رسیدن به معیار یادگیری از نظر تعداد شوک های دریافتی در مرحله آموزش اختلاف معناداری را نشان ندادند (نمودار ۱).



نمودار ۱: تعداد دفعات دریافت شوک تا رسیدن به معیار یادگیری گروه های مورد آزمایش در مقایسه با گروه کنترل در مرحله آموزش

همچنین آزمون آماری واریانس یک طرفه نشان داد که گروه موش هایی که با ماده *URB597* تیمار شده اند *TDC* بیش تری نسبت به کنترل و گروه ترکیبی هر دو ماده دونپزیل+*URB597* داشته و تحلیل توکی تست نشان داد که ماده *URB597* به صورت معناداری موجب تخریب حافظه در گروه یاد شده گردیده است. همچنین تحلیل واریانس یک طرفه نشان می دهد که گروه موش هایی که همزمان با دونپزیل و *URB597* تیمار شدند نسبت به گروه کنترل تفاوت معنا

۳- بررسی اثر تزریق دونپزیل بر روی حافظه اجتنابی مهاری گروه سوم
۴- بررسی اثر تزریق توام و همزمان دو ماده *URB597* و داروی دونپزیل بر روی حافظه اجتنابی مهاری گروه چهار

دستگاه یادگیری احترازی غیر فعال به دو قسمت روشن و تاریک با ابعاد $20 \times 20 \times 30$ سانتی متر تقسیم می شود که توسط یک درب کشویی با هم ارتباط دارند، در کف دارای میله های فولادی با فاصله ۱ سانتی متر بوده، که به دستگاه تحریک کننده متصل شده و شوک الکتریکی از طریق این میله ها به حیوانات مورد آزمایش وارد می شود. آزمایش ها در اتاق به نسبت تاریک و بدون سر و صدا انجام می گرفت (۲۵،۳۳،۴۳).

در این تحقیق از داروی دونپزیل و ماده *URB597* با حجم معین دونپزیل (0.5 mg/kg, i.p.) و *URB597* (mg/kg) مورد استفاده قرار گرفت که به دونپزیل ۴۹ میلی لیتر و به *URB597* ۱۰ میلی لیتر سرم فیزیولوژی افزوده شد. روش اجتنابی مهاری در دو روز متوالی انجام گرفت.

مرحله آموزش: هر موش ۱۵ ثانیه در قسمت روشن دستگاه قرار داده شد، سپس دریچه گیوتینی را باز و بعد از ورود حیوان به قسمت تاریک بلافاصله دریچه گیوتینی بسته شد و بعد از ۲۰ ثانیه از همان قسمت حیوان را برداشته و به قفس باز گردانده شد، بعد از گذشت ۳۰ دقیقه این کار دوباره انجام گرفت. بعد از ۳۰ دقیقه دوم حیوان دوباره در قسمت روشن قرار گرفته و ۲۰ ثانیه بعد در کشویی را باز کرده با ورود حیوان به قسمت تاریک، در کشویی را بسته و به حیوان شوک الکتریکی با شدت 0.8 آمپر، فرکانس ۵۰ هرتز و زمان ۳ ثانیه داده شد و ۲۰ ثانیه بعد حیوان را برداشته به قفس منتقل شد. پس از گذشت دو دقیقه مرحله دوم آموزش دوباره انجام شد و میزان تأخیر ورود حیوان در ورود به قسمت تاریک ثبت گردید. بیشترین زمان یادگیری موفق ۱۲۰ ثانیه بود و در صورت ورود دوباره حیوان به قسمت تاریک دریچه را بسته و دومین شوک الکتریکی به حیوان وارد گردید. در پایان این مرحله تعداد دفعات شوک های داده شده بین گروه ها، مورد مقایسه قرار گرفت (۲۵،۳۰،۳۹).

مرحله آزمون: ۲۴ ساعت بعد از آموزش، هر حیوان تیمار مورد نظر را به صورت درون صفاقی دریافت نموده و ۱۵ دقیقه بعد در قسمت روشن دستگاه قرار گرفت. بعد از ۲۰ ثانیه دریچه گیوتینی را برداشته و به حیوان حدود ۳۰۰ ثانیه زمان

آزمون آماری واریانس یک طرفه نیز نشان داد تأثیر تیمار دونپزیل به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنا داری نداشته است.

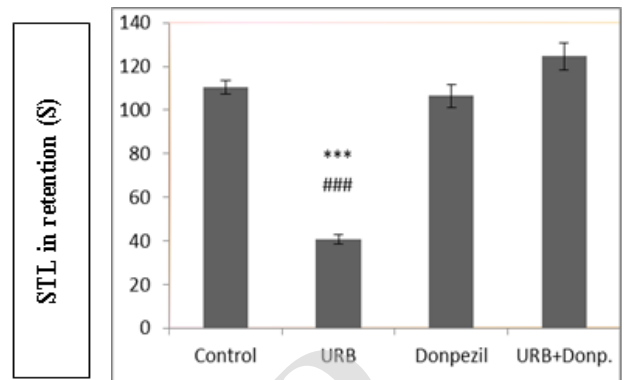
Control: گروه دریافت کننده سالین (شاهد)؛ *URB597*؛
گروه دریافت کننده ماده *URB597* (*0.1 mg/kg, i.p.*)؛
Donpezile: گروه دریافت کننده داروی دونپزیل (*mg/kg, 0.5 i.p.*)
URB597+Donpezile گروه دریافت کننده همزمان
URB597 (*0.1 mg/kg, i.p.*) و *Donpezile* (*0.5 mg/kg, i.p.*)

بحث

در این تحقیق تعیین اثر تقویت سیستم اندوکانبینویدی، تقویت سیستم کولینرژیک و تقویت همزمان هر دو سیستم بر حافظه احترازی غیر فعال مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که تیمار مهار کننده آنزیم فتی اسید آمید هیدرولاز (*URB597*) مقدار زمان باقی ماندن در بخش تاریک دستگاه (*TDC*) را افزایش و مقدار زمان تأخیر در ورود به بخش تاریک دستگاه (*STLr*) را در موش های دریافت کننده این ماده کاهش داده است. که این موضوع اختلال در حافظه را نشان می دهد. بنابراین مهار کننده آنزیم فتی اسید آمید هیدرولاز (*URB597*) توانسته به صورت قابل توجهی روی حافظه این گروه تأثیر گذاشته و موجب تخریب و کاهش حافظه شود. تحقیق ها نشان می دهند که *URB597* که شکل اولیه O-آریل کربامات می باشد از فعالیت فتی اسید آمید هیدرولاز جلوگیری کرده و سطوح آناندامید را در مغز افزایش و فعالیت لیگاند های کانابینویدی با مهار این آنزیم تقویت می شود (۴۵،۳۲،۲۱،۵). بر اساس یافته های قبلی مهار این آنزیم موجب افزایش اندوکانبینویدها و از جمله آناندامید در مغز شده و تقویت سیستم اندوکانبینویدی و تخریب حافظه را موجب می گردد که این موضوع با نتایج به دست آمده در این تحقیق مطابقت دارد.

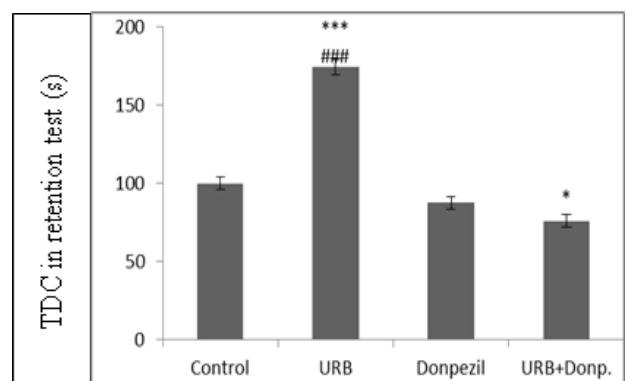
گزارش های دیگری نیز در همین راستا بیان می دارد که اندوکانبینویدها به صورت هتروژن در تمام سیستم عصبی مرکزی گسترش دارند. ولی هیپوکامپ نقش عمده ای در میانجی گری اثرهای کانابینویدهای اگزوزن و اندوزن دارد. از طرفی می دانیم که در هیپوکامپ تعداد زیادی رسپتورهای *CBI* و همچنین آناندامید و *2-AG* وجود دارد و همین طور آنزیم های مخصوص کاتابولیسیم این مواد در هیپوکامپ به فراوانی یافت می شوند (۲۰).

داری ($P > 0.05$) داشته و آزمون توکی تست نشان می دهد که دونپزیل اثر *URB597* را خنثی و موجب بهبود حافظه تخریب شده توسط *URB597* گردیده است و نسبت به گروه کنترل *TDC* کمتری دارند (نمودار ۲).



نمودار ۲: مقایسه زمان تأخیر در ورود به قسمت تاریک (*STLr*) در تست بخاطرآوری روز آزمون بعد از تیمار، اثر تیمار *URB597* بر حافظه/ $P > 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل و $P > 0.001$ در مقایسه با گروه *URB597+Donpezile* بر حافظه.

و نیز آنالیز آماری (*ANOVA*) در نمودار ۳ نشان می دهد، موش هایی که با ماده *URB597* تیمار شده اند در مقایسه با گروه کنترل و نیز نسبت به موش های تیمار شده با ترکیب هم زمان دونپزیل و *URB597* اختلاف معنا داری ($P > 0.001$) وجود دارد. هم چنین توکی تست نشان می دهد که تیمار ماده *URB597* موجب اختلال و تخریب حافظه موش های دریافت کننده این ماده شده است و مقدار *STLr* خیلی کمتری نسبت به گروه های کنترل و دریافت کننده ترکیب دو ماده یاد شده را دارند.



نمودار ۳: میزان زمان باقی بودن در قسمت تاریک دستگاه در تست به خاطر آوری (*TDC*). اثر تیمار *URB597* بر حافظه اجتنابی مهارتی ($P > 0.001$): در مقایسه با گروه کنترل $P > 0.001$ ؛ و در مقایسه با گروه *URB597+Donepezile* و اثر تیمار همزمان *URB597+Donpezile* بر حافظه $P > 0.05$: نسبت به گروه کنترل.

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تزریق سیستماتیکی آگونیست رسپتور CB1 کانابینویدی مثل تتراهیدروکانابینول می‌تواند سبب اختلال در یادگیری و حافظه در تست‌های احترازی غیرفعال در جوندگان شود (۸)، که به اثرهای مستقیم کانابینرژیک *URB597* (مثل افزایش سطوح آناندامید) اشاره داشته و عنوان می‌کند، که این ماده می‌تواند در یادگیری و حافظه اختلال ایجاد کند.

هم‌چنین در این تحقیق اثر مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز (دونیزیل) بر روی حافظه احترازی غیر فعال بررسی شد که نتایج، اختلاف معناداری را نشان ندادند. در آزمایشی دیگر اثر توام و هم‌زمان مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز (دونیزیل) و مهارکننده آنزیم فتی اسید آمید هیدرولاز (*URB597*) بر روی حافظه احترازی غیر فعال بررسی شد. نتایج نشان داد که این تیمار موجب کاهش مقدار زمان باقی ماندن موش‌های این گروه در قسمت تاریک دستگاه (TDC) شده و مقدار زمان تأخیر در ورود به بخش تاریک دستگاه (STLr) را نیز در موش‌های دریافت کننده این دو ماده، افزایش داده است، که نشان دهنده تأثیر مثبت مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز (دونیزیل) بر روی حافظه می‌باشد. به این ترتیب که مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز اثر تخریبی *URB597* را به‌طور چشم‌گیری خنثی کرده و موجب تقویت حافظه شده است. به احتمال با افزایش غلظت استیل کولین سیناپسی و یا افزایش سطح تماس این پیک عصبی با گیرنده‌های مربوطه توانسته حافظه تخریب شده توسط *URB597* را بهبود و اصلاح کند، که این نتایج با مطالعه‌های پیشین که عنوان می‌کنند آگونیست گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک و مهار کننده‌های استیل کولین استراز، که مقدار استیل کولین را در فضای سیناپسی افزایش می‌دهند و باعث بهبودی حافظه و یادگیری می‌شوند، موافق است (۱۵، ۵۳، ۱۲).

بنابراین با توجه به بررسی‌های انجام شده، کانابینویدهای اندوژن اثرهای کاهنده بر روی حافظه داشته و به احتمال بخشی از این اثر به‌واسطه کاهش ترشح میزان استیل کولین می‌باشد و از آنجا که بررسی‌ها نشان می‌دهند استیل کولین نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد (۵۲)، آزادسازی استیل کولین در بخش‌های مختلف مغز از جمله هیپوکامپ، جسم سیاه و آمیگدال پردازش انواع مختلفی از حافظه و یادگیری را می‌تواند تعدیل کند (۱۸).

گزارش‌ها بیان می‌دارد که در هیپوکامپ، آزاد سازی اندوکانابینویدها از نرون‌های هرمی به طور انتخابی بر روی انتقال مهارتی اثر داشته و ممکن است در ایجاد شکل‌پذیری سیناپسی در طی تشکیل حافظه و یادگیری نقش داشته باشد (۲۹).

افزافه بر هیپوکامپ سایر مناطق مغز مثل کورتکس فرونتال هم در مهارت‌های توجهی (*Attentional*) و حافظه نقش دارند. *THC* - Δ^9 همراه با اختلال در حافظه کاری باعث افزایش دوپامین و گلوتامات و کاهش آزادسازی گابا در کورتکس پره فرونتال می‌شود (۳۵). هم‌چنین *WIN55,212* و *THC* - Δ^9 (آگونیست گیرنده‌های کانابینویدی) باعث افزایش، آزادسازی استیل کولین در کورتکس فرونتال می‌گردند (۵۰).

همان‌گونه که در مقدمه اشاره شد تراکم بالای گیرنده‌های CB1 در هیپوکامپ و فعال شدن این گیرنده‌های پس سیناپسی موجب مهار آزاد سازی برخی از میانجی‌های عصبی از جمله، استیل کولین می‌گردند. این احتمال نیز وجود دارد که کانابینویدها به واسطه مهار آزاد سازی این میانجی عصبی باعث تخریب حافظه شده باشند. نتایج آزمایش‌ها نیز در این پژوهش این احتمال را مطرح می‌سازد که مهارکننده آنزیم فتی اسید آمید هیدرولاز به این واسطه توانسته اثر تخریب‌کنندگی روی حافظه ایجاد کند و باعث کاهش حافظه شده باشد.

در تأیید یافته‌های این پژوهش مشخص شده است که آنتاگونیست‌های کانابینویدی باعث تقویت حافظه می‌گردند (۴۰). هم‌چنین در پژوهش‌های اخیر نشان داده شده که سیستم کانابینویدی اندوژن نقش مهمی در حافظه احترازی غیر فعال بازی می‌کند (۴۰، ۶).

از طرف دیگر سیستم کانابینویدی ممکن است در حافظه‌های مختلف اثرهای متفاوتی را نشان دهد (۴). ضمن این‌که مشخص شده *THC* - Δ^9 باعث اختلال در حافظه انسان و حیوانات آزمایشگاهی گردیده است (۳۱، ۱۱). این ترکیب باعث مختل شدن حافظه کاری و فضایی نیز می‌شود (۲۸). هم‌چنین *AM251* به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های CB1 باعث اختلال در تثبیت حافظه در یادگیری احترازی شده است (۱۳).

بر اساس گزارش‌های دیگری ناکوت گیرنده‌های CB1 و یا استفاده از آنتاگونیست‌های سیستم کانابینویدی تأثیر مثبت بر یادگیری را نشان داده اند (۴۷).

نتیجه گیری:

بنابراین با توجه به دخالت هر دو سیستم کانابینویدی و کولینرژیک در حافظه و یادگیری و همپوشانی گیرنده‌های کانابینویدی و سایر گیرنده‌ها در سیستم عصبی مرکزی، تأثیر کانابینویدها بر آزادسازی استیل کولین از پایانه آکسونی دارای اهمیت زیادی می‌باشد. در مجموع نتایج این تحقیق، تداخل عمل بین دو سیستم اندوکانابینویدی و کولینرژیک را به وضوح نشان داده و بیان می‌کند که تقویت سیستم کولینرژیک موجب تقویت حافظه کاهش یافته ناشی از تقویت سیستم اندوکانابینویدی می‌گردد.

در پایان یادآور می‌شود برای بیان دقیق‌تر این مطلب می‌توان با به‌کارگیری مدل‌های آزمایشی دیگر این موضوع را بیشتر مورد بررسی و پژوهش قرار داد.

سپاسگزاری

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد با کد ۱۴۰۲۵۸۹۲۲۰۵۲۱۳۰ می‌باشد، که با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان انجام گرفت.

منابع:

1. Alger BE. Endocannabinoid identification in the brain: Studies of breakdown lead to breakthrough, and there may be NO hope. *Sci STKE* 2005; (309): pe51.
2. Al-Hayani A, Davies SN. Effect of cannabinoids on synaptic transmission in the rat hippocampal slice is temperature-dependent. *Eur J Pharmacol* 2002; 442(1-2): 47-54.
3. Ando S, Tadenuma T, Tanaka Y, et al. Enhancement of learning capacity and cholinergic synaptic function by carnitine in aging rats. *J Neurosci Res* 2001; 66(2): 266-71.
4. Arenos JD, Musty RE, Bucci DJ, Blockade of cannabinoid CB1 receptors alters contextual learning and Memory. *E J Pharmacol* 2006 (539) 177-183.
5. Armentano Paul, Deputy Director normal foundation Washington, DC. The disruptive ational organization for the reform of marijuana laws, 2010 Jan; ,pp10-12.
6. Auclair N, Otani S, Soubrie P, Crepel F, Cannabinoids modulate synaptic strength and plasticity at glutamatergic synapses of rat prefrontal cortex py ramidal neurons. *J Neurophysiol* 2000; (83) 3287-93.
7. Barann M, Molderings G, Bruss M, et al. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT3A receptors: Probable involvement of an allosteric modulatory site. *Br J Pharmacol* 2002; 137(5): 589-596.
8. Castellano C, Cabib S, Palmisano A, et al. The effects of anandamide on memory consolidation in mice involve both D1 and D2 dopamine receptors. *Behav Pharmacol* 1997; 8(8): 707-12.
9. Chang, Q, Gold, PE. Age.related changes in memory and in acetylcholine functions in the hippocampus in the Ts65Dn mouse,a model of Down syndrome 2008; 89(2):167-77.
10. Das UN. Can memory be improved? Adiscussion on the role of ras, GABA acetylcholine, NO, insulin, TNF-alpha and long-chain polyunsaturated fatty acids in memory formation and consolidation. *Brain* 2003; 25(4): 251-61.
11. Da Silva GE, Takahashi RN, SR 141716A prevents delta -9-tetrahydrocannabinol -induced spatial learning deficit in a Morris water maze in mice.*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; (26) 321 -325.
12. Degroot A, Parent MB. Infusions of physostigmine into the hippocampus or the entorhinal cortex attenuate avoidance retention deficits produced by intra-septal infusions of the GABA agonist muscimol. *Brain Res* 2001; 920(1-2): 10-18.
13. De Oliveira Alvares L, De Oliveira LF, Camboim C, Diehl F, Genro BP, Lanziotti VB, Quillfeldt JA, Amnestic effect of intrahippocampal AM251, a CB1-selective bloc ker, in the inhibitory avoidance, but not in the open field habituation task, in rats. *Neurobiol Learn Mem* 2005; (83) 119-124.
14. Egashira N, Mishima K, Katsurabayashi SY, et al. Involvement of 5-hydroxytryptamine neuronal system in Delta-9-tetrahydrocannabinol-induced impairment of spatial memory. *Eur J Phrmacol* 2002; 445(3): 221-9.
15. Eidi M, Zarrindast MR, Eidi A, et al. Effects of histamine and cholinergic systems on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 465(1-2): 91-96.
16. Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol* 1997; 48: 649-684.
17. Farr SA, Flood JF, Morley JE. The effect of cholinergic, GABAergic, serotonergic, and glutamatergic receptor modulation on post trial memory processing in the hippocampus. *Neurobiol Learn Mem* 2000; 73(2): 150-167.
18. Gold PE. Acetylcholine modulation of neural system involved in learning and memory. *Neurobiol Learn MEN* 2003; 80(3): 194-210.
19. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16(6): 710-5.

20. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991; 11(2): 563-83.
21. Kathuria S, Gaetani S, Fegley D, et al. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat Med* 2003; 9(1): 76-81.
22. Kobilko T, Hazvi S, Dudai Y. Role of cortical cannabinoid CB1 receptor in conditioned taste aversion memory. *Eur J Neurosci* 2007; 25(11): 3417-3421.
23. Kosiorek P, Hryniewicz A, Bialuk I, et al. Cannabinoids alter recognition memory in rats. *Pol J Pharmacol* 2003; 55(5): 903-10.
24. LaBar KS, LeDoux JE, Spencer DD and Phelps EA. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *J Neurosci* 1995; 15(10): 6846-6655.
25. Lashgari R, Motamedi F, Zahedi Asl S, Shahidi S, Komaki A. Behavioral and Electrophysiological studies of chronic oral administration of L-type calcium channel blocker verapamil on learning and memory in rats. *Behav Brain Res* 2006; 171(2): 324-8.
26. Lashgari R, Motamedi F, Noorbakhsh SM, Zahedi-Asl S, Komaki A, Shahidi S, et al. Assessing the long-term role of L-type voltage dependent calcium channel blocker verapamil on short-term presynaptic plasticity at dentate gyrus of hippocampus. *Neurosci Lett* 2007; 415(2): 174-8.
27. Lichtman AH, Dimen KR, Martin BR. Systemic or intrahippocampal cannabinoid administration impairs spatial memory in rats. *Psychopharmacol* 1995; 119(3): 282-90.
28. Lichtman AH, Martin BR. Delta 9-tetrahydrocannabinol impairs spatial memory through a cannabinoid receptor mechanism. *Psychopharmacology (Berl)* 1996 (126) 125-131.
29. Luscher C. Drugs of abuse. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 12th ed. McGraw Hill (Lange) 2012; p. 565-580.
30. Mazzola C, Medalie J, Scherma M, Panlilio LV, Solinas M, Tanda G, et al. Fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition enhances memory acquisition through activation of PPAR- α nuclear receptors. *Learn Mem* 2009; 16(5): 332-7.
31. Miller L, Cornett T, Brightwell D, McFarland D, Drew WG, Wikler A. Marijuana and memory impairment: the effect of retrieval cues on free recall. *Pharmacol Biochem Behav* 1976 (5) 639 - 643.
32. Mor M, Rivara S, Lodola A, et al. Cyclohexyl -carbamic acid 3'- or 4'-substituted biphenyl-3-yl esters as fatty acid amide hydrolase inhibitors: Synthesis, quantitative structure-activity relationships and molecular modeling studies. *J Med Chem* 2004; 47(21): 4998-5008.
33. Motamedi F, Ghasemi M, Davoodi FG, Naghdi N. Comparison of Learning and Memory in Morphine Dependent Rats using Different Behavioral Models. *Iran J Pharmaceutical Res* 2003; 4: 225-30.
34. Oz M, Ravindran A, Diaz-Ruiz O, et al. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306(3): 1003-1010.
35. Pistis M, Ferraro L, Pira L, Flore G, Tanganelli S, Gessa GL, et al. Delta (9)-tetrahydrocannabinol decreases extracellular GABA and increases extracellular glutamate and dopamine levels in the rat prefrontal cortex: an in vivo microdialysis study. *Brain Res* 2002; 948(1-2): 155-8.
36. Power AE, Vazdajanova A, McGaugh JL. Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiol Learn Mem* 2003; 80(3):178-93.
37. Power AE. Muscarinic cholinergic contribution to memory consolidation: With attention to involvement of the basolateral amygdala. *Curr Med Chem* 2004; 11(8): 987-96.
38. Pugh G, Smith PB, Dombrowski DS and Welch SP. The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta 9-tetrahydro-cannabinol and morphine in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 608-616.

39. Rasouli B, Rasouli S, Komaki A. Study the Effects of Endogenous Cannabinoid Breakdown Inhibitor on Learning and Memory in Rat. *Cell J (Yakhteh)* 2011; 12 Suppl 1: 33-4.
40. Riedel G, Davies SN, Cannabinoid function in learning, memory and plasticity. *Handb Exp Pharmacol* 2005; (168) 445-477
41. Ryberg, EN, Larsson, S, Sjogren, S, Hjorth, Hermansson, NO and Leonova, J. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol* 2007 Dec; pp. 1092–1101.
42. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22(11): 565-72.
43. Senik MH, Mansor SM, Tharakan KJ, Bin Abdullah JM. Effect of acute administration of *Mitragyna speciosa* Korth. standardized methanol extract in animal model of learning and memory. *J Med Plants Res* 2012; 6(6): 1007-14.
44. Stella N. Cannabinoid signaling in glial cells. *Glia* 2004; 48(4): 267-77.
45. Tarzia G, Duranti A, Tontini A, et al. Design, synthesis and structure-activity relationships of alkylcarbamic acid aryl esters, a new class of fatty acid amide hydrolase inhibitors. *J Med Chem* 2003; 46(12): 2352-236.
46. Thiemann G, Fletcher BC, Ledent C, et al. The genetic versus pharmacological invalidation of the cannabinoid CB(1) receptor results in differential effects on 'non-associative' memory and forebrain monoamine concentrations in mice. *Neurobiol Learn Mem* 2007; 88(4): 416-423.
47. Van der Zee EA, Luiten PG. Muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus neocortex and amygdale: A review of immunocytochemical localization in relation to learning and memory. *Prog Neurobiol* 1999; 58(5): 409-71.
48. Varvel SA, Anum EA, Lichtman AH, Disruption of CB1 receptor signaling impairs extinction of spatial memory in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2005 (179) 863-872.
49. Veng LM, Granholm AC, Rose GM. Age-related sex difference in spatial learning and basal forebrain cholinergic neurons in F344 rats. *Physiol Behav* 2003; 80(1): 27-36.
50. Verrico CD, Jentsch JD, Dazzi L, Roth R Systemic, but not local, administration of cannabinoid CB1 receptor agonists modulate prefrontal cortical acetylcholine efflux in the rat. *Synapse* 2003; 48(4): 178–83.
51. Wilson, RI, Nicoll, RA. Neuroscience, Endocannabinoid signaling in the brain, *Science*, 2002; 296: 678-82.
52. Ye L, Qi JS, Qiao JT. Long-term potentiation in hippocampus of rats is enhanced by endogenous acetylcholine in a way that is independent of N-methyl-D-aspartate receptors. *Neurosci Lett* 2001; 300(3): 145-8.
53. Zarrindast MR, Eidi M, Eidi A and Oryan S. Effects of histamine and opioid systems on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 452(2): 193-197.