Archive of SID

مجلـه‌ی علمـی، پژوهشـی دانشـگاه علـوم پزشـکی زنجـان
دوره‌ی ۲۲، شماره‌ی ۹۱، خرداد و تیر ۱۳۹۳، صفحات ۹۵ تا ۱۰۸

بررسی اثر گیرنده های دوپامینی D1 هیپوکامپ پشتی بر روی اثر بهبود بخش نیکوتین روی فراموشی القا شده با اتانول

مریم السادات شاهین[1]، دکتر سیما نصری[2]، دکتر مرتضی پیری[3]

نویسنده‌ی مسوول: اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، دانشکده‌ی پزشکی biopiri@iauardabil.ac.ir

دریافت: ۹۲/۳/۲۱ پذیرش: ۹۲/۹/٤

چکیده

زمینه و هدف: *اتانول و نیکوتین رهایش دوپامین در نواحی مختلف مغز نظیر هسته‌ی آکومبنس و هیپوکامپ را افـزایش مـی‌دهنـد. گیرنـده‌هـای دوپامینی D1 در هیپوکامپ پشتی که یکی از نواحی کلیدی مغز در میانجگری برخی از اثرات رفتاری اتانول و نیکوتین یافت شده است. در ایـن مطالعه، تاثیر گیرنده‌های دوپامینی D1 هیپوکامپ پشتی بر روی اثر نیکوتین بر روی فراموشی القا شده با اتانول بررسی شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه‌ی تجربی از ۱۹۲ سر موش کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI استفاده شد. نمونه‌ها پـس از بیهوشـی در دسـتگاه استریوتاکسی قرار گرفتند و کانول گذاری دوطرفه در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ پشتی انجام شد. بعد از طی دوره‌ی بهبـودی هفـت روزه، آزمـون رفتاری با استفاده از دستگاه یادگیری احترازی غیر فعال آغاز شد. در این مطالعه اتانول، نیکوتین و SCH ۲۳۳۹۰ (آنتاگونیست گیرنده‌ی دوپامینی D1) استفاده شد.*

یافته‌ها: *تزریق پیش از آموزش یا قبل از آزمون اتانول باعث القای فراموشی شد ($P<۰/۰۰۰۱$). فراموشی القا شده با اتانول قبل از آموزش با به‌کار بردن همان دوزهای اتانول قبل از آزمون اصلاح گردد ($P<۰/۰۰۰۱$). تزریق قبل از آزمون نیکوتین توانست فراموشی القا شده بـا اتـانول قبـل از آموزش را برگرداند ($P<۰/۰۰۰۱$). تزریق قبل از آزمون SCH ۲۳۳۹۰ به داخل CA1 خود باعث تخریب حافظه گردید و از بازگـشت حافظـه‌ی تخریب شده با اتانول توسط نیکوتین جلوگیری کرد ($P<۰/۰۰۰۱$).*

نتیجه‌گیری: *این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که گیرنده‌های دوپامینی D1 هیپوکامپ پشتی نقش مهمی در اثرات بهبود بخش نیکوتین بر روی فراموشی القا شده با اتانول دارند.*

واژگان کلیدی: اتانول، نیکوتین، هیپوکامپ پشتی، گیرنده‌ی دوپامینی D1، یادگیری وابسته به وضعیت

مقدمه

تزریق داروهایی نظیر اتـانول، مـورفین و کانابینوئیـدها در روز آموزش یا آزمون باعث تخریب حافظه می‌شـود، امـا اگـر حیوان هم در روز آموزش و هم در روز آزمـون ایـن داروهـا را دریافت نماید، حافظه مجدداً به حد عادی برمی‌گـردد، ایـن پدیده یادگیری وابـسته بـه وضـعیت نامیـده مـی‌شـود (٤-۱). یادگیری وابسته به وضعیت پدیده‌ای اسـت کـه در آن بـه یـاد

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور تهران

۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی جانوری، دانشیار دانشگاه پیام نور تهران

۳- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل

www.SID.ir

Archive of SID

آوردن اطلاعات تازه کسب شده تنها در شرایطی صورت می‌گیرد که فرد از لحاظ حسی و فیزیولوژیک در همان شرایطی قرار گیرد که اطلاعات در همان شرایط کد شده است (۵). مطالعات نشان می‌دهند که اکثر داروهایی که قادر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می‌باشند، باعث فعال شدن مسیر پاداش مزولیمبیک در مغز و افزایش رهایش دوپامین در نواحی هدف مسیر مزولیمبیک نظیر هیپوکامپ و هسته‌ی آکومبنس می‌باشند (۸-٦). به همین دلیل اکثر داروهایی که یادگیری وابسته به وضعیت ایجاد می‌کنند مورد سوء مصرف قرار می‌گیرند و می‌توانند وابستگی ایجاد نمایند (۱۰و ۹). با توجه به اینکه اکثر داروهایی که یادگیری وابسته به وضعیت ایجاد می‌نمایند، رهایش دوپامین را در نواحی هدف مسیر مزولیمبیک نظیر هیپوکامپ که در یادگیری و حافظه اهمیت زیادی دارد، افزایش می‌دهند می‌توان انتظار داشت که دوپامین یکی از کلیدی‌ترین ناقل‌های عصبی باشد که می‌تواند یادگیری وابسته به وضعیت را تحت تاثیر قرار دهد (۱۱). هیپوکامپ ورودی‌های دوپامینرژیک را از ساختارهای موجود در مزولیمبیک نظیر ناحیه‌ی تگمنتوم شکمی و بخش متراکم جسم سیاه دریافت می‌کند (۱۲). پیشنهاد شده است که نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه‌ی تگمنتوم شکمی بخش بالاروی حلقه‌ی عملکردی موجود بین ناحیه‌ی تگمنتوم شکمی و هیپوکامپ می‌باشد (۱۳)، که ورود اطلاعات به حافظه‌ی درازمدت در هیپوکامپ را تعدیل کرده، تحت تاثیر قرار می‌دهند (١٤). دوپامین اثرات خود بر روی حافظه را از طریق دو دسته گیرنده‌ی دوپامینی D۱ و D۲ اعمال می‌نماید. گیرنده‌های گروه D۱ شامل گیرنده D۱ و D۵ و گیرنده‌های گروه D۲ که شامل گیرنده D۲ ، D۳ و D٤ می‌شود. فعال شدن گیرنده‌های D۱ باعث افزایش آدنوزین مونو فسفات حلقوی در داخل سلول می‌گردد، در حالی‌که فعال شدن گیرنده‌های D۲، سطح آدنوزین مونو فسفات حلقوی را کاهش می‌دهد (۱۵). براساس مطالعات بیوشیمی و فارماکولوژی هر دو نوع گیرنده دوپامینی D۱ و D۲ در ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ شناسایی شده است (۹).

نیکوتین ماده‌ای است که به مانند اتانول، مورفین و کانابینوئیدها وابستگی ایجاد می‌نماید و به مانند این مواد رهایش دوپامین در نواحی هدف مزولیمبیک را افزایش می‌دهد (١٦، ۸-٦). نکته‌ی جالب‌تر اینکه سوء مصرف و وابستگی به اتانول و نیکوتین بعضا همراه با هم بروز می‌نماید و بیشتر افراد الکلی به شدت سیگاری نیز می‌باشند (۱۷). مطالعات پیشین نشان می‌دهد که بین نیکوتین و اتانول در زمینه‌ی حافظه و یادگیری در سیستم عصبی مرکزی برهمکنش وجود دارد و به نظر می‌رسد گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین در ایجاد این رابطه و برهمکنش دخیل می‌باشد (۱). در انسان ترکیب نیکوتین و اتانول می‌تواند باعث ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت شود (۱۸). همچنین گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد که اتانول از طریق اختلال در عملکرد سیستم کولینرژیک باعث القای فراموشی می‌شود (۱۹). با توجه به اینکه اتانول و نیکوتین اثرات متضادی بر روی حافظه و یادگیری دارند برهمکنش بین این دو دارو خیلی پیچیده می‌باشد و ابعاد آن هنوز مشخص نشده است (۲۰). اثرات نیکوتین و اتانول بر روی حافظه از این نظر عکس همدیگر می‌باشد که اتانول اثرات مخرب بر روی حافظه در مدل‌های مختلف یادگیری دارد، در حالی‌که نیکوتین باعث بهبود حافظه در مدل‌های مختلف یادگیری می‌شود (۲۱). هیپوکامپ یکی از نواحی کلیدی دخیل در حافظه می‌باشد که عملکردش تحت تاثیر نیکوتین قرار می‌گیرد. مطالعات نشان می‌دهد که نیکوتین به واسطه‌ی تسهیل شکل‌گیری تقویت دراز مدت سیناپسی در هیپوکامپ باعث بهبود عملکرد شناختی فرد می‌شود (۲۲). هیپوکامپ به‌طور طبیعی ورودی‌های کولینرژیک زیادی را از بخش میانی سپتوم و بازوی عمودی و افقی بخش مورب بروکا دریافت می‌نماید و این ورودی‌های کولینرژیک باعث تسهیل یادگیری

www.SID.ir

Archive of SID

شده، در فرآیند توجه و حافظه دخیل می‌باشد (۲۳). هر دو گیرنده‌ی نیکوتینی و موسکارینی استیل کولین در فرآیند یادگیری دخیل می‌باشند، با توجه به اینکه گیرنده‌های نیکوتینی در نورون‌های هرمی تحریکی و نورون‌های بینابینی مهاری هیپوکامپ حضور دارند (۲٤)، به نظر می‌رسد که نیکوتین بواسطه تعدیل انتقال پیام‌های تحریکی و مهاری در هیپوکامپ حافظه و یادگیری را تحت تاثیر قرار دهد (۲٤) . برعکس نیکوتین اتانول شکل‌گیری تقویت دراز مدت سیناپسی در هیپوکامپ را مهار می نماید (۲۵)، به نظر می‌رسد که مهار شکل‌گیری تقویت دراز مدت سیناپسی توسط اتانول در اثر مهار فعالیت گیرنده‌های NMDA و یا تحریک گیرنده‌های گابا صورت گیرد (۲٦). مطالعات پیشین نشان می‌دهد که اتانول قادر به تخریب حافظه‌ی اجتنابی مهاری و القای یادگیری وابسته به وضعیت می‌باشد. همچنین مشخص شده است که تزریق سیستمیک نیکوتین قبل از آزمون قادر به بهبود حافظه‌ی اجتنابی مهاری تخریب شده توسط اتانول می‌باشد. اینکه نیکوتین از طریق تاثیرگذاری بر روی چه ساختار مغزی و چه سیستم نورترانسمیتری حافظه‌ی تخریب شده با اتانول را اصلاح می‌نماید، سوالی است که این پژوهش دنبال پاسخگویی به آن می‌باشد. با توجه به اهمیت هیپوکامپ پشتی و ناقل عصبی دوپامین در حافظه‌ی اجتنابی مهاری و یادگیری وابسته به وضعیت و توجه داشتن به این نکته که یکی از ویژگی‌های مشترک اتانول و نیکوتین این است که هر دو رهایش دوپامین را در نواحی هدف مسیر مزولیمبیک نظیر هیپوکامپ افزایش می‌دهند، در این مطالعه تاثیر گیرنده‌های دوپامینی D۱ هیپوکامپ پشتی در میانجی‌گری اثرات بهبود بخش نیکوتین بر حافظه‌ی اجتنابی تخریب شده با اتانول را مورد بررسی قرار داده‌ایم.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی ۱۹۲ سر موش کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI به وزن تقریبی ۲۲ تا ۲۵ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند، استفاده گردید. حیوان‌ها به حیوانخانه تحقیقاتی منتقل شده، در هر قفس ۵ سر موش قرار داده شد. در طول آزمایش‌ها آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت و هر سه روز یکبار قفس موش‌ها تمیز شد. دمای حیوانخانه بین ۳ ± ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد متغیر بود. قبل از جراحی به مدت یک هفته به موش‌ها اجازه داده شد که خود را با شرایط حیوانخانه تطبیق دهند. موش‌ها در گروه‌های هشت‌تایی قرار داده شدند و هر حیوان فقط یک بار استفاده شد. همه آزمایش‌ها در طول روز انجام گرفت.

دستگاه یادگیری احترازی غیر فعال، مدل Step-down، جعبه‌ی چوبی به ابعاد (٤۰×۳۰× ۳۰ سانتی‌متر) می‌باشد. کف دستگاه دارای ۲۹ میله فولادی با قطر ۰/۳ سانتی‌متر می‌باشد که به فاصله‌ی ۱ سانتی‌متر از یکدیگر قرار گرفته‌اند، این میله‌ها به دستگاه تحریک کننده متصل شده و شوک الکتریکی از طریق این میله‌ها به حیوانات مورد آزمایش وارد می‌شود. یک سکوی مکعبی چوبی به ابعاد (٤× ٤×٤ سانتی‌متر) در قسمت میانی کف دستگاه (روی میله‌های فلزی) قرار گرفته است، که حیوانات هنگام انجام آزمایشات به آرامی در روی این سکو قرار داده می‌شوند.

داروها: داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از اتانول، نیکوتین و SCH ۲۳۳۹۰ (آنتاگونیست گیرنده D۱ دوپامینی) که بلافاصله قبل از آزمایش‌ها داروهای نیکوتین و SCH ۲۳۳۹۰ در سرم فیزیولوژیک استریل ۰/۹ درصد استریل حل گردیدند و pH نیکوتین بعد از حل شدن در سرم فیزیولوژیک ۰/۹ درصد توسط سود ۰/۱ نرمال به محدوده‌ی ۷/٤ رسید. نیکوتین و SCH ۲۳۳۹۰ از شرکت سیگما (آمریکا) و اتانول از شرکت مرک (آلمان) تهیه شدند. روش جراحی و کانول گذاری در ناحیه‌ی هیپوکامپ پشتی (CA۱) موش‌های کوچک آزمایشگاهی توسط تزریق کتامین هیدروکلرید (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌علاوه گزیلزین

www.SID.ir

Archive of SID

(۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. بعد از بی‌هوشی حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند و دو کانول راهنما (اندازه‌ی ۲۲) یک میلی‌متر بالاتر از محل تزریق، براساس اطلس پاکسینوس قرار داده شد (٤). مختصات ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ پشتی عبارت بود از: ۲- = AP، ML = ±۱/٦، V = -۱/٥ (٤). بعد از قرار دادن کانول در مختصات مورد نظر با استفاده از سیمان دندان پزشکی کانول‌های راهنما در جای خود محکم شدند. پس از جراحی و قبل از تزریق درون مغزی دارو، به حیوان اجازه داده شد ۵ تا ۷ روز دوره‌ی بهبودی پس از جراحی را به منظور رفع استرس و تخریب بافتی احتمالی توسط جراحی سپری کرده، به حالت عادی خود برگردند.

آزمون‌های رفتاری: یادگیری احترازی غیرفعال مدل Step-down روشی مورد قبول برای بررسی حافظه‌ی دراز مدت در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌باشد (۲۷). در این روش، بررسی حافظه در دو روز متوالی و بین ساعت ۸ صبح تا ۲ بعد از ظهر انجام می‌شود. روز اول یا روز آموزش (Training day) شامل آموزش دادن حیوان‌ها در دستگاه می‌باشد و در روز دوم یا روز آزمون (Testing day) میزان حافظه‌ی حیوان‌های آموزش دیده بررسی می‌شود.

مرحله‌ی آموزش: در روز آموزش هر حیوان به آرامی روی سکوی مکعبی دستگاه ارزیابی حافظه قرار می‌گیرد و مدت زمان توقف روی سکو (قبل از پایین آمدن) ثبت می‌شود. در صورتی که هر موش بیش از ۲۰ ثانیه روی سکو بماند آن موش حذف می‌شود. بلافاصله بعد از پایین آمدن موش از مکعب چوبی و قرار گرفتن چهار پای موثر بر روی میله‌های فولادی شوک الکتریکی به مدت ۱۵ ثانیه (۱ هرتز، ۰/۵ ثانیه و ٤٥ ولت مستقیم) توسط حیوان دریافت می‌شود.

مرحله‌ی آزمون یا بررسی حافظه: جلسه آزمون ٢٤ ساعت قبل از آموزش، مشابه آموزش انجام می‌شود. با این تفاوت که حیوانات مورد آزمایش در روز آزمون شوک دریافت نمی‌کنند. مدت زمان توقف موش بر روی سکو در روز آزمون به عنوان معیار حافظه در موش اندازه‌گیری می‌شود، که حداکثر زمان برای توقف موش روی سکو (زمان سقف Cut-off) برابر با ۳۰۰ ثانیه می‌باشد که به‌عنوان حافظه‌ی کامل در نظر گرفته می‌شود.

تزریق درون مغزی دارو: برای تزریق دارو پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن دندانپزشکی شماره ۲۷ که ۹ میلی‌متر طول داشت و به کت دان تیوب نوزاد (شماره ٤) متصل بود، در داخل کانول راهنما شماره ۲۲ قرار داده شد و در هر کانول ۰/۵ میکرولیتر دارو در مدت ۹۰-٦۰ ثانیه تزریق شد. در طول تزریق به حیوان اجازه داده شد بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند.

بافت شناسی: پس از کشتن حیوان‌ها توسط کلروفرم، ۰/۵ میکرولیتر رنگ متیلن بلو ۱ درصد به داخل هر کانول تزریق شد، سپس مغز از درون جمجمه بیرون آورده شده و درون فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از یک هفته با استفاده از تیغ جراحی در محل ورود کانول به درون مغز برش‌هایی داده شده و محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ مورد مطالعه قرار گرفت. جهت مطالعه‌ی مقاطع بافتی تهیه شده، از اطلس پاکسینوس استفاده شد. برای تایید درستی محل کانول گذاری از برش‌های مغزی با استفاده از میکروسکوپ لوپ تصویر برداری شد و همچنان که در شکل ۱ نشان داده شده است، در کنار تصویر شماتیک به‌دست آمده از اطلس پاکسینوس قرار گرفت که در این تصویر شماتیک بخش‌های مختلف از جمله ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ پشتی نامگذاری شده‌اند. در صورت قرینه بودن ناحیه‌ی کانول گذاری با ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ در تصویر شماتیک صحت کانول گذاری مورد تایید قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری: در همه آزمایش‌ها، زمان توقف حیوان روی سکو به صورت میانه و چارک ثبت گردید. به‌علت تفاوت‌های خاص زیادی که در پاسخ‌های یادگیری

www.SID.ir

Archive of SID

حیوانات وجود داشت، داده‌ها توسط آزمون غیر پارامتریک (Kruskal- wallis) و به دنبال آن از روش Mann- withy, U-test آنالیز شدند. در تمام ارزیابی‌های آماری، حداقل P<۰/۰۵ معیار معنی‌دار بودن مقایسه بین گروه‌ها بوده است. برای رسم نمودارها از نرم افزار Sigmaplot استفاده شد.

تیمارهای دارویی و آزمایش‌های انجام شده

آزمایش اول اثر اتانول بر حافظه‌ی اجتنابی مهاری: در این آزمایش برای بررسی تاثیر اتانول بر روی حافظه از هشت گروه حیوان استفاده شد. چهار گروه اول ۳۰ دقیقه قبل از آموزش مقادیر مختلف اتانول (۰/۸، ۰/٤، ۰/۲، ۰ گرم بر کیلوگرم) و ۳۰ دقیقه قبل از تست، سالین را به صورت درون صفاقی دریافت کردند. چهار گروه باقیمانده قبل از آموزش اتانول (۰/۸ گرم بر کیلوگرم) و در روز آزمون مقادیر مختلف اتانول (۰/۸، ۰/٤، ۰/۲، ۰ گرم بر کیلوگرم) را دریافت کردند.

آزمایش دوم اثر نیکوتین بر حافظه‌ی اجتنابی مهاری و فراموشی القا شده با اتانول: در این آزمایش، برای بررسی اثر نیکوتین در ناحیه‌ی هیپوکامپ پشتی بر روی حافظه‌ی تخریب شده با اتانول از هشت گروه حیوان استفاده شد. چهار گروه اول ۳۰ دقیقه قبل از آموزش، سالین را به صورت درون صفاقی و ۵ دقیقه قبل از آزمون مقادیر مختلف نیکوتین (۰/٦، ۰/۳، ۰/۱، ۰ میکروگرم برموش) را به صورت درون مغزی در داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. چهارگروه باقیمانده ۳۰ دقیقه قبل از آموزش اتانول (۰/۸ گرم برکیلوگرم) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند و مقادیر مختلف نیکوتین (۰/٦، ۰/۳، ۰/۱، ۰ میکروگرم برموش) را به‌صورت درون مغزی در داخل هیپوکامپ پشتی ۵ دقیقه قبل از آزمون دریافت کردند.

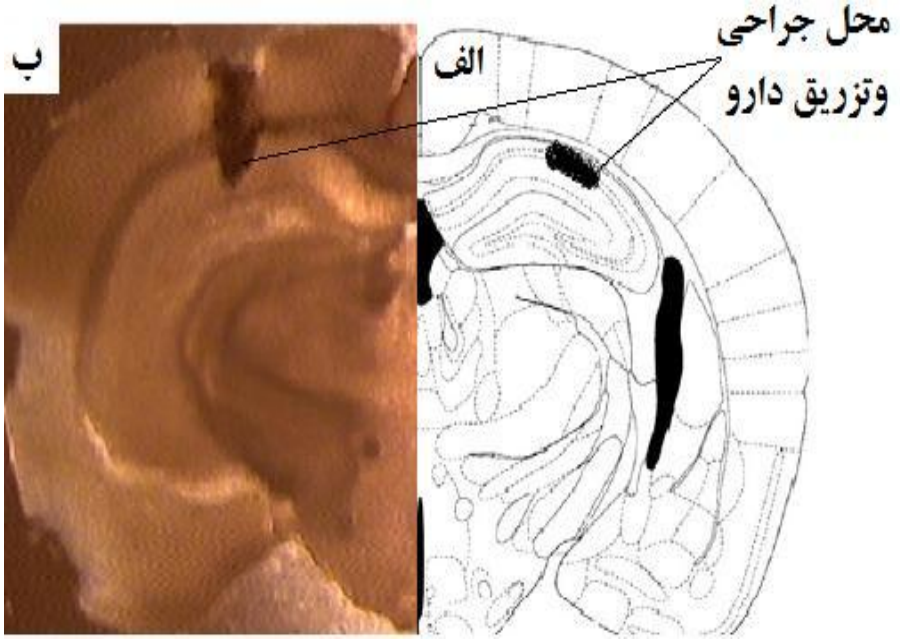
آزمایش سوم: اثر SCH ۲۳۳۹۰ بر حافظه‌ی اجتنابی مهاری و میانجی گری اثرات بهبود بخش نیکوتین بر فراموشی اتانول در این آزمایش برای بررسی اثر SCH ۲۳۳۹۰ در ناحیه‌ی هیپوکامپ پشتی بر روی حافظه از هشت گروه حیوان استفاده شد، چهار گروه اول ۳۰ دقیقه قبل از آموزش، سالین را به صورت درون صفاقی دریافت کردند و در روز آزمون، مقادیر مختلف SCH ۲۳۳۹۰ (۰/۲، ۰/۱، ۰/۰۵، ۰ میکروگرم برموش) را به صورت درون مغزی در ناحیه‌ی هیپوکامپ پشتی دریافت داشتند. چهار گروه بعدی در روز آموزش، اتانول (۰/۸ گرم بر کیلوگرم) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند و در روز آزمون ابتدا مقادیر مختلف SCH ۲۳۳۹۰ (۰/۲، ۰/۱، ۰/۰۵، ۰ میکروگرم برموش) و سپس مقدار موثر نیکوتین (۰/٦ میکروگرم بر موش) را ۵ دقیقه قبل از آزمون دریافت کردند.

یافته ها

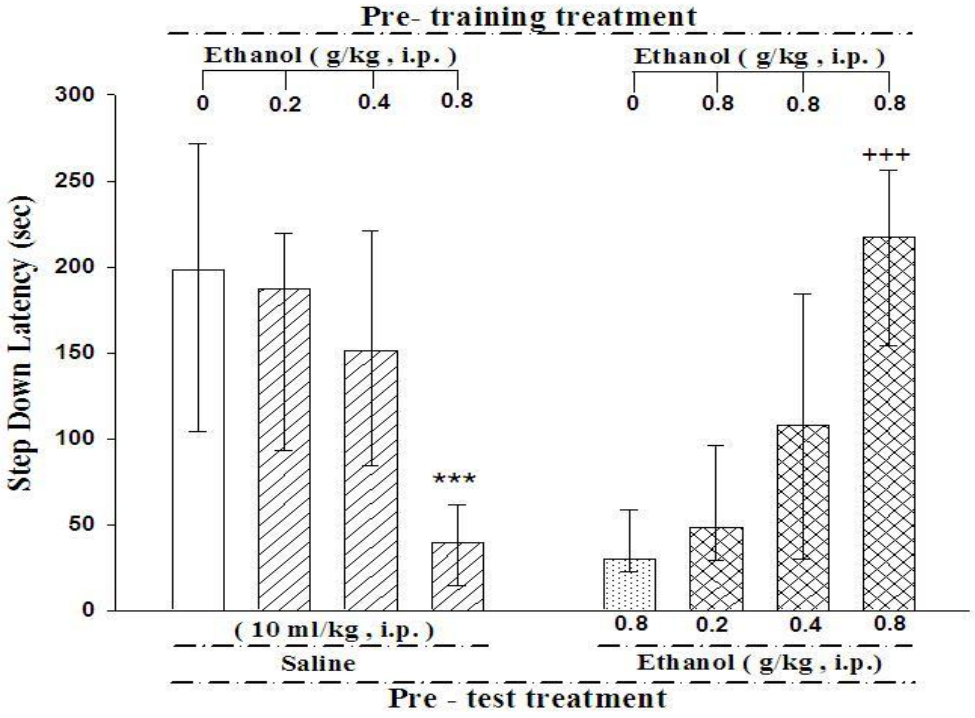
شکل ۱ مقطع بافتی مربوط به ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ پشتی که نشان دهنده‌ی محل قرار گیری صحیح کانول در مقایسه با شکل شماتیک برگرفته از اطلس پاکسینوس می‌باشد را نمایش می‌دهد. لازم به ذکر است که تنها داده‌های مربوط به حیواناتی که محل جراحی آن‌ها در مقایسه با اطلس پاکسینوس صحیح بود، در آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفت.

www.SID.ir

Archive of SID



*شکل ۱: شکل شماتیک بر گرفته از اطلس پاکسینوس که ناحیه **CA۱** در آن مشخص شده است (الف) و عکس مقطع بافتی مربوط به کانول گذاری در ناحیه **CA۱** هیپوکامپ پشتی (ب)*



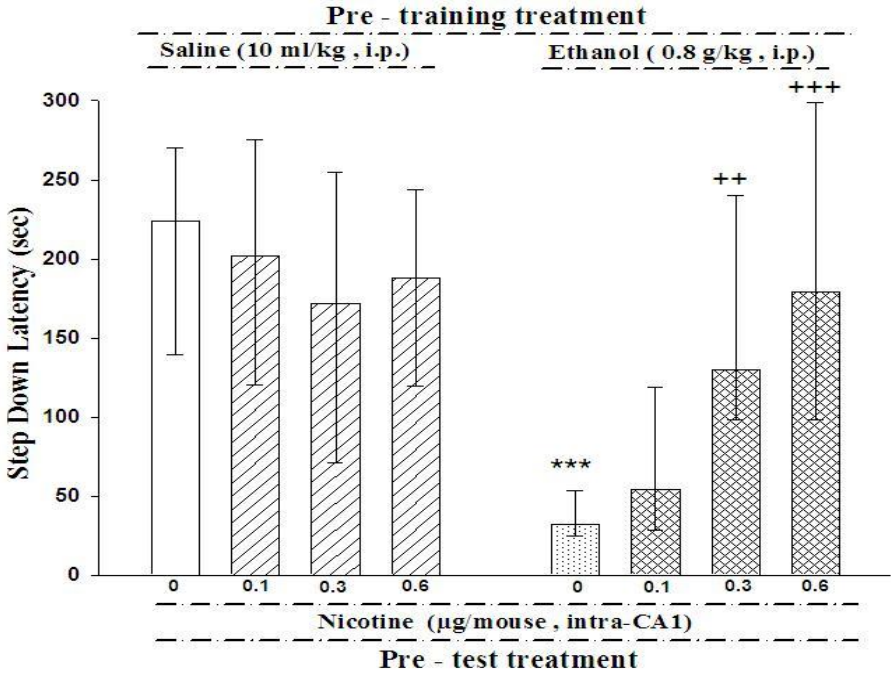
*نمودار ۱: آثار تزریق پیش از آموزش و پیش از آزمون اتانول بر حافظه‌ی اجتنابی مهاری. داده‌ها به‌صورت میانه ± چارک نشان داده شده است. P<۰/۰۰۱*** در مقایسه با گروه سالین/ سالین و P<۰/۰۰۱ +++ در مقایسه با سالین/ اتانول می‌باشد.*

www.SID.ir

Archive of SID

آزمایش اول: نتایج تزریق پس از آموزش و قبل از آزمون اتانول بر روی حافظه‌ی اجتنابی مهاری در موش‌های سوری: نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد که تزریق قبل از آموزش اتانول (۰/۸ گرم بر کیلوگرم) به تنهایی باعث تخریب حافظه‌ی اجتنابی مهاری می‌گردد (P<۰/۰۰۰۱، ۱۷/۰۹ = (۳) H، ANOVA) (نمودار ۱ــ پانل چپ)، به‌علاوه تزریق اتانول (۰/۸ و ۰/٤ گرم بر کیلوگرم) قبل از آزمون به موش‌هایی که در روز آموزش نیز تحت تاثیر اتانول (۰/۸ گرم بر کیلوگرم) بوده‌اند، قادر به بهبود حافظه‌ی تخریب شده با اتانول روز آموزش می‌باشد (P <۰/۰۰۰۱، ۱۸/۳۱ = (۳) H، ANOVA) (نمودار ۱ ـ پانل راست).

آزمایش دوم: نتایج تزریق نیکوتین بر حافظه‌ی اجتنابی مهاری و حافظه‌ی اجتنابی مهاری تخریب شده با اتانول: تزریق قبل از آزمون نیکوتین (۰/٦، ۰/۳، ۰/۱، ۰ میکروگرم برموش) به ناحیه‌ی هیپوکامپ پشتی موش‌هایی که در روز آموزش سالین دریافت کرده‌اند، اثری بر روی حافظه‌ی اجتنابی مهاری ندارد (P>۰/۰۵، ۰/۸۳ = (۳) H، ANOVA) (نمودار ۲ پانل چپ)، از طرف دیگر تزریق نیکوتین (۰/٦ و ۰/۳ میکروگرم برموش) به موش‌هایی که در روز آموزش تحت تاثیر مقدار موثر اتانول (۰/۸ گرم بر کیلوگرم) بوده‌اند، باعث اصلاح حافظه تخریب شده با اتانول روز آموزش می‌گردد (P <۰/۰۰۱ ، ۱٦/۵۹ = (۳) H، ANOVA) (نمودار ۲، پانل راست).



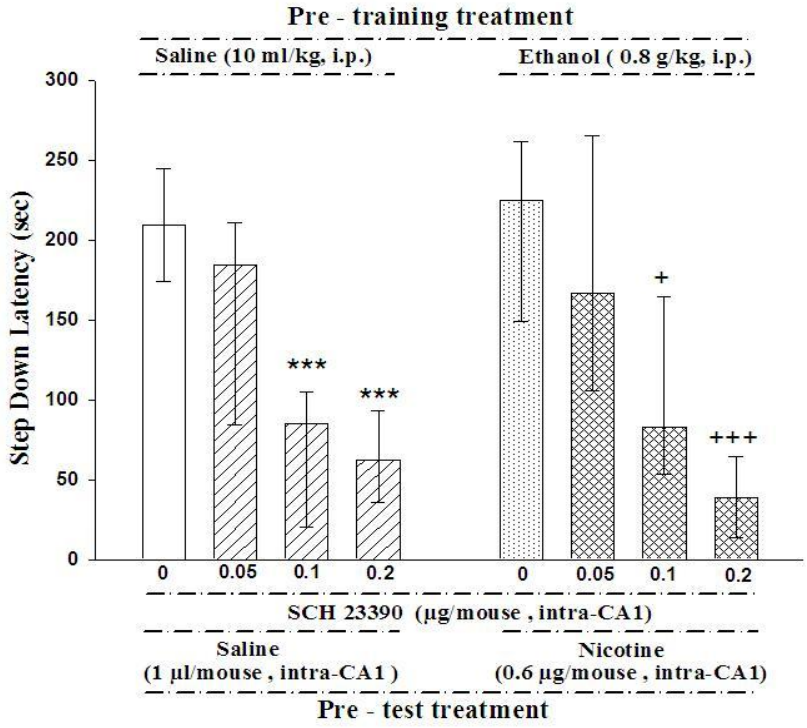
نمودار ۲: آثار تزریق قبل از آزمون نیکوتین بر حافظه‌ی اجتنابی مهاری و حافظه‌ی اجتنابی مهاری تخریب شده با اتانول در موش‌های کوچک آزمایشگاهی. داده‌ها به‌صورت میانه ± چارک نشان داده شده است. ۰/۰۰۰۱ >P در مقایسه با گروه سالین/ سالین و ۰/۰۱ >P++ و ۰/۰۰۱ >P+++ در مقایسه با اتانول/ سالین می‌باشد.***

آزمایش سوم: اثر SCH ۲۳۳۹۰ بر حافظه‌ی اجتنابی مهاری و **میانجی گری اثرات بهبود بخش نیکوتین بر فراموشی اتانول:** آزمون آماری نشان داد که تزریق قبل از آزمون SCH ۲۳۳۹۰ (۰/۲ و ۰/۱ میکروگرم برموش) به ناحیه‌ی هیپوکامپ پشتی

www.SID.ir

Archive of SID

موش‌هایی که در روز آموزش سالین دریافت کرده‌اند، باعث تخریب حافظه‌ی اجتنابی مهاری می‌شود (P<۰/۰۰۱، ۲۰/۱۳ = (۳) H، ANOVA) (نمودار ۳ ـ پانل چپ). همچنین نتایج ما نشان می‌دهد که تزریق آنتاگونیست گیرنده D۱ دوپامینی (SCH ۲۳۳۹۰) (۰/۲ و ۰/۱ میکروگرم برموش) در روز آزمون قبل از نیکوتین (۰/٦ میکروگرم برموش) می‌تواند جلوی اثرات بهبود بخش نیکوتین بر روی فراموشی القاء شده با اتانول را بگیرد (P < ۰/۰۰۱، ۱۵/۱٤ = (۳) H، ANOVA) (نمودار ۳ ـ پانل راست).



نمودار ۳: اثر SCH ۲۳۳۹۰ بر حافظه‌ی اجتنابی مهاری و میانجی‌گری اثر اصلاحی نیکوتین بر فراموشی القا شده با اتانول داده‌ها به‌صورت میانه ± چارک نشان داده شده است. P<۰/۰۰۰۱ در مقایسه با گروه سالین/ سالین ، P <۰/۰۵ + و P < ۰/۰۰۰۱ +++ در مقایسه با اتانول / نیکوتین می‌باشد***

بحث

یافته‌های ما در این مطالعه نشان داد که اتانول قادر به تخریب حافظه و القای یادگیری وابسته به وضعیت می‌باشد. همچنین یافته‌های ما در این مطالعه نشان داد که نیکوتین نیز قادر به اصلاح حافظه تخریب شده با اتانول می‌باشد و بلوک گیرنده‌های دوپامینی D۱ هیپوکامپ پشتی در موش سوری می‌تواند اثر اصلاحی نیکوتین بر روی حافظه تخریب شده با اتانول را مهار نماید. اثر تخریبی مشاهده شده در پاسخ به تزریق قبل از آموزش یا قبل از آزمون اتانول، موافق با مطالعات پیشین می‌باشند که نشان می‌دهند که اتانول قادر به تخریب حافظه در مدل‌های مختلف یادگیری می‌باشد (۲۸و ۱). شواهد موجود نشان می‌دهد که اتانول به‌واسطه کاهش رهایش استیل کولین و مهار تقویت دراز مدت سیناپسی در هیپوکامپ باعث تخریب حافظه می‌شود (۱۹).

www.SID.ir

Archive of SID

همچنین مشخص شده است که اتانول تعادل بین ناقل‌های عصبی تحریکی و مهاری را در هیپوکامپ مختل می‌نماید به‌گونه‌ای که در حضور اتانول فعالیت گیرنده‌های NMDA کاهش یافته، فعالیت گیرنده‌های گابا افزایش می‌یابد (۲۱). همین کاهش فعالیت گیرنده‌های NMDA و افزایش فعالیت گیرنده‌های گابا می‌تواند به‌واسطه‌ی اختلال در شکل‌گیری تقویت دراز مدت سیناپسی باعث تخریب حافظه گردد (۲۱). مطالعات ما همچنین نشان می‌دهد که تزریق اتانول در روز آزمون به موش‌هایی که در روز آموزش نیز تحت تاثیر اتانول بوده‌اند قادر به اصلاح فراموشی القا شده با اتانول روز آموزش می‌باشد. این پدیده یادگیری وابسته به وضعیت نامیده می‌شود. در یادگیری وابسته به وضعیت برای به یادآوری اطلاعاتی که اخیرا کسب شده جاندار باید در همان شرایطی قرار گیرد که اطلاعات در آن شرایط ثبت شده است (۲۹و ٤-۱). توانایی اتانول در القای یادگیری وابسته به وضعیت موافق با مطالعات پیشینی می‌باشد که بیان می‌دارند که اتانول قادر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت در جوندگان و انسان می‌باشد (۱). علاوه بر اتانول (۱)، مورفین (۲۹)، کانابینوئیدها (۳) و اسکوپولامین (۳۰) نیز قادر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می‌باشد (٦). مکانیسم واقعی یادگیری وابسته به وضعیت مشخص نمی‌باشد، اما مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سیستم‌های نورترانسمیتری مختلف از جمله دوپامین، گلوتامات، استیل کولین و نیتریک اکساید در یادگیری وابسته به وضعیت مورفین، کانابینوئیدها، اتانول و اسکوپولامین تا حدودی دخیل می‌باشند (۳۲-۳۰).

در بخش بعدی این مطالعه تاثیر نیکوتین بر حافظه‌ی تخریب شده با اتانول مورد بررسی قرار گرفت نتایج ما نشان می‌دهد که تزریق نیکوتین در روز آزمون به ناحیه‌ی هیپوکامپ پشتی به مانند اتانول روز آزمون قادر به اصلاح فراموشی القا شده با اتانول روز آموزش می‌باشد. به‌بیان دیگر نیکوتین در هیپوکامپ پشتی قادر به تقلید اثر اتانول در روز آزمون می‌باشد. نتایج به‌دست آمده در این مطالعه موافق مطالعات پیشینی می‌باشند که نشان می‌دهند نیکوتین در ناحیه‌ی تگمنتوم شکمی، هسته‌ی آکومبنس و هیپوکامپ قادر به اصلاح حافظه‌ی تخریب شده با مورفین، کانابینوئیدها و اتانول می‌باشد (۲۹و ٤-۲). گزارشات متعدد نشان می‌دهد که مهار کننده‌های استیل کولین استراز یا داروهایی که گیرنده‌های نیکوتینی یا موسکارینی استیل کولین را فعال می‌نمایند، باعث بهبود حافظه در مدل‌های مختلف یادگیری می‌شوند، در حالی‌که آنتاگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی باعث تخریب حافظه می‌شوند (۳۰). بنابراین می‌توان انتظار داشت که نیکوتین به‌واسطه‌ی فعال کردن گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین در هیپوکامپ و افزایش رهایش استیل کولین، دوپامین و سایر ناقل‌های عصبی کلیدی در پدیده‌ی یادگیری و حافظه باعث بهبود حافظه‌ی تخریب شده با اتانول شده است. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهند که آگونیست‌های استیل‌کولین نظیر نیکوتین و مهار کننده‌های استیل کولین استراز که پایداری استیل کولین را در فضای سیناپسی افزایش می‌دهند، اثر بهبود بخش بر روی حافظه‌ی اجتنابی مهاری دارند، در حالی‌که آنتاگونیست‌های استیل‌کولین باعث تخریب حافظه‌ی اجتنابی مهاری می‌شوند (۳۳و ۳۰). با توجه به اینکه برگشت حافظه طی پدیده‌ای به‌نام یادگیری وابسته به وضعیت انجام می‌گیرد و لازمه‌ی ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت وجود شرایط یکسان در روز آموزش و آزمون می‌باشد، می‌توان بیان داشت که اتانول و نیکوتین در روز آموزش و آزمون شرایط یکسانی را با مکانیسم‌های مختلف ایجاد نموده‌اند (۳۵و ۳٤). در این زمینه مقبول ترین فرضیه این است که در روز آموزش اتانول سطح دوپامین را در هیپوکامپ بالا برده، در روز آزمون نیکوتین این کار را در هیپوکامپ انجام داده است. در تایید این فرضیه، نتایج مطالعه‌ی پیشین ما نشان می‌دهد که آپومورفین که آگونیست گیرنده دوپامینی D۱ و D۲ می‌باشد، قادر به تقلید و تقویت

www.SID.ir

Archive of SID

اثر بهبود بخش نیکوتین بر روی حافظه‌ی تخریب شده با اتانول می‌باشد. این یافته نشان می‌دهد که نیکوتین به‌واسطه‌ی افزایش رهایش دوپامین در هیپوکامپ پشتی اثرات بهبود بخش خود بر حافظه اعمال می‌نماید، اما اینکه دوپامین یا آپومرفین به‌واسطه‌ی اثر بر روی گیرنده‌های دوپامینی D۱ یا D۲ اثر اصلاحی بر حافظه را اعمال می‌نمایند، مشخص نمی‌باشد. لذا در بخش بعدی این مطالعه نقش گیرنده های دوپامینی D۱ در میانجی گری اثرات بهبود بخش نیکوتین بر روی فراموشی القا شده با نیکوتین مورد بررسی قرار گرفت. اگر گیرنده‌های دوپامینی D۱ در برگشت حافظه توسط نیکوتین دخیل باشند، مهار این گیرنده‌ها جلوی اثرات بهبود بخش نیکوتین بر روی فراموشی القا شده با اتانول را می‌گیرد. بدین منظور از آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های D۱ دوپامینی یعنی SCH ۲۳۳۹۰ استفاده شد. نتایج این مطالعه نشان داد که آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های D۱ دوپامینی قادر به مهار اثر بهبود بخش نیکوتین بر روی فراموشی القا شده با اتانول می‌باشند. این یافته نشان می‌دهد که نیکوتین بخشی از اثرات بهبود بخش خود بر روی حافظه را به‌واسطه‌ی فعال‌تر کردن گیرنده‌های دوپامینی D۱ انجام می‌دهد. نتایج به‌دست آمده در این تحقیق موافق با مطالعات پیشینی می‌باشند که نشان می‌دهند گیرنده‌های دوپامینی D۱ می تواند فراموشی القا شده با مورفین و کانابینوئیدها و همچنین یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با مورفین (۳٦) و کانابینوئیدها (۳۸، ۳۷) را تحت تاثیر قرار دهند. با وجود اینکه این پژوهش به روشنی نشان می‌دهد که بخشی از اثرات بهبود بخش نیکوتین بر فراموشی القاء شده با اتانول به‌واسطه‌ی گیرنده‌های دوپامینی D۱ میانجی‌گری می‌شود ولی هنوز این سوال باقی می‌ماند که مهار گیرنده‌های دوپامینی D۱ چگونه باعث این کار می‌شود. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد فعال شدن گیرنده‌های دوپامینی D۱ باعث افزایش رهایش استیل کولین در هیپوکامپ می‌شود، در حالی‌که مهار گیرنده‌های دوپامینی D۱ رهایش استیل کولین در هیپوکامپ را کاهش می‌دهد (۳۹). با توجه به شواهد زیادی که نشان می‌دهند داروهایی که اثر استیل کولین را تقویت می‌نمایند، باعث بهبود حافظه می‌شوند، در حالی‌که داروهایی که سیستم استیل کولینی را تضعیف می‌نمایند عملکرد حافظه را تخریب می‌نمایند (۳۳)، می‌توان انتظار داشت مهار گیرنده‌های دوپامینی D۱ به‌واسطه‌ی کاهش رهایش استیل کولین اثر بهبود بخش نیکوتین بر حافظه را خنثی کرده است. با توجه به شواهدی که نشان می‌دهند نیکوتین رهایش استیل کولین در هیپوکامپ را افزایش می‌دهد (۱)، می‌توان انتظار داشت که آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی D۱ به‌واسطه کاهش رهایش استیل کولین، افزایش رهایش استیل کولین توسط نیکوتین را خنثی کرده، جلوی اثرات بهبود بخش نیکوتین بر حافظه را گرفته است. نتایج ما همچنین نشان می‌دهد که تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی D۱ به تنهایی در روز آزمون باعث تخریب حافظه‌ی اجتنابی مهاری می‌شود. این اثر SCH ۲۳۳۹۰ را نیز به سادگی می‌توان به‌واسطه‌ی کاهش رهایش استیل کولین در اثر مهار گیرنده‌های دوپامینی D۱ توجیه نمود.

نتیجه گیری

نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که اتانول قادر به تخریب حافظه و ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می‌باشد. همچنین مشخص شد که تزریق نیکوتین در روز آزمون باعث بهبود فراموشی القا شده با اتانول می‌شود. اصلی‌ترین یافته این پژوهش این است که نیکوتین به‌واسطه‌ی فعال کردن گیرنده‌های دوپامینی D۱ اثر بهبود بخش خود بر فراموشی القا شده با اتانول را اعمال می‌نماید. به‌گونه‌ای که مهار گیرنده‌های دوپامینی D۱ جلوی اثرات بهبود بخش نیکوتین بر حافظه را می‌گیرد.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1- Raoufi N, Piri M, Moshfegh A, Shahin MS. Nicotine improves ethanol-induced impairment of memory: possible involvement of nitric oxide in the dorsal hippocampus of mice. *Neuroscience*. 2012; 219: 82-91.

2- Piri M, Nasehi M, Asgariyan M, Zarrindast MR. Influence of nitric oxide agents in the dorsal hippocampus of mice on anxiogenic-like effect induced by histamine. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012; 102: 391-9.

3- Piri M, Zarrindast MR. Modulation of WIN55, 212-2 state-dependent memory by alpha2-adrenergic receptors of the dorsal hippocampus. *Arch Iran Med*. 2011; 14: 389-95.

4- Piri M, Zarrindast MR. Nitric oxide in the ventral tegmental area is involved in retrieval of inhibitory avoidance memory by nicotine. *Neuroscience*. 2011; 175: 154-61.

5- Shulz DE, Sosnik R, Ego V, Haidarliu S, Ahissar E. A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature*. 2000; 403: 549-53.

6- Piri M, Nasehi M, Zarrindast MR. Influence of intracerebral administration of L-arginine in dorsal hippocampus (CA1) on WIN55, 212-2 induced state-dependent memory. *J Zanjan Uni Med Sci*. 2010; 18: 10-21.

7- Piri M, Moshfegh A, Oryan S, Zarrindast MR. Influence of dorsal hippocampal α2-adrenegic receptors on WIN55, 212-2 state-dependent memory of passive avoidance. *Qom Univ Med Sci J*. 2010; 4: 29-36. (Persian)

8- Navaeian M, Piri M, Pakpour B. Influence of WIN55, 212-2 on morphine state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci*. 2011; 16: 84-94.

9- Nasehi M, Zarrindast MR. Involvement of D1/D2 receptors on 1-methyl-Î’-carboline (Harmane) induced-amnesia in the step-down passive avoidance test. *J Zanjan Uni Med Sci*. 2010; 18: 1-12.

10- Azizbeigi R, Piri M. Nicotine restores morphine-induced amnesia via activation of dopamine D1 receptors in the nucleus accumbens. *FEYZ*. 2012; 16: 445-53.

11- Izquierdo I, Bevilaqua LR, Rossato JI, Bonini JS, Da Silva WC, Medina JH, Cammarota M. The connection between the hippocampal and the striatal memory systems of the brain: a review of recent findings. *Neurotox Res*. 2006; 10: 113-21.

12- Gasbarri A, Packard MG, Campana E, Pacitti C. Anterograde and retrograde tracing of projections from the ventral tegmental area to the hippocampal formation in the rat. *Brain Res Bull*. 1994; 33: 445-52

13- Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*. 2005; 46: 703-13.

14- Wittmann BC, Schott BH, Guderian S, Frey JU, Heinze HJ, Duzel E. Reward-related FMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron*. 2005; 45: 459-67.

15- Sealfon SC, Olanow CW. Dopamine

www.SID.ir

Archive of SID

receptors: from structure to behavior. *Trends Neurosci*. 2000; 23: S34-40.

16- Piri M, Nasehi M, Zarrindast MR. Interactions between the cannabinoid and nicotinic systems in inhibitory avoidance learning in mice. *J Rafsanjan Univ Med Sci*. 2010; 9: 162-74.

17- Batel P, Pessione F, Maitre C, Rueff B. Relationship between alcohol and tobacco dependencies among alcoholics who smoke. *Addiction*. 1995; 90: 977-80.

18- Gould TJ, Collins AC, Wehner JM. Nicotine enhances latent inhibition and ameliorates ethanol-induced deficits in latent inhibition. *Nicotine Tob Res*. 2001; 3: 17-24.

19- Rezayof A, Sharifi K, Zarrindast MR, Rassouli Y. Modulation of ethanol state-dependent learning by dorsal hippocampal NMDA receptors in mice. *Alcohol*. 2008; 42: 667-74.

20- Dawson DA. Drinking as a risk factor for sustained smoking. *Drug Alcohol Depend*. 2000; 59: 235-49.

21- Kenney JW, Gould TJ. Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Mol Neurobiol*. 2008; 38: 101-21.

22- Nakauchi S, Brennan RJ, Boulter J, Sumikawa K. Nicotine gates long-term potentiation in the hippocampal CA1 region via the activation of alpha2* nicotinic ACh receptors. *Eur J Neurosci*. 2007; 25: 2666-81.

23- Levin ED, Bradley A, Addy N, Sigurani N. Hippocampal alpha 7 and alpha 4 beta 2 nicotinic receptors and working memory. *Neuroscience*. 2002; 109: 757-65.

24- Jones S, Yakel JL. Functional nicotinic ACh receptors on interneurones in the rat hippocampus. *J Physiol*. 1997; 504: 603-10.

25- Pyapali GK, Turner DA, Wilson WA, Swartzwelder HS. Age and dose-dependent effects of ethanol on the induction of hippocampal long-term potentiation. *Alcohol*. 1999; 19: 107-11.

26- Schummers J, Browning MD. Evidence for a role for GABA(A) and NMDA receptors in ethanol inhibition of long-term potentiation. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001; 94: 9-14.

27- Kameyama T, Nabeshima T, Kozawa T. Step-down-type passive avoidance- and escape-learning method. Suitability for experimental amnesia models. *J Pharmacol Methods*. 1986; 16: 39-52.

28- Rezayof A, Zare-Chahoki A, Zarrindast MR, Rassouli Y. Inhibition of dorsal hippocampal nitric oxide synthesis potentiates ethanol-induced state-dependent memory in mice. *Behav Brain Res*. 2010; 209: 189-95.

29- Zarrindast MR, Piri M, Nasehi M, Ebrahimi-Ghiri M. Nitric oxide in the nucleus accumbens is involved in retrieval of inhibitory avoidance memory by nicotine. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012; 101: 166-73.

30- Azami NS, Piri M, Oryan S, Jahanshahi M, Babapour V, Zarrindast MR. Involvement of dorsal hippocampal alpha-adrenergic receptors in the effect of scopolamine on memory retrieval in inhibitory avoidance

www.SID.ir

Archive of SID

task. *Neurobiol Learn Mem*. 2010; 93: 455-62.

31- Zarrindast MR, Meshkani J, Rezayof A, Beigzadeh R, Rostami P. Nicotinic acetylcholine receptors of the dorsal hippocampus and the basolateral amygdala are involved in ethanol-induced conditioned place preference. *Neuroscience*. 2010; 168: 505-13.

32- Nasehi M, Piri M, Jamali-Raeufy N, Zarrindast MR. Influence of intracerebral administration of NO agents in dorsal hippocampus (CA1) on cannabinoid state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. *Physiol Behav*. 2010; 100: 297-304.

33- Azami NS, Piri M, Jahanshahi M, Oryan S, Babapour V, Zarrindast MR. The role of CA1 α-adrenoceptor on scopolamine induced memory impairment in male rats. *Physiol Pharmacol*. 2010; 14: 66-77.

34- Jafari K, Oryan S, Pakpour B, Navaeian M, Piri M. Influence of dorsal hippocampal GABA receptors on state-dependent learning induced by CB1 cannabinoid receptors agonist in mice. *FEYZ*. 2012; 16: 288-96.

35- Bashiri Z, Oryan S, Pakpour B, Navaeian M, Piri M. Influence of nicotine on muscimol state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci*. 2012; 17: 1-10.

36- Zarrindast MR, Bananej M, Khalilzadeh A, Fazli-Tabaei S, Haeri-Rohani A, Rezayof A. Influence of intracerebroventricular administration of dopaminergic drugs on morphine state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. *Neurobiol Learn Mem*. 2006; 86: 286-92.

37- Zarrindast MR, Dorrani M, Lachinani R, Rezayof A. Blockade of dorsal hippocampal dopamine receptors inhibits state-dependent learning induced by cannabinoid receptor agonist in mice. *Neurosci Res*. 2010; 67: 25-32.

38- Rezayof A, Habibi P, Zarrindast MR. Involvement of dopaminergic and glutamatergic systems of the basolateral amygdala in amnesia induced by the stimulation of dorsal hippocampal cannabinoid receptors. *Neuroscience*. 2011; 175: 118-26.

39- Hersi AI, Rowe W, Gaudreau P, Quirion R. Dopamine D1 receptor ligands modulate cognitive performance and hippocampal acetylcholine release in memory-impaired aged rats. *Neuroscience*. 1995; 69: 1067-74.

www.SID.ir

Archive of SID

Impact of Dopamine D1 Receptors of the Dorsal Hippocampus on Improving Effect of Nicotine in Ethanol-Induced Amnesia

Shahin MS[1], Nasri S[2], Piri M[2]

[1]Dept. of Biology, Faculty of Basic Sciences, Payam-e-Noor University of Tehran, Tehran, Iran

[2]Dept. of Biology, Islamic Azad University, Ardabil Branch, Ardabil, Iran

Corresponding Author: Piri M, Dept. of Biology, Islamic Azad University, Ardabil Branch, Ardabil, Iran

E-mail: biopiri@iauardabil.ac.ir

Received: 11 Jun 2013 **Accepted:** 25 Nov 2013

Background and Objective: Ethanol and nicotine increase dopamine release in different parts of the brain such as the nucleus accumbens and the hippocampus. Dopamine D1 receptors have been detected in dorsal hippocampus known as a key brain region that seems to mediate some behavioral effect of ethanol and nicotine. The present study was carried out to determine the influence of dopamine D1 receptors of dorsal hippocampus as to the effect of Nicotine on ethanol-induced amnesia.

Materials and Methods: In this experimental study, 192 adult male NMRI mice were anaesthetized and cannulae implanted bilaterally in the CA1 regions of the dorsal hippocampus using stereotaxic method. Seven days after recovery from surgery, the behavioral testing was started using inhibitory avoidance task. In this study, ethanol, nicotine and SCH23390 (D1 receptor antagonist) were used.

Results: Pre-training or pre-test injection of ethanol induced amnesia ($P<0.001$). The amnesia induced by pre-training ethanol restored with pre-test administration of same doses of ethanol ($P<0.001$). Pre-test injection of nicotine restored amnesia induced by pre-training ethanol ($P<0.001$). Pre-test intra-CA1 injection of SCH23390 by itself impaired memory and prevented the nicotine reversal effect on ethanol- induced memory impairment ($P<0.001$).

Conclusion: These results suggest that dopamine D1 receptor of dorsal hippocampus may play an important role in improving effect of nicotine on the ethanol-induced amnesia.

Keywords: Ethanol, Nicotine, Dorsal hippocampus, Dopamine D1 receptor, State dependent learning

www.SID.ir