

## بررسی ارتباط میزان یادگیری احترازی فعال دو طرفه با سطح نیتریک اکساید و ظرفیت آنتی اکسیدانی در رت

دکتر محمد رضا پالیزوان<sup>۱\*</sup>، دکتر شادی خادمی<sup>۲</sup>، علی قضاوی<sup>۳</sup>، دکتر قاسم مسیبی<sup>۴</sup>

۱- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲- پزشک عمومی

۳- مربی، گروه میکروبیولوژی و ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۴- استادیار، گروه میکروبیولوژی و ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۲/۱۶، تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۱۸

### چکیده

**مقدمه:** استرس اکسیداتیو نقش مهمی را در بیماری‌های تخریب کننده سیستم اعصاب بازی می‌کند، با این حال تاکنون ارتباط بین توانایی شرطی شدن و استرس اکسیداتیو در موش‌های سالم مورد بررسی قرار نگرفته است. هدف از انجام این تحقیق بررسی ارتباط بین استرس اکسیداتیو و یادگیری احترازی فعال دو طرفه در موش‌های صحرایی نژاد ویستار است.

**روش کار:** این مطالعه از نوع تجربی است. در این مطالعه توانایی یادگیری ۱۴ موش صحرایی نژاد ویستار در شاتل باکس مورد ارزیابی قرار گرفت. یک روز پس از یادگیری در شاتل باکس از موش‌ها نمونه مایع مغزی نخاعی و خون گرفته شد. غلظت نیتریک اکساید و فعالیت آنتی اکسیدانی تام سرم و مایع مغزی نخاعی اندازه گیری شد و ارتباط آنها با میزان یادگیری مورد ارزیابی و داده‌ها با آزمون همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**نتایج:** نتایج این تحقیق نشان داد که بین میزان یادگیری و غلظت نیتریک اکساید ( $r = 0/724$ ،  $p < 0/001$ ) و فعالیت آنتی اکسیدانی تام ( $r = 0/664$ ،  $p < 0/001$ ) سرم رابطه مستقیم وجود دارد، در حالی که رابطه‌ای بین میزان یادگیری و غلظت نیتریک اکساید و فعالیت آنتی اکسیدانی تام مایع مغزی نخاعی وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی سرم می‌تواند یادگیری شاتل باکس را در موش‌ها افزایش دهد.

**واژگان کلیدی:** یادگیری شاتل باکس، نیتریک اکساید، استرس اکسیداتیو، یادگیری احترازی فعال دو طرفه

\* نویسنده مسئول: اراک، سردشت، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۸۶۱-۴۱۷۳۵۰۱

E-mail: palizvan@yahoo.com

## مقدمه

اکساید در یادگیری شرطی شدن نسبت به ترس دخالت دارد(۸). هم‌چنین نشان داده شده است که تحریک تولید نیتریک اکساید سبب بهبود یادگیری می‌گردد(۹). دلاتور و همکاران نیز نشان داده اند که نیتریک اکساید تولید شده در عروق توسط eNOS (آنزیم تولید کننده نیتریک اکساید موجود در عروق) نیز سبب بهبود حافظه فضایی می‌گردد که این عمل احتمال دارد از طریق بهبود خون رسانی به مغز انجام گیرد(۱۰). با این حال تا کنون ارتباط بین توانایی شرطی شدن و استرس اکسیداتیو در موش‌های سالم مورد بررسی قرار نگرفته است. به این ترتیب هدف از انجام این تحقیق بررسی رابطه بین یادگیری و ظرفیت آنتی اکسیدانی بدن از یک طرف و بررسی ارتباط بین یادگیری و نیتریک اکساید موجود در خون از طرف دیگر است.

## روش کار

این مطالعه از نوع تجربی است که بر روی ۱۴ موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن بین ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم (با سن تقریبی ۱۰ تا ۱۲ هفته) انجام شده است. حیوانات در اتاقی با حرارت ۲۴ درجه سانتیگراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و آب و غذا به طور آزاد در اختیار آنها قرار داشت. در تمام طول آزمایش، کار با حیوانات بر اساس دستور العمل کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت. برای ارزیابی میزان یادگیری در موش‌ها از روش یادگیری احترازی فعال دو طرفه استفاده شد. این کار با استفاده از شاتل باکس انجام گرفت.

شاتل باکس جعبه‌ای از جنس پلکسی گلاس و با ابعاد ۶۰×۱۸×۱۸ سانتی متر می‌باشد که توسط دیواره‌ای به دو قسمت مساوی تقسیم شده است. در بین این دو قسمت دریچه‌ای وجود دارد که حیوان می‌تواند

رادیکال‌های آزاد از جمله آنیون‌های هیدروکسیل، سوپر اکسید و نیتریک اکساید در فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک نقش مهمی را بازی می‌کنند(۱). اگرچه معمولاً اکسیژن‌های آزاد به عنوان یک محصول جانبی از متابولیسم سلولی ایجاد می‌گردند، تحقیقات نشان داده است که غلظت رادیکال‌های آزاد تولید شده، توسط پاک کننده‌های رادیکال‌های آزاد و ترکیبات آنتی اکسیدان در سطح غیر سمی حفظ می‌گردد(۲). با این حال تحقیقات اخیر نشان داده است که استرس اکسیداتیو عامل مهمی در پاتوژنز چندین بیماری از قبیل سکتته های مغزی، آسیب‌ها، تشنج و بیماری‌های مزمن تخریب کننده سیستم اعصاب مرکزی از قبیل پارکینسون و آلزایمر است(۳). مهار این رادیکال‌ها با استفاده از داروهایی مثل مفنامیک اسید که آنزیم سیکلو اکسیژناز را مهار می‌کند می‌تواند پیشرفت بیماری آلزایمر را در موش‌ها کند نماید(۴). هم‌چنین نشان داده شده است که ترکیبات آنتی اکسیدان می‌توانند اختلال یادگیری به وجود آمده در موش‌های پیر را برگردانند(۵). ارتباط بین فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز و اختلال یادگیری در افراد مبتلا به سندرم داون نیز نشان داده شده است(۶).

در حالی که نقش مضر رادیکال‌های آزاد به هنگام ایجاد استرس اکسیداتیو بر روی حافظه و یادگیری مشخص شده است، در مورد نقش نیتریک اکساید در حافظه و یادگیری موضوع به شکل دیگری می‌باشد. نیتریک اکساید در تشکیل حافظه و یادگیری به شکل وسیعی دخالت دارد. در مطالعه تقویت طولانی مدت (LTP)، نیتریک اکساید به عنوان پیامبر عصبی رتروگراد عمل کرده و سبب بروز اثرات پیش سیناپسی LTP می‌گردد(۷). نشان داده شده است که نیتریک

غیر این صورت پاسخ غلط برای حیوان در نظر گرفته می‌شد و پس از ۲۰ ثانیه تست بعدی آغاز می‌شد. پس از اندازه‌گیری میزان یادگیری، موش‌ها در دستگاه استریو تاکس قرار گرفته و با مشخصات استریو تاکسی ۰/۴ میلی متر به طرف دم، ۱/۴ میلی متر به طرف راست نسبت به برگما و ۳/۴ میلی متر از سطح مجسمه به طرف پایین، کانولی وارد بطن جانبی طرف راست آنها می‌شد. به این ترتیب قادر بودیم که از مایع مغزی نخاعی آنها در حالت بیهوشی نمونه برداری کنیم. در انتهای آزمایش، از قلب حیوان خون‌گیری انجام شده و سرم آن برای اندازه‌گیری میزان نیتریک اکساید و فعالیت آنتی اکسیدانی تام (FRAP<sup>۳</sup>) جدا شد.

جهت سنجش نیتریک اکساید از روش گریس<sup>۴</sup> استفاده شد. از محلول ۰/۱ مولار سدیم نیتريت، یک غلظت ۱۰۰ میکرو مولار تهیه و از این غلظت، سریال‌های رقت سه تایی (به عنوان غلظت‌های استاندارد جهت رسم منحنی استاندارد) تهیه گردید. ۱۰۰ میکرو لیتر از هر نمونه سرمی به صورت دوتایی در پلیت ۹۶ حفره‌ای ریخته شد. ۱۰۰ میکرو لیتر از محلول سولفانیل آمید (یک گرم سولفانیل آمید در ۱۰۰ سی سی اسید فسفریک ۵ درصد) به تمام حفره‌های حاوی نمونه و استاندارد اضافه گردید. پلیت به مدت ۱۰-۵ دقیقه در تاریکی و در درجه حرارت اتاق انکوبه شد. جذب نوری حداکثر پس از نیم ساعت با استفاده از اسپکتروفتومتر مدل Milton Boy با دقت سنجش یک هزارم میکرومولار در طول موج ۵۳۰ نانومتر قرائت شد و از روی منحنی استاندارد میزان نیتريت در نمونه‌ها تعیین شد (۱۱).

از طریق آن از یک قسمت وارد قسمت دیگر گردد. در هر قسمت برای تحریک کف پای حیوان توسط جریان الکتریکی، میله‌هایی از جنس فولاد زنگ نزن در کف جعبه جاسازی شده است. فاصله بین میله‌ها یک سانتی متر و شوک آزار دهنده<sup>۱</sup> می‌باشد، لامپ آن ۵ وات و ۱۲ ولت، دیود آن از نوع اشعه مادون قرمز و دکتور آن از نوع حساس به نور مادون قرمز بوده که در فاصله ۵ سانتی متر از کف قفس قرار گرفته است و با فرکانس ۴۰۰ هرتز کار می‌کند. به این ترتیب قادر خواهیم بود تا تأخیر زمانی شروع پاسخ شرطی<sup>۲</sup> را در حیوان اندازه‌گیری کنیم. موج تحریکی شامل یک موج مربعی تک فازی با دامنه قابل تنظیم از صفر تا ۱۵۰ ولت می‌باشد که به این ترتیب با افزایش هر ۱۵ ولت اختلاف پتانسیل، ۰/۱ میلی آمپر جریان ورودی به سیستم شوک دهنده افزوده خواهد شد. عرض موج ۱۸۰ میکروثانیه و فرکانس آن ۸۰ هرتز بود.

آزمایش‌ها در یک محل نیمه تاریک انجام گرفته و قبل از شروع برای ایجاد تطابق، حیوان به مدت ۵ دقیقه بدون هیچ محرکی در داخل دستگاه قرار می‌گرفت. آزمایشات هر ۲۴ ساعت یک بار انجام می‌گرفت و در هر جلسه آموزش ۵۰ تست برای هر حیوان انجام شد و در هر تست محرک شرطی شدن که نور بود به مدت ۱۰ ثانیه روشن می‌شد و مدت زمان اجازه برای فرار حیوان ۵ ثانیه بود. پس از این مدت به کف محفظه‌ای که حیوان در آن قرار داشت شوک وارد می‌شد. زمان شوک ۵ ثانیه طول می‌کشید و بدین ترتیب پس از ۱۰ ثانیه نور و شوک با هم خاتمه پیدا می‌کردند (نمودار ۱). اگر حیوان قبل از گرفتن شوک به قسمت دیگر شاتل باکس می‌رفت پاسخ درست و در

3 - Ferric Reducing Antioxidant Power.

4 - Griess.

1- Scrombed foot shock.

2 - Conditional response latency.

اکسیدانی سرم، میزان یادگیری بهبود می‌یابد (نمودار ۲). بین غلظت نیتریک اکساید سرم و میزان یادگیری احترازی فعال دو طرفه نیز رابطه مستقیمی وجود داشت ( $r = 0.724$ ،  $p < 0.001$ ) و همان گونه که در نمودار ۳ نیز نشان داده شده است با افزایش میزان نیتریک اکساید سرم، میزان یادگیری افزایش پیدا می‌کرد. در حالی که تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که بین ظرفیت آنتی اکسیدانی تام و غلظت نیتریک اکساید در مایع مغزی نخاعی و میزان یادگیری ارتباط مستقیم معنی‌داری وجود نداشت.

نمودار ۱. نحوه قرار گیری موش در معرض محرک شرطی و غیر شرطی در شاتل باکس

نمودار ۲. رابطه مستقیم غلظت نیتریک اکساید سرم و میزان یادگیری احترازی فعال دو طرفه در شاتل باکس

فعالیت آنتی اکسیدانی تام نمونه‌ها به کمک روش FRAP سنجیده شد. این روش بر اساس توانایی پلاسما در احیای یون‌های فریک ( $Fe^{+3}$ ) به فرو ( $Fe^{+2}$ ) در حضور ماده‌ای به نام (TPTZ)<sup>۱</sup> استوار است. کمپلکس  $Fe^{+2}$ -TPTZ رنگی آبی با حداکثر جذب نوری در ۵۹۳ نانومتر ایجاد می‌کند. میزان قدرت احیا کنندگی سرم از طریق افزایش غلظت کمپلکس فوق توسط دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری می‌شود. برای انجام این کار با مخلوط کردن بافر استات، محلول کلرید فریک و محلول TPTZ؛ معرف FRAP تهیه شد. این معرف به نمونه‌ها اضافه گشت و رنگ حاصل در طول موج ۵۹۳ نانومتر توسط دستگاه الیزا ساخت شرکت Stat Fax با دقت یک هزارم میکرو مولار قرائت گردید. جذب نوری حاصل از رنگ نمونه‌ها، در منحنی استاندارد قرار گرفت و غلظت‌ها بر حسب میکرومول در لیتر به دست آمد. مواد مورد استفاده در این تحقیق همگی از شرکت سیگما تهیه شده بود.

برای تجزیه و تحلیل داده در ابتدا با استفاده از آزمون کی-اس مشخص شد که توزیع داده‌های به دست آمده در این تحقیق طبیعی است، پس از آن برای تعیین رابطه همبستگی از آزمون پیرسون استفاده شد.

## نتایج

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که ارتباط مستقیمی بین ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم و میزان یادگیری وجود دارد. اندازه‌گیری ظرفیت آنتی-اکسیدانی سرم و میزان یادگیری احترازی فعال دو طرفه نشان داد که بین این نوع از یادگیری و ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم ارتباط معنی‌داری ( $r = 0.764$ ،  $p < 0.001$ ) وجود دارد. به طوری که با افزایش ظرفیت آنتی-

1-2,4,6-tripyridyl-s-triazine.

نظر می‌رسد که افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی سرم با جلوگیری از آسیب‌های عصبی سبب جلوگیری از کاهش میزان حافظه و یادگیری حتی در موش‌های طبیعی می‌گردد. در مورد مکانیسم اثر رادیکال‌های آزاد در کاهش حافظه و یادگیری می‌توان گفت که سیستم اعصاب مرکزی نسبت به آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو بسیار آسیب پذیر است. نشان داده شده است که غشاهای نورونی دارای مقادیر فراوان اسیدهای چرب غیر اشباع هستند. این اسیدهای چرب نسبت به آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد بسیار حساس هستند (۱۷). از طرف دیگر تحقیقات نشان داده است که بین رادیکال‌های آزاد و فعالیت گیرنده‌های گلوتامینی (NMDA)<sup>۱</sup> ارتباط مستقیمی وجود دارد (۱۸). به این ترتیب که افزایش میزان رادیکال‌های آزاد سبب افزایش فعالیت این نوع از گیرنده‌ها می‌گردد (۱۹). فعالیت بیش از اندازه این گیرنده‌ها از طریق افزایش نفوذپذیری نورون‌ها به یون کلسیم سبب ایجاد سمیت در نورون‌ها و مرگ آنها می‌گردد (۲۰). به این ترتیب به نظر می‌رسد که افزایش مرگ نورونی به دنبال افزایش استرس اکسیداتیو می‌تواند توجیه کننده کاهش میزان حافظه و یادگیری در موش‌ها باشد.

در مورد ارتباط بین حافظه و یادگیری از یک طرف و میزان نیتریک اکساید از سوی دیگر شیف و همکارانش بر نقش نیتریک اکساید به عنوان پیامبر در شرطی شدن تاکید کرده اند (۲۱). چین و همکاران نیز گزارش کرده‌اند که تجویز مواد تحریک کننده تولید نیتریک اکساید از قبیل YC-1 سبب بهبود حافظه می‌گردد (۹). ولی در این تحقیق بین میزان نیتریک اکساید مایع مغز نخاعی و میزان یادگیری ارتباط معنی‌داری به دست نیامد که توجیه مناسبی برای این

نمودار ۳. رابطه مستقیم میزان فعالیت آنتی اکسیدانی تام سرم و میزان یادگیری احترازی فعال دو طرفه در شاتل باکس با استفاده از آزمون پیرسون

## بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که بین غلظت نیتریک اکساید و ظرفیت آنتی اکسیدانی و میزان یادگیری ارتباط مستقیمی وجود دارد. در مورد نقش رادیکال‌های آزاد و از آن جمله نیتریک اکساید، در اختلالات ایجاد شده در حافظه و یادگیری تحقیقات وسیعی انجام گرفته است (۱۴-۱۲). چنگ و همکاران نشان داده‌اند که مواد آنتی اکسیدان موجود در چای سبز می‌توانند سبب بهبود حافظه و یادگیری گردند (۱۵). ارتباط بین فعالیت گلوتامین پراکسیداز و اختلال یادگیری در افراد مبتلا به سندرم داون نیز نشان داده شده است (۹). فار و همکاران نیز نشان داده‌اند که تجویز مواد آنتی اکسیدان می‌تواند اختلالات ایجاد شده در حافظه و یادگیری را در موش‌ها کاهش دهد (۵). هم‌چنین ارتباط بین فعالیت رادیکال‌های آزاد و اختلال یادگیری در بیماری آلزایمر نیز نشان داده شده است (۱۶). نتایج به دست آمده در این تحقیق نیز هم سو با تمامی این نتایج، نشان دهنده ارتباط مثبت بین میزان یادگیری و میزان فعالیت آنتی اکسیدانی سرم است. به

1 - N-methyl- D- Aspratic Acid.

3. Simonian NA, Coyle JT. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 83-106.
4. Joo Y, Kim HS, Woo RS, Park CH, Shin KY, Lee JP, et al. Mefenamic acid shows neuroprotective effects and improves cognitive impairment in in vitro and in vivo Alzheimer's disease Models. *Mol Pharmacol* 2005; 13; [Epub ahead of print].
5. Farr SA, Poon HF, Dogrukol-Ak D, Drake J, Banks WA, Eyerman E, et al. The antioxidants alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. *J Neurochem* 2003; 84: 1173-83.
6. Brugge K, Nichols S, Saitoh T, Trauner D. Correlations of glutathione peroxidase activity with memory impairment in adults with Down syndrome. *Biol Psychiatry* 1999; 15: 1682-9.
7. Keilhoff G. Foreword basic research on nitric oxide (no). *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2005; 51: 245.
8. Schafe GE, Bauer EP, Rosis S, Farb CR, Rodrigues SM, LeDoux JE. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning requires nitric oxide signaling in the lateral amygdala. *Eur J Neuro Sci* 2005; 22: 201-11.
9. Chien WL, Liang KC, Teng CM, Kuo SC, Lee FY, Fu WM. Enhancement of learning behaviour by a potent nitric oxide-guanylate cyclase activator YC-1. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 1679-88.
10. de la Torre JC, Aliev G. Inhibition of vascular nitric oxide after rat chronic brain hypoperfusion: spatial memory and immunocytochemical changes. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 663-72.
11. Bredt DS, Synder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule *Ann. Rev Biochem* 1994; 63: 175-186.
12. Wang L, Tang C, Lai X. Effects of electroacupuncture on learning, memory and formation system of free radicals in brain tissues of vascular dementia model rats. *J Tradit Chin Med* 2004; 24(2): 140-3.
13. Mc Daniel MA, Maier SF, Einstein GO. "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition* 2003; 19(11-12): 957-75.

اختلاف در دست نیست. از طرف دیگر نتایج حاصل از این تحقیق ارتباط معنی داری را بین میزان نیتریک اکساید سرم و میزان حافظه و یادگیری نشان داد که این یافته همانند یافته گزارش شده توسط دلاتور و همکاران است (۱۰). آنها نشان داده اند که نیتریک اکساید تولید شده در عروق توسط eNOS نیز سبب بهبود حافظه فضایی می گردد. این احتمال وجود دارد که افزایش نیتریک اکساید موجود در عروق از طریق بهبود خون رسانی به مغز سبب بهبود حافظه و یادگیری گردد.

### نتیجه گیری

در این تحقیق ارتباط بین میزان ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم و غلظت نیتریک اکساید موجود در سرم و میزان یادگیری نشان داده شده است. با توجه به نتایج به دست آمده در این تحقیق به نظر می رسد که مصرف مواد آنتی اکسیدان و یا مواد تحریک کننده آنزیم تولید کننده نیتریک اکساید موجود در عروق می تواند سبب بهبود حافظه و یادگیری گردد. به هر حال برای نتیجه گیری نهایی در این مورد تحقیقات بیشتری مورد نیاز است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت آموزشی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک می باشد که از این معاونت تشکر به عمل می آید.

### منابع

1. Gutler RG, and Rodriguez H. Critical reviews of oxidative stress and aging. vol I. Singapore: World Scientific Publication Ltd; 2002.
2. Sies H. Strategies of antioxidant defence, *Eur J Biochem* 1993; 512: 213-219.

14. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol Aging* 2002; 23(5): 843-53.
15. Cheng TH, Cheung HK, Wang L, Wang T, Xu RJ. Effects of green tea extracts on learning and memory behaviour in rats. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005; 14 Suppl: S89.
16. Yang W, Tiffany-Castiglioni E. The bipyridyl herbicide paraquat produces oxidative stress-mediated toxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: relevance to the dopaminergic pathogenesis. *J Toxicol Environ Health* 2005; 68: 1939-61.
17. Grisham MB. Reactive metabolites of oxygen and nitrogen in biology and medicine. Landes Company Austin 1992, 65-66.
18. Kucukkaya B, Haklar G, Yalcin AS. NMDA excitotoxicity and free radical generation in rat brain. Hemogenates: application of a chemiluminescence assay. *Neurochem Res* 1996; 21: 1533-1536.
19. Petrovic M, Horak M, Sedlacek M, Vyklicky L Jr. Physiology and pathology of NMDA receptors. *Progue Med Rep* 2005; 106: 113-36.
20. Hao ZB, Pei DS, Guan QH, Zhang GY. Calcium/calmoduline-dependent protein kinase II (CaMKII), through NMDA receptors and L-Voltage-gated channels, modulates the serine phosphorylation of GluR6 during cerebral ischemia and early reperfusion period in rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 140: 55-62.
21. Schafe GE, Bauer EP, Rosis S, Farb CR, Rodrigues SM, LeDoux JE. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning requires nitric oxide signaling in the lateral amygdala. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 201-11.

## Correlation of two way active avoidance learning with Nitric Oxide and Ferric reduction/antioxidant power in rats

Palizvan MR<sup>1</sup>, Khademi Sh<sup>2</sup>, Ghazavi A<sup>3</sup>, Mosayebi Gh<sup>4</sup>

### Abstract

**Introduction:** Oxidative stress may play a critical role in neurodegenerative disorders but the relation between oxidative stress and learning ability in normal rats is not investigated, so the aim of this study was to investigate the correlation between oxidative stress and two way active avoidance learning in Wistar rats.

**Materials and Methods:** This is an experimental research. 14 Wistar rats were assigned for assessed learning ability in shuttle box. One day after shuttle box learning, cerebrospinal fluid (CSF) and blood samples were obtained. Concentration of Nitric Oxide and Ferric reduction/antioxidant power were assessed. Data was analyzed using Pearson correlation test.

**Results:** The results of the present study demonstrate that there are positive correlation between shuttle box learning ability and Ferric reduction/antioxidant power ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.664$ ) and Nitric Oxide concentration ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.724$ ) in serum, but not in CSF.

**Conclusion:** The results of this study suggest that high concentration of antioxidant power and Nitric Oxide concentration in blood can improve shuttle box learning in rats.

**Key word:** Shuttle box learning, Nitric Oxide, oxidative stress, two way active avoidance learning

1 - Assistant professor, department of physiology, Arak University of medical sciences.

2 - General practitioner.

3 - Instructor, department of microbiology and immunology, Arak University of medical sciences.

4 - Assistant professor, department of microbiology and immunology, Arak University of medical sciences.