Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

JAMS
Journal of Arak University of Medical Sciences
2019; 22(1)
Journal Homepage: http://jams.arakmu.ac.ir

ORIGINAL RESEARCH

Interaction between Effects of Opioidergic System of Prefrontal Cortex and Dopaminergic System of Basolateral Amygdala in Working Memory

Maryam Rahimi Tesiye [1], Farhad Valizadegan[1*], Shahrbanoo Oryan[2]

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
2. Department of Animal Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran.

ARTICLE INFORMATION

Article history

Received: *25 July 2018*

Accepted: *16 December 2018*

Published online: *20 April 2019*

Keywords

Apomorphine
Basolateral Amygdala
Chloropromazine
Morphine
Prefrontal cortex
Working memory

**** Corresponding Author:***

Farhad Valizadegan; P.O. Box 4741695447, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Shahid Beheshti Ave, Babolsar, Mazandaran, Iran.

Fax: *+98 11 3534 2161*

Email: *fh_valizadegan@yahoo.com*

ABSTRACT

Background and Aim: Working memory is a dynamic neural system for temporarily maintaining and processing of information. Prefrontal cortex (PFC) is the main processing center of Working memory by using different neurotransmitter systems communicate with other brain structures such as Basolateral Amygdala (BLA). In this study, we investigated the role of Opioidergic system in medial PFC and Dopaminergic system of BLA nucleus in working memory based on RAM test.

Materials and Methods: In this study, The male Wistar rats were used. Rats were cannulated with stereotaxic surgery in mPFC and BLA sites. After a recovery period, they were microinjected. Parameters such as working and reference memory errors were calculated with DSWS protocol.

Ethical Considerations: This study with research ethics code IR.UMZ.REC.1397.23 has been approved by Bioethics Committee at Mazandaran University, Iran.

Findings: High doses of Morphine (2 µg/rat) intra mPFC and Chloropromazine (2 µg/rat) intra BLA have improving effects on working and reference memory ($p \leq 0.05$). Low (0.005 µg/rat) and high dose (0.5 µg/rat) of Apomorphine had improving {($p \leq 0.05$), ($p \leq 0.01$)} and the moderate dose (0.05 µg/rat) of it had decreasing effect on working and reference memory ($p \leq 0.01$). Microinjection of Morphine (0.5 µg/rat) with triple doses of Chloropromazine had no significant change on working and reference memory errors. Interaction of Morphine (0.5 µg/rat) with different doses of Apomorphine could change Apomorphine different effects. Coadministration of different doses of Apomorphine with effective dose of Chloropromazine (2 µg/rat) and Morphine (2 µg/rat) decreased the working and reference memory errors.

Conclusion: Our findings showed that in processing of working and reference memory, opioidergic system in mPFC and dopaminergic system in BLA, are interacting reciprocally.

© Copyright (2019) Arak University of Medical Sciences

Use your device to scan and read this article online:

Rahimi Tesiye M., Valizadegan F., Oryan S. Interaction between Effects of Opioidergic System of Prefrontal Cortex and Dopaminergic System of Basolateral Amygdala in Working Memory. J Arak Uni Med Sci. 2019; 22(1): 73-84.

This open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

www.SID.ir

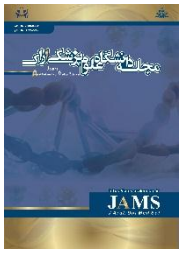
Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

JAMS

مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک

دوره بیست و دو، شماره یک، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۸

journal homepage: http://jams.arakmu.ac.ir



مقاله پژوهشی

میان‌کنش بین اثرات سیستم‌های اوپیوئیدرژیک کورتکس پری فرونتال و دوپامینرژیک آمیگدال قاعده‌ای – جانبی در حافظه کاری

مریم رحیمی تسیه [۱]، فرهاد ولی زادگان [۱*]، شهربانو عریان [۲]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

۲. گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۵/۰۳

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۹/۲۵

تاریخ انتشار: ۹۸/۰۱/۳۱

واژگان کلیدی

آپومورفین

آمیگدال قاعده ای–جانبی

حافظه کاری

کلروپرومازین

کورتکس پری فرونتال

مورفین

*نویسنده مسئول:

فرهاد ولی زادگان

آدرس پستی: ایران، مازندران، بابلسر، خیابان شهید بهشتی، دانشگاه مازندران، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی، کد پستی: ۴۷۴۱۶۹۵۴۴۷.

نمابر: 2161 3534 11 98+

E-mail:
fh_valizadegan@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: حافظه کاری سیستم نورونی پویایی جهت حفظ و پردازش موقت اطلاعات می‌باشد. قشر پیش پیشانی (PFC) مرکز اصلی پردازش آن بوده که به‌واسطه سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف با ساختارهای دیگر مغز هم‌چون آمیگدال قاعده ای- جانبی (BLA) به تعدیل این حافظه می‌پردازد. در این مطالعه، برهم‌کنش سیستم اوپیوئیدیPFC و سیستم دوپامینرژیک BLA در پردازش حافظه کاری بر اساس تست ماز شعاعی بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از رت‌های نر نژاد ویستار استفاده شد که با جراحی استریوتاکسیک در نقاط mPFC و BLA کانول‌گذاری شدند. پس از طی دوره ریکاوری، تزریقات درون مغزی انجام گرفت. پارامترهای مربوط به خطاهای حافظه کاری و مرجع طبق پروتکل DSWS محاسبه شدند.

ملاحظات اخلاقی: مطالعه حاضر با کد IR.UMZ.REC.1397.23 در کمیته اخلاق زیستی دانشگاه مازندران به ثبت رسیده است.

یافته‌ها: تزریق دوز بالای مورفین درون mPFC وکلروپرومازین درون BLA اثرات بهبود دهنده روی حافظه کاری و مرجع داشت ($p\leq۰/۰۵$). دوزهای پایین و بالای آپومورفین (۰/۰۰۵ و ۰/۵ میکروگرم در هر موش) اثرات بهبود دهنده ($p\leq۰/۰۵$)، ($p\leq۰/۰۱$) و دوز میانه آن (۰/۰۵ میکروگرم در هر موش) اثرات کاهشی روی حافظه کاری و مرجع اعمال کرد ($p\leq۰/۰۱$). تزریق توأمان دوز بی اثر مورفین (۰/۵ میکروگرم در هر موش) و دوزهای سه‌گانه کلروپرومازین اثرات بهبود دهنده ناشی از دوز بالای کلروپرومازین را رفع نمود. مورفین در میانکش با آپومورفین، اثرات دوگانه آن روی حافظه کاری و مرجع را تغییر داد. با ثابت نگه داشتن دوز مؤثر مورفین (۲ میکروگرم در هر موش) و کلروپرومازین (۲ میکروگرم در هر موش) اعمال دوزهای پنج‌گانه آپومورفین، از خطاهای حافظه کاری و مرجع کاست.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها حاکی از این است که سیستم اوپیوئیدی mPFC و سیستم دوپامینرژیک BLA طی پردازش حافظه کاری و مرجع با یکدیگر در تعامل هستند.

تمامی حقوق انتشار این اثر، متعلق به دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد.

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

۱. مقدمه

حافظه کاری رفتاری است که توسط یک سیستم نورونی پویا پردازش می‌شود. سیستمی که در انجام اعمال پیچیده شناختی نظیر تفکر، درک زبان، یادگیری و استدلال نقش مهمی ایفا می‌نماید (۱). درحالی‌که حافظه مرجع در به‌خاطرسپاری و به‌یادآوری اطلاعات، طی مدت زمان طولانی نقش دارد (۲).

شواهد متعدد نشان داده‌اند که قشر پیش پیشانی (Prefrontal Cortex-PFC) جایگاه مغزی اصلی دخیل در پردازش رفتارهای مرتبط با حافظه کاری می‌باشد (۳). علاوه بر این، بر اساس مطالعات، نواحی مختلف دیگری از مغز نظیر ناحیه تگمنتوم شکمی (Ventral Tegmental Area- VTA) (۴) و بخش میانی–پشتی تالاموس (۵) رفتارهای مرتبط با حافظه کاری را مورد تعدیل قرار می‌دهند. آمیگدال قاعده‌ای–جانبی (Basolateral Amygdala-BLA) که جایگاه اصلی در پردازش ادراکات حسی (۶) و رفتارهای شناختی و عاطفی نظیر ترس، اضطراب (۷) و حافظه مبتنی بر پاداش است (۸)، به‌واسطه ارتباطات متقابلی که با PFC دارد به پردازش حافظه کاری می‌پردازد.

عملکرد حافظه کاری در PFC به‌طور قابل ملاحظه‌ای به انتقال دوپامین در مسیر مزوکورتیکال وابسته است (۹). گیرنده‌های دوپامینی با اثراتی که روی مکانیسم‌های انگیزشی و پاداشی دارند، هم‌چنین نقش مهمی را در پردازش انواع حافظه ایفا می‌کنند. از این رو فراوانی آن‌ها در نواحی مختلف مغز و نیز سطوح تحریک هر یک از آن‌ها در پردازش حافظه کاری مؤثر است (۱۰). به‌عنوان مثال، بلوک رسپتورهای دوپامینی در PFC، با به‌کارگیری ترکیباتی مثل کلروپرومازین، آنتاگونیست رسپتورهای D2، رفتارهای انتخابی را که توسط حافظه کاری هدایت می‌شود، بعد از یک دوره تأخیر تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۱). سطوح بالای دوپامین نیز عملکردهای اجرایی را مختل می‌کند. به‌طوری‌که طبق شواهد، عملکرد مناسب حافظه کاری در ارتباط با سطوح و میزان فعالیت رسپتورهای دوپامین در این قشر از یک منحنی U شکل معکوس پیروی می‌کند (۹).

داروهایی مثل مورفین مدارهای پاداش وابسته به سیستم مزولیمبیک را تحریک کرده که این سیستم‌ها در ارتباط با حافظه و یادگیری عمل می‌کنند (۱۲). مورفین به‌عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده‌های مواوپیوئیدی (۱۳)، در سراسر سیستم عصبی پستاندران ازجمله PFC توزیع شده است (۱۴). داروهای اوپیوئیدی، حافظه و یادگیری را از طریق فعال کردن گیرنده‌های اوپیوئیدی مو و دلتا تحت تأثیر قرار داده که با تست‌های رفتاری مختلفی مثل ماز شعاعی (Radial maze) (۱۵) قابل سنجش می‌باشد.

سیستم دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک که از هسته VTA به طرف هسته آکومبنس (Nucleus Accumbens- NAc)، آمیگدال (۸) و PFC می‌روند، در میانجی‌گری اثرات پاداشی مورفین دخالت دارد (۱۶).

طی پردازش حافظه کاری، PFC به طور مستقیم از طریق ورودی‌های گلوتاماترژیکی و یا غیرمستقیم از طریق فعال‌سازی و یا مهار ورودی‌های دوپامینی یا استیل کولینی به تعدیل فعالیت هیپوکامپ، هسته NAc و آمیگدال می‌پردازد (۱۷). درواقع، PFC ورودی‌های گلوتاماترژیکی را به VTA می‌فرستد و این هسته به نوبه خود آکسون‌های دوپامینی را به NAc، هیپوکامپ و آمیگدال ارسال می‌کند (۱۸). از این‌رو، این واریکوزیته‌های دوپامینی که از VTA بر می‌خیزند و پایانه‌های گلوتاماتی که از مناطق دیگر مثل آمیگدال منشا می‌گیرند نقش مهمی درارتباط با حافظه کاری ایفا می‌کنند (۱۹).

تحریک الکتریکی PFC، اینترنورون‌های مهاری واقع در BLA را مهار می‌کند که نشان‌دهنده اثرات تنظیمی PFC روی فعالیت نورون‌های آمیگدال می‌باشد (۱۷). تحریک BLA سبب افزایش در خروج دوپامین در PFC می‌گردد. به‌نظر می‌رسد که فعالیت دوپامینی در PFC ناشی از فعال‌شدن هسته VTA می‌باشد. ازاین‌رو، برهم‌کنشی پویا بین PFC، آمیگدال و هسته NAc ممکن است در تنظیم رفتارهای معطوف به هدف در فرآیندهای شناختی نظیر حافظه کاری مؤثر باشد (۲۰). پژوهش حاضر جهت بررسی نقش سیستم دوپامینرژیک و اوپیوئیدرژیک به ترتیب در BLA و PFC، با به‌کارگیری

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

آگونیست و آنتاگونیست هر یک از سیستم‌های فوق و نیز ارتباطات میان آن‌ها طی حافظه کاری انجام شده است.

۲. مواد و روش‌ها

برای این مطالعه تجربی، ۱۹۲ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار (تهیه شده از انستیتو پاستور، مازندران، ایران) با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. این حیوانات به‌صورت دوتایی در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. این مکان دارای دوره روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته (روشنایی از ۷ صبح) و دمای ۱±۲۱ درجه سانتی‌گراد بود. از ترکیب ازکتامین هیدروکلراید (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلزین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (آلفاسان- هلند) به عنوان داروهای بیهوشی به صورت درون صفاقی استفاده شد. دیگر داروها شامل مورفین سولفات (تیمد-تهران-ایران)، آپومورفین (تاکریس- انگلستان) و کلروپرومازین (سیگما- امریکا) بوده است. همه داروها در سالین ۹ درصد حل شدند.

جهت جراحی و کانول‌گذاری در ناحیه Medial Prefrontal Cortex (mPFC) و BLA، مختصات هرکدام از نواحی فوق بر اساس اطلس "پاکسینوس" و "واتسون" به دست آمد. برای mPFC، ۳ میلی‌متر به سمت جلو از برگما، ۰/۶ میلی‌متر در طرفین شکاف ساژیتال و ۳ میلی متر به طرف پایین از سطح جمجمه و برای BLA، ۲/۸ میلی متر به سمت جلو از برگما، ۵ میلی‌متر در طرفین شکاف ساژیتال و ۶/۵ میلی‌متر به طرف پایین از سطح جمجمه بوده است.

موش‌ها پس از بیهوشی در دستگاه استرئوتاکس (دیوید کپف) قرار گرفتند. پس از شکافتن پوست سر و مشخص کردن نقاط لامبدا و برگما، کانول راهنمای ۲۲ گیج به‌طور یک‌طرفه در نقاط مذکور قرار داده شد. برای ثابت نگهداشتن کانول‌ها از سیمان دندان پزشکی و محلول آکریل خودپخت استفاده گردید.

تزریقات درون مغزی به کمک یک کانول تزریق ۲۷ گیج که ۱ میلی‌متر از کانول راهنما بلندتر بوده و با یک لوله پلی اتیلنی به یک سرنگ همیلتون ۲ میکرولیتری متصل بود، انجام گرفت. مقدار هر یک از تزریقات ۰/۴ میکرولیتر بوده است که در مدت ۲ دقیقه تزریق گردید. برای اطمینان از جذب کامل دارو از طریق کانول تزریق، کانول تزریق حدود ۱ دقیقه بعد از اتمام تزریق از محل خود خارج شد. به منظور تعیین درستی محل تزریق دارو بعد از انجام تست رفتاری به همان روش، آبی متیلن، درون mPFC و نیز BLA تزریق گردید. سپس با کشتن حیوان، مغز آن بیرون آورده شد و به مدت یک هفته در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. سپس مغز برش داده شد و با اطلس "پاکسینوس" و "واتسون" مطابقت داده شد. در صورت اشتباه، نمونه موردنظر از داده‌ها حذف گردید. دستگاه ماز شعاعی (Radial Arm Maze- RAM) از هشت بازوی برابر با ابعاد ۴۲*۱۰ سانتی‌متر ساخته شده که از یک صفحه مرکزی هشت وجهی (مساحت ۵۰ سانتی متر) خارج شده‌اند. در قسمت انتهایی هر یک از این بازوها یک فنجان غذا تعبیه شد. کل دستگاه نیز ۵۰ سانتی‌متر بالاتر از سطح زمین قرار داشت. پروتکل استفاده شده در این آزمایش پروتکل "پاکارد" و "وایت" (۱۹۹۹) می‌باشد. این پروتکل Delayed Spatial Wine-Shift یا به اختصار DSWS نامیده می‌شود. درواقع نوعی تست حافظه کاری و مرجع می‌باشد که شامل جابه‌جایی هدف‌مند بازوهای غذادار شده طی مراحل آموزش و آزمون است.

دوره عادت: موش‌ها پس از طی دوره ریکاوری تا روز تست هر روز دو مرتبه به مدت ۱۰ دقیقه به دستگاه عادت داده شدند. در این مرحله همه هشت بازوی دستگاه باز بوده و در انتهای همه آن‌ها غذا قرار داشت. در این مدت موش‌ها یاد گرفتند که با جستجوگری در بازوها به پاداش که همان ماده غذایی است دست پیدا کنند.

محرومیت غذایی: دو روز قبل از شروع تست موش‌ها وارد یک رژیم غذایی دو ساعت در روز شدند تا به ۸۵ درصد وزن نرمال خود برسند. رژیم غذایی و کاهش وزن به منظور انگیزه‌ای برای جستجوگری در بازوها و متعاقبا به‌کارگیری حافظه کاری و البته مرجع بود.

مرحله تست: تست RAM شامل دو مرحله پشت سر هم به‌نام آموزش و آزمون می‌باشد. در مرحله آموزش چهار بازو از هشت

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

بازو توسط صفحات چوبی بسته می‌شود و در انتهای بازوهای باز غذا وجود دارد. موش‌ها در مرکز دستگاه قرار داده شده و به مدت ده دقیقه اجازه جستجوگری آزاد در آن داشتند. پس از طی این زمان از دستگاه خارج شده و به قفس‌های خود برگردانده شدند و به مدت پنج دقیقه در آن‌جا ماندند.

موش‌ها مجددا به دستگاه بازگردانده شدند. در این مرحله همه هشت بازو باز بوده، اما فقط در انتهای بازوهایی که در مرحله آموزش بسته بودند و در این مرحله باز هستند غذا قرار داده شد. برای حیوانات آگاهی نسبی از فضایی که در آن قرار دارند امری بسیار ضروری می‌باشد و مخصوصا در این تست سبب می‌شود که پاداش غذایی را به‌دست آورند. بهترین موش‌ها از نظر عملکرد حافظه کاری، موش‌هایی هستند که از هر بازو فقط یک بار بازدید کنند. دو پارامتری که با این تست می‌توان اندازه‌گیری کرد شامل ورود مجدد به بازوی حاوی غذا در مرحله تست (خطای حافظه کاری) و تعداد ورود به بازوی فاقد غذا در مرحله تست (حافظه مرجع) می‌باشد.

آزمایش اول: تاثیر تزریق مورفین درون mPFC روی حافظه کاری و مرجع.

همه داروها در روز تست و دقایقی قبل از آزمون تزریق شدند. ۲۴ سر موش در چهار گروه شش تایی تقسیم شدند. یک گروه به عنوان گروه کنترل یک بار سالین را درحجم ۰/۴ میکرولیتر درون mPFC و دو بار در همین حجم در BLA دریافت کردند و سه گروه دیگر ابتدا دوزهای مختلف مورفین (۰/۵، ۱ و ۲ میکروگرم در هر موش) را درون mPFC و دوبار سالین را در حجم فوق درون BLA دریافت کردند. فاصله بین تمام تزریقات پنج دقیقه بوده و هفت دقیقه بعد از آخرین تزریق، تست انجام شد.

آزمایش دوم: تاثیر تزریق دوزهای مختلف آپومورفین درون BLA و یا همراه با دوز بی اثر مورفین درون mPFC بر حافظه کاری و مرجع.

در این مرحله، ۷۲ سر موش وجود داشت که در ۱۲ گروه شش تایی قرار گرفتند. از شش گروه اول که گروه دریافت‌کننده دوزهای مختلف آپومورفین بودند، گروه اول به عنوان گروه کنترل، سالین را یک بار درون mPFC و دو بار درون BLA دریافت کردند. پنج گروه دیگر ابتدا سالین را درون mPFC و دوزهای پنج‌گانه آپومورفین (۰/۰۰۵، ۰/۰۱، ۰/۰۵، ۰/۲ و ۰/۵ میکروگرم در هر موش) و یک بار سالین را در BLA دریافت کردند.

شش گروه دوم گروه‌های برهم‌کنش مورفین و آپومورفین بودند که گروه اول به عنوان گروه کنترل دوز بی اثر مورفین (۰/۵ میکروگرم در هر موش) را درون mPFC و دوبار سالین را درون BLA دریافت کردند. پنج گروه دیگر ابتدا دوز بی اثر مورفین را درون mPFC و سپس دوزهای پنج‌گانه آپومورفین و یک بار سالین را درون BLA دریافت نمودند.

آزمایش سوم: تاثیر تزریق دوزهای مختلف کلروپرومازین درون BLA به تنهایی و یا همراه با دوز بی اثر مورفین درون mPFC بر حافظه کاری و مرجع.

در این مرحله از آزمایش، ۴۸ سر موش وجود داشت که در هشت گروه شش تایی قرار گرفتند. از چهار گروه اول که گروه دریافت‌کننده دوزهای مختلف کلروپرومازین بودند، گروه اول به عنوان گروه کنترل، سالین را یک بار درون mPFC و دو بار درون BLA دریافت کردند. سه گروه دیگر ابتدا سالین را در mPFC و سپس دوزهای مختلف کلروپرومازین (۰/۵، ۱ و ۲ میکروگرم در هر موش) و یک بار سالین را درون BLA دریافت نمودند.

چهار گروه دوم گروه‌های برهم‌کنش مورفین و کلروپرومازین بودند که گروه اول به عنوان گروه کنترل دوز بی اثر مورفین (۰/۵ میکروگرم در هر موش) را درون mPFC و دو بار سالین را درون BLA دریافت کردند و سه گروه دیگر ابتدا دوز بی اثر مورفین را درون mPFC و سپس دوزهای سه گانه کلروپرومازین و یکبار سالین را درون BLA گرفتند.

آزمایش چهارم: تاثیر برهم‌کنش دوز مؤثر مورفین درون mPFC و دوز مؤثر کلروپرومازین و دوزهای پنج‌گانه آپومورفین درون BLA.

در این مرحله از آزمایش ۴۸ سر موش وجود داشت که در هشت گروه شش تایی قرار گرفتند.گروه اول به عنوان گروه کنترل

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

سالین را یک بار درون mPFC و دو بار درون BLA دریافت کردند. گروه دوم دوز مؤثر مورفین (۲ میکروگرم در هر موش) را در mPFC و دو بار سالین را درBLA دریافت نمودند. گروه سوم دوز مؤثر مورفین (۲ میکروگرم در هر موش) را در mPFC و سپس دوز مؤثر کلروپرومازین (۲ میکروگرم در هر موش) و یک بار سالین را درون BLA دریافت کردند. پنج گروه دیگر ابتدا دوز مؤثر مورفین را درون mPFC و سپس دوز مؤثر کلروپرومازین و نیز دوزهای پنج‌گانه آپومورفین را درون BLA دریافت نمودند.

نتایج حاصل با استفاده از آنالیز آماری تحلیل واریانس آنووای یک‌طرفه و با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد. در پی یک F-value معنی‌دار، تست تعقیبی توکی برای ارزیابی مقایسه میان گروه‌ها انجام گرفت. تفاوت‌های با مقادیر $p\leq ۰/۰۵$ میان گروه‌های آزمایشی در تمام آنالیزهای آماری، معنی‌دار تلقی شد. رسم نمودارها با استفاده از نرم افزار سیگما پلات ویرایش ۱۲/۵ انجام شد.

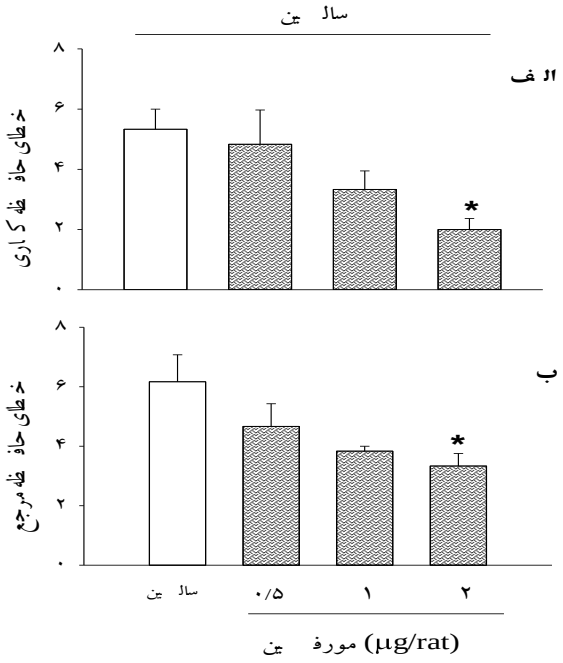
۳. ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر با کد IR.UMZ.REC.1397.23 در کمیته اخلاق زیستی دانشگاه مازندران به ثبت رسیده است.

۴. یافته‌ها

تاثیر تزریق مورفین درون mPFC روی حافظه کاری و مرجع همان‌طورکه در نمودار ۱ بخش (الف) نشان داده شده است، در مقایسه با گروه کنترل سالین، فقط در گروه دریافت کننده دوز ۲ میکروگرم در هر موش مورفین کاهش در خطاهای کاری ملاحظه می‌گردد $\{F\ (۳ ،۲۰) = ۴/۰۶۲ ،p \leq ۰/۰۵\}$.

قسمت ب نمودار ۱، اثر تزریـــق ترکیبات فوق را روی حافظه مرجع نشان می‌دهد. مجددا فقط در دوز ۲ میکروگرم در هر موش خطای حافظه مرجع نسبت به گروه گنترل سالین کاهش یافته است $\{F\ (۳ ،۲۰) = ۳/۸۱۶ ،p \leq ۰/۰۵\}$. این یافته‌ها دلالت بر اثر بهبود دهنده مورفین بر حافظه کاری و مرجع در دوز مورد استفاده در این آزمایش دارد.



نمودار ۱. تأثیر تزریق دوزهای مختلف مورفین در mPFC و دوبار سالین در BLA بر خطای حافظه کاری (الف) و مرجع (ب).
* نشان دهنده مقایسه گروه آزمایشی با گروه کنترل ($p\leq ۰/۰۵$).
میانگین ± انحراف معیار ($n = ۶$).

تاثیر تزریق دوزهای مختلف آپومورفین درون BLA و یا همراه با دوز بی اثر مورفین درون mPFC بر حافظه کاری و مرجع نمودار ۲ (الف) نتایج حاصل از تزریق آپومورفین بر خطای حافظه کاری را نشان می‌دهد. در دوزهای بالا و پایین به ترتیب ۰/۵ و ۰/۰۰۵ میکروگرم در هر موش سبب کاهش در تعداد خطاهای حافظه کاری و در دوز متوسط ۰/۰۵ میکروگرم در هر موش موجب افزایش در آن گردید که به ترتیب نشان‌دهنده بهبود و آسیب به حافظه کاری است. نتایج حاصل از تزریق دوز بی اثر مورفین درون mPFC و سپس دوزهای پنج‌گانه آپومورفین درون BLA، نشان داد که گروه‌های فوق اثرات دوگانه خویش را در ارتباط با حافظه کاری از دست داده‌اند. در واقع هیچ‌یک از گروه‌ها نسبت به گروه کنترل سالین معنا دار نشدند:

$\{F\ A\ (۱ ،۶۰) = ۲۱/۸۱۱ ،p \leq ۰/۰۰۱\}$

$\{F\ B\ (۵ ،۶۰) = ۱۴/۷۶۳ ،p \leq ۰/۰۰۱\}$

$\{F\ A\times B\ (۵ ،۶۰) = ۵/۲۸۱ ،p \leq ۰/۰۰۱\}$

Archive of SID

www.SID.ir

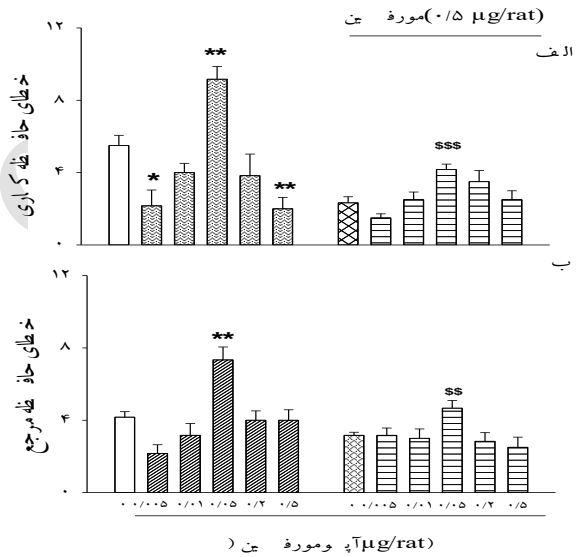
Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

نمودار ۲ (ب)، نشان‌دهنده اثرات تزریقات فوق بر حافظه مرجع می‌باشد. تزریق دوزهای مختلف آپومورفین درون BLA تنها در دوز متوسط ۰/۰۵ میکروگرم در هر موش سبب افزایش در تعداد خطاهای مرجع درمقایسه با گروه کنترل سالین شد که نشان‌دهنده آسیب به حافظه مرجع در دوز مورد نظر می‌باشد. پس از تزریق هم‌زمان دوز بی اثر مورفین درون mPFC و سپس دوزهای پنج‌گانه آپومورفین درون BLA دوز مذکور کاهش در خطای حافظه مرجع را نشان داد:

$\{F\ A\ (۱ ،۶۰) = ۱۱/۹۸۶ ،p \leq ۰/۰۰۱\}$

$\{F\ B\ (۵ ،۶۰) = ۱۳/۲۱۵ ،p \leq ۰/۰۰۱\}$

$\{F\ A\times B\ (۵ ،۶۰) = ۳/۷۹۱ ،p \leq ۰/۰۵\}$



نمودار ۲. تأثیر تزریق دوزهای پنج‌گانه آپومورفین در BLA و سالین درmPFC و یا همراه با دوز بی اثر مورفین در mPFC به صورت درون مغزی بر خطای حافظه کاری (الف) و مرجع (ب).

* نشان دهنده مقایسه گروه‌های آزمایشی با گروه کنترل سالین($p\leq ۰/۰۵$).

** نشان دهنده مقایسه گروه‌های آزمایشی با گروه کنترل سالین ($p\leq ۰/۰۱$).

$$$ نشان دهنده مقایسه گروه دریافت کننده مورفین و آپومورفین با گروه متناظر در سمت چپ نمودار که فقط آپومورفین دریافت نمودند ($p\leq ۰/۰۰۱$).

$$ نشان دهنده مقایسه گروه دریافت کننده مورفین و آپومورفین با گروه متناظر در سمت چپ نمودار که فقط آپومورفین دریافت نمودند ($p\leq ۰/۰۱$).

میانگین ± انحراف معیار ($n = ۶$).

تاثیر تزریق دوزهای مختلف کلروپرومازین درون BLA به تنهایی و یا همراه با دوز بی اثر مورفین درون mPFC بر حافظه کاری و مرجع

نمودار ۳ (الف) نشان‌دهنده اثرات تزریق درون BLA دوزهای مختلف کلرپرومازین بر حافظه کاری می‌باشد. تزریق دوز ۲ میکروگرم در هر موش کلرپرومازین سبب کاهش در خطاهای کاری و یا به‌عبارتی سبب بهبود عملکرد این نوع از حافظه می‌شود. پس از تزریق توأمان دوز بی اثر مورفین درون mPFC و دوزهای سه‌گانه کلروپرومازین درون BLA، هیچ‌یک از گروه‌ها نسبت به گروه کنترل خویش و یا گروه کنترل سالین، تفاوت معنی‌داری نشان ندادند:

$\{F\ A\ (۱ ،۴۰) = ۷/۱۵۱ ،p \leq ۰/۰۵\}$

$\{F\ B\ (۳ ،۴۰) = ۲/۵۴۴ ،p \leq ۰/۰۵\}$

$\{F\ A\times B\ (۳ ،۴۰) = ۱/۶۵۹ ،p \leq ۰/۰۵\}$

اثرات تزریق دوزهای مختلف کلرپرومازین بر حافظه مرجع در بخش ب نمودار ۳ نشان داده شده است.

تزریق دوز ۲ میکروگرم در هر موش کلرپرومازین درون هسته BLA نشان‌دهنده کاهش در تعداد خطاهای مرجع بود. این یافته‌ها نشان‌دهنده تاثیر بهبوددهنده تزریق این دوز از کلرپرومازین بر حافظه مرجع می‌باشد. پس از تزریق دوز بی اثر مورفین و دوزهای سه‌گانه کلروپرومازین هیچ‌یک از گروه‌ها نسبت به گروه کنترل خویش تفاوت معناداری را نشان ندادند:

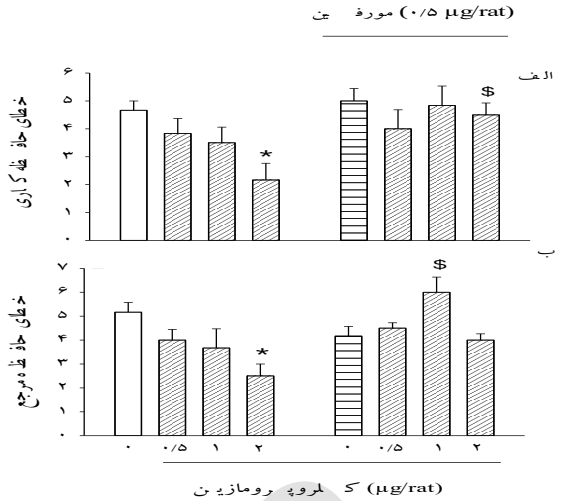
$\{F\ A\ (۱ ،۴۰) = ۵/۷۴۷ ،p \leq ۰/۰۵\}$

$\{F\ B\ (۳ ،۴۰) = ۴/۱۷۶ ،p \leq ۰/۰۵\}$

$\{F\ A\times B\ (۳ ،۴۰) = ۴/۲۵۳ ،p \leq ۰/۰۵\}$

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019



نمودار ۳. تأثیر تزریق دوزهای سه‌گانه کلروپرومازین در BLA و سالین در mPFC و یا همراه با دوز بی اثر مورفین در mPFC به صورت درون مغزی بر خطای حافظه کاری (الف) و مرجع (ب).

* نشان‌دهنده مقایسه گروه‌های آزمایشی با گروه کنترل سالین (p≤۰/۰۵).

$ نشان‌دهنده مقایسه گروه دریافت کننده مورفین و کلروپرومازین با گروه متناظر در سمت چپ نمودار که فقط کلروپرومازین دریافت نمودند (p≤۰/۰۰۱).

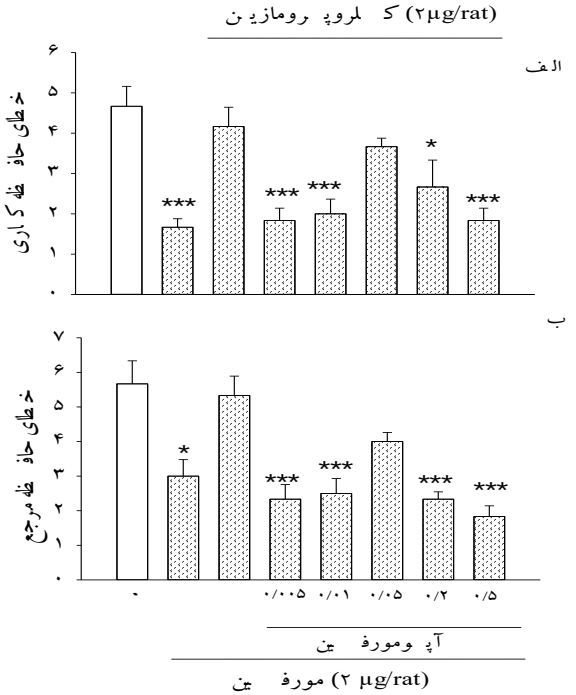
میانگین ± انحراف معیار (n = ۶).

تاثیر بر هم‌کنش دوز مؤثر مورفین درون mPFC و دوز مؤثر کلروپرومازین و دوزهای پنج‌گانه آپومورفین درون BLA

نمودار ۴ (الف) تأثیر تزریق دوزهای پنج‌گانه آپومورفین و دوز مؤثر کلروپرومازین درون BLA و دوز مؤثر مورفین درون mPFC بر خطای حافظه کاری را نشان می‌دهد. تزریق توأمان دوز مؤثر مورفین به همراه دوز مؤثر کلروپرومازین در جایگاه‌های مذکور تفاوت معناداری را در ارتباط با خطای حافظه کاری نسبت به گروه کنترل نشان نداد.

تزریق دوزهای فوق به همراه دوزهای ۰/۰۰۵، ۰/۰۱، ۰/۲و ۰/۵ میکروگرم در هر موش آپومورفین سبب کاهش معنی‌داری در شاخص خطای کاری نسبت به گروه کنترل گردید. نتایج حاصل بیان‌گر اثرات بهبودبخش دوزهای فوق در برهم‌کنش با یکدیگر روی حافظه کاری می‌باشد {p ≤ ۰/۰۰۱، ۸/۵۳۳ = (۷ ،۴۰) F}.

نمودار ۴ بخش (ب) اثر تزریق ترکیبات فوق را روی حافظه مرجع نشان می‌دهد. دوز مؤثر کلروپرومازین و مورفین در برهم‌کنش با دوزهای ۰/۰۰۵، ۰/۰۱ ، ۰/۲ و ۰/۵ میکروگرم در هر موش آپومورفین خطای حافظه مرجع را نسبت به گروه کنترل کاهش دادند که به معنای اثرات بهبودبخش برهم‌کنش دوزهای فوق روی حافظه مرجع می‌باشد {p ≤ ۰/۰۰۱، ۱۰/۹۹۶ = (۷ ،۴۰) F}.



نمودار ۴. تاثیر تزریق دوزهای پنج‌گانه آپومورفین در BLA و مورفین در mPFC و یا همراه با دوز مؤثر کلروپرومازین در BLA به صورت درون مغزی بر خطای حافظه کاری (الف) و مرجع (ب).

* نشان دهنده مقایسه گروه‌های آزمایشی با گروه کنترل سالین (p≤۰/۰۵).

*** نشان دهنده مقایسه گروه‌های آزمایشی با گروه کنترل سالین (p≤۰/۰۰۱).

میانگین ± انحراف معیار (n = ۶).

۵. بحث

گزارشات زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد تزریق حاد اوپیوئیدها حافظه و یادگیری را مختل می‌نماید (۲۱). گیرنده‌های اوپیوئیدی عمدتا از طریق انواع مختلف G پروتئین‌های مهاری با مکانیسم‌های درون سلولی جفت می‌شوند (۲۲). فعال‌شدن این گیرنده‌ها با آگونیست‌های درون‌زاد و یا خارجی، سبب مهار آدنیلات سیکلاز می‌گردد و با تغییر در جریان کلسیمی و پتاسیمی آزادسازی نوروترانسمیترها را کاهش می‌دهد (۲۳). یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

تزریق مورفین (در دوز ۲ میکروگرم در هر موش) به mPFC سبب بهبود در عملکرد حافظه کاری و مرجع می‌گردد.

گیرنده‌های اوپیوئیدی مو و دوپامینی در نورون‌های یکسانی در قشرمغز وجود دارند که بیان‌گر ارتباطات نزدیک میان سیستم اوپیوئیدی و دوپامینرژیک می‌باشد. به‌عنوان مثال "کوب" و "ولکو" در سال ۲۰۱۰ گزارش کردند که اوپیات‌ها قادرند خروجی دوپامین را افزایش دهند (۲۴). بنابراین با افزایش سطوح دوپامین در محل سیناپس ممکن است گیرنده‌های دوپامینی پس سیناپسی را تحریک کرده که به نوبه خود سبب تغییر عملکرد حافظه کاری گردند (۱۲).

نتایج حاصل از تزریق آپومورفین درون BLA نشان داد که تزریق دوزهای بالا و پایین آن سبب بهبود عملکرد حافظه کاری می‌گردد، اما تاثیر خاصی روی حافظه مرجع ندارد. آپومورفین در یک دوز متوسط (۰/۰۵ میکروگرم در هر موش) هم حافظه کاری و هم مرجع را مختل می‌کند. بنابراین می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که عملکرد دوپامین در BLA از یک منحنی Uشکل پیروی می‌کند.

آپومورفین به‌عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده‌های دوپامینی از طریق فعال‌کردن گیرنده‌های خانواده D1 از طریق G پروتئین‌های تحریکی نوع S مسیر PKC/cAMP و یا نوع Q مسیر PLC/Ca+2 را فعال کرده و شلیک سلول‌ها را افزایش می‌دهد درمقابل، با تحریک گیرنده‌های خانواده D2 و فعال سازی G پروتئین مهاری نوع I فعالیت آدنیلات سیکلاز را کاهش داده و متعاقبا سبب کاهش سطوح cAMP و شلیک سلول می‌گردد (۲۵). یکی از نتایج فعال شدن مسیر PLC افزایش کلسیم درون‌سلولی می‌باشد و چندین آنزیم حساس به کلسیم مثل CaMKII و PKC در پاسخ به این افزایش فعال می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که طی استفاده از پارادایم‌های حافظه کاری در حیوانات آزمایشگاهی، افزایشی گذرا در سطوح CaMKII و PKC در جایگاه‌های پردازش‌کننده حافظه کاری دیده می‌شود (۲۶). برخلاف دیگر انواع حافظه، فعالیت‌های کینازی وابسته به کلسیم در حافظه کاری نقشی منفی ایفا می‌کند. بنابراین فرآیند سطوح فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون نقش مهمی در غیر حساس شدن و یا حساسیت مجدد این رسپتورها دارد (۲۷). یک حافظه کاری بهینه به نسبت مشخصی از کینازها به فسفاتازها بستگی دارد. (۲۸).

از این‌رو، فعالیت نرمال دوپامین وابسته به یک حالت تعادل در فعال‌سازی مجموع این گیرنده‌هاست که در نهایت سبب شکل‌گیری یک پاسخ Uشکل در BLA می‌گردد. اوپیوئیدها به‌طور مستقیم سبب تسهیل آزاد شدن دوپامین در ساختارهایی هم‌چون هسته NAc و یا از طریق تأثیر روی هسته VTA، باعث آزاد شدن GABA از ساختارهایی مثل آمیگدال یا هسته NAc می‌گردند (۲۴).

نتایج حاضر نشان داد که در حضور مورفین اثرات دوگانه آپومورفین روی حافظه کاری و مرجع از بین رفت. "ونگ" و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که اثرات تخریبی ناشی از تزریق سطوح بالا و یا مهار گیرنده‌های دوپامینی به‌واسطه تزریق توامان با مورفین برعکس می‌شود (۱۲).

گیرنده‌هایD2 هم‌چنین در تقویت پاسخ آمیگدال به محرک‌های مختلف نقش دارند (۱۷). در پژوهش حاضر با بلوکه کردن گیرنده‌های D2 دوپامین، حافظه کاری و مرجع بهبود یافت. کلروپرومازین با مهار گیرنده‌های دوپامینی باعث افزایش غلظت خارج سیناپسی دوپامین می‌گردد. بر اساس مطالعات، سطوح بالای دوپامین مانع از جذب گلوتامات می‌شود. ازاین‌رو، تحریک‌پذیری نورون‌های واجد گیرنده‌های گلوتاماتی در آمیگدال افزایش می‌یابد. (۲۹). بنابراین به نظر می‌رسد یکی از مکانیسم‌هایی که از طریق آن کلروپرومازین حافظه کاری را تحت تاثیر قرار می‌دهد، تحریک گیرنده‌های گلوتاماتی می‌باشد. یافته‌های ما نشان داد در برهم‌کنش مورفین و کلروپرومازین، اثرات بهبوددهنده ناشی از بلوک گیرنده‌های D2 در دوز ۲ میکروگرم در هر موش بر روی حافظه کاری و مرجع حذف گردید. تحریک گیرنده‌های D2 با فعال کردن G پروتئین‌های مهاری سطوح کلسیم درون سلولی را کاهش می‌دهد و متعاقبا سرعت فعال سازی نورون‌ها نیز کاهش می‌یابد. بنابراین با مهار گیرنده‌های D2 دوپامینی سرعت

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

فعال‌سازی دیگر انواع گیرنده‌های دوپامینی افزایش می‌یابد (۱۲).

اوپیات‌هایی مثل مورفین هم‌چنین می‌توانند گیرنده‌های گابا را در آمیگدال فعال کنند. گابا به عنوان یک نوروترانسمیتر مهاری سبب کاهش حافظه و یادگیری می‌گردد (۲۴). بنابراین به نظر می‌رسد اثرات ناشی از حضور هم‌زمان مجموع این نوروترانسمیترها تعیین کننده پاسخ رفتاری نهایی می‌باشد.

در آخرین بخش از این پژوهش با به‌کارگیری دوز مؤثر مورفین (۲ میکروگرم در هر موش) درون mPFC و سپس بلوک گیرنده‌های D2 دوپامین با دوز مؤثر کلروپرومازین (۲ میکروگرم در هر موش) در BLA، هر یک از دوزهای پنج‌گانه آپومورفین درون BLA موش‌های این گروه از آزمایش تزریق گردید. تحت این شرایط آنالیزها بیان‌گر اثر کاهشی در خطای حافظه کاری و مرجع می‌باشند که نشان‌دهنده ارتقای این دو نوع حافظه می‌باشد. بدین معنا که مهار گیرنده‌های D2 در BLA همزمان با حضور مورفین درون mPFC پاسخ Uشکل حاصل از تزریق دوزهای مختلف آپومورفین را تغییر نمی‌دهد.

۶. نتیجه‌گیری

تأثیرات فعال‌شدن رسپتورهای دوپامینی BLA بر حافظه‌کاری و مرجع احتمالا حداقل به چند عامل بستگی دارد؛ این تأثیرات به شدت وابسته به دوز هستند، حضور و یا عدم حضور رسپتورهای دوپامینی و میزان فراوانی آن‌ها بر نقش سیستم دوپامینرژیک این هسته در حافظه کاری و مرجع تأثیرگذار است، فعال‌شدن رسپتورهای مختلف دوپامینی مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی کاملا متفاوتی را به راه می‌اندازند که می‌تواند سبب تحریک یا مهار فعالیت نورونی شود و فعال‌شدن یا غیر فعال‌شدن رسپتورهای دوپامینی، نسبت کینازها به فسفاتازها را تغییر می‌دهد و بالعکس تغییر شدت فعالیت کینازها و فسفاتازها، فعال یا غیرفعال‌شدن رسپتورهای مختلف را در پی دارد (۳۰). فعال‌شدن رسپتورهای مورفینرژیک در mPFC به‌عنوان مرکز اصلی پردازش حافظه کاری می‌تواند عملکرد دوپامین را در هسته BLA تحت تأثیر قرار دهد. این یافته‌ها نشان‌دهنده ارتباطات میان سیستم مورفینرژیک و دوپامینرژیک طی حافظه کاری و مرجع می‌باشد.

با توجه به مطالب فوق می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که اثرات چنین ترکیباتی روی انواع مختلف حافظه وابسته به دوز بوده و محل و تراکم رسپتورهای اوپیوئیدی، دوپامینرژیک و نیز دیگر رسپتورها و نوروترانسمیترها در یک نورون، تعیین‌کننده اثرات کلی آن‌ها می‌باشد.

۷. تقدیر و تشکر

این مطالعه هیچ‌گونه حامی مالی نداشته است. نویسندگان مقاله از اعضای بخش فیزیولوژی جانوری دانشکده علوم پایه دانشگاه مازندران که در انجام این پژوهش یاری نمودند سپاس‌گزاری می‌نمایند.

۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

۹. تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

References

1. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory?. Trends in cognitive sciences. 2000; 4(11): 417-423.
2. Honig WK. Studies of working memory in the pigeon. In Cognitive processes in animal behavior. 2018; 211-248.
3. Basar-Eroglu C, Brand A, Hildebrandt H, Kedzior KK, Mathes B, Schmiedt C. Working memory related gamma oscillations in schizophrenia patients. International Journal of Psychophysiology. 2007; 64(1): 39-45.
4. Holstege G, Georgiadis JR, Paans AM, Meiners LC, Van Der Graaf FH, Reinders AS. Brain activation during human male ejaculation. Journal of Neuroscience. 2003; 23(27): 9185-9193.
5. Sherman SM, Guillery RW. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences. 2002; 357(1428): 1695-1708.
6. Takahashi H, Yamada M, Suhara T. Functional significance of central D1 receptors in cognition: beyond working memory. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2012; 32(7): 1248-1258.
7. Gallagher M, Holland PC. The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1994; 91(25): 11771-11776.
8. Rezayof A, Darbandi N, Zarrindast M-R. Nicotinic acetylcholine receptors of the ventral tegmental area are involved in mediating morphine-state-dependent learning. Neurobiology of learning and memory. 2008; 90(1): 255-60.
9. Shin IC, Kim HC, Swanson J, Hong JT, Oh KW. Anxiolytic effects of acute morphine can be modulated by nitric oxide systems. Pharmacology. 2003; 68(4): 183-189.
10. Phillips AG, Ahn S, Floresco SB. Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. Journal of Neuroscience. 2004; 24(2): 547-553.
11. Kelley AE, Domesick VB, Nauta WJH. The amygdalostriatal projection in the rat an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. In Neuroanatomy. 1982; 495-509.
12. Wang JH, Rizak JD, Chen YM, Li L, Hu XT, Ma YY. Interactive effects of morphine and dopaminergic compounds on spatial working memory in rhesus monkeys. Neuroscience bulletin. 2013; 29(1): 37-46.
13. Watanabe Y, Funahashi S. Thalamic mediodorsal nucleus and working memory. Neuroscience & Biobehavioral. 2012; 36(1): 134-142.
14. Shiigi Y, Takahashi M, Kaneto H. Facilitation of memory retrieval by pretest morphine mediated by μ but not δ and κ opioid receptors. Psychopharmacology. 1990; 102(3): 329-332.
15. Homayoun H, Khavandgar S & Zarrindast MR. Morphine state-dependent learning: interactions with α2-adrenoceptors and acute stress. Behavioural pharmacology. 2003; 14(1): 41-48.
16. Almasi-Nasrabadi M, Javadi-Paydar M, Mahdavian S, Babaei R, Sharifian M, Norouzi A, et al. Involvement of NMDA receptors in the beneficial effects of pioglitazone on scopolamine-induced memory impairment in mice. Behavioural brain research. 2012; 231(1): 138-45.
17. Del Arco A, Mora F. Neurotransmitters and prefrontal cortex–limbic system interactions: implications for plasticity and psychiatric disorders. Journal of neural transmission. 2009; 116(8): 941-952.
18. Gabbott PL, Warner TA, Jays PR, Salway P, Busby SJ. Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. Journal of Comparative Neurology. 2005; 492(2): 145-177.
19. Sesack SR, Grace AA. Cortico-basal ganglia reward network. microcircuitry. Neuropsychopharmacology. 2010; 35(1): 27.
20. Jackson ME, MoghaddamB. Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. Journal of neuroscience. 2001; 21(2): 676-681.
21. Li Z, Wu CF, Pei G, Xu NJ. Reversal of morphine-induced memory impairment in mice by withdrawal in Morris water maze: possible involvement of cholinergic system. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2001; 68(3): 507-513.
22. Kroner S, Rosenkranz JA, Grace AA & Barrionuevo G. Dopamine modulates excitability of basolateral amygdala neurons

Archive of SID

www.SID.ir

in vitro. Journal of neurophysiology. 2005; 93(3): 1598-1610.
23. Shulz DE, Sosnik R, Ego V, Haidarliu S & Ahissar E. A neuronal analogue of state-dependent learning. Nature. 2000; 403(6769): 549-553.
24. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology. 2010; 35: 217–238.
25. Dash PK, Moore, AN, Kobori N & Runyan JD. Molecular activity underlying working memory. Learning & memory. 2007; 14(8): 554-563.
26. Hill DR & Bowery NG. 3H-baclofen and 3H-GABA bind to bicuculline-insensitive GABAB sites in rat brain. Nature. 1981; 290(5802):149-152.
27. Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G & Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. Drug Safety. 2002; 25(2): 91-110.
28. Runyan JD, Moore AN, Dash PK, A role for prefrontal calcium-sensitive protein phosphatase and kinase activities in working memory. Learn. Mem. 2005; 12:103-110.
29. Leucht C, Kitzmantel M, Kane J, Leucht S, Chua WL. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008 (1).
30. Valizadegan F & Rahimi Tesiye M. Evaluation of D1 and D2 dopamine receptors families' role in basolateral amygdala on working and reference memory. 2018; Nova Biologica Rep. 5: 53- 64.

Downloaded from jams.arakmu.ac.ir at 9:14 +0430 on Sunday May 19th 2019

Archive of SID

www.SID.ir