فیزیولوژی و فارماکولوژی

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۶ (۲)، ۱۲۱ – ۱۳۵
تابستان ۱۳۹۱

# بررسی اثر مصرف حاد سیس‌پلاتین بر روی حافظه، یادگیری حرکتی، تعادل و رفتارهای جستجوگرانه موش‌های صحرایی

عهدیه شجاعی[۱،۲]، محمد شعبانی[۱*]، اصغر پیله وریان[۲]، شهرناز پارسانیا[۱]، معظمه السادات رضوی نسب[۱]
۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان
۲. گروه زیست شناسی دانشگاه پیام نور تهران، تهران

دریافت: ۱۱ اسفند ۹۰ پذیرش: ۲۳ خرداد ۹۱

## چکیده

**مقدمه:** اکثر بازماندگان مبتلا به سرطان که تحت درمان با مواد شیمی درمانی هستند دچار آسیب های شناختی و حرکتی می‌شوند. سیس‌پلاتین به عنوان یک داروی ضد سرطان بسیار سمی است و باعث آسیب شدید بافتی می‌شود. تحقیق حاضر با هدف ارزیابی اختلالات رفتاری مربوط به مخچه و هیپوکامپ، ناشی از تزریق حاد سیس پلاتین در دو جنس نر و ماده طراحی گردید.

**روش ها:** در این تحقیق ۱۲۰ سر موش صحرایی نر و ماده (نژاد ویستار) به طور تصادفی در ۸ گروه قرار گرفتند. گروه های شش‌گانه اول به ترتیب با دوزهای متفاوت (5, 10, 15 mg/kg/ip) درمان شدند و دو گروه آخر که گروه کنترل بودند، نرمال سالین دریافت کردند. فعالیت های حرکتی، رفتاری، حافظه و یادگیری حیوانات چهار روز پس از تزریق توسط آزمونهای روتارود، جعبه باز، شاتل باکس و مازآبی موریس بررسی شد.

**یافته ها:** قرار گرفتن در معرض سیس‌پلاتین موجب اختلال تعادل در موش‌های نر و ماده می‌شود. موش‌های نر و ماده تحت درمان سیس‌پلاتین در آزمون جعبه باز، تعداد بلند شدن روی دو پا، کل مسافت طی شده و سرعت حرکتشان به میزان زیادی تحت تأثیر قرار گرفتند، همچنین تفاوت معنی داری در یادگیری، حافظه فضایی و حافظه غیر احترازی در بین گروه های درمان و کنترل مشاهده شد.

**نتیجه گیری:** عملکرد هیپوکامپ و مخچه در موش‌های نر و ماده به طرز فوق‌العاده‌ای تحت تأثیر سیس‌پلاتین قرار می‌گیرند در حالی که تفاوت قابل توجهی بین دو جنس نر و ماده وجود ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** سیس‌پلاتین، فعالیت‌های حرکتی، مخچه، حافظه و یادگیری

## مقدمه

یکی از شاخص‌ترین عوارض داروهای شیمی‌درمانی اختلالات سیستم عصبی مرکزی است، لذا حل این عوارض جانبی از جمله حیطه‌هائی است که بعد وسیعی از تحقیقات را به خود اختصاص داده است. در این میان سیس‌پلاتین یا سیس دی آمین دی کلرو پلاتینیوم یکی از داروهای آنتی نئوپلاسمیک می‌باشد که امروزه به صورت گسترده برای درمان تومورها مورد استفاده قرار می‌گیرد. سیس پلاتین ترکیب آلی قابل انحلال در آب می‌باشد که متشکل از اتم پلاتینیوم است [۱] و به طور وسیعی در درمان نئوپلازی‌های متنوعی از قبیل کارسینوماهای پیشرفته مثانه، کورتکس آدرنال، سینه، سر و گردن و ریه در انسان مصرف می‌شود [۷، ۲۴، ۳۱].

سیس‌پلاتین از طریق اتصال به DNA و با دخالت در مکانیسم‌های سلولی متفاوت می‌تواند باعث مرگ سلولی شود

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: shabanimoh@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj


Archive of SID
www.SID.ir

[۲۲]. سیس‌پلاتین در صورتی‌که در دوره رشد بخصوص پس از تولد مصرف شود از راه‌های متفاوتی می‌تواند روی رشد سلول‌های مخچه و هیپوکامپ تأثیر بگذارد. مصرف داروهای شیمی درمانی در طول دوره رشد به دلیل نتایجی که می‌تواند بر روی رشد نوزاد داشته باشد، مشکلی اساسی در سلامتی ایجاد می‌کند. تجویز این داروها در زمان تکامل سیستم عصبی تأثیر بسزایی روی چندین سیستم نوروترانسمیتری از قبیل سروتونرژیک، آدرنرژیک و گلوتاماترژیک دارد. بدین جهت باعث تغییرات اساسی و طولانی مدت روی الگوهای رفتاری می‌شوند [۷، ۹، ۱۷، ۱۸، ۲۸، ۲۹، ۳۱]. یکی از مناطق سیستم عصبی مرکزی که مشخص شده تحت تأثیر داروهای شیمی درمانی قرار می‌گیرد، مخچه است. تزریق تک دوز سیس‌پلاتین در موش‌های۱۰روزه مشخص شده که می‌تواند باعث تغییراتی در بیان رسپتورهای سروتونین و نورآدرنالین شود. مونوآمین‌های سروتونین و نورآدرنالین روی تشکیل مدار کورتکس مخچه نقش بسزایی ایفا می‌کنند. سیس‌پلاتین از طریق تغییر در بیان رسپتورهای آدرنرژیک و سروتونرژیک در لایه سلول‌های گرانولار و پورکنژ باعث تغییر در مهاجرت و تکثیر سلول‌های گرانولار و پورکنژ می‌شود. همچنین برخی مطالعات تأثیر مصرف دوران نوزادی سیس‌پلاتین بر روی رشد دندریتهای سلولهای پورکنژ را ثابت کرده‌اند [۳۱].

تحقیقات بالینی و آزمایشگاهی در مورد بیماران سرطانی نشان داده است که شیمی‌درمانی با اختلالات شناختی و حرکتی طولانی مدت رابطه دارد [۱۰]. از طرفی مطالعات هیستولوژی و بافت‌شناسی نشان داده است که شیمی درمانی بر هیپوکامپ و ساختمان‌هایی که در حافظه و یادگیری نقش دارند اثر می‌گذارد. از آنجا که هیپوکامپ به جهت داشتن دسته‌ای از نورن ها که سلول های مکانی نامیده می‌شوند و نسبت به موقعیت حیوان در فضا، الگوی شلیک نورونی خاصی را نشان می‌دهند، نقش پر اهمیتی را در حافظه و یادگیری فضایی ایفا می‌کند [۱۶، ۲۳] همچنین هیپوکامپ هدف بالقوه ای برای تأثیرات زیان بار داروهایی مانند عوامل ضد سرطانی از طریق سرکوب نورونهایش می‌باشد [۴۲]. با توجه به اینکه مخچه و هیپوکامپ مدلی مفید برای ارزیابی نتایج درمانی با مواد شیمی درمانی در دوران نوزادی و جنینی بر روی روندهای کلیدی توسعه و رشد سیستم عصبی ـ مرکزی از قبیل تکثیر، مهاجرت و تمایز سلولی هستند و نقش بسزایی که مخچه در یادگیری و تعادل حرکتی و هیپو کامپ در حافظه و یادگیری فضایی دارد و از طرفی اثرات نوروتوکسیک ترکیبات پلاتینی مانند سیس پلاتین بر روند رشد و تمایز سلولهای لایه گرانولار و پورکنژ و سیستم نوروترانسمیتری مشخص شده است، اما بر اساس بررسی‌های ما، تاکنون در مورد تفاوت نوروتوکسیتی و حساسیت‌های ناشی از آن برروی فعالیت‌های رفتاری و حافظه در دو جنس نر و ماده مطالعه ای انجام نشده است. بنابراین تحقیق حاضر باهدف بررسی اثر مصرف حاد سیس‌پلاتین بر روی فعالیت حرکتی، رفتار جستجوگر، حافظه فضایی و یادگیری احترازی غیر فعال موش‌های صحرایی در دو جنس نر و ماده پایه‌ریزی شد.

## مواد و روش ها

جامعه آماری این مطالعه شامل ۱۲۰ سر موش صحرایی ماده و نر نژاد ویستار در محدوده سنی ۳۰-۲۰ روز به طور تصادفی انتخاب شده و در گروه‌های ۱۵ تایی شامل: ۱ و ۲- گروه‌های کنترل نر و ماده (دریافت کننده نرمال سالین)، ۳ و۴- گروه‌های نر و ماده دریافت کننده سیس پلاتین– دوز 5mg/kg، ۵ و۶- گروه‌های نر و ماده دریافت کننده سیس پلاتین- دوز10mg/kg، ۷و۸- گروه‌های نر و ماده دریافت کننده سیس پلاتین- دوز 15mg/kg تقسیم شدند. حیوانات به طور آزادانه به غذا و آب دسترسی داشتند. از غذای فشرده (کنستاتره) جهت تغذیه استفاده شد. دمای محیط کنترل شده به میزان ۲۲-۲۰ درجه سانتیگراد و سیکل روشنایی ـ تاریکی ۱۲ ساعته در نظر گرفته شد. کلیه آزمایش‌ها در زمان روشنایی، بین ساعات ۸ صبح الی ۴ عصر به منظور جلوگیری از تأثیر ریتم شبانه‌روزی حیوان بر آزمایش‌ها انجام گرفت. حیوانات یک ساعت قبل از شروع آزمون به آزمایشگاه منتقل می‌شدند تا با شرایط آزمایشگاه خو بگیرند. به منظور ارزیابی نقص حرکتی احتمالی، تعادل ،رفتار جستجوگرانه و حافظه حیوانات از آزمون‌های جعبه باز[1]، روتارود[2]، ماز آبی

1. Open Filed
2. Rotarod


Archive of SID
www.SID.ir

موریس[1] و شاتل باکس[2] استفاده شد. حیواناتی که در آزمون‌های جعبه باز و روتارود دچار اختلال حرکتی واضحی نبودند، در آزمون‌های حافظه و یادگیری مورد بررسی قرار می‌گرفتند. با توجه به اینکه معمولاً داروهای شیمی درمانی در بخش بالینی به صورت تک دوز یا دو بار در هفته استفاده می‌شود در این تحقیق با توجه به مقالات [۷، ۹، ۳۱، ۴۱]، دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ mg/kg سیس پلاتین (تهیه شده از شرکت داروئی حیان) به صورت تک دوز استفاده شد و ۴ روز پس از آخرین زمان تزریق آزمونهای رفتاری در هر گروه به صورت جداگانه در طی یک هفته انجام شد.

آزمون جعبه باز: تجهیزات این آزمایش شامل یک صفحه چهارگوش ساخته شده از چوب سیاه بود و کف آن با خطوطی به ۱۶ مربع (با ابعاد ۵۶*۵۶ سانتی متر و ارتفاع ۴۰ سانتی متر) تقسیم شده بود. در ابتدا هر موش در مرکز صفحه قرار داده شد و فعالیت آن برای ۵ دقیقه ثبت شد و سپس پارامترهای رفتاری شامل: کل مسافت جابجا شده، طول مدت تحرک، عدم تحرک و فرکانس بلند شدن روی دو پا توسط نرم افزار اتوویژن ثبت و مورد بررسی قرار گرفتند. در انتهای آزمون هر موش، از جعبه باز، برداشته شده و محفظه آزمایش به طور کامل با یک پارچه مرطوب پاک و سپس خشک شد [۳۶، ۳۸].

آزمون روتارود: برای بررسی فعالیت های تعادلی و قدرت هماهنگی حرکتی بین اندام‌ها از دستگاه روتارود استفاده شد. برای ارزیابی فعالیت تعادلی توسط این دستگاه حیوان روی میله افقی چرخنده به قطر ۳ سانتیمتر در حال چرخش با سرعت اولیه ۱۰ دور در دقیقه قرار گرفت. سرعت نهایی از ۱۰ به ۶۰ دور در دقیقه در ظرف ۳۰۰ ثانیه افزایش داده شد و زمان حفظ تعادل و باقی ماندن روی میله برای هر حیوان ثبت شد. ابتدا به هر حیوان دو بار فرصت برای عادت کردن و تطابق با دستگاه داده شد و سپس سه بار دیگر حیوان روی دستگاه قرار گرفته و میانگین زمان بدست آمده محاسبه می‌شد. بعد از هر بار قرار دادن حیوان روی دستگاه، مدت زمان کافی برای استراحت به حیوان داده می‌شد و سپس فعالیت تعادلی دوباره اندازه گیری می‌شد[۱۲، ۳۷].

آزمون ماز آبی موریس: ماز آبی موریس حوضچه دایره ای شکل تیره رنگی به قطر ۱۶۰ و ارتفاع ۶۰ سانتیمتر است که تا ارتفاع ۳۵ سانتیمتر با آب با دمای ۲±۲۵ پر می‌شود. این حوضچه به لحاظ جغرافیایی به ۴ ربع دایره مساوی شمال، جنوب، غرب و شرق تقسیم می‌شود و در هر ربع دایره یک نقطه برای رها کردن حیوان در آب در نظر گرفته شده است. یک سکو به قطر ۱۰ سانتیمتر در مرکز ربع دایره هدف، ۱/۵ سانتیمتر در زیر سطح آب و به صورت غیر قابل روئیت قرار دارد. بر روی دیوارهای اتاق در اطراف ماز سرنخ‌های فضایی که اشکال هندسی متفاوت هستند، نصب می‌شود. عملکرد حیوان از طریق یک دوربین مداربسته که متصل به سقف بالای ماز است به کامپیوتر و نرم افزار مربوطه منتقل شده تا یافتن سکو و همچنین سرعت حرکت حیوان ثبت شود. در این مطالعه، آزمایش رفتاری در یک روز صورت می‌گیرد. در ابتدا یادگیری فضایی حیوانات بررسی می‌شود که ۳ بلوک با فاصله ۳۰ دقیقه از یکدیگر انجام می‌گیرد که هر بلوک خود شامل ۴ ترایال است. در هر ترایال حیوان از یکی از ربع دایره های ۴ گانه که دستگاه بطور تصادفی انتخاب می‌کند به داخل آب رها شده (طوری که سر حیوان به سمت دیوار ماز قرار دارد) و حداکثر ۶۰ ثانیه فرصت دارد تا با استفاده از سرنخ‌های فضایی اطراف، سکوی پنهان در زیر سطح آب را پیدا نموده و بر روی آن استراحت کند. اگر حیوان در مدت این ۶۰ ثانیه موفق به پیدا کردن سکو نشود، محقق آن را با دست به سمت سکو هدایت می‌کند. در هر صورت حیوان پس از قرار گرفتن بر روی سکو ۳۰ تا ۳۵ ثانیه بر روی آن استراحت نموده و سپس ۳۰ تا ۳۵ ثانیه هم در داخل قفس و زیر لامپ استراحت می‌کند. ترایالهای بعدی نیز به همین صورت و با رها کردن حیوان از سایر ربع دایره‌ها انجام می‌شود. در هر بلوک حیوان از ۴ ربع دایره مختلف به داخل آب رها می‌شود. مدت زمان سپری شده و مسافت پیموده شده تا یافتن سکوی پنهان در این سه بلوک به عنوان معیاری از یادگیری فضایی حیوان محسوب می‌شود. دو ساعت پس از اتمام آخرین ترایال یادگیری، آزمون پروب بمنظور بررسی حافظه فضایی حیوانات انجام می‌گیرد. این آزمون شامل یک ترایال منفرد است که در آن سکوی پنهان از داخل ماز برداشته شده و حیوان از ربع مخالف ربع دایره هدف

1. Morris Water Maze
2. Shuttle Box


Archive of SID
www.SID.ir

به داخل آب رها شده به مدت ۶۰ ثانیه آزادانه در آب شنا می‌کند. لذا متغیرهای مورد بررسی در این آزمون مدت زمان حضور و مسافت پیموده شده در ربع دایره ای است که قبلاً سکو در آن واقع بوده و همچنین تعداد دفعات ورود به این ربع دایره می‌باشد [۱۵، ۳۷].

آزمون یادگیری احترازی غیر فعال: جهت بررسی اختلال احتمالی ناشی از مصرف سیس پلاتین بر روی سیستم حافظه در آزمون یادگیری احترازی غیر فعال از جعبه دو قسمتی (شاتل باکس) استفاده شد که از دو محفظه تاریک و روشن با اندازه برابر و یک درب گیوتینی قابل کنترل بین آنها تشکیل شده است. در انتهای دوره درمان، حیوان برای سازش و عادت به فضای داخل دستگاه، در بخش روشن قرار می‌گرفت که رو به سمت مقابل بخش تاریک است، بعد از ۱۰ ثانیه درب بین دو محفظه باز و اجازه داده می‌شد حیوان آزادانه وارد بخش تاریک گردد. در این مرحله زمان تأخیر در ترک بخش روشن و ورود به قسمت تاریک ثبت می‌شد. اگر این زمان بیش از ۶۰ ثانیه طول می‌کشید به علت انگیزه کم حیوان برای ترک بخش روشن و ورود به قسمت تاریک، از مطالعه حذف می‌گردید. دو ساعت بعد از تجربه سازش مرحله آموزش یا اکتساب انجام می‌شد [۳۷، ۴۰]. در این مرحله، حیوان به همان صورت قبل داخل ناحیه روشن قرار داده می‌شد. در مرحله آموزش شبیه سازش است، به جزء اینکه بلافاصله بعد از ورود حیوان به محفظه تاریک درب گیوتینی بسته و شوک الکتریکی (با فرکانس ۵۰ هرتز، شدت ۰/۵ میلی آمپر و مدت ۲ ثانیه) به کف دست و پای حیوان داده می‌شد و پس از ۲۰ ثانیه، حیوان به قفس بازگردانده می‌شد. بعد از دو دقیقه حیوان مجدداً در بخش روشن قرار گرفته و مرحله آموزش تکرار می‌گردید و اگر دوباره وارد ناحیه تاریک می‌شد، شوک می‌گرفت و تعداد دفعات دریافت شوک ثبت می‌شد. بمنظور آزمون به خاطر آوری، در ۲۴ ساعت پس از آموزش، پاسخ‌های احترازی غیر فعال مجدداً اندازه گیری می‌شد. در این مرحله به حیوان شوک داده نمی‌شد و ماکزیمم زمان برای ورود به منطقه تاریک سیصد ثانیه بود. مدت زمان تأخیر در ورود مجدد به محفظه تاریک (STL) اندازه گیری می‌شد [۲۵، ۴۰].

داده های بدست آمده از این تحقیق در ابتدا با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov (K–S test) در نرم افزار SPSS.17 نرمالیتی آنها بررسی شد و سپس جهت مقایسه متغیرهای کمی بین گروهها از آزمون ANOVA و در صورت معنی دار شدن از آزمون TUKEY استفاده شد. در صورت عدم رعایت مفروضات از معادل NONPARAMETRIC kruskal - wallis استفاده شد. $p<0.05$ به عنوان سطح معنی دار بودن در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت Mean ± SEM بیان شد.

## یافته‌ها

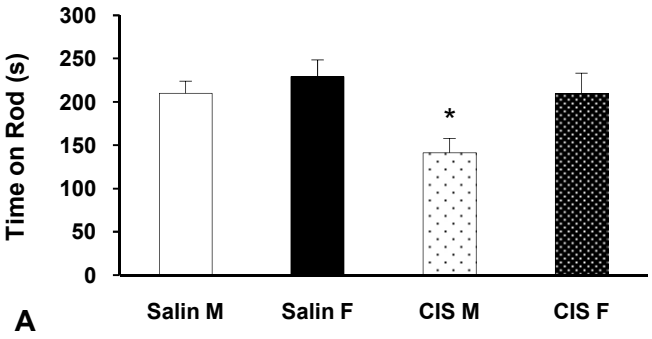
فرکانس چرخیدن بر روی میله گرد در آزمون روتارود در موش‌های نر و ماده ای که در معرض سیس پلاتین با دوزهای متفاوت (۵، ۱۰، ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) قرار گرفتند به طور قابل ملاحظه ای کاهش پیدا کرد (گروه نر به ترتیب در دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵، $P<0.05$، $P<0.001$، $P<0.001$ و در گروه ماده دوز ۱۵ $P<0.0001$) (شکل۱).

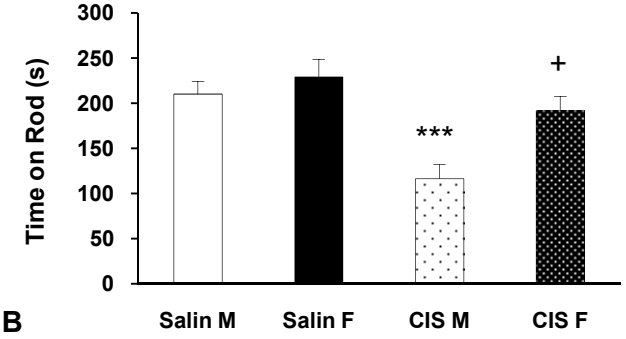
در ارزیابی تأثیر مصرف حاد سیس پلاتین بر فعالیت حرکتی در آزمون جعبه باز تفاوت قابل ملاحظه‌ای در پارامترهای Mobility و immobility مدت زمان ماندن در منطقه محیطی و منطقه مرکزی در بین گروه‌های کنترل و دریافت کننده سیس‌پلاتین مشاهده نشد. در تعداد Rearing کاهش معنی داری در گروه‌های تحت تیمار سیس‌پلاتین با گروه کنترل دیده شد ($P<0.01$) (شکل۲).

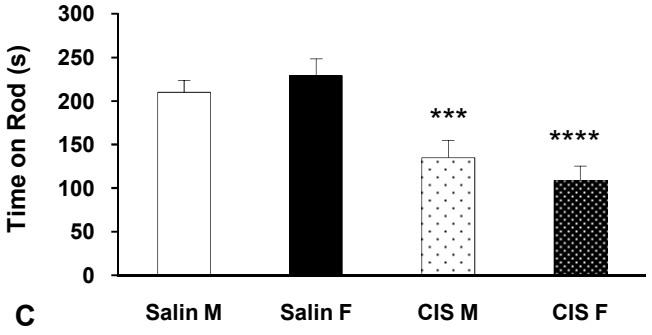
در تحقیق حاضر نتایج حاصل از مصرف حاد سیس‌پلاتین با دوز متفاوت ۵، ۱۰ و۱۵ میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بر روند اکتساب و بخاطرآوری، حاکی از کاهش معنی داری ($P<0.001$) در معیارSTL (مرحله سازش) در بین هر دو گروه نر و ماده تحت درمان با سیس‌پلاتین نسبت به گروه کنترل است (شکل۳).

در بررسی روند یادگیری در آزمون ماز آبی موریس، کاهش مدت زمان و مسافت پیموده شده تا سکوی هدف گروه‌های کنترل و گروه‌های تحت تیمار در ترایالهای دوم و سوم نشان داد که تمام گروه‌ها توانایی یاد گیری و یافتن سکوی هدف را داشتند. در مقایسه میزان مسافت طی شده گروه های نر و ماده در بلوک‌های ۲ و۳ تحت تیمار سیس‌پلاتین با دوز ۵، ۱۰ و ۱۵ mg/kg افزایش معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان


Archive of SID
www.SID.ir



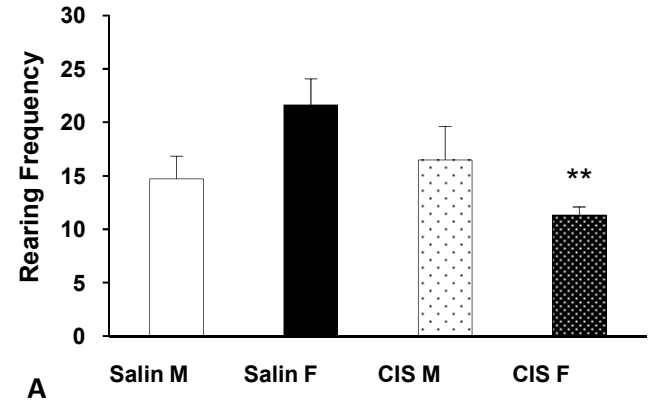



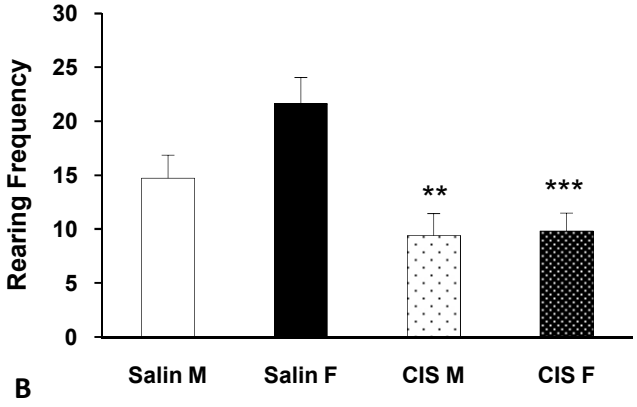

**شکل ۱**- مقایسه میانگین مدت زمان ماندن بر روی میله گرد پس از سه بار آزمایش با استفاده از آزمون روتارد به مدت ۵ دقیقه در هر بار آزمایش در گروه های مورد مطالعه، دوزهای ۵، ۱۰، ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن به ترتیب در شکلهای A,B,C

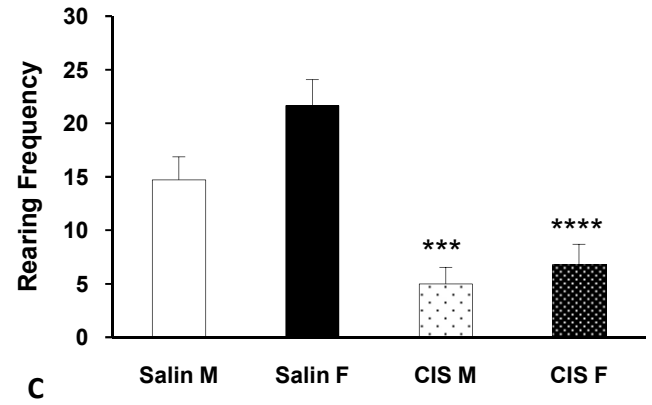
*,***,****: به ترتیب تفاوت معنی داری با گروه کنترل $P<0.05$، $P<0.001$، $p<0.0001$

+ : تفاوت معنی دارگروه سیس‌پلاتین ماده با گروه سیس پلاتین نر$P<0.05$

(سالین نر: Saline M، سالین ماده: Saline F، سیس پلاتین نر: Cisplatin M، سیس پلاتین ماده: Cisplatin F)



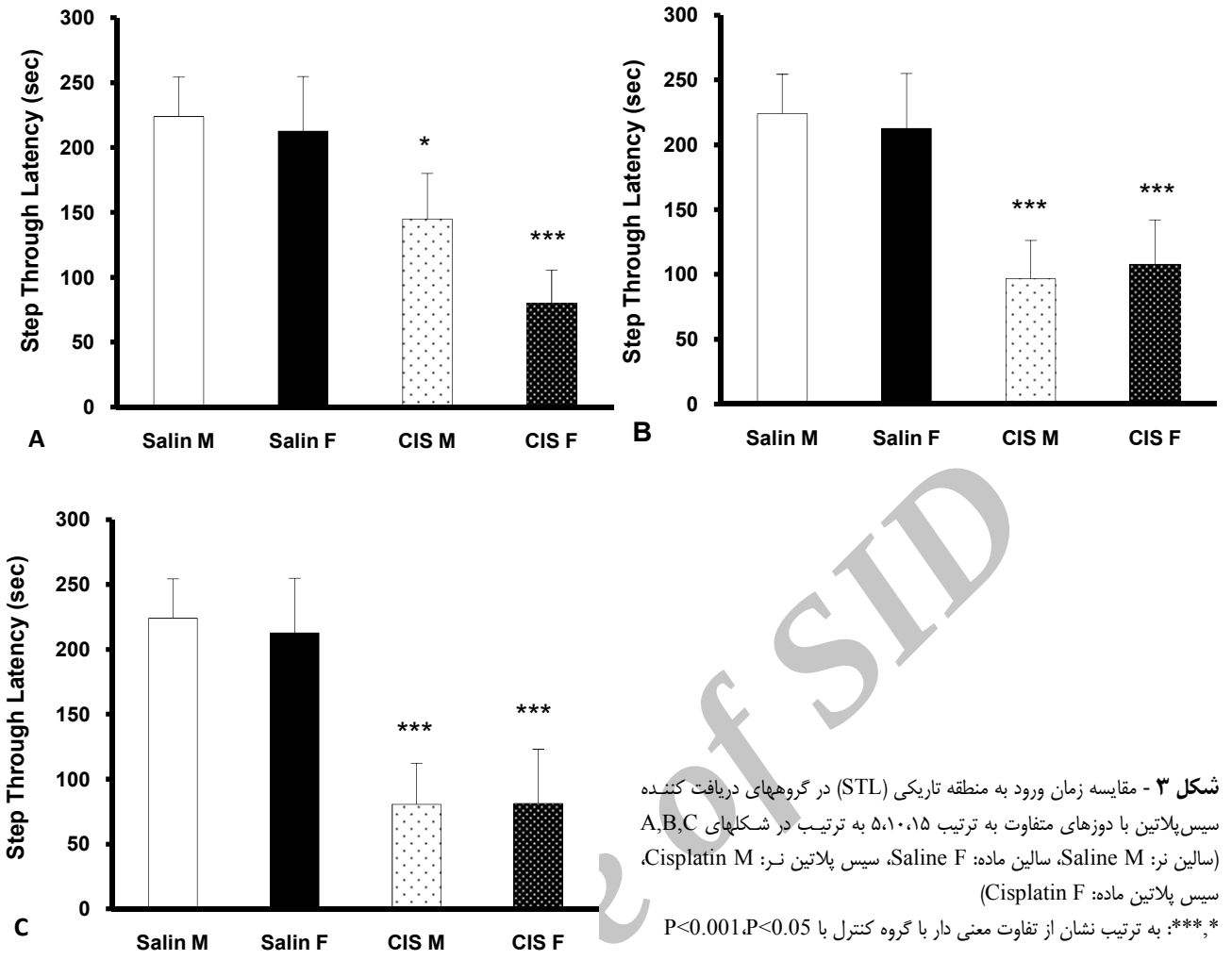




**شکل ۲**- مقایسه تعداد Rearing در دوزهای متفاوت سیس‌پلاتین ۵،۱۰،۱۵ به ترتیب در شکلهای A,B,C (سالین نر: Saline M، سالین ماده: Saline F، سیس پلاتین نر: Cisplatin M، سیس پلاتین ماده: Cisplatin F)

**,***,****: به ترتیب نشان دهنده تفاوت معنی داری با گروه کنترل با $P<0.01$,$P<0.001$,$P<0.0001$



www.SID.ir

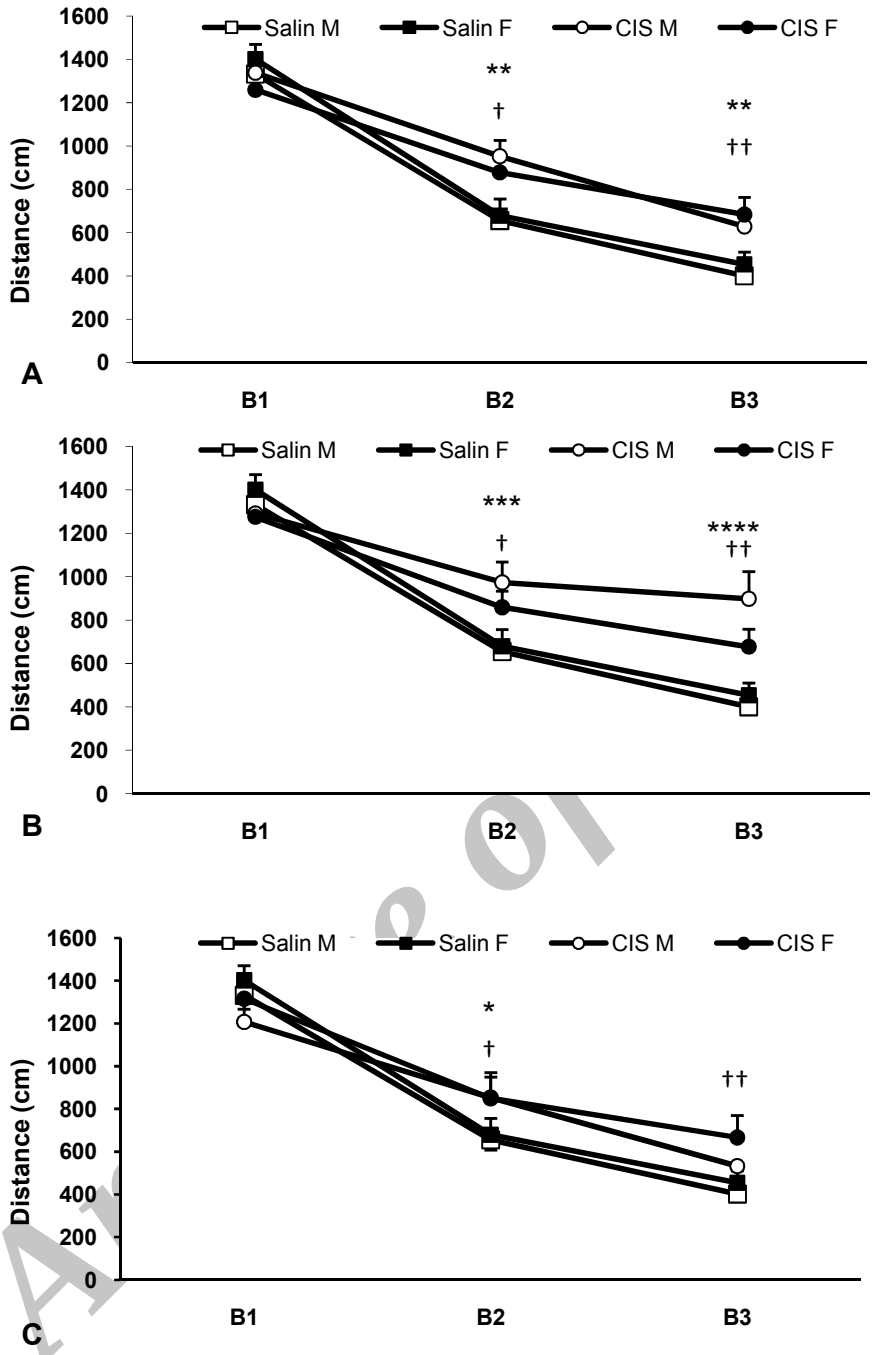



**شکل ۳** - مقایسه زمان ورود به منطقه تاریکی (STL) در گروههای دریافت کننده سیس‌پلاتین با دوزهای متفاوت به ترتیب ۵،۱۰،۱۵ به ترتیب در شکلهای A,B,C (سالین نر: Saline M، سالین ماده: Saline F، سیس پلاتین نر: Cisplatin M، سیس پلاتین ماده: Cisplatin F)
*,***: به ترتیب نشان از تفاوت معنی دار با گروه کنترل با P<0.05،P<0.001

دادند (سیس‌پلاتین با دوز ۵ mg/kg گروه نر بلوک ۲ و۳ p<0.01 و گروه ماده بلوک ۲ p<0.05 و بلوک ۳ p<0.01 و سیس‌پلاتین با دوز 10mg/kg در بلوک ۲ و۳ P<0.001،P<0.0001 و گروه ماده در بلوک ۲ و۳ P<0.05، P<0.01 شکل ۴-A,B). مقایسه مسیر پیموده شده برای یافتن سکو در حیوانات نر گروه دریافت کننده سیس‌پلاتین با دوز 15mg/kg (شکل ۴-C) نسبت به گروه کنترل در بلوک ۲ افزایش معنی داری را نشان داد (p<0.05). این در حالی است که در بلوک ۳ از این گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد. نتایج حاصل نشان داد که در مقایسه گروه ماده تحت تیمار با سیس پلاتین نسبت به گروه کنترل در بلوک ۲ افزایش معنی داری مشاهده گردید (p<0.05) و در بلوک ۳ نیز مسیر طی شده تا یافتن سکو اختلاف معنی داری را در همین گروه نشان داد (p<0.01). لازم به ذکر است که در مقایسه بین گروه‌ها در بلوک ۱ اختلاف معنی داری مشاهده نشد (شکل۴).

در بررسی پارامتر مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی هدف، مقایسه گروه نر و ماده تحت تیمار سیس‌پلاتین با دوز 5mg/kg (شکل ۵-A) نسبت به گروه کنترل در بلوک ۲ و ۳ افزایش معنی داری مشاهده شد (گروه نر P<0.0001،P<0.001 گروه ماده P<0.0001، P<0.01). در صورتی که بین گروه های نر و ماده اختلاف معنی داری بین گروه های کنترل و تحت درمان با سیس‌پلاتین مشاهده نشد. نتایج حاصل از مقایسه گروه نر تحت تیمار سیس پلاتین با دوز 10mg/kg (شکل ۵-B) نسبت به گروه کنترل حاکی از افزایش معنی داری به یک میزان در بلوک ۲ و ۳ است (P<0.0001). در مقایسه گروه ماده دریافت کننده سیس‌پلاتین نیز نسبت به گروه کنترل حیوانات ماده در بلوک ۲ افزایش معنی داری مشاهده شد (P<0.0001). بلوک ۳ نیز این اختلاف معنی دار را نشان داد (p<0.01). مقایسه گروه نر و ماده تحت تیمار سیس‌پلاتین با دوز 15mg/kg (شکل ۵-C) نسبت به


Archive of SID
www.SID.ir




**شکل ٤**- مقایسه میزان مسافت پیموده شده تا یافتن سکوی هدف در گروه های مورد مطالعه، دوزهای۵،۱۰، ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، به ترتیب در شکلهای A,B,C،

*,**,*** : به ترتیب نشان از تفاوت معنی دار گروه سیس پلاتین نر با کنترل با P<0.001,P<0.01,P<0.05 (سالین نر: Saline M، سالین ماده: Saline F، سیس پلاتین نر: Cisplatin M، سیس پلاتین ماده: Cisplatin F)

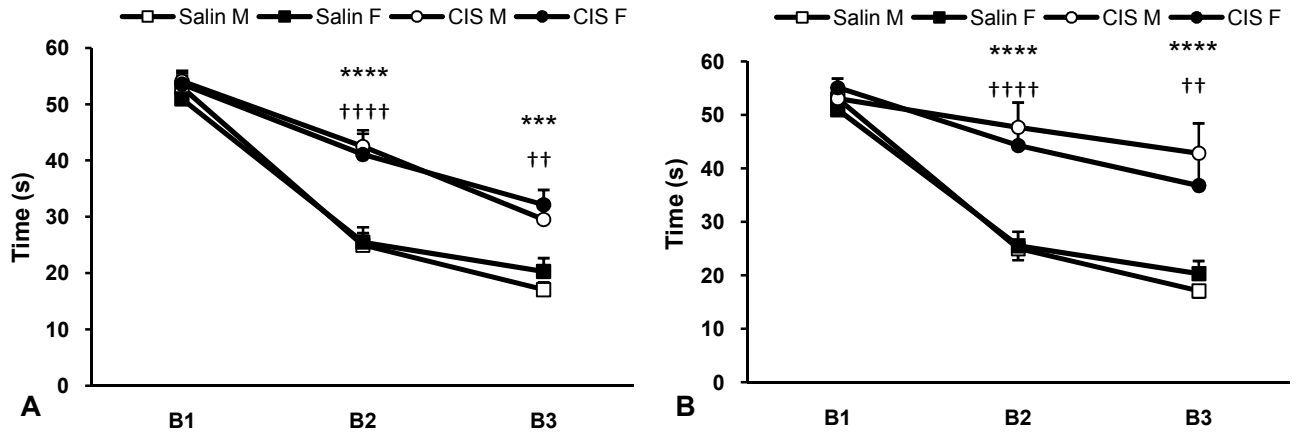
+،++: به ترتیب نشان از تفاوت معنی دار گروه سیس پلاتین ماده با کنترل با P<0.01,P<0.05

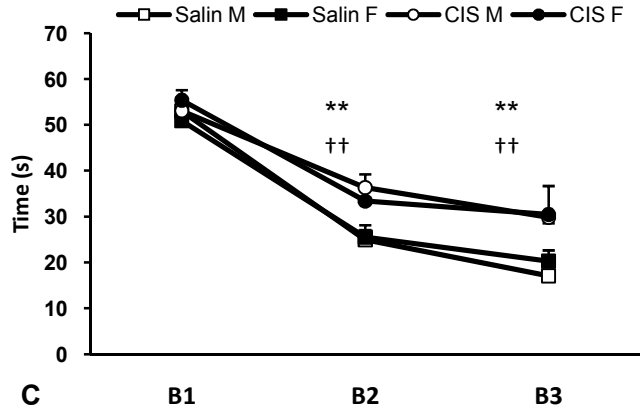
گروه کنترل در بلوک ۲ و ۳ افزایش معنی داری مشاهده شد. (گروه نر P<0.01 و گروه ماده P<0.01) در حالی که در بلوک ۱ در هیچ یک از گروه‌ها اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

در ارزیابی مقایسه سرعت شنا کردن در آزمون فراخوانی حافظه، بین گروه‌های مورد آزمایش اختلاف معنی داری مشاهده نشد. در بررسی پارامتر درصد مسافت پیموده شده در ربع دایره هدف، حیوانات نر (P<0.05) و ماده (P<0.01) تحت تیمار سیس‌پلاتین با دوز 5mg/kg کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان دادند (شکل ۶-A).



www.SID.ir

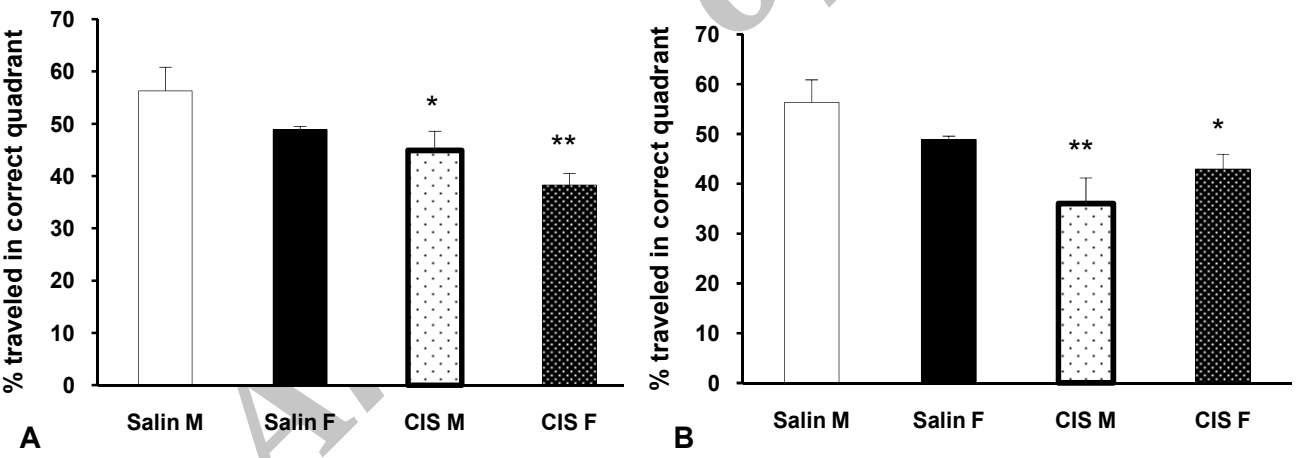


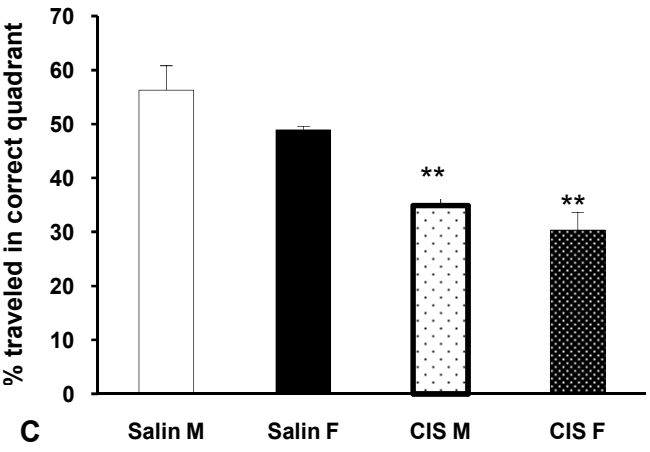




**شکل ۵**- مقایسه مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی هدف در گروه های مورد مطالعه ، دوزهای۵،۱۰، ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، به ترتیب در شکلهای A,B,C

**,***,****: به ترتیب نشان از تفاوت معنی دار گروه سیس پلاتین نر با کنترل با P<0.0001,P<0.001,P<0.01 (سالین نر: Saline M، سالین ماده: Saline F، سیس پلاتین نر: Cisplatin M، سیس پلاتین ماده: Cisplatin F)

++،+++:به ترتیب نشان از تفاوت معنی دار گروه سیس پلاتین ماده با کنترل با P<0001.01,P<0.01



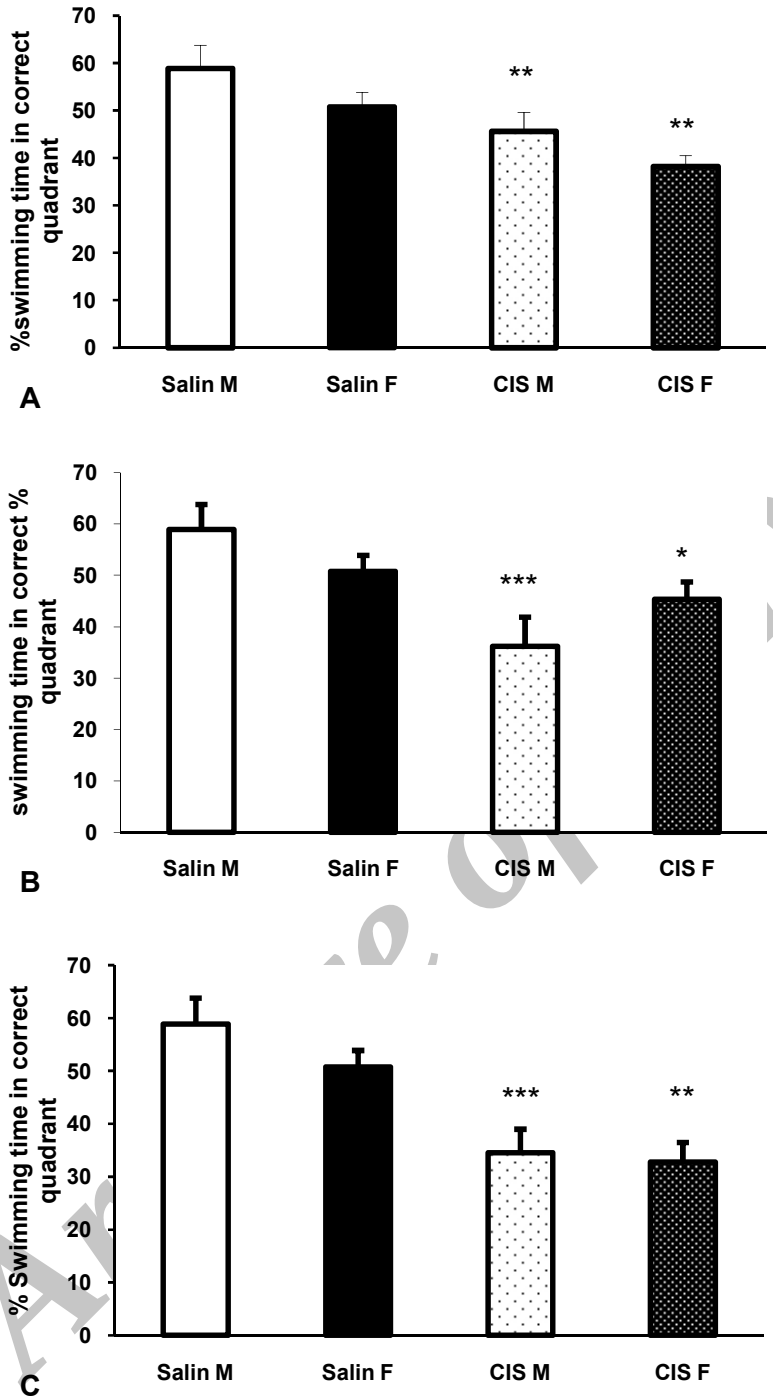




**شکل ٦**- مقایسه درصد مسافت پیموده شده تا یافتن سکوی هدف در گروه های مورد مطالعه، دوزهای۵،۱۰، ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، به ترتیب در شکلهای A,B,C

*,**: به ترتیب نشان از تفاوت معنی دار با گروه کنترل با P<0.01,P<0.05 (سالین نر: Saline M، سالین ماده: Saline F، سیس پلاتین نر: Cisplatin M، سیس پلاتین ماده: Cisplatin F)



Archive of SID
www.SID.ir




**شکل ۷**- مقایسه بررسی درصد زمانی حضور در ربع دایره هدف در گروه های مورد مطالعه، دوزهای۵،۱۰، ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، به ترتیب در شکلهای A,B,C

*,**,*** : به ترتیب نشان از تفاوت معنی دار با گروه کنترل با$P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$ (سالین نر: Saline M، سالین ماده: Saline F، سیس پلاتین نر: Cisplatin M، سیس پلاتین ماده: Cisplatin F)

مقایسه نتایج مسافت پیموده شده در گروه های نر و ماده تحت تیمار سیس پلاتین با دوز 10mg/kg (شکل ۶-B) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری مشاهده شد (نر $P<0.01$ و ماده $P<0.05$). نتایج حاصل از دریافت سیس‌پلاتین با دوز 15mg/kg (شکل ۶-C) در مقایسه هر دو گروه حیوانات نر و ماده تحت تیمار سیس‌پلاتین نسبت به گروه‌های کنترل بیانگر کاهش معنی داری به یک میزان در پارامتر درصد مسافت طی شده در ربع هدف است ($P<0.01$).

مقایسه درصد زمانی حضور در ربع دایره هدف بین هر دو گروه نر و ماده دریافت کننده سیس‌پلاتین با دوز ۵، ۱۰، ۱۵



www.SID.ir

(شکل ۷- A,B,C) نسبت به گروه‌های کنترل حاکی از کاهش معنی داری است.

## بحث

یافته های این تحقیق بیانگر این مطلب است که موش‌های نابالغی که تحت درمان سیس‌پلاتین قرار گرفتند، فعالیت‌های حرکتی و فعالیت‌های جستجوگرانه مربوط به مخچه آنها تحت تأثیر داروی سیس‌پلاتین قرار گرفت. در ارزیابی تعادل حرکتی با استفاده از میله‌گردان، در گروه تحت درمان سیس با دوز ۵،۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم به ازا هر کیلوگرم وزن بدن، کاهش معنی داری در مدت زمان ماندن بر روی میله گردان در هر سه دوز نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. در مطالعه‌ای Cavazza و همکارانش (۲۰۱۰) نشان دادند که موش‌های بالغی که در معرض سیس‌پلاتین بودند قادر نبودند زمانی طولانی شبیه موش‌های کنترل روی میله گردان بمانند [۸]. در مطالعه ای Boyle و همکاران (۱۹۹۹) نشان دادند که تجویز سیس‌پلاتین باعث اختلال تعادل حرکتی در موش‌ها می‌شود و شدت این نقص را با بالا رفتن دوز گزارش نمودند [۵]. یافته های ما در راستای نتایج Callizot (۲۰۰۸) است که مصرف سیس پلاتین با دوزهای متفاوت و بالا می‌تواند باعث کاهش مدت زمان ماندن بر روی میله گردان در آزمون روتارود شود [۶].

در بررسی حاضر در آزمون جعبه باز در هفته چهارم پس از تولد حیوانات نر و ماده دریافت کننده سیس‌پلاتین در تعداد بلند شدن بر روی دو پا، کل مسافتی که حیوان در منطقه مرکزی و محیطی طی کرده بود (TDM) و متوسط سرعت حرکت کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد، اما در مدت زمانی که حیوان در منطقه مرکزی و محیطی سپری کرد، Mobility و immobility تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر به جهت کاهش فعالیت‌های حرکتی خود به خودی و رفتار جستجوگر حیوانات نر با نتایج Auroux و همکارانش (۱۹۸۸) هم خوانی دارد و نشان می‌دهد مصرف داروهای شیمی‌درمانی باعث کاهش این پارامترها می‌گردد [۲]. در مطالعه ای که توسط Yang و همکاران (۲۰۰۹) انجام شد در پارامترهای مسافت طی شده، Mobility و immobility تفاوت معنی داری مشاهده نشد [۴۲]. در مطالعه‌ای دیگر Reiriz و همکاران (۲۰۰۶) گزارش دادند که مواد شیمی‌درمانی بر روی اعمال وابسته به رفتار در جعبه باز تأثیر نمی‌گذارد و این داروها باعث تغییر در حرکت و فعالیت‌های خود به خودی و اضطراب حیوانات نمی‌شود [۳۰].

آنچه مسلم است مخچه در هماهنگی حرکتی، تعادل و یادگیری مهارت‌های حرکتی دخیل است و می‌تواند یکی از مناطق مغزی باشد که بسیار به داروهای ضد سرطانی حساس است. مخچه مدلی مناسب برای مطالعه تأثیر عوامل بیرونی در فرایندهای زود هنگام سلول و تمایز بافت‌های سیستم عصبی مرکزی است. ترکیبات پلاتینیوم در اثر واکنش با DNA منجر به مسمومیت سلولی می‌شوند [۲۶]. سیس پلاتین منجر به آسیب سلولی در میتوکندری، متوقف شدن چرخه سلولی در فاز G2، مهار فعالیت ATPase، تغییر در سیستم حمل و نقل سلولی و در نهایت باعث آپوپتوز، التهاب، نکروز و مرگ در سلول می‌شود [۱]. برخی یافته‌ها نشان داده‌اند که سلول‌های ناکارآمد در بازسازی DNA، حساسیت بیشتری به سیس‌پلاتین داشته و مرگ سلولی القاء شده به وسیله سیس‌پلاتین را پشتیبانی و تقویت می‌کنند. به عبارت دیگر سیس پلاتین اثر ضد توموری خود را از طریق آسیب‌های DNA میانجی‌گری می‌کند [۱۱].

یافته های این تحقیق مدارک جدیدی را بیان کرد: از جمله اینکه موش‌های نابالغی که در معرض ترکیب ضدسرطانی داروی سیس‌پلاتین قرار گرفته‌اند فعالیت‌های حرکتی و جستجوگرانه مربوط به مخچه آنها تحت تأثیر این دارو قرار می‌گیرد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف سیس‌پلاتین تغییراتی در تکثیر نورونهای لایه گرانولار مخچه و مهاجرت سلول‌ها ایجاد می‌کند [۴، ۲۹] و باعث تغییر در بیان گیرنده‌های گلوتامات و گابا می‌گردد [۲۸]. سلول‌های پورکنژ به عنوان تنها خروجی کورتکس مخچه و هماهنگ کننده حرکتی، در زمان درمان با سیس پلاتین دچار اختلال می‌شوند. سیس پلاتین باعث تغییر در مرحله نهایی تمایز سلول‌های پورکنژ، رشد و نمو دندریت‌ها و حذف سیناپسهای فیبرهای بالارونده و موازی می‌گردد [۳، ۲۷]. کاهش و تغییر در گیرنده‌های گلوتامات و فعالیت ایمن‌سازی GAD به‌وسیله بی سو (۲۰۰۳) گزارش شد که ممکن است عاملی برای انحطاط و مرگ یک بخشی از


Archive of SID
www.SID.ir

جمعیت سلول‌های پورکنژ باشد [۲۸، ۳۳]. سیس‌پلاتین از طریق ارتباط متقابل و اتصال به DNA و با دخالت در مکانیسم سلولی باعث مرگ سلولی شده و تأثیرات خود را به جا می‌گذارد [۲۲، ۴۳]. همچنین سیس پلاتین می‌تواند منجر به مرگ سلولی در محیط کشت نورونهای گرانولار مخچه شده و در ریخت شناسی و پیامدهای مولکولی در رشد مخچه موش نوزاد اختلال ایجاد کند [۳۱، ۴۱].

در تأثیر مصرف سیس‌پلاتین بر حافظه و یادگیری احترازی غیر فعال مطالعات اخیر نشان داده است که استفاده از مواد شیمی درمانی مانند سیس‌پلاتین با اختلال در حافظه و یادگیری همراه است [۳۰]. در این مطالعه استفاده از سیس-پلاتین با دوزهای mg/kg ۵، ۱۰ و ۱۵ باعث کاهش به خاطر آوری حافظه (STL) شد که می‌تواند دال بر اختلال در روند به خاطرآوری حافظه در اثر مصرف سیس‌پلاتین باشد. Soug و همکاران (۲۰۱۰) هم سو با مطالعات ما گزارش کردند که سیس‌پلاتین باعث کاهش STL می‌شود [۳۹]. یافته های ما در راستای نتایج Yang و همکاران (۲۰۰۹) که نقص در به خاطر آوری را پس از تزریق سیس‌پلاتین گزارش کردند، می‌باشد [۴۲]. در مطالعه ای دیگر Ririze و همکاران (۲۰۰۶) کاهش در زمان ورود به منطقه تاریکی پس از یادگیری را در گروه تحت درمان با سیس پلاتین نسبت به گروه کنترل مشاهده نمودند [۳۰]. در مطالعه ما اختلاف معنی داری بین گروه نر و ماده دریافت کننده سیس‌پلاتین مشاهده نشد که حاکی از آن است که مصرف سیس‌پلاتین در جنس نر و ماده تأثیر یکسانی روی حافظه دارد.

در هیچ یک از گروه‌ها در بلوک ۱ اختلاف معنی داری مشاهده نشد و این امر حاکی از این است که در ابتدای آزمون حیوانات در شرایط یکسانی قرار داشتند اما روند یادگیری در بلوک‌های بعدی نشان داد که گروه‌های تحت درمان سیس-پلاتین نسبت به گروه کنترل از توانایی یادگیری کمتری برخوردار هستند.

در مطالعه‌ای Seigers و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که موش‌هایی که در معرض مواد شیمی درمانی بودند مدت زمان طولانی‌تری را در بلوک‌های ۲و۳ برای رسیدن به هدف سپری کردند [۳۵]. در مطالعه ای دیگر Lee و همکاران (۲۰۰۶) کاهش حافظه فضایی را در موش‌های تحت درمان با مواد شیمی‌درمانی در مسافت طی شده بر ای رسیدن به سکوی هدف در بلوک ۲ و۳ گزارش کردند [۲۰]. در ارزیابی پارامتر سرعت شنا تا یافتن سکوی هدف بین گروه های تحت درمان با سیس‌پلاتین و کنترل اختلاف معنی داری مشاهده نشد .

در بررسی حاضر در آزمون مازآبی موریس در هفته چهارم پس از تولد حیوانات نر و ماده تحت تیمار سیس‌پلاتین با دوزهای ۱۰ و ۱۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن در مقایسه با گروه‌های کنترل در پارامترهای مسافت پیموده شده در ربع دایره هدف و درصد زمان حضور در ربع هدف کاهش معنی داری را نشان دادند. یافته های ما در راستای نتایج Seigers و همکاران (۲۰۰۲) است که نقص در یادگیری و حافظه فضایی را بیان کردند و در پارامتر درصد زمانی سپری شده در ربع هدف اختلاف معنی داری بین گروه تحت درمان و کنترل مشاهده کردند. این نتیجه با مطالعات Eijkenboom و Van Der (۱۹۹۹) هم سو است [۱۳]. در خصوص پارامتر مسافت پیموده شده توسط حیوانات تحت درمان برای یافتن سکو نتایج گروه Seigers با این تحقیق هم‌خوانی ندارد [۳۴]. در مطالعه‌ای که توسط Li و همکاران (۲۰۰۸) انجام شد در آزمون ماز آبی موریس، در پارامترهای درصد مدت زمان سپری شده در ربع دایره هدف کاهش معنی داری در گروه تحت درمان نسبت به گروه کنترل مشاهده شد و در بلوک ۲و۳ نیز در پارامتر مدت زمان رسیدن به هدف نیز این اختلاف معنی دار وجود داشت [۲۱].

هیپوکامپ هدف بالقوه ای برای تأثیرات زیان بار شیمی-درمانی از جمله سیس‌پلاتین می‌باشد. داروهای ضد سرطانی آسیب‌های زیادی را در کورتکس، تالاموس، هیپوکامپ سلول ایجاد می‌کنند [۳۲]. هیپوکامپ به علت داشتن نورونهایی که سلول‌های مکانی نامیده می‌شوند و همچنین سلول های آمیگدال نقش پراهمیتی را در یادگیری و حافظه فضایی و همچنین حافظه احترازی غیر فعال ایفا می‌کند اگرچه به تازگی قشر میانی مغز واقع در جلوی استخوان پیشانی نیز به عنوان یک بخش برجسته و کلیدی برای این مهم شناخته شده است [۲۱،۱۴]. رزشکی (۲۰۰۴) گزارش داد که داروهای ضد سرطانی دارای ویژگی‌های نوروتوکسیک در محیط کشت هستند [۳۲]. تحقیقات بالینی در مورد بیماران سرطانی نشان داده است که شیمی درمانی با متوتراکسات باعث اختلال در



Archive of SID
www.SID.ir

تکثیر سلول‌های هیپوکامپ شده و همچنین منجر به القاء آپپتوز و استرس اکسیداتیو در سلول های پیش ساز عصبی می‌گردد، این گروه مشاهده کردند که سیس پلاتین اثرات مشابهی را با متوتراکسات دارد که از جمله اثرات آن کاهش تقسیم سلولی در ناحیه شکنج دندانه دار و غلاف میلین برای تولید جسم سلولی الیگو دندریتها و آسیب‌های اکسیداتیو در مغز و نورونهای قشر مغز می‌باشد. در نتیجه تغییر در روند تکثیر سلولی منجر به کاهش نورون های عصبی می‌گردد. همچنین این دارو باعث تغییر در غلظت گلوتامات شده و اتصالات سیناپسی را محدود می‌کند که همه آنها منجر به وقفه در متابولیسم انرژی میتوکندریال می‌گردد [۱۹، ۳۴]. جی یانگ گزارش کرد عامل شیمی‌درمانی در موش‌ها عملکرد هیپوکامپ که شامل یادگیری و حافظه می‌باشد را تغییر می‌دهد که این کار از طریق سرکوب نورونها صورت می‌گیرد [۴۲].

نتایج تحقیق حاضر در مجموع نشان داد که مصرف سیس-پلاتین بخصوص دوزهای متوسط و بالای آن می‌تواند در هر دو گروه نر و ماده از موش‌های صحرایی باعث کاهش فعالیت‌های حرکتی، حافظه احترازی غیر فعال و حافظه فضایی شود، اما تفاوت قابل توجهی بین دو جنس مشاهده نگردید. بنابراین نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که مسمومیت نورونی ناشی از مصرف سیس‌پلاتین در اوایل دوران جوانی که دوره خاصی از رشد سیستم عصبی می‌باشد در هر دو جنس یکسان عمل می‌کند و باعث اختلال در حافظه، فعالیت حرکتی و رفتارهای مربوط به مخچه و هیپوکامپ در موش‌های صحرایی نر و ماده می‌شود.

## سپاسگزاری

هزینه انجام تحقیق حاضر توسط مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان تأمین گردیده که بدین وسیله نویسندگان مراتب قدردانی خود را از مسئولین این مرکز اعلام می‌دارند.

# References

[1] Ali BH, and AL Moundhri MS. Agents Ameliorating or Augmenting the Nephrotoxicity of Cisplatin and Other Platinum Compounds: A Review of Some Recent Research. ***Food chem toxicol*** 44 (2006) 1173-1183.

[2] Auroux MR, Dulioust EJ, Nawar NNY, Yacoub SG, Mayaux MJ, Schwartz D and David G. Antimitotic Drugs in the Male Rat. Behavioral Abnormalities in the Second Generation. ***J androl*** 9 (1988) 153.

[3] Avella D, Pisu MB, Roda E, Gravati M and Bernocchi G. Reorganization of the Rat Cerebellar Cortex During Postnatal Development Following Cisplatin Treatment. ***Exp neurol*** 201 (2006) 131-143.

[4] Bottone MG, Soldani C, Veneroni P, Avella D, Pisu M and Bernocchi G. Cell Proliferation, Apoptosis and Mitochondrial Damage in Rat B50 Neuronal Cells after Cisplatin Treatment. ***Cell Proliferat*** 41 (2008) 506-520.

[5] Boyle FM, Wheeler HR, and Shenfield GM. Amelioration of Experimental Cisplatin and Paclitaxel Neuropathy with Glutamate. ***J neuro-oncol*** 41 (1999) 107-116.

[6] Callizot N, Andriambeloson E, Glass J, Revel M, Ferro P, Cirillo R, Vitte PA and Dreano M. Interleukin-6 Protects against Paclitaxel, Cisplatin and Vincristine-Induced Neuropathies without Impairing Chemotherapeutic Activity. ***Cancer chemoth pharm*** 62 (2008) 995-1007.

[7] Cavaletti G, Fabbrica D, Minoia C, Frattola L and Tredici G. Carboplatin Toxic Effects on the Peripheral Nervous System of the Rat. ***Ann Oncol*** 9 (1998) 443-448.

[8] Cavazza C. Antioxidant Composition Comprising Acetyl L-Carnitine and Alpha-Lipoic Acid. **EP Patent** 1 (2010) 112.

[9] Cerri S, Piccolini VM, Santin G, Bottone MG, De Pascali SA, Migoni D, Iadarola P, Fanizzi FP and Bernocchi G. The Developmental Neurotoxicity Study of Platinum Compounds. Effects of Cisplatin Versus a Novel Pt (Ii) Complex on Rat Cerebellum. ***Neurotoxicol teratolo*** 33 (2011) 273-281.

[10] Correa DD and Ahles TA. Neurocognitive Changes in Cancer Survivors. ***The Cancer J*** 14 (2008): 396-400.

[11] Cullen KJ, Yang Z, Schumaker L and Guo Z.



Archive of SID
www.SID.ir

Mitochondria as a Critical Target of the Chemotheraputic Agent Cisplatin in Head and Neck Cancer. ***J bioenerg biomembr*** 39 (2007) 43-50.

[12] Dursun I, Jakubowska-Dogru E and Uzbay T. Effects of Prenatal Exposure to Alcohol on Activity, Anxiety, Motor Coordination, and Memory in Young Adult Wistar Rats. ***Pharmacol Biochem Be*** 85 (2006) 345-355.

[13] Eijkenboom M and Van Der Staay FJ. Spatial Learning Deficits in Rats after Injection of Vincristine into the Dorsal Hippocampus. ***Neuroscience*** 91 (1999) 1299-1313.

[14] Frankl PW and Ding HK, Takahashi E, Suzuki A, Kida S and Silva AJ. Stability of Recent and Remote Contextual Fear Memory. ***Learn Memory*** 13 (2006) 451-457.

[15] Frick KM, Stillner ET and Berger-Sweeney J. Mice Are Not Little Rats: Species Differences in a One-Day Water Maze Task. ***Neuroreport*** 11 (2000) 3461-5.

[16] Garew TJ. Behavioral Neurobiology. Behavioral Neurobiology: The Cellular Organization of Natural Behavior. ***Sinauer Associates*** (2000) 375-413.

[17] Gibbs RB, Gabor R, Cox T and Johnson DA. Effects of Raloxifene and Estradiol on Hippocampal Acetylcholine Release and Spatial Learning in the Rat. ***Psychoneuroendocrino*** 29 (2004) 741-748.

[18] Hayakawa K, Itoh T, Niwa H, Yamamoto M, Liang Y, Doyu M and Sobue G. Nerve Growth Factor Prevention of Aged-Rat Sympathetic Neuron Injury by Cisplatin, Vincristine and Taxol-in Vitro Explant Study. ***Neurosci lett*** 274 (1999) 103-106.

[19] Kebieche M, Lakroun Z, Lahouel M, Bouayed J, Meraihi Z and Soulimani R. Evaluation of Epirubicin-Induced Acute Oxidative Stress Toxicity in Rat Liver Cells and Mitochondria, and the Prevention of Toxicity through Quercetin Administration. ***Exp Toxicol Pathol*** 61 (2009) 161-167.

[20] Lee GD, Longo DL, Wang Y, Rifkind JM, Abdul-Raman L, Mamczarz JA, Duffy KB, Spangler EL, Taub DD and Mattson MP. Transient Improvement in Cognitive Function and Synaptic Plasticity in Rats Following Cancer Chemotherapy. ***Clin Cancer Res*** 12 (2006) 198-205.

[21] Li CQ, Liu D, Huang L, Wang H, Zhang JY and Luo XG. Cytosine Arabinoside Treatment Impairs the Remote Spatial Memory Function and Induces Dendritic Retraction in the Anterior Cingulate Cortex of Rats. ***Brain ResBbull*** 77 (2008) 237-240.

[22] Li XB and HJ. Schluesener. Therapeutic Effects of Cisplatin on Rat Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. ***Arch immunol ther ex*** 54 (2006) 51-53.

[23] Longstaff A. Neuroscience, First Published, Biddies Ltd, *www.amazon.co.uk,* ***Guild Ford Press*** (2000) 375-399.

[24] Malik NM, Moore GBT, Smith G, Liu YL, Sanger GJ and Andrews PLR. "Behavioural and Hypothalamic Molecular Effects of the Anti-Cancer Agent Cisplatin in the Rat: A Model of Chemotherapy-Related Malaise? ***Pharmacol Biochem Be*** 83 (2006) 9-20.

[25] Mereu G, Fà M, Ferraro L, Cagiano R, Antonelli T, Tattoli M, Ghiglieri V, Tanganelli S, Gessa GL and Cuomo V. Prenatal Exposure to a Cannabinoid Agonist Produces Memory Deficits Linked to Dysfunction in Hippocampal Long-Term Potentiation and Glutamate Release. ***Proceedings of the National Academy of Sciences*** 100 (2003) 4915-20.

[26] Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G and WB Reeves. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. ***Toxins*** 2 (2010): 2490-2518.

[27] Pisu MB, Guioli S, Conforti E and Bernocchi G. Signal Molecules and Receptors in the Differential Development of Cerebellum Lobules. Acute Effects of Cisplatin on Nitric Oxide and Glutamate Systems in Purkinje Cell Population. ***Brain Res. Dev Brain Res*** 145 (2003) 229-240.

[28] Pisu MB, E Roda, S Guioli, D Avella, MG Bottone and G Bernocchi. Proliferation and Migration of Granule Cells in the Developing Rat Cerebellum: Cisplatin Effects. *The Anatomical Record Part A:* ***Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*** 287 (2005) 1226-1235.

[29] Pisu MB, E Roda, D Avella and G Bernocchi. Developmental Plasticity of Rat Cerebellar Cortex after Cisplatin Injury: Inhibitory Synapses and Differentiating Purkinje Neurons. ***Neuroscience*** 129 (2004) 655-664.

[30] Reiriz AB, Reolon GK, Preissler T, Rosado JO, Henriques JAP, Roesler R and Schwartsmann G. Cancer Chemotherapy and Cognitive Function in Rodent Models: Memory Impairment Induced by Cyclophosphamide in Mice. ***Clin Cancer Res*** 12



Archive of SID
www.SID.ir

(2006) 5000-5001.

[31] Roda E, Avella D, Pisu MB and Bernocchi G. Monoamine Receptors and Immature Cerebellum Cytoarchitecture after Cisplatin Injury. ***J Chem Neuroanat*** 33 (2007) 42-52.

[32] Rzeski W, Pruskil S, Macke A, Felderhoff-Mueser U, Reiher AKHoerster F, Jansma C, Jarosz B, Stefovska V and Bittigau P. Anticancer Agents Are Potent Neurotoxins in Vitro and in Vivo. ***Ann Neurol*** 56 (2004) 351-360.

[33] Scherini E and Bernocchi G. Cisddp Treatment and Development of the Rat Cerebellum. ***Prog Neurobiol*** 42 (1994) 161-196.

[34] Seigers R, Schagen SB, Coppens CM, van der Most PJ, van Dam FS, Koolhaas JM and Buwalda B. Methotrexate Decreases Hippocampal Cell Proliferation and Induces Memory Deficits in Rats. ***Behav Brain Res*** 201 (2009) 279-284.

[35] Seigers R, Schagen SB, Beerling W, Boogerd W, van Tellingen O., van Dam FS, Koolhaas JM, Buwalda B. Longlasting suppression of hippocampal cell proliferation and impaired cognitive performance by methotrexate in the rat. ***Behav Brain Res*** 2 (2008) 168-175.

[36] Shabani M, Haghani M, Sheibani V and Janahmadi M. Changes in Motor and Learning Behaviors of Rats Prenatally Exposed to Win 55212-2, a Cannabinoid Receptor Agonist. ***Physiol Pharmacol*** 13 (2009) 120-129.

[37] Shabani M, Hosseinmardi N, Haghani M, Shaibani V and Janahmadi M. Maternal Exposure to the Cb1 Cannabinoid Agonist Win 55212–2 Produces Robust Changes in Motor Function and Intrinsic Electrophysiological Properties of Cerebellar Purkinje Neurons in Rat Offspring. ***Neuroscience*** 172 (2011) 139-152.

[38] Shabani M, Larizadeh MH, Parsania S, Asadi Shekaari M and Shahrokhi N. Profound Destructive Effects of Adolescent Exposure to Vincristine Accompanied with Some Sex Differences in Motor and Memory Performance. ***Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*** 90 (2012) 379-386.

[39] Song TY, Chen CL, Liao JW, Ou HC and Tsai MS. Ergothioneine Protects against Neuronal Injury Induced by Cisplatin Both in Vitro and in Vivo. ***Food Chem Toxicol*** 48 (2010) 3492-3499.

[40] Van Der Stelt M, Mazzola C, Esposito G, Matias I, Petrosino S, Filippis DD, Micale V, Steardo L, Drago F and Luvone T. Endocannabinoids and B-Amyloid-Induced Neurotoxicity in Vivo: Effect of Pharmacological Elevation of Endocannabinoid Levels. ***Cell Mol Llife Sci*** 63 (2006) 1410-1424.

[41] Wick A, Wick W, Hirrlinger J, Gerhardt E, Dringen R, Dichgans J, Weller M and Schulz JB. Chemotherapy-Induced Cell Death in Primary Cerebellar Granule Neurons but Not in Astrocytes: In Vitro Paradigm of Differential Neurotoxicity. ***J Neurochem*** 91 (2004) 1067-1074.

[42] Yang MKim, JS, Song MS, Kim SH, Kang SS, Bae CS, Kim JC, Wang H, Shin T and Moon C. Cyclophosphamide Impairs Hippocampus-Dependent Learning and Memory in Adult Mice: Possible Involvement of Hippocampal Neurogenesis in Chemotherapy-Induced Memory Deficits. ***Neurobiol Learn Mem*** 93 (2010) 487-494.

[43] Zwelling LA and Kohn KW. Mechanism of Action of Cis-Dichlorodiammineplatinum (Ii). ***Cancer Treat Rep*** 63 (1979) 1439-44.

Archive of SID



www.SID.ir