فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۶ (۲)، ۱۹۱ – ۱۹۸
تابستان ۱۳۹۱

فیزیولوژی و فارماکولوژی

اثر تزریق درون هیپوکامپی نالوکسان بر حافظه کوتاه مدت و بلند مدت در موش های صحرایی نر بالغ

هدی پارسا[1*]، احمدعلی معاضدی[1]، لطف اله خواجه پور[1]، مهدی پور مهدی[2]
۱. بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز
۲. بخش اپیدمیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز

دریافت: ۱۳ بهمن ۹۰ پذیرش: ۲۳ خرداد ۹۱

چکیده

مقدمه: هیپوکامپ یکی از مراکز اصلی در فرآیند حافظه و یادگیری است. نقش سیستم اوپیوئیدی در فرآیند حافظه و یادگیری همواره مورد بررسی بوده و از طرفی گیرنده های مربوط به این سیستم ازجمله گیرنده های مو اوپیوئیدی در هیپوکامپ گسترده هستند. در این کار پژوهشی اثر تجویز نالوکسان به عنوان آنتاگونسیت گیرنده های مو اوپیوئید بر حافظه احترازی غیر فعال موش های صحرایی نر بالغ با استفاده از دستگاه شاتل باکس مورد بررسی قرار گرفت.

روش ها: در این مطالعه ۴۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰±۲۰۰ مورد استفاده قرار گرفت. موش ها پس از بیهوشی کانول گذاری شدند و پس از دوره بهبودی و آموزش با دستگاه شاتل باکس نالوکسان در مقادیر µg/rat ۲و ۱/۵، ۱، ۰/۵به صورت درون هیپوکامپی تزریق گردید. سپس حافظه کوتاه مدت ۹۰ دقیقه پس از آموزش و حافظه بلند مدت ۲۴ ساعت پس از آموزش اندازه گیری شد.

یافته ها: نتایج حاصل نشان داد که تزریق نالوکسان µg/rat۲ و ۱/۵ ، ۱ ، ۰/۵ تاثیر معنی داری بر حافظه احترازی غیر فعال کوتاه مدت ندارد از طرفی نتایج بدست آمده از بررسی حافظه بلند مدت نشان داد که نالوکسان µg/rat۰/۵ بر حافظه بی اثر و نالوکسان µg/rat۱/۵و ۱موجب بهبودی حافظه و نالوکسان µg/rat۲ حافظه را تخریب می نماید.

نتیجه گیری: بنابراین میتوان نتیجه گیری نمود که نالوکسان به صورت وابسته به مقدار، حافظه و یادگیری را تحت تاثیر قرار می دهد.

واژه‌های کلیدی: نالوکسان، هیپوکامپ، حافظه احترازی غیرفعال، شاتل باکس، موش صحرایی نر

مقدمه

مغز فعالیت‌های چشمگیر خود را از طریق شبکه نورون هایش انجام می‌دهد. یک نورون نمی‌تواند یک حافظه خاص را کدگذاری کند ولی اجتماعی از نورون ها در شکل گیری و حفظ آنچه که حافظه نامیده می‌شود شرکت می‌کنند. از آنجایی که ارتباط نورون ها با یکدیگر فقط در محل سیناپس ها امکان پذیر است، فعالیت دسته یا شبکه ای از نورون ها فقط از طریق تغییراتی در عملکرد سیناپس امکان پذیر است [۱۴]. حافظه و یادگیری فرآیندهای پایه ای مغزی هستند که شامل مراحل مختلف اکتساب، تثبیت و فراخوانی اطلاعات می‌باشند [۹]. پپتیدهای اوپیوئیدی درون زا مولکولهای کوچکی هستند که بطور طبیعی در دستگاه عصبی مرکزی و در غدد مختلفی در سرتاسر بدن مثل هیپوفیز و غدد آدرنال ساخته می‌شوند. پپتیدهای اوپیوئدی درون زا به عنوان هورمون و هم تعدیل گر عصبی[1] عمل می کنند. دستآوری زیستی مولکولی مثل تکنیک‌های DNA نوترکیب نشان داده که این پپتیدها به سه دسته تقسیم می‌شوند: انکفالین ها، اندورفین ها و

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: parsa.h2012@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj
1. Neuromodulator

Archive of SID
www.SID.ir

دینورفین ها [۲۷].

پپتیدهای اوپیوئیدی و برخی آلکالوئیدها در میان موثرترین داروهای تسکین دهنده درد هستند آنها روی شماری از فعالیت‌های فیزیولوژیکی شامل ترشح هورمون‌ها، رهاسازی میانجی‌های عصبی، تغذیه، حرکات دستگاه گوارش و فعالیت‌های تنفسی اثر می‌گذارند. اثرات آنها با گیرنده های روی سطح سلول که به چهار گروه مو، دلتا، سیگما و کاپا تقسیم می‌شوند انجام می گیرد. گیرنده های اوپیوئیدی در ابتدا در سیستم عصبی مرکزی و محیطی پستانداران تشخیص داده شدند و امروزه مشخص شده که در بسیاری بافت‌های محیطی شامل روده کوچک و روده بزرگ، آدرنال، کلیه، ریه، طحال، بیضه، تخمدان، رحم و گامت ها بیان می‌شوند [۷].

هیپوکامپ یک ساختار عصبی است که در شکل گیری انواع مشخصی از حافظه نقش دارد. عدم فعالیت یا تخریب موقتی نواحی پشتی هیپوکامپ موجب تخریب بکارگیری و بازخوانی حافظه فضایی در ماز آبی موریس می‌گردد. گیرنده های اوپیوئید (μ،κ،δ،$\sum$) در هیپوکامپ فراوانند و بوسیله پپتیدهای اوپیوئیدی- که همراه با گلوتامات از سیناپس های فیبرهای خزه ای و مسیر پرفورانت جانبی آزاد می‌شوند- فعال می‌گردند. اوپیوئیدها همچنین بعنوان فعال کننده نورون‌های هرمی هیپوکامپ نیز شناخته می‌شوند در حالیکه آنتاگونیست های گیرنده μ-اوپیوئید و موتاسیونگرهای ژن گیرنده μ-اوپیوئید القای هر دو LTP[1] فیبر خزه ای به CA3 و LTP مسیر پرفورانت جانبی به CA3 و شکنج دندانه ای و همچنین یادگیری فضایی در ماز آبی موریس را تخریب می کنند [۱۵].

اوپیوئیدها می‌توانند بواسطه فعال کردن گیرنده های اوپیوئید در خارج از دستگاه عصبی مرکزی اثرات بی حسی و ضدالتهابی ایجاد کنند. اثرات بی حسی اوپیوئید محیطی تحت شرایط آسیب بافتی مثل التهاب، اختلالات عصبی، یا آسیب استخوان افزایش می‌یابد [۲۴]. مرفین که روی گیرنده های مو- اوپیوئید عمل می‌کند (MOR) برای کنترل درد های سخت و ملایم مصرف کلینیکی دارد [۴]. گزارشاتی مبنی بر افزایش تعداد گیرنده های کاپا اوپیوئید در سیستم لیمبیک و در پوتامن و کالبد شکافی قشر مخچه مغز بیماران آلزایمری نشان دهنده اینست که پراکندگی انتقال نورونی اوپیوئیدرژیک در نقص شناخت همراه با بیماری آلزایمر و پیری شرکت دارند[۱۱]. گیرنده مو اوپیوئید معمول‌ترین زیر واحد گیرنده‌ی اوپیوئیدی پراکنده در مغز انسان بالغ است [۱۹]. ژن گیرنده مو- اوپیوئید جزء مهمی از سیستم خود پاداشی است ،و دارای اثر متقابل با چندین پپتید اوپیوئید درون زا شامل بتا-اندورفین و اندومرفین هاست. همچنین اثرات چندین عامل ضد درد اوپیوئید و داروهایی مثل مرفین، متادون، فنتانیل و مخصوصا هروئین را میانجی می کنند [۲۳]. گیرنده های δ با غلظت بالایی در مغز جلویی و در برخی ساختمان های مغز میانی وجود دارد [۲۶]. اتصال آگونیست ها به گیرنده های اوپیوئیدی حداقل باعث دو تغییر در فعالیت سلولی آنها می شود: ممانعت از تخلیه پتانسیل عمل نورونی و مهار آنزیم آدنیلات سیکلاز. علاوه بر این اوپیوئیدها فعالیت گوانوزین تری فسفات با Km پایین را در غشاهای مغز موش تحریک می کنند. در میان سه نوع گیرنده اوپیوئید که GTPase را تحریک می کنند اثر کاپا بیش از سایرین می باشد [۵].

شواهد فراوانی وجود دارد که اوپیوئیدهای درون زا قادر به تعدیل فرآیندهای حافظه هستند. نالوکسان بیاد آوری را در یادگیری احترازی فعال و غیر فعال تسهیل می کند و همچنین فعالیت های غیر احترازی مثل یادگیری فضایی را بهبود می بخشد. در برخی مطالعات گزارش شده نالوکسان فراگیری احترازی فعال را تخریب می کند. در برخی دیگر گفته شده که نالوکسان اثری بر یادگیری فضایی ندارد [۱۳]. نالوکسان می تواند تثبیت و ذخیره حافظه از فعالیت احترازی مهاری را افزایش دهد [۱۶]. بیانی و همکارانش گزارش کرده اند که مرفین ترشح استیل کولین را از قشر مغز مهار می کند و این اثر که توسط نالوکسان ممانعت می شود ممکنست ناشی از عمل آن روی محلهای زیر قشری از طریق تخریب بخش میانی تالاموس و سپتوم باشد [۲]. اخیراً نشان داده شده که آگونیستهای مو اوپیوئید و انکفالینها میزان بازگشت استیل کولین را در هیپوکامپ و قشر آهیانه کاهش می دهند ولی اثری در استراتیوم ندارند [۳]. از طرفی گزارش داده شده که مهار گیرنده های اوپیوئیدی توسط نالوکسان موجب کاهش وابسته به دوز حرکت اکتشافی توسط نالوکسان است [۱]. همچنین گزارش شده که تزریق داخل وریدی نالوکسان در

1. Long-term potentiation

Archive of SID
www.SID.ir

مقادیر بالا موجب تخریب حافظه می گردد [۶].

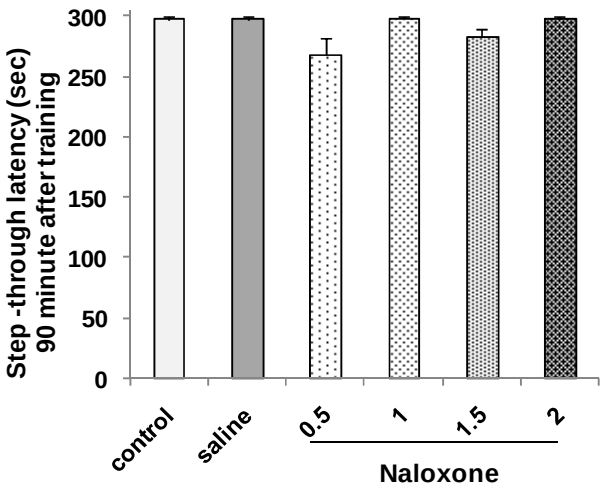
مواد و روش ها

در این مطالعه موش های صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم انتخاب گردید که از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی جندی شاپور اهواز تهیه شدند. همه حیوانات در دمای ۲±۲۳ درجه سانتیگراد در خانه حیوانات با ۱۲ساعت روشنایی (از ۷ صبح) و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. موش ها آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

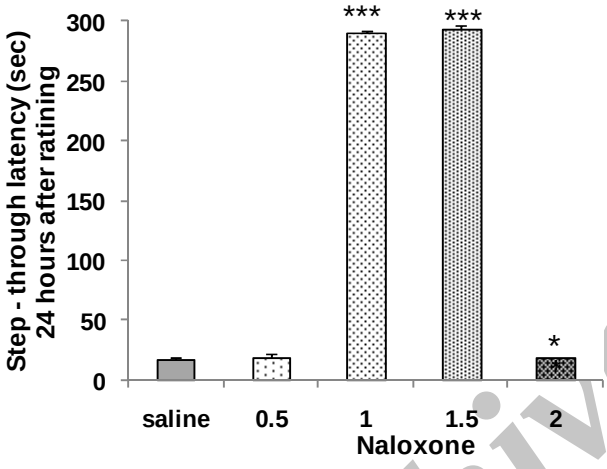
در این مطالعه ۴۵ سر موش به ۶ گروه، گروه کنترل موشهای سالم بدون جراحی، گروه شاهد دریافت کننده سالین، گروه نالوکسان ۰/۵ µl/rat، گروه نالوکسان ۱ µl/rat، گروه نالوکسان ۱/۵ µl /rat وگروه نالوکسان ۲µl/rat تقسیم شدند و تعداد موش در هر گروه حداقل ۷ سر انتخاب گردید.

موش ها با مخلوطی از کتامین (۵۰mg/kg) و زایلازین (۵mg/kg) بیهوش شده و سپس با کانول شماره ۲۳ با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون در ناحیه ی CA1 هیپوکامپ با مختصات AP= -۳ mm، ML= +۲mm و DV=+۲mm کانول گذاری شدند. نالوکسان بصورت درون هیپوکامپی به طور یکطرفه بلافاصله پس از آموزش با حجم ۱ µl در هر تزریق و به مدت دو دقیقه تزریق شد. سپس با استفاده از دستگاه شاتل باکس با روش استاندارد آزمایشات رفتاری انجام شد [۵] و حافظه کوتاه مدت ۹۰ دقیقه پس از آموزش و حافظه بلند مدت ۲۴ ساعت پس از آموزش ثبت گردید [۸].

تمامی گروهها به جز گروه کنترل، نالوکسان را به مقدار ۱µl دریافت کردند که بلافاصله پس از آموزش تزریق به مدت دو دقیقه برای انتشار مناسب دارو انجام می گرفت و میانگین مدت زمان تاخیر در ورود به خانه تاریک ۹۰ دقیقه پس از آموزش و مدت زمان تاخیر در ورود به خانه تاریک و مدت زمان سپری شده در خانه تاریک ۲۴ ساعت پس از آموزش مورد بررسی قرار گرفت. به منظور بررسی توصیفی و تحلیلی داده های حاصل از این پژوهش از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. تحلیل داده ها با آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون LSD انجام گرفت و$p<0.05$ مبنای قضاوت آماری لحاظ گردید.



شکل ۱- مدت زمان تأخیر در ورود به خانه تاریک ۹۰ دقیقه پس از آموزش n=۷



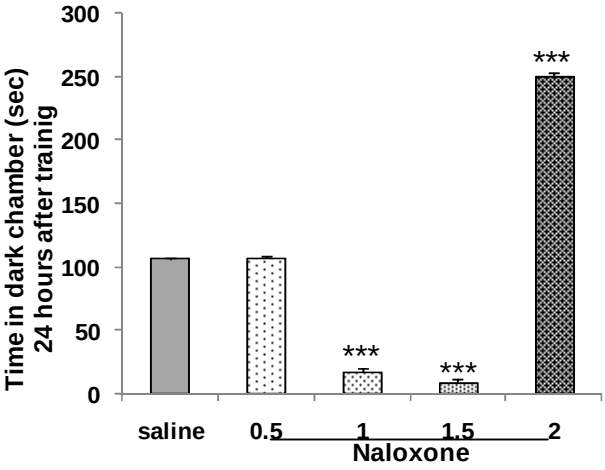
شکل ۲- مدت زمان تأخیر در ورود به خانه تاریک ۲۴ ساعت پس از آموزش n=۷

یافته ها

مقایسه میانگین مدت زمان تاخیر در ورود به خانه تاریک ۹۰ دقیقه پس از آموزش تفاوت معنی داری را بین گروه های مورد مطالعه نشان نداد (P>۰/۰۵) (نمودار۱).

مقایسه میانگین زمان تاخیر در ورود به خانه تاریک ۲۴ ساعت پس از آموزش بین گروه سالین و گروههای نالوکسان µg/rat (۲و ۱/۵ ، ۱، ۰/۵) نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه سالین و نالوکسان ۱ و ۱/۵ (P<۰/۰۰۱) و گروه سالین با نالوکسان ۲ (P<۰/۰۵) وجود دارد. اما تفاوت بین گروه سالین و نالوکسان ۰/۵ معنی دار نمی باشد (P>۰/۰۵). از طرفی گروههای نالوکسان ۰/۵و ۲ با نالوکسان ۱ و ۱/۵ (P<۰/۰۰۱)

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۳- مدت زمان سپری شده در خانه تاریک ۲۴ ساعت پس از آموزش n=7

و نالوکسان ۰/۵ با ۲ (P<۰/۰۵) تفاوت معنی داری داشتند. اما تفاوت معنی داری میان نالوکسان ۱ با ۱/۵ مشاهده نگردید (P>۰/۰۵). (نمودار ۲)

مقایسه میانگین زمان سپری شده درخانه تاریک ۲۴ ساعت پس از آموزش نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه سالین و نالوکسان ۱، ۱/۵ و۲ وجود دارد (P<۰/۰۰۱) اما تفاوت بین گروه سالین با نالوکسان ۰/۵ معنی دار نمی باشد (P>۰/۰۵). گروه نالوکسان ۰/۵ با نالوکسان ۱، ۱/۵ و ۲، نالوکسان ۱ و ۱/۵ با ۲ تفاوت معنی داری داشتند (P<۰/۰۰۱) اما تفاوت بین نالوکسان ۱ با ۱/۵ معنی دار نمی باشد (P>۰/۰۵). (نمودار ۳)

بحث

نتایج حاصل از این کار پژوهشی نشان داد که هیچ یک از مقادیر نالوکسان تاثیر معنی داری بر حافظه کوتاه مدت ندارد اما به صورت وابسته به مقدار حافظه بلند مدت را تحت تاثیر قرار می دهد. براساس نتایج بدست آمده از این مطالعه مقادیر ۱/۵µg/rat، ۱ و ۰/۵ نالوکسان موجب بهبودی حافظه بلند مدت می شود.

اوپیوئید ها نورون ها را ازطریق فعال سازی هدایت K^+، هایپرپولاریزه می کنند. سه احتمال اصلی برای چگونگی اثر اوپیوئیدها بر آزادسازی نوروترانسمیترها وجود دارد: ۱. تحریک رسپتورهای اوپیوئیدی پیش سیناپسی ممکنست هدایت K^+ را فعال کند، در نتیجه مانع از انتقال پتانسیل عمل به درون پایانه پیش سیناپسی گردد. ۲. اوپیوئیدها ممکنست به طور مستقیم نفوذ Ca^+ را از طریق مهار کانال های کلسیمی که ورود کلسیم را به درون پایانه های عصب کنترل می کنند، مهار کنند. ۳. در آخر، فعال سازی گیرنده های اوپیوئیدی ممکنست اثرات مستقیمی روی تشکیلات درون سلولی که انتقال وزیکول های اگزوسیتوزی را کنترل می کنند، ایجاد کنند. کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ مسیری هستند که کلسیم بطور طبیعی وارد پایانه های عصب می شود تا ترشح میانجی های عصبی را آغاز کند [۲۰]. محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال (HPA)[1] مثالی برای سیستم اندوکرین است که به طور معنی داری تحت تاثیر اوپیوئیدها قرار می گیرد. ترشح فاکتورهای رهاکننده هیپوتالاموسی و هورمون ها از غده های هیپوفیز و آدرنال بر اساس اینکه کدام زیر واحد گیرنده اوپیوئید فعال شده می تواند مهاری یا تحریکی باشد. در مطالعات انسانی استفاده از ضد دردهای اوپیوئیدی مثل مرفین، فنتانیل و بوپرنورفین نشان دهنده نقش مهاری گیرنده های مو اوپیوئید در تعدیل فعالیت HPA می باشد. برعکس، آگونیست های گیرنده مو اوپیوئید موجب افزایش هورمون آدرنوکورتیکوتروپیکپلاسما و سطح کورتیکوسترون ها در جونده ها می شود [۱۸]. بتااندورفین در تعدیل ترشح TRH[2] هیپوتالاموسی موش صحرایی طی هیپوکسی از طریق مکانیسم های مهاری ترشح TRH در هسته‌ی پاراونتریکولار[3] هیپوتالاموس نقش دارد. بتااندورفین TSH[4] پلاسما را کاهش می دهد و مرفین فعالیت نورونی را در هسته‌ی پاراونتریکولار موش صحرایی کاهش می دهد. اثر مهاری بتااندورفین بر ترشح TRH با تجویز محیطی نالوکسان مهار می شود [۱۲]. گزارشات بسیاری نشان داده‌اند که مرفین ترشح استیل کولین را از قشر مغز مهار می‌کند و این اثر که توسط نالوکسان ممانعت می شود ممکنست ناشی از عمل آن روی محل های زیر قشری از طریق تخریب بخش میانی تالاموس و سپتوم باشد مشخص شده که کاهش استیل کولین با فراموشی و آلزایمر همراه است [۲]. پپتیدهای اوپیوئیدی و گیرنده های آنها در فراموشی جنینی نقش دارند.

1. Hypothalamic-pituitary-adrenal
2. Thyroid-releasing hormone
3. PVN
4. Thyroid-stimulating hormone

Archive of SID
www.SID.ir

اوپیوئیدهای درون زا یادگیری، حافظه و حرکت را در پستانداران تنظیم می‌کنند. برای مثال، تزریق پس از ایجاد شرایط ترس آگونیست های گیرنده اوپیوئیدی در موش های بالغ فراموشی ایجاد می کند در حالیکه تزریق پس از وضعیت آنتاگونیست های آن ها حافظه شرایط ترس را تسهیل می کند. همچنین این آنتاگونیست ها مانع از فراموشی ایجاد شده توسط مهار کننده های سنتز پروتئین مثل اریترومایسین، و تحریک آمیگدالوئید می شوند. سیستم اوپیوئدی درون زا از زمان تولد فعال است و نقش حیاتی در تکامل طبیعی نوزاد دارد [۲۹]. فراموشی با زمینه ی ترس بوسیله‌ی اوپیوئیدهای درون زا ایجاد می شود اما نالوکسان آن را کاهش می دهد. نتایج حاکی از آنست که آنتاگونیزه کردن گیرنده های اوپیوئیدی بلافاصله پس از شرطی کردن مانع از پیشرفت فراموشی برای حافظه لحظه‌ای[1] نمی شود [۲۹]. نالوکسان تخریب حافظه و یادگیری فضایی القا شده با آلومینیوم را در موش صحرایی بهبود می بخشد [۲۸]. LTP یک مدل سلولی از حافظه و یادگیری است و عواملی که باعث تخریب حافظه و یادگیری می شوند مقدار LTP را کاهش می دهند و از طرف دیگر داروها و عوامل تسهیل کننده LTP حافظه را بهبود می بخشند .LTP که در مسیر دستجات شافر -CA1 رخ می دهد برای حافظه فضایی مهم است [۲۸].

گزارش شده که نالوکسان مقدار LTP را در ناحیه‌ی CA1 موش صحرایی افزایش می‌دهد [۲۵]. پپتیدهای اوپیوئیدی در نورون های هیپوکامپ وجود دارند و شکل پذیری نورونی هیپوکامپ را تعدیل می‌کنند. فعالیت گیرنده های کاپا القای LTP را مهار می‌کند که توسط نالوکسان این اثر بر می‌گردد [۲۸]. آلومینیوم نفوذ پذیری سد خونی- مغزی را به بتا اندورفین افزایش می‌دهد که موجب تخریب حافظه و یادگیری می‌شود و احتمال می‌رود که نالوکسان بخاطر ویژگی‌های آنتاگونیستی اوپیوئیدی این تخریب القا شده توسط آلومینیوم را بهبود بخشد [۲۵]. نالوکسان اثرات محافظت کننده نورونی نشان می‌دهد که این اثر با کاهش تولیدات سوپر اکسید اعمال می‌شود. انتقال عصبی کولینرژیک ارتباط نزدیک با حافظه و یادگیری دارد [۲۵]. نالوکسان ترشح استیل کولین را در هیپوکامپ موش صحرایی افزایش می‌دهد، درحالی‌که آلومینیوم محتوی کولین استیل ترانسفراز و فعالیت استیل کولین را کاهش می‌دهد که ممکنست یکی از مکانیسم‌های مهم سمیت نورونی آن باشد [۲۵]. نالوکسان می‌تواند حافظه و یادگیری فضایی را افزایش و مقدار LTP را در سیناپس های دستجات شافر -CA1 در هیپوکامپ در مقایسه با تخریب حافظه و یادگیری القا شده با آلومینیوم را افزایش دهد [۲۳]. گزارش شده پس از دریافت نالوکسان LTP القا شده و برای مدت زمان طولانی مثل حافظه در موش‌های پیر معمولی حفظ می‌شود. گفته می‌شود که آستانه پتانسیل عمل و تأخیر در پتانسیل توسط نالوکسان کاهش می‌یابد. این نتایج بیانگر افزایش قدرت دپولاریزاسیون نورون های هرمی در ناحیه‌ی CA1 و افزایش تحریک پذیری نورون هاست. انتشار LTP در مقابل حافظه کاهش یافته موش‌های پیر بهبود می‌یابد و دیده شده که اختلال در انتقال سیناپسی توسط نالوکسان بهبود می‌یابد. نه تنها شیب کاهش یافته‌ی EPSP[2] در موش‌های پیر (با کاهش حافظه) توسط نالوکسان افزایش می‌یابد بلکه دوره‌ی آن نیز زیادتر می‌شود. در گزارشی این اثرات نالوکسان بر افزایش LTP نشان دهنده‌ی بهبود حافظه و یادگیری فضایی بود. از طرف دیگر کاهش القا و حفظ LTP موجب تخریب حافظه می‌شود که توسط نالوکسان معکوس می‌شود [۳۰]. تغییرات نوروشیمیایی زیادی در هیپوکامپ موش‌های پیر رخ می‌دهد که منجر به کاهش حافظه می‌گردد: مقادیر خارج سلولی گلوتامات که یک آمینواسید تحریکی است کاهش یافته و دینورفین در مقایسه با موش‌های طبیعی افزایش می‌یابد. انتقال عصبی با واسطه گلوتامات با دینورفین درون زا مهار می‌شود و افزایش دینورفین می‌تواند منجر به کاهش آزاد سازی گلوتامات گردد. بنابراین القای LTP کاهش یافته و مهار می‌شود. نالوکسان ممکنست فعالیت دینورفین را مهار و نورونهای گلوتامینرژیک مهار شده را آزاد کند و تحریک پذیری نورون های هرمی CA1 را بهبود بخشد. بعلاوه نالوکسان ممکنست روی گیرنده GABA بین نورون ها عمل کرده و مهار نورون های کولینرژیک ایجاد شده توسط GABA را مهار کند [۳۰]. که این گزارشات موید نتایج حاصل از این کار

1. Conditioning episoide

2. Exciatatory post-synaptic potential

Archive of SID
www.SID.ir

پژوهشی می‌باشند. اینکه نتایج حاصل از این آزمایش از لحاظ حافظه کوتاه مدت تفاوت معنی داری را بین گروه‌ها نشان نمی‌دهد احتمالاً ناشی از اینست که این آزمایشات با فاصله زمانی کوتاهی از آموزش انجام گرفته و دارو فرصت کافی برای اعمال اثر نداشته است. از طرف دیگر در این مطالعه تزریق نالوکسان ۲μg/rat موجب کاهش مدت زمان تأخیر در ورود به خانه تاریک و افزایش مدت زمان سپری شده در خانه تاریک گردید. در همین راستا گزارش شده که نالوکسان اثری بر القای LTP در فیبر خزه ای در موش صحرایی یا خوکچه هندی ندارد [۲۱]. همچنین گزارش شده که تزریق پیش از آموزش نالوکسان (۰/۳mg/kg) یا آمفتامین (۲mg/kg) باعث افزایش عملکرد طی فراگیری می‌شود اما حافظه را در پاسخ‌های احترازی فعال در موش صحرایی بهبود نمی‌بخشد [۱۰]. در مطالعه‌ی دیگری نیز نشان داده شد که نالوکسان تأثیری بر حافظه فضایی ندارد [۱۷]. در مطالعه ای گزارش شده که استرس ناشی از شنای اجباری بلافاصله پس از آموزش در دستگاه سنجش حافظه احترازی غیر فعال می‌تواند به عنوان یک استرس شدید برای حیوان مطرح باشد و تجویز نالوکسان بلافاصله پس از آموزش موجب تخریب بیادآوری حافظه می‌شود [۲۲]. که با نتیجه این آزمایش که از تزریق نالوکسان ۲μg/rat بدست آمده، مطابقت دارد. بنابراین می‌توان گفت که نالوکسان تأثیری بر حافظه و یادگیری کوتاه مدت نداشته اما به صورت وابسته به مقدار موجب بهبود حافظه و یادگیری بلند مدت می‌گردد.

سپاسگزاری

تمامی حمایت‌های مالی که منجر به انجام این تحقیق و تهیه مقاله گردیده است توسط دانشگاه شهید چمران اهواز تأمین شده است.

References

[1] Arnsten AT, Segal DS, Naloxone alters locomotion and interaction with environmental stimuli. ***Life Sci*** 25 (1979) 1035-1042.

[2] BeaniL, Bianchi C, Siniscalchi A, The effect of Naloxone on opioid-induced inhibition and facilitation of acetylcholine release in brain slices. ***Br J Pharmac*** 76 (1982) 393-401.

[3] BorisovaT, Krisanova N, Cholesterol depletion attenuates tonic release but increases the ambient level of glutamate in rat brain synaptosomes. ***NeurochemInt*** 56 (2010) 466-478.

[4] Chen S , Ma H , Han J, Lu R , Tao P , Law P , Loh H , Antinociceptive effects of morphine and naloxone in mu-opioid receptor knockout mice transfected with the MORS196A gene. ***Jbiomedsci*** 17 (2010) 1-6.

[5] Clark MJ, Medziheradsky F, Coupling of multiple opioid receptors to GTPase following selective receptor alkylation in brain membranes. ***Neuropharmacol*** 26 (1987) 1763-1770.

[6] Cohen MC, CohenbMR, High-dose naloxone affects task performance in normal subjects. ***Psych Res*** 8 (1983) 127-136.

[7] Cosola C, Albrizio M, Guaricci AC, Salvia MADE, Zarrilli A, Sciorsci RL, Minoia R, Opioid agonist/antagonist effect of naloxone in modulating rabbit jejunum contractility in vitro. ***J Physiol Pharmacol*** 57 (2006) 439-449.

[8] Harooni HE, Naghdi N, Sepehri H, Rohani AH, Intra hippocampal injection of testosterone impaired acquisition, consolidation and retrieval of inhibitory avoidance learning and memory in adult male rats. ***Behav Brain Res*** 188 (2008) 71-77.

[9] Farhadinasab A, ShahidiS, Najafi A, Komaki A, Role of naloxone as an exogenous opioid recptor antagonist in spatial learning and memory of female rats during the esterous cycle. ***Brain Res*** 1257 (2009) 65-74.

[10] Fulginiti S, Cancela LM, Effect of naloxone and amohetamine on acquisition and memory consolidation of active avoidance responses in rats. ***JPsychopharmacol*** 79 (1983) 45-48.

[11] Hiramatsu M, Hoshino T, Involvement ofκ-opioid recptors and σ receptors in memory function demonstrated using an antisense strategy. ***Brain Res*** 1030 (2004) 247-255.

[12] Hou T, Du J, Beta-endorphin suppresses release of thyrotropin- releasing hormone in rat hypothalamus

Archive of SID
www.SID.ir

during acute hypoxia exposure. ***ActaPharmacol Sin*** 23 (2002) 878-881.

[13] Łukaszewska I, Naloxone impairs spatial performance in rats. ***ActaNeurobiol*** 57 (1997) 71-74.

[14] Martinez JL, Derrick J, Derrick E, Long-term potentiation and learning. ***Annu Rev Psychol*** 47 (1996) 173-203.

[15] Meilandt WJ, Barea-Rodriguze E, Harvey SAK, Martinez Jr JL , Role of Hippocampal CA3 μ-Opioid receptor in spatial learning and memory. ***JNeurosci*** 24 (2004) 2953-2962.

[16] Moazedi AA, Parsa M, Rashidi SH, Chinipardaz R, Effect of pasteurized butter on spatial learning inthe T maze in male adult rats. ***Physiol Pharmacol*** 2002 (5) 1-9.

[17] Nobuaki E, Naomi M,Kenichi M ,Katsunori I , Ryozo O , Michihiro F, Involvement of opioid system in cognitive deficits induced by Δ^9 – tetrahydrocannabinol in rats. ***Psychol pharmacol*** 213 (2011) 1-8.

[18] PascoeJE, Williams KL, Mukhopadhyay P, Rice KC, Woods JH, Ko MC, Effects of mu, kappa, and delta opioid receptor agonists on the function of hypothalamic –pituitary-adrenal axis in monkeys. ***Psyneuen*** 33 (2008) 478-486.

[19] Ray S, Wadhwa S, Mu opioid receptors in developing human spinal cord. ***JAnat*** 195 (1999) 11-18.

[20] Rhim H, Miller RJ, Opioid receptors modulate diverse types of calcium channels in the nucleus tractussolitarius of the rat. ***J Neurosci*** 14 (1994) 7608-7616.

[21] Salin PA, WiesskopfMG, Nicoll RA, A comparison of the role of dynorphin in the hippocampal mossy fiber pathway in guinea pig and rat. ***J Neurosci*** 15 (1995) 6939-6945.

[22] Schneider AM, Simson PE, Atapattu RK, Kirby LG, Stress-dependent impairment of passive-avoidance memory by propranolol or Naloxone. ***Pharmacol Biochem Behav*** 98 (2011) 539-543.

[23] Shi J, Hui L, Xu Y, Wang F, Huang W, Hu G, Sequence variations in the mu-opioid recetor gene (OPRM1) associated with human addiction to heroin. ***Humu*** 497 (2002) 1-6.

[24] Stein C, Peripheral opioid receptors: a new therapeutic concept to target inflammation. ***Univesity of Berline, Germany*** (2007).

[25] Sun S, Ma G, Li Hua B, Zhu Yun B, Dong H, Xu X, Effect of naloxone on aluminum –induced learning and memory impairment in rats. ***NeurolIndia*** 53 (2005) 1-4.

[26] Tempel A, Zukin RS, Neuroanatomical patterns of the μ,δ, and κ opioidreceptors of rat brain as determinedby quantitative in vitro autoradiography. ***Proc Natl Acad Sci*** 84 (1987) 4308-4312.

[27] TongG, MalenkaRC, NicollRA, Long-term potentiation in cultures of single hippocampal granule cells: a presynaptic form of plasticity. ***Neuron*** 16 (1996) 1147-1157.

[28] Urban NN, Henze DA, Lewis DA, Barrionuevo G, Properties of LTP Induction in the CA3 Region of the Primate Hippocampus. ***Learn Mem*** 3 (1996) 86-95.

[29] Weber M, McNally GP, Richardson R, Opioid receptors regulate retrieval of infant fear memories: effects of naloxone on infantile amnesia. ***Behav Neurosci*** 120 (2006) 702-709.

[30] Zhao H, Xu H, Xu X, Effects of naloxone on the long – term potentiation of EPSPs from the pathway of Schaffer collateral to CA1 region of hippocampus in aged rats with declined memory. ***Brain Res*** 996 (2004) 111-116.

Archive of SID

www.SID.ir