



## نقش سیستم کانابینویدی در یادگیری وابسته به وضعیت ناشی از مورفین

### کتایون کنگرلو حقیقی<sup>۱</sup>

دانشگاه آزاد اسلامی

### دکتر محمدرضا زرین دست

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی تهران

### دکتر مهرانگیز صدوقی

گروه علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی

### دکتر آریتا خلیل زاده

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی تهران

**هدف:** در طی سال‌های گذشته، موضوع کانابینویدها و سوء مصرف این ترکیبات، توجه بسیاری را به خود معطوف کرده است. هدف پژوهش حاضر، مطالعه نقش سیستم کانابینویدی و تداخل این سیستم با سیستم اوپیویدی در یادگیری وابسته به وضعیت می‌باشد. **روش:** در این مطالعه تجربی، تزریق داخل بطنی دوزهای مختلف آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های کانابینویدی و تزریق زیر جلدی مورفین، در مدل اجتنابی غیرفعال، مورد استفاده قرار گرفته است. **یافته‌ها:** آنتاگونیست‌های کانابینویدی از یادآوری حافظه به وسیله مورفین در یادگیری وابسته به وضعیت در روز آزمایش ممانعت می‌کنند. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که بهبود یادآوری حافظه با مورفین یا حداقل بخشی از آن به وسیله گیرنده‌های کانابینویدی القا می‌شود.

کلید واژه‌ها: سیستم کانابینویدی، یادگیری اجتنابی غیرفعال، یادگیری وابسته به وضعیت

### مقدمه

آموزش دریافت کرده است، مورد آزمون قرار می‌گیرد، افزایش می‌یابد. به این پدیده که یادآوری اطلاعات جدید کسب شده تنها زمانی امکان‌پذیر باشد که حیوان در روز آزمون تحت همان شرایط فیزیولوژیک و زمینه احساسی روز آموزش قرار گرفته باشد، «یادگیری وابسته به وضعیت»<sup>۵</sup> (STD) اطلاق می‌شود (کامیاما<sup>۶</sup>، نابشیما<sup>۷</sup> و کوزاوا<sup>۸</sup>، ۱۹۸۶). همین نتایج را بعد از تجویز دوزهای

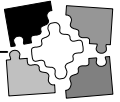
اوپیویدها و آنتاگونیست‌های آنها می‌توانند بر حافظه و یادگیری حیوانات آزمایشگاهی اثر بگذارند (ایز کوئیردو<sup>۲</sup>، ۱۹۷۹). مطالعات نشان می‌دهند که تیمار قبل از آموزش به وسیله بتا-اندورفین، به تخریب حافظه منجر می‌شود (ایز کوئیردو و دیاس<sup>۳</sup>، ۱۹۸۳؛ دآلمدیا<sup>۴</sup> و ایز کوئیردو، ۱۹۸۴). به عبارت دیگر، حافظه حیوان فقط زمانی که با همان دوز اوپیوید که ۲۴ ساعت قبل از

2- Izquierdo  
4- De Almedia  
6- Kameyama  
8- Kozawa

3 - Dias  
5- State Dependent Learning  
7- Nabeshima

۱ - نشانی تماس: تهران، شهرک غرب، فاز ۱، خیابان گلستان، برج B1 مهستان، طبقه ۱۵، واحد D.

E-mail: katayoon kangarlu@hotmail.com



## روش

این مطالعه تجربی، در آزمایشگاه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران روی موش‌های نر سوری سفید، از نژاد NMRI در محدوده وزنی ۲۰ تا ۳۰ گرم انجام شد. موش‌ها در قفس‌های شفاف پلاستیکی مخصوص به ابعاد ۴۵ × ۳۰ × ۱۵ سانتی‌متر، با حرارت محیطی (±۲) ۲۳ درجه سانتی‌گراد و در دوره نوردهی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و به غیر از زمان آزمایش، در تمام اوقات آب و غذای کافی در اختیار داشتند. از هر حیوان یک‌بار استفاده شد و پس از اجرای آزمون از مطالعه حذف گردید. در تمام آزمایش‌ها موازین اخلاقی کار با حیوانات رعایت شد. آزمایشات به کمک دستگاه‌های زیر انجام شدند:

۱- دستگاه سنجش حافظه: یک جعبه چوبی به ابعاد ۴۰ × ۳۰ × ۲۰ سانتی‌متر می‌باشد. کف دستگاه دارای ۲۹ میله فولادی به قطر ۰/۳ میلی‌متر است که به فاصله مساوی از یکدیگر قرار دارند. همچنین در قسمت میانی دستگاه (روی میله‌های فلزی) یک سکوی مکعبی کوچک به ابعاد ۴ × ۴ × ۴ سانتی‌متر قرار گرفته است. هنگامی که دستگاه روشن می‌شود، یک جریان الکتریکی با مشخصات میانی (یک هرتز، ۰/۵ ثانیه و ۵۰ ولت مستقیماً) در میله‌های فلزی برقرار می‌گردد.

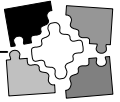
۲- دستگاه استرئوتاکسی: با استفاده از این دستگاه و دانستن مختصات فضایی هر نقطه از مغز، دارو را می‌توان به آن محل خاص تزریق کرد. این دستگاه دارای دو بازوست که با آنها می‌توان سر موش را در حین بی‌هوشی ثابت کرد و در سه جهت فضایی با دقت ۰/۱ میلی‌متر حرکت داد. با استفاده از این مختصات سه بعدی، می‌توان در محل معینی یک کانول تزریق کار گذاشت.

مناسب مورفین (۵ تا ۱۰ میلی‌گرم) در موش به دست آوردند. سازوکار این عمل مورفین دقیقاً روشن نیست. به‌رحال ثابت شده است که در این وضعیت، گیرنده‌های مو (μ) اوپیویدی مستقیماً درگیر می‌باشند (شیگی<sup>۱</sup>، تاکاهاشی<sup>۲</sup> و کانتو<sup>۳</sup>، ۱۹۹۰). برای توضیح اثر افزایشی مورفین بر یادگیری قبل از آزمون، نظریه‌های متفاوتی ارائه شده است (خاوندگار، همایون، ترکمن‌بوترابی و زرین‌دست، ۲۰۰۲؛ جعفری، زرین‌دست و جهانگیری، ۲۰۰۴؛ و کیلی، طیبی، جعفری، زرین‌دست و جهانگیری، ۲۰۰۴؛ زرین‌دست، جعفری، احمدی و جهانگیری، ۲۰۰۴؛ زرین‌دست، خلیل‌زاده، رضایت، صاحبقرانی و جهانگیری، ۲۰۰۵).

برای اثبات این موضوع که اثرات کانابینویدها به مقدار زیادی مانند اوپیویدها می‌باشد، شواهدی وجود دارد. بیشترین برهم‌کنش یا وجه اشتراک اوپیویدها و کانابینویدها در عمل ضد درد (ولج<sup>۴</sup> و استیون<sup>۵</sup>، ۱۹۹۲؛ اسمیت<sup>۶</sup>، ولج و مارتین<sup>۷</sup>، ۱۹۹۴) و در وسعت کمتر در تجدید قوای آنها می‌باشد (چن<sup>۸</sup>، پاردس<sup>۹</sup>، لونیسون<sup>۱۰</sup> و گاردنر<sup>۱۱</sup>، ۱۹۹۰؛ ولا<sup>۱۲</sup>، رویز-گایو<sup>۱۳</sup> و فیونتس<sup>۱۴</sup>، ۱۹۹۵؛ تاندا<sup>۱۵</sup>، پونتیری<sup>۱۶</sup> و دی‌کیارا<sup>۱۷</sup>، ۱۹۹۷). بنابراین، بین حساسیت به مورفین و کانابینویدها و اوپیویدها تداخل عملی وجود دارد (مانزاندو<sup>۱۸</sup>، آگویلار<sup>۱۹</sup>، رودریگز-آریاس<sup>۲۰</sup>، ناوارو<sup>۲۱</sup> و مینارو<sup>۲۲</sup>، ۲۰۰۴) و گیرنده مو (μ) در وابستگی کانابینویدها نقش تعدیل‌کنندگی ایفا می‌کند (لیچمن<sup>۲۳</sup>، شیخ<sup>۲۴</sup>، لاه<sup>۲۵</sup> و مارتین، ۲۰۰۱). اثرات فارماکولوژیکی کانابینویدها بر یادگیری و حافظه به خوبی توصیف شده است. به علاوه به نظر می‌رسد که گیرنده CB<sub>1</sub> کانابینویدها در تخریب حافظه نقش قابل توجهی دارد.

در مطالعه حاضر، اثرات تزریق داخل بطنی آگونیست و آنتاگونیست گیرنده کانابینویدی بر یادگیری وابسته به وضعیت مورفین در مدل اجتنابی غیرفعال (در موش سوری)، در اعمال اثرات کانابینویدی در مغز انسان و حیوان آزمایش شده است که البته کانابینویدها اثرات خود را از طریق گیرنده CB<sub>1</sub> اعمال می‌کنند (هاولت<sup>۲۶</sup> و همکاران، ۱۹۹۰). بنابراین فقط به طور انتخابی به گیرنده CB<sub>1</sub> و آنتاگونیست CB<sub>1</sub>، یعنی AM251 و تداخل اوپیویدها با سیستم کانابینویدی پرداخته می‌شود.

1- Shigi	2 - Takahashi
3- Kaneto	4 - Welch
5- Stevens	6 - Smith
7- Martin	8 - Chen
9- Paredes	10 - Lowinson
11- Gardner	12- Vela
13- Ruiz-Gayo	14- Fuentes
15- Tanda	16 - Pontieri
17- Di Khiara	18 - Manzanedo
19- Aguilar	20- Rodriguez-Arias
21- Navarro	22- Minarro
23- Lichtman	24 - Sheikh
25- Loh	26 - Howlett



دریافت کردند. مورفین از طریق زیرجلدی و مابقی داروها از طریق تزریق داخل بطنی<sup>۲</sup> (ICV) تزریق شدند. هر گروه آزمایشی شامل ۱۰ سر موش بود. برای تزریق زیرجلدی هر حیوان ۱۰ mg/kg حجم در نظر گرفته شد. مورفین به صورت زیرجلدی و درست ۳۰ دقیقه قبل از آموزش یا آزمون و داروهای کانابینویدی به طریق داخل بطنی و ۱۰ دقیقه قبل از آزمون تزریق شدند.

### آزمایش اول

در این آزمایش، یک گروه از حیوانات قبل از آموزش، سالین (۱۰ mg/kg) دریافت کردند و سپس مورد آزمون قرار گرفتند. سه گروه دیگر، ۳۰ دقیقه بعد از دریافت مورفین (۵ mg/kg) به وسیله تزریق زیرجلدی آزمایش شدند و ۲۴ ساعت بعد، قبل از آزمون، هم سالین و هم مورفین (۱ تا ۵ mg/kg) دریافت کردند.

### آزمایش دوم

در این آزمایش، گروه اول قبل از آموزش، از طریق داخل بطنی سالین و یا حامل (۵ μg/mouse) و دوزهای مختلف WIN55, 212-2 (۰/۵، ۰/۷۵ و ۱ μg) و از طریق زیرجلدی سالین (۱۰ mg/kg) دریافت کرد. گروه دوم، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق زیرجلدی مورفین (۵ mg/kg) آزمایش شد و ۲۴ ساعت بعد، قبل از آزمون، از طریق داخل بطنی، سالین و دوزهای مختلف WIN55, 212-2 (۰/۵، ۰/۷۵ و ۱ μg/mouse) دریافت کرد. گروه سوم، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش، از طریق زیرجلدی مورفین (۱۰ mg/kg) و ۲۴ ساعت بعد، قبل از آزمون و بعد از تزریق زیرجلدی مورفین (۱ mg/kg) از طریق داخل بطنی حامل با دوزهای مختلف WIN55, 212-2 (۰/۵، ۰/۷۵ و ۱ μg/mouse) گرفت.

### آزمایش سوم

در این آزمایش، گروه اول یا حامل قبل از آموزش سالین و قبل از آزمون، از طریق داخل بطنی، دوزهای مختلف AM251 (۰/۰۰۴، ۰/۰۰۲ و ۰/۰۱ μg/mouse) به اضافه سالین (۱۰ mg/kg) به طریق زیرجلدی دریافت کرد. گروه دوم، ۳۰ دقیقه بعد از گرفتن

قبل از انجام جراحی، هر موش به وسیله تزریق داخل صفاقی کتامین - زایلازین (۲۰ تا ۳۰ میلی گرم) بی‌هوش و سپس طوری که سطح فرونتال جمجمه با سطح فوقانی میز دستگاه موازی باشد، سر موش داخل دستگاه استرئوتاکسی فیکس شد. پس از آن یک کانول فولادی شماره ۲۳ در بطن راست مغزی قرار گرفت (با مختصات ۰/۹ میلی متر به سمت عقب از براگما و ۱/۴ میلی متر به سمت راست از خط وسط و دو میلی متر به عمق از سطح سخت‌شامه یا سه میلی متر از سطح جمجمه). تزریق داخل مغزی با استفاده از یک سر سرنگ شماره ۳۰ دندانپزشکی و کمک سرم هامیلتون و رابط پلی اتیلن ۱۰ با حجم ۵ میکرولیتر انجام شد. صحت عملیات و درستی مختصات محل تزریق و جراحی، به وسیله همان حجم از محلول یک درصد متیلن بلو و باز کردن جمجمه و در آوردن مغز و فیکس کردن آن در محلول فرمالین ۱۰ درصد و ارزیابی و بررسی توزیع رنگ در فضای بطن‌های مغزی، انجام شد.

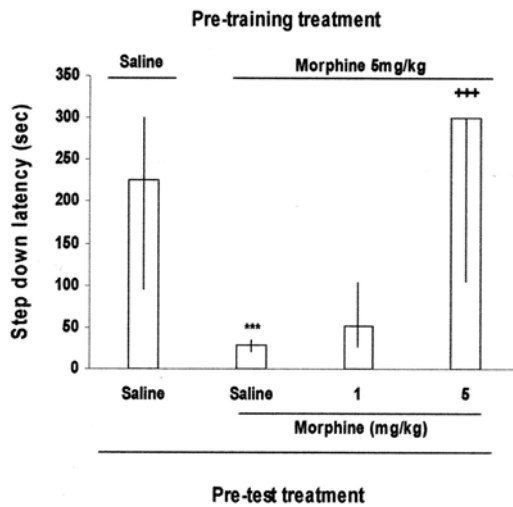
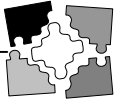
هر حیوان پنج تا هفت روز بعد از جراحی با احتیاط روی سکوی دستگاه ارزیابی حافظه قرار می‌گرفت. مدت توقف موش روی سکو، قبل از پایین آمدن ثبت می‌شد. اگر بیش از ۱۰۰ ثانیه روی سکو می‌ماند، آن موش حذف می‌شد. به محض آنکه حیوان از مکعب چوبی پایین می‌آمد و چهار پای حیوان روی میله‌های فولادی قرار می‌گرفت، دستگاه به مدت ۱۵ ثانیه روشن و تحریک الکتریکی به پاهای موش وارد می‌شد، پس از آن موش از محیط خارج و به قفس مربوطه منتقل می‌گردید. مراحل آموزش بین ساعات ۱۰ تا ۱۵ انجام می‌شد.

هر حیوان به طور معجزا روی سکو قرار داده شد و مدت توقف موش روی سکو ثبت گردید. حداکثر زمان توقف موش روی سکو (زمان سقف<sup>۱</sup>) ۳۰۰ ثانیه بود. برای هر موشی که روی میله‌ها یا سکو پرش‌های مکرر انجام می‌داد، زمان سقف ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد. زمان تمام آزمایش‌ها از ساعت ۱۰ صبح تا ۱۵ بعدازظهر بود.

داروهای استفاده شده در این مطالعه، سولفات مورفین و WIN-AM251 بودند که در آب، دی متیل سولفو کساید، سالین (۱-۹) و یک قطره توئین ۸۰ حل می‌شدند. البته به جز مورفین که فقط در سالین ۰/۰۹٪ حل می‌شود. حیوانات کنترل، هم سالین و هم دارو

1- cut-off

2 - intra - cerebroventricular



**شکل ۱-** اثرات پیش از آزمون دوزهای مختلف مورفین به دنبال تجویز پیش از آموزش مورفین؛  $p < 0.001$  \*\*\*: اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه سالیین/سالیین،  $p < 0.001$  +++: اختلاف معنی دار با گروه مورفین/سالیین

### اثرات پیش از آزمون آگونیست گیرنده $CB_1$ بر حیواناتی که با سالیین یا مورفین آموزش دیده بودند.

گروه‌هایی که در روز آموزش، سالیین (۱۰ ml/kg) دریافت کرده بودند، قبل از آزمون ابتدا سالیین (۱۰ ml/kg) و سپس مقادیر مختلف WIN55,212-2 (۰/۰۵، ۰/۰۷۵ و ۱ μg/mouse) دریافت کردند. گروه‌هایی که در روز آموزش مورفین (۵ mg/kg) دریافت کرده بودند، قبل از آزمون ابتدا مورفین (۱ mg/kg) و سپس از طریق داخل بطنی همان مقادیر بالا از WIN55,212-2 را دریافت کردند.

در حیواناتی که بعد از تیمار سالیین، آموزش دیدند، سپس با سه دوز مختلف WIN55,212-2 که آگونیست گیرنده  $CB_1$  است، هیچ تغییر معنی داری در ارتباط با زمان تأخیر<sup>۱</sup> در مقایسه با گروه کنترل (سالیین/سالیین) مشاهده نشد.

پیش از آزمون، WIN55,212-2 (۰/۵، ۰/۷۵ و ۱ μg/mouse) در ترکیب با مورفین (۱ mg/kg) موجب یادآوری اطلاعات جدید و تقلید اثر پیش از آزمون با مورفین می‌شود [ $p < 0.05$ ،  $H(3) = 9.62$  Kruskal-wallis non-parametric ANOVA] (شکل ۲).

مورفین تحت آموزش قرار گرفت، و ۲۴ ساعت بعد، قبل از آزمون، مورفین و از طریق داخل بطنی حامل با دوزهای مختلف AM251 (۰/۰۴، ۰/۰۲ و ۰/۱ μg/mouse) دریافت کرد.

### آزمایش چهارم

در این آزمایش، تمام گروه‌ها قبل از آموزش از طریق داخل بطنی، مقدار (۱ μg/mouse) WIN55,212-2 و ۲۴ ساعت بعد، قبل از آزمون، از طریق داخل بطنی سالیین یا دوزهای مختلف WIN55,212-2 (۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵ و ۱ و ۲ μg/mouse) دریافت کرد.

### آزمایش پنجم

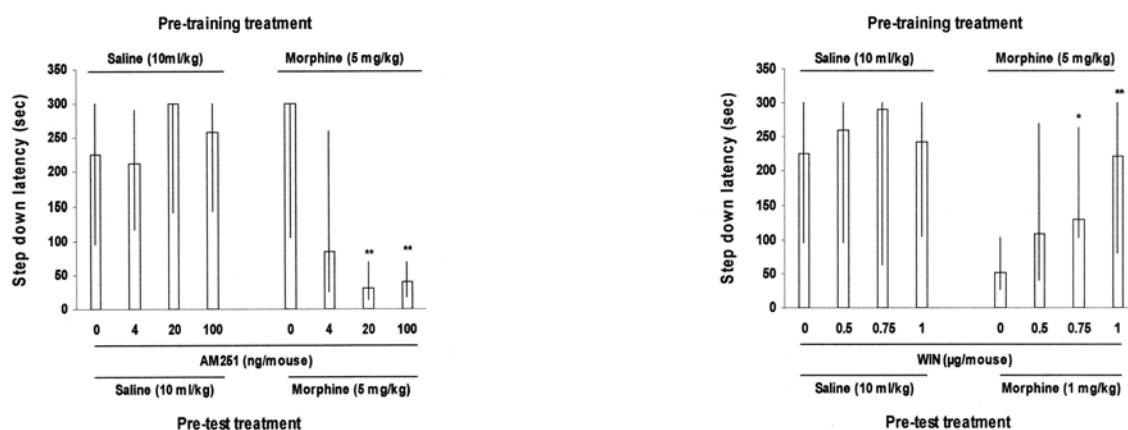
در این آزمایش، تمام گروه‌ها ۱۰ دقیقه بعد از دریافت WIN55,212-2 از طریق داخل بطنی تحت آموزش قرار گرفتند و ۲۴ ساعت بعد، قبل از آزمون، ۱ μg/mouse و از طریق داخل بطنی دوزهای مختلف نالوکسان (۰/۰۶، ۰/۰۲۵، ۰/۰۱ و ۰/۰۴ μg/mouse) یا ۱ μg/mouse WIN55,212-2 و دوزهای مختلف AM251 (۴، ۲۰ و ۱۰۰ μg/mouse) دریافت کردند.

### یافته‌ها

#### اثر مورفین بر یادآوری حافظه

گروه کنترل، قبل از آموزش و قبل از آزمون، سالیین دریافت کرد و سایر گروه‌ها، قبل از آموزش، از طریق زیرجلدی مورفین (۵ mg/kg) گرفتند و قبل از آزمون، سالیین و یا مورفین زیرجلدی (۱ و ۵ mg/kg) دریافت کردند.

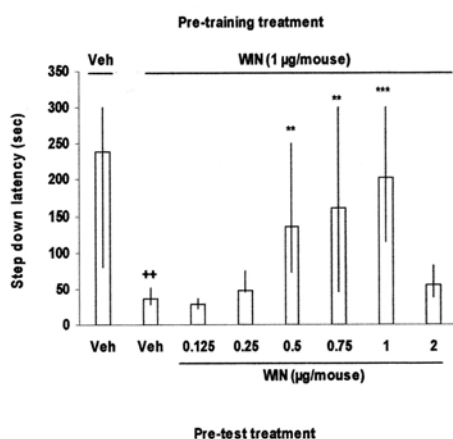
همان‌طور که شکل یک نشان می‌دهد، تزریق مورفین قبل از آموزش در مقایسه با تزریق سالیین قبل از آموزش، مخرب یادآوری حافظه در روز آزمون می‌باشد. در گروه دوم، زمانی که قبل از آزمون دقیقاً همان دوز تزریقی مورفین قبل از آموزش را به حیوان تزریق کنیم، موجب یادآوری حافظه می‌شود (یادگیری وابسته به وضعیت) [ $H(3) = 20.57$ ،  $p < 0.001$ ،  $H(3) = 9.62$  Kruskal-wallis non-parametric ANOVA].



شکل ۲- اثر پیش از آزمون WIN55, 212-2، به دنبال تجویز پیش از آموزش سالین و یا مورفین؛  $p < 0.05^*$ ،  $p < 0.01^{**}$ ،  $p < 0.001^{***}$

شکل ۳- اثر پیش از آزمون AM251 به دنبال تجویز سالین یا مورفین پیش از آموزش؛  $p < 0.01^{**}$ ،  $p < 0.001^{***}$

همان‌طور که در شکل ۴ نشان داده شده است، در مقایسه با گروهی که با سالین تیمار شده بودند (قبل از آموزش)، در گروه تیمار شده با دوز زیرجلدی (۱ µg/mouse) WIN55, 212-2 در روز آزمون، حافظه بازخوانی، یعنی یادآوری اطلاعات جدید کسب شده، تخریب شده بود. بهترین پاسخ تنها زمانی مشاهده شد که حیوان در روز آزمون تحت همان دوز دارویی روز آموزش قرار گرفت—بشود  $[p < 0.001]$ ،  $H(6) = 40.64$  (شکل ۴). [Krusal-wallis non – parametric ANOVA]



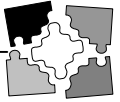
شکل ۴- اثرات پیش از آزمون دوزهای مختلف WIN55 و 212-2، به دنبال تجویز پیش از آموزش با WIN55, 212-2؛ ++ اختلاف معنی‌دار ( $p < 0.01$ ) در مقایسه با گروه حامل/حامل،  $p < 0.01^{**}$  و  $p < 0.001^{***}$  در مقایسه با گروه حامل/حامل

### اثرات پیش از آزمون آنتاگونیست گیرنده CB<sub>1</sub> در موش‌هایی که با سالین یا مورفین آموزش دیدند.

گروه‌هایی که در روز آموزش، سالین (۱۰ ml/kg) و سپس از طریق داخل بطنی دوزهای مختلف AM251 (۰، ۴، ۲۰ و ۱۰۰) دریافت کردند. گروه‌هایی که در روز آموزش، مورفین (۵ mgr/kg) دریافت کرده بودند، روز آزمون ابتدا مورفین (۵ mg/kg) و سپس از طریق داخل بطنی دوزهای مختلف AM251 (۰، ۴، ۲۰ و ۱۰۰) گرفتند. حیواناتی که بعد از دریافت سالین، آموزش دیدند و سپس با سه دوز مختلف AM251 (که آنتاگونیست گیرنده CB<sub>1</sub> می‌باشد) مورد آزمون واقع شدند، در حفظ زمان تأخیر هیچ تغییر معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نداشتند [ $p < 0.05$ ،  $H(3) = 10.55$ ] (شکل ۳). [Krusal-wallis non – parametric ANOVA]

### اثر WIN55, 212-2 روی حافظه بازخوانی<sup>۱</sup>

گروه کنترل، پیش از آموزش و پیش از آزمون، حامل (سالین) دریافت کرد. سایر گروه‌ها، پیش از آموزش از طریق داخل بطنی، WIN55, 212-2 (۱ µg/mouse) دریافت کردند. روز آزمون، تمام حیوانات، از طریق داخل بطنی حامل یا WIN55, 212-2 با دوزهای مختلف (۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵، ۱ و ۲) دریافت کردند.



## بحث

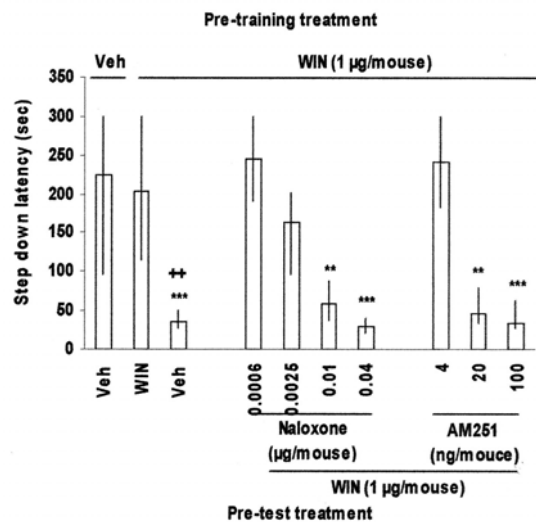
در سال‌های اخیر نقش سیستم اوبیویدی در حافظه و یادگیری مورد توجه قرار گرفته است. بیشتر مطالعات نشان می‌دهند که آگونیست‌های این سیستم باعث مهار و آنتاگونیست‌های آن باعث تسهیل حافظه در آزمون‌های مختلف حافظه و یادگیری می‌شوند و در القا این اثرات با سایر نوروترانسمیترها تداخل دارند.

ایز کوئیردو و همکاران (۱۹۷۹) گزارش نمودند که اوبیویدهای اندوژن در پروسه‌های مربوط به حافظه نقش دارند. همچنین گزارش نمودند که تجویز نالوکسان بعد از آموزش<sup>۱</sup> باعث تسهیل حافظه در موش صحرایی در مدل‌های مختلف بررسی حافظه می‌شود و تجویز بتا اندورفین با دوز پایین (دوز کمتر از دوز درد) بعد از آموزش باعث فراموشی رتروگرا در موش صحرایی می‌گردد که این اثر به صورت رقابتی با نالوکسان خنثی می‌شود (ایز کوئیردو و همکاران، ۱۹۸۳). گزارشات نتو<sup>۲</sup> و مالچیک<sup>۳</sup> (۱۹۹۱) نیز نشان می‌دهد تجویز بتا اندورفین بعد از آموزش باعث مهار ابقای حافظه می‌گردد. ساها<sup>۴</sup>، داتا<sup>۵</sup> و شارم<sup>۶</sup> (۱۹۹۱) نشان دادند که تجویز مورفین قبل از آموزش باعث کاهش حافظه بازخوانی در مدل اجتناب غیرفعال می‌شود. در حالیکه نتو و مالچیک (۱۹۹۱) گزارش کردند، تجویز مورفین قبل از آزمون باعث تسهیل یادآوری می‌گردد. بنابراین مورفین اثرات متضادی بر تثبیت و به خاطر آوردن حافظه دارد.

چندین دارو توسط محققین دیگر برای جایگزینی اثر مورفین در بهبود حافظه پیشنهاد شده و مورد آزمایش قرار گرفته است. در این مطالعه برای اولین بار اثر تزریق داخل بطنی کانابینویدها را روی یادگیری وابسته به وضعیت، گزارش می‌کنیم. شواهدی که ثابت می‌کنند کانابینویدها می‌توانند روی مراحل حافظه تأثیر بگذارند وجود دارد (آمری<sup>۷</sup>، ۱۹۹۹). در این مطالعه نشان داده شد که دوزهای مختلف (۰/۲۵، ۰/۷۵ و ۱ μg/mouse) WIN55, 212-2 نه تنها اثر پیش از آزمون مورفین را تقلید می‌کند، بلکه تخریب القا شده حافظه توسط اوبیویدها را نیز معکوس

## اثرات پیش از آزمون آنتاگونیست گیرنده اوبیویدها یا آنتاگونیست گیرنده CB<sub>1</sub> در حیواناتی که با 212-2 WIN55 آموزش دیدند.

حیواناتی که بعد از دریافت حامل تیمار شده بودند، پیش از آزمون، از طریق داخل بطنی حامل دریافت کردند. سایر حیوانات ابتدا از طریق داخل بطنی ۱ μg/mouse، 212-2 WIN55 و حامل یا نالوکسان (۰/۰۰۰۶، ۰/۰۰۲۵، ۰/۰۱، ۰/۰۴ μg/mouse) و AM251 (۴، ۲۰ و ۱۰۰ μg/mouse) (داخل بطنی) دریافت کردند. در حیواناتی که پیش از آموزش، 212-2 WIN55 داخل بطنی (۱ μg/mouse) دریافت کرده بودند، حافظه بازخوانی تخریب شده بود، که با تزریق دوز دارویی پیش از آزمون بهبود یافت. اما تزریق داخل بطنی نالوکسان (۰/۰۴ و ۰/۰۱ μg/mouse) یا AM251 (۲۰ و ۱۰۰ μg/mouse) در ترکیب با WIN، از یادآوری حافظه ممانعت به عمل آورد و از اثرات پیش از آزمون تیمار WIN جلوگیری کرد [برای نالوکسان:  $p < 0.001$ ،  $H(4) = 31.24$ ؛ برای AM251:  $p < 0.001$ ،  $H(4) = 30.83$ ؛ Kruskal-wallis non-parametric ANOVA؛ برای AM251:  $p < 0.001$ ،  $H(4) = 30.83$ ؛ Kruskal-wallis non-parametric ANOVA] (شکل ۵).



**شکل ۵-** اثر پیش از آزمون WIN55, 212-2، به دنبال تجویز پیش از آموزش با WIN55, 212-2 و نالوکسان یا AM251؛ \*\*\* اختلاف معنی‌دار ( $p < 0.001$ ) با گروه WIN/WIN، \*\* اختلاف معنی‌دار ( $p < 0.01$ ) با گروه WIN/WIN، ++ اختلاف معنی‌دار با گروه حامل ( $p < 0.01$ ).

1- post-training  
3- Saha  
5- Datta  
7- Ameri

2 - Netto  
4- Maltchi  
6- Sharm



به این ترتیب، ممکن است بهبودی در حافظه بازخوانی توسط WIN55, 212-2 حداقل در بخشی، با واسطه گیرنده CB<sub>1</sub> صورت گیرد. این نتایج دلالت بر این دارد که مورفین و WIN55, 212-2، توسط یک مکانیسم باعث افزایش حافظه بازخوانی می‌شوند. گرچه گزارشات دیگری مبنی بر اثر داروهای کانابینویدی بر روی حرکت وجود دارد، اما چندین محقق گزارش نموده‌اند که در این مدل فعالیت حرکتی بخشی از حافظه بازخوانی را شامل نمی‌شود (جعفری و همکاران، ۲۰۰۴).

در نتیجه، به نظر می‌رسد که پیشرفت حافظه، توسط تیمار با مورفین، از طریق تحریک گیرنده‌های CB<sub>1</sub> می‌باشد. تجویز WIN55, 212-2 به تنهایی، می‌تواند مانند مورفین باعث افزایش حافظه با واسطه گیرنده‌های CB<sub>1</sub> اوپیویدی شود.

### سپاسگزاری

بدین وسیله از همکاری سرکار خانم جمیله اسماعیلی و آقای علیرضا پرتو آذر تشکر و قدردانی می‌گردد.

دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۶/۲۲؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۹/۱۷

1- Cossu  
3- Mas-Nieto  
5- Hampson  
7- Dimen  
9- Gruenewald  
11- Fedio

2- Ledent  
4- Heyser  
6- Deadwyler  
8- Schwarts  
10- Klitzner

### منابع

Ameri, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 64 (2), 257-60.

Chen, J., Pareders, W., Lowinson, J., & Gardner, E. (1990). Delta (9)- tetrahydrocannabinol enhances presynaptic dopamine efflux in medial prefrontal cortex. *European Journal of Pharmacology*, 190, 259-262.

Cossu, G., Ledent, C., Fattore, L., Imperato, A., Bohme, G. A. M., Parmentier, M., & Fratta, W. (2001). Cannabinoid CBL receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behavioural Brain Research*, 118 (1), 61-65.

De Almeida, M. A., & Izquierdo, I. (1984). Effect of the intraperitoneal and intracerebroventricular administration of ACTH, epinephrine, or beta-endorphin on retrieval of an

می‌نماید. در این آزمایشات AM251 (آنتاگونیست گیرنده CB<sub>1</sub>)، با همکاری مورفین (5 mg/kg)، از افزایش حافظه بازخوانی ممانعت به عمل آورد، که این امر ممکن است ناشی از درگیری گیرنده CB<sub>1</sub> کانابینویدی باشد. یافته‌های حاضر در تأیید این مطلب است که علاوه بر گیرنده‌های CB<sub>1</sub> اوپیویدی، گیرنده‌های CB<sub>1</sub> کانابینویدی در اثرات پاداشی مورفین درگیر می‌باشند. این یافته در مشاهده اثرات مورفین روی گیرنده CB<sub>1</sub> در موش‌های Knock-out دیده شده است (کاسو<sup>۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۱؛ لدنت<sup>۲</sup> و همکاران، ۱۹۹۹؛ ماس- نیتو<sup>۳</sup> و همکاران، ۲۰۰۱).

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تزریق داخل بطنی WIN55, 212-2 قبل از آموزش یا قبل از آزمون در مقایسه با حیواناتی که با حامل تیمار شده بودند، موجب کاهش یادآوری می‌شود. این مطالب توسط گزارشات دیگر تأیید شده است (هیسر<sup>۴</sup>، هامپسون<sup>۵</sup> و ددویلر<sup>۶</sup>، ۱۹۹۳؛ لیچمن، دیمن<sup>۷</sup> و مارتین، ۱۹۹۵؛ شوارتز<sup>۸</sup>، گروئنوالد<sup>۹</sup>، کلیتز<sup>۱۰</sup> و فدو<sup>۱۱</sup>، ۱۹۸۹).

بنابراین، قبل از آموزش تزریق WIN55, 212-2 موجب کاهش یادآوری می‌شود، که با تزریق همان دوز از WIN55, 212-2، قبل از آزمون موجب افزایش حافظه می‌شود و این امر دلالت بر یادگیری وابسته به وضعیت توسط WIN55, 212-2 دارد. بنابراین زمانی که AM251 با WIN55, 212-2 ترکیب می‌شود، تأثیر WIN55, 212-22 را از بین می‌برد.

inhibitory avoidance task in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 40 (1), 119-122.

Heyser, C. J., Hampson, R. E., & Deadwyler, S. A. (1993). Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on delayed matching to sample performance in rats: alterations in short-term memory associated with changes in task specific firing of hippocampal cells. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 264 (1), 294-307.

Howlett, A. C., Bidaut-Rusell, M., Devane, W. A., Melvin, L. S., Johnson, M. R., & Herkenham, M. (1990). The cannabinoid receptor: Biochemical, anatomical and behavioral characterization. *Trends in Neuroscience*, 13 (10), 420-423.

Izquierdo, I. (1979). Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: Possible role of endogenous



- opiate mechanisms in memory consolidation. *Psychopharmacology*, 66, 199-203.
- Izquierdo, I., & Dias, R. D. (1983). Effect of ACTH, epinephrine, beta-endorphin, naloxone, and of the combination of naloxone or beta-endorphin with ACTH or epinephrine on memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 8, 81-87.
- Jafari, M. R., Zarrindast, M. R., & Djahanguiri, B. (2004). Effects of different doses of glucose and insulin on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. *Psychopharmacology (Berlin)*, 175 (4), 457-462.
- Kameyama, T., Nabeshima, T., & Kozawa, T. (1986). Step-down-type passive avoidance-and escape-learning method. Suitability for experimental amnesia models. *Journal of Pharmacology Methods*, 16 (1), 39-52.
- Khavandgar, S., Homayoun, H., Torkaman-Boutorabi, A., & Zarrindast, M. R. (2002). The effects of adenosine receptor agonists and antagonists on morphine state-dependent memory of passive avoidance. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78 (2), 390-405.
- Ledent, C., Valverde, O., Cossu, G., Petitet, F., Aubert, J. F., Beslot, F., Bohme, G. A., Imperato, A., Pedrazzini, T., Roques, B. P., Vassart, G., Fratta, W., & Parmentier, M. (1999). Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB<sub>1</sub> receptor knockout mice. *Science*, 283, 401-404.
- Lichtman, A. H., Dimen, K. R., & Martin, B. R. (1995). Systemic or intrahippocampal cannabinoid administration impairs spatial memory in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 119 (3), 282-290.
- Lichtman, A. H., Sheikh, S. M., Loh, H. H., & Martin, B. R. (2001). Opioid and cannabinoid modulation of precipitated withdrawal in delta (9)- tetrahydrocannabinol and morphine-dependent mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298 (3), 1007-14.
- Manzanedo, C., Aguilar, M. A., Rodriguez-Arias, M., Navarro, M., & Minarro, J. (2004). Cannabinoid agonist-induced sensitisation to morphine place preference in mice. *Neuroreport*, 15 (8), 1373-7.
- Mas-Nieto, M., Pommier, B., Tzavara, E. T., Caneparo, A., Da Nascimento, S., Le Fur, G., Roques, B. P., & Noble, F. (2001). Reduction of opioid dependence by the CB<sub>1</sub> antagonist SR141716A in mice: Evaluation of the interest in pharmacotherapy of opioid addiction. *British Journal of Pharmacology*, 132 (8), 1809-1816.
- Netto, C. A., & Maltchik, M. (1991). Ritival effects of beta-endorphin and naloxone, and the novetty-indvced antinociception in the developing rat. *Behavioral and Neural Biology*, 55 (3), 366-379.
- Saha, N., Datta, H., & Sharm, P. L. (1991). Effects of morphine on memory, interactions with naloxone, propranolol and holopridol. *Pharmacology*, 42 (1), 10-14.
- Schwartz, R. H., Gruenewald, P. J., Klitzner, M., Fedio, P. (1989). Short term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 143, 1214-1419.
- Shiigi, Y., Takahashi, H., & Kaneto, H. (1990). Facilitation of memory retrieval by pretes morphine mediated by mu but not delta and kappa opioid receptors. *Psychopharmacology (Berlin)*, 102, 329-332.
- Smith, P. B., Welch, S. P., & Martin, B. R. (1994). Interactions between delta 9-tetrahydrocannabinol and Kappa opioid in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 268, 1381-1387.
- Tanda, G., Pontieri, F. E., & Di Chiara, G. (1997). Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common W1-opioid recedptor mechanism. *Science*, 276, 2048-2050.
- Vakili, A., Tayebi, K., Jafari, M. R., Zarrindast, M. R., & Djahanguiri, B. (2004). Effect of ethanol on morphine state-dependent learning in the mouse: involvement of GABAergic, opioidergic and cholinergic systems. *Alcohol and Alcoholism*, 39 (5), 427-432.
- Vela, G., Ruiz-Gayo, M., & Fuentes, J. A. (1995). Anandamide decreases naloxone-precipitated withdrawal signs in mice chronically treated with morphine. *Neuropharmacology*, 34, 665-668.
- Welch, S. P., & Stevens, D. L. (1992). Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoid alone in combination with morphine, in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 262, 10-18.
- Zarrindast, M. R., Jafari, M. R., Ahmadi, S., & Djahanguiri, B. (2004). Influence of central administration ATP-dependent K<sup>+</sup> channel on morphine state-dependent memory of passive avoidance. *Europian Journal of Pharmacology*, 487, 143-148.
- Zarrindast, M. R., Khalilzadeh, A., Rezayat, M., Sahebgharani, M., & Diahanguiri, B. (2005). Influence of intracerebroventricular (i. c. v) administration of histaminergic drugs on morphine state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. *Pharmacology*, 74 (2), 106-12.