

The effect of intrahippocampal microinjection of Naloxone on short-term and long-term memory in adult male rats

Hoda Parsa^{1*}, Ahmad Ali Moazedi¹, Lotfolah Khajehpour¹, Mehdi pourmehdi²

1. Dept. Biology, School of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2. Dept. Epidemiology, School of Veterinary Faculty, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Received: 2 Feb 2012

Accepted: 12 June 2012

Abstract

Introduction: The hippocampus is one for the major centers of learning and memory. Role of the opioid system has been investigated and on the other hand receptors related to this system such as mu-opioid receptors (MOR) are extended in the hippocampus. In this study the effect of Naloxone administration as a mu opioid receptor antagonist on passive avoidance memory in adult male rats was investigated by using shuttle box instrument.

Methods: Methods: In this study 45 male adult Wistar rats at range of 200 ± 20 were used. They were cannulated after anesthesia and Naloxone 0.5, 1, 1.5 and $2 \mu\text{g}/\text{rat}$ has been injected intrahippocampally after recovery and post training by shuttle box. Then after 90 minute short-term memory and after 24 hours long-term memory were measured posttrainingly.

Results: results showed that Naloxone 0.5, 1, 1.5 and $2 \mu\text{g}/\text{rat}$ didn't affected short-term memory on the other hand according to results of long-term memory showed that Naloxone $0.5 \mu\text{g}/\text{rat}$ didn't affected memory and Naloxone 1 and $1.5 \mu\text{g}/\text{rat}$ improved memory and Naloxone $2 \mu\text{g}/\text{rat}$ impaired memory.

Conclusion: Considering to obtained results it seems that Naloxone affected learning and memory in a dose dependent manner.

Key words: Naloxone, hippocampus, passive avoidance memory, shuttle box, rat

* Corresponding author e-mail: parsa.h2012@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

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

هدی پارسا^{۱*}، احمدعلی معاضدی^۱، لطف اله خواجه پور^۱، مهدی پور مهدی^۲
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 اویپوئیدی در فرآیند حافظه و یادگیری همواره مورد بررسی بوده و از طرفی گیرنده های مربوط به این سیستم از جمله گیرنده های مو اویپوئیدی در هیپوکامپ گسترده هستند. در این کار پژوهشی اثر تجویز نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده های مو اویپوئید 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 20 ± 20 گرم مورد استفاده قرار گرفت. موش ها پس از بیهوشی کانول گذاری شدند و پس از دوره بیهودی و آموزش با دستگاه شاتل باکس نالوکسان در مقادیر $2 \mu\text{g/rat}$ و $1/5$ ، $1/5$ به 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 $2 \mu\text{g/rat}$ و $1/5$ ، $1/5$ 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 $0/5 \mu\text{g/rat}$ بر حافظه بی اثر و نالوکسان $1/5 \mu\text{g/rat}$ موجب بیهودی حافظه و نالوکسان $2 \mu\text{g/rat}$ 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.

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

مقدمه

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 می باشند [۹]. پپتیدهای اویپوئیدی 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 می شوند. پپتیدهای اویپوئیدی درون زا به عنوان هورمون و هم تعدیل گر عصبی^۱ عمل می کنند. دستاوری زیستی مولکولی مثل تکنیک های DNA نو ترکیب نشان داده که این پپتیدها به

مغز فعالیت های چشمگیر خود را از طریق شبکه نورون-هایش انجام می دهد. یک نورون نمی تواند یک حافظه خاص را کد گذاری کند ولی اجتماعی از نورون ها در شکل گیری و حفظ آنچه که حافظه نامیده می شود شرکت می کنند. 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

* نویسنده مسئول مکاتبات: parsah2012@yahoo.com

وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

۱. Neuromodulator

۱۹۲

سه دسته تقسیم می‌شوند: انکفالین‌ها، اندورفین‌ها و دینورفین‌ها [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 گیرنده‌های روی سطح سلول که به چهار گروه مو، دلتا، سیگما و کاپا تقسیم می‌شوند انجام می‌گیرد. گیرنده‌های 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 گامت‌ها بیان می‌شوند [۷].

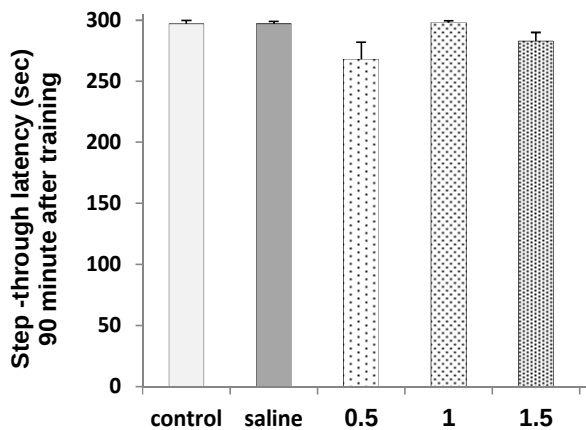
هیپوکامپ یک ساختار عصبی است که در شکل‌گیری انواع مشخصی از حافظه نقش دارد. عدم فعالیت یا تخریب موقتی نواحی پشتی هیپوکامپ موجب تخریب بکارگیری و بازخوانی حافظه فضایی در ماز آبی موریس می‌گردد. گیرنده‌های اوپیوئیدی (δ, κ, μ) در هیپوکامپ فراوانند و بوسیله پپتیدهای اوپیوئیدی که همراه با گلوتامات از سیناپس‌های فیبرهای خزه‌ای و مسیر پر فورانت جانبی آزاد می‌شوند- فعال می‌گردند. اوپیوئیدها همچنین بعنوان فعال کننده نورون‌های هر می هیپوکامپ نیز شناخته می‌شوند در حالیکه آنتاگونیست‌های گیرنده μ - اوپیوئید و موتاسیونگرهای ژن گیرنده μ - اوپیوئید القای هر دو LTP^۱ فیبر خزه‌ای به CA3 و مسیر پر فورانت جانبی به CA3 و شکنج دندان‌های و همچنین یادگیری فضایی در ماز آبی موریس را تخریب می‌کنند [۱۵].

اوپیوئیدها می‌توانند بواسطه فعال کردن گیرنده‌های اوپیوئید در خارج از دستگاه عصبی مرکزی اثرات بی‌حسی و ضدالتهابی ایجاد کنند. اثرات بی‌حسی اوپیوئید محیطی تحت شرایط آسیب بافتی مثل التهاب، اختلالات عصبی، یا آسیب استخوان افزایش می‌یابد [۲۴]. مرفین که روی گیرنده‌های مو- اوپیوئید عمل می‌کند (MOR) برای کنترل دردهای سخت و ملایم مصرف کلینیکی دارد [۴]. گزارشاتی مبنی بر افزایش تعداد گیرنده‌های کاپا اوپیوئید در سیستم لیمبیک و در

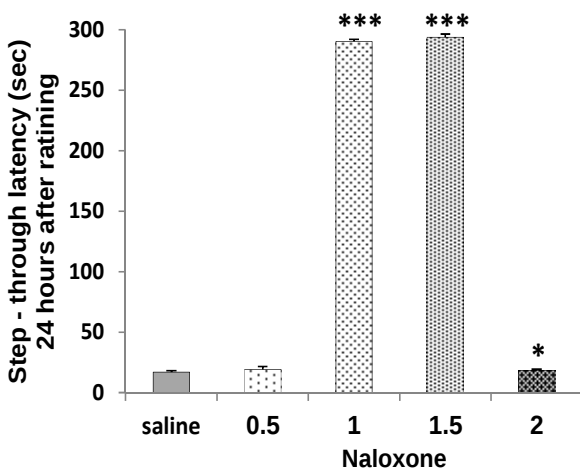
1. Long-term potentiation

پوتامن و کالبد شکافی قشر مخچه مغز بیماران آلزایمری نشان دهنده اینست که پراکندگی انتقال نورونی اوپیوئیدریک 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 درون‌زا شامل بتا- اندورفین و اندومرفین‌هاست. همچنین اثرات چندین عامل ضد درد اوپیوئید و داروهایی مثل مرفین، متادون، فنتانیل و مخصوصاً هروئین را میانجی می‌کنند [۲۳]. گیرنده‌های δ با غلظت بالایی در مغز جلویی و در برخی ساختمان‌های مغز میانی وجود دارد [۲۶]. اتصال آگونیست‌ها به گیرنده‌های اوپیوئیدی حداقل باعث دو تغییر در فعالیت سلولی آنها می‌شود: 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 می‌کنند. در میان سه نوع گیرنده اوپیوئید که GTPase را تحریک می‌کنند اثر کاپا بیش از سایرین می‌باشد [۵].

شواهد فراوانی وجود دارد که اوپیوئیدهای درون‌زا قادر به تعدیل فرآیندهای حافظه هستند. نالوکسان بیادآوری را در یادگیری احترازی فعال و غیر فعال تسهیل می‌کند و همچنین فعالیت‌های غیر احترازی مثل یادگیری فضایی را بهبود می‌بخشد. در برخی مطالعات گزارش شده نالوکسان فراگیری احترازی فعال را تخریب می‌کند. در برخی دیگر گفته شده که نالوکسان اثری بر یادگیری فضایی ندارد [۱۳]. نالوکسان می‌تواند تثبیت و ذخیره حافظه از فعالیت احترازی مهار را افزایش دهد [۱۶]. بیانی و همکارانش گزارش کرده‌اند که مرفین ترشح استیل کولین را از قشر مغز مهار می‌کند و این اثر که توسط نالوکسان ممانعت می‌شود 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 می‌دهند ولی اثری در استراتیوم ندارند [۳]. از طرفی گزارش داده شده که مهار گیرنده‌های اوپیوئیدی توسط نالوکسان موجب کاهش وابسته به دوز حرکت اکتشافی توسط نالوکسان است [۱].



شکل ۱- مدت زمان تأخیر در ورود به خانه تاریک ۹۰ دقیقه پس از آموزش $n=7$



شکل ۲- مدت زمان تأخیر در ورود به خانه تاریک ۲۴ ساعت پس از آموزش $n=7$

گردید.

یافته ها

مقایسه میانگین مدت زمان تأخیر در ورود به خانه تاریک ۹۰ دقیقه پس از آموزش تفاوت معنی داری را بین گروه های مورد مطالعه نشان نداد ($P>0.05$) (نمودار ۱).

مقایسه میانگین زمان تأخیر در ورود به خانه تاریک ۲۴ ساعت پس از آموزش بین گروه های سالین و گروه های نالوکسان ($1, 0.5, 1.5, 2$) $\mu\text{g/rat}$ نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه سالین و نالوکسان ۱ و ۰/۵ ($P<0.001$) و گروه سالین و نالوکسان ۲ ($P<0.05$) وجود دارد. اما تفاوت بین گروه سالین و نالوکسان ۰/۵ معنی دار نمی باشد ($P>0.05$). از طرفی گروه های نالوکسان ۰/۵ و ۲ با نالوکسان ۱ و ۰/۵ ($P<0.001$)

همچنین گزارش شده که تزریق داخل وریدی نالوکسان در 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 20 ± 20 گرم انتخاب گردید که از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی جندی شاپور اهواز تهیه شدند. همه حیوانات در دمای 23 ± 2 درجه سانتیگراد در خانه حیوانات با ۱۲ ساعت روشنایی (از ۷ صبح) و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. موش ها آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

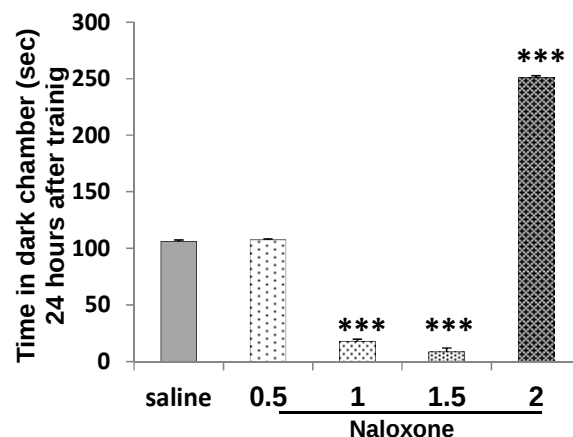
در این مطالعه ۴۵ سر موش به ۶ گروه، گروه کنترل موش های سالم بدون جراحی، گروه شاهد دریافت کننده سالین، گروه نالوکسان $0.5 \mu\text{l/rat}$ ، گروه نالوکسان $1 \mu\text{l/rat}$ ، گروه نالوکسان $1.5 \mu\text{l/rat}$ و گروه نالوکسان $2 \mu\text{l/rat}$ تقسیم شدند و تعداد موش در هر گروه حداقل ۷ سر انتخاب گردید.

موش ها با مخلوطی از کتامین (50 mg/kg) و زایلازین (5 mg/kg) بیهوش شده و سپس با کانول شماره ۲۳ با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون در ناحیه ی CA1 هیپوکامپ با مختصات $AP = -3 \text{ mm}$ ، $ML = +2 \text{ mm}$ و $DV = +2 \text{ mm}$ کانول گذاری شدند. نالوکسان بصورت درون هیپوکامپی به طور یکطرفه بلافاصله پس از آموزش با حجم $1 \mu\text{l}$ 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 گروه ها به جز گروه کنترل، نالوکسان را به مقدار $1 \mu\text{l}$ دریافت کردند که بلافاصله پس از آموزش تزریق به مدت دو دقیقه برای انتشار مناسب دارو انجام می گرفت و میانگین مدت زمان تأخیر در ورود به خانه تاریک ۹۰ دقیقه پس از آموزش و مدت زمان تأخیر 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

پیش سیناپسی گردد. ۲. اویپوئیدها 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 اویپوئیدی 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) مثالی برای سیستم اندوکرین است که به طور معنی داری تحت تاثیر اویپوئیدها قرار می گیرد. ترشح فاکتورهای رهاکننده هیپوتالاموسی و هورمون ها از غده های هیپوفیز و آدرنال بر اساس اینکه کدام زیر واحد گیرنده اویپوئید فعال شده می تواند مهاری یا تحریکی باشد. در مطالعات انسانی استفاده از ضد دردهای اویپوئیدی مثل مرفین، فنتانیل و بوپرنورفین نشان دهنده نقش مهاری گیرنده های مو اویپوئید در تعدیل فعالیت HPA می باشد. برعکس، آگونیست های گیرنده مو اویپوئید موجب افزایش هورمون آدرنوکورتیکوتروپیکپلاسم و سطح کورتیکوسترون ها در جوندہ ها می شود [۱۸]. بتاندورفین در تعدیل ترشح TRH هیپوتالاموسی موش صحرایی طی هیپوکسی از طریق مکانیسم های مهاری ترشح TRH در هسته ی پاراوتتريکولار^۳ هیپوتالاموس نقش دارد. بتاندورفین TSH^۴ پلاسم را کاهش می دهد و مرفین فعالیت نورونی را در هسته ی پاراوتتريکولار موش صحرایی کاهش می دهد. اثر مهاری بتاندورفین بر ترشح TRH با تجویز محیطی نالوکسان مهار می شود [۱۲]. گزارشات بسیاری نشان داده اند که مرفین ترشح استیل کولین را از قشر مغز مهار می کند و این اثر که توسط نالوکسان مانع می شود ممکنست ناشی از عمل آن روی محل های زیر قشری از طریق تخریب بخش میانی تالاموس و سیتوم باشد مشخص شده که کاهش استیل کولین با فراموشی و آلزایمر همراه است [۲].

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



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

و نالوکسان ۰/۵ با ۲ ($P < 0.05$) تفاوت معنی داری داشتند. اما تفاوت معنی داری میان نالوکسان ۱ با ۱/۵ مشاهده نگردید ($P > 0.05$). (نمودار ۲)

مقایسه میانگین زمان سپری شده در خانه تاریک ۲۴ ساعت پس از آموزش نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه سالین و نالوکسان ۱، ۱/۵ و ۲ وجود دارد ($P < 0.001$) اما تفاوت بین گروه سالین با نالوکسان ۰/۵ معنی دار نمی باشد ($P > 0.05$). گروه نالوکسان ۰/۵ با نالوکسان ۱، ۱/۵ و ۲، نالوکسان ۱ و ۱/۵ با ۲ تفاوت معنی داری داشتند ($P < 0.001$) اما تفاوت بین نالوکسان ۱ با ۱/۵ معنی دار نمی باشد ($P > 0.05$). (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 ۱/۵، ۱ و ۰/۵ نالوکسان موجب بهبودی حافظه بلند مدت می شود.

اویپوئیدها نورون ها را از طریق فعال سازی هدایت K^{+} ، هایپرپولاریزه می کنند. سه احتمال اصلی برای چگونگی اثر اویپوئیدها بر آزادسازی نوروترانسمیترها وجود دارد: ۱. تحریک رسپتورهای اویپوئیدی پیش سیناپسی ممکنست هدایت K^{+} را فعال کند، در نتیجه مانع از انتقال پتانسیل عمل به درون پایانه

جنینی نقش دارند. اویپوئیدهای درون زا یادگیری، حافظه و حرکت را در پستانداران تنظیم می کنند. برای مثال، تزریق پس از ایجاد شرایط ترس آگونیست های گیرنده اویپوئیدی 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 اریتروماکسین، و تحریک آمیگدالوئید می شوند. سیستم اویپوئیدی درون زا از زمان تولد فعال است و نقش حیاتی در تکامل طبیعی نوزاد دارد [۲۹]. فراموشی با زمینه ی ترس بوسیله ی اویپوئیدهای درون زا ایجاد می شود اما نالوکسان آن را کاهش می دهد. نتایج حاکی از آنست که آنتاگونیزه کردن گیرنده های اویپوئیدی بلافاصله پس از شرطی کردن مانع از پیشرفت فراموشی برای حافظه لحظه ای^۱ 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 بخشد LTP. که در مسیر دستجات شافر-CA1 رخ می دهد برای حافظه فضایی مهم است [۲۸].

گزارش شده که نالوکسان مقدار LTP را در ناحیه ی CA1 موش صحرایی افزایش می دهد [۲۵]. پپتیدهای اویپوئیدی در نورون های هیپوکامپ وجود دارند و شکل پذیری نورونی هیپوکامپ را تعدیل می کنند. فعالیت گیرنده های کاپا القای LTP را مهار می کند که توسط نالوکسان این اثر بر می گردد [۲۸]. آلومینیوم نفوذ پذیری سد خونی- مغزی را به بتا اندورفین افزایش می دهد که موجب تخریب حافظه و یادگیری می شود و احتمال می رود که نالوکسان بخاطر ویژگی های آنتاگونیستی اویپوئیدی این تخریب القا شده توسط آلومینیوم را بهبود بخشد [۲۵]. نالوکسان اثرات محافظت کننده نورونی نشان می دهد که این اثر با کاهش تولیدات سوپر اکسید اعمال می شود. انتقال عصبی کولینرژیک ارتباط نزدیک با حافظه و یادگیری دارد [۲۵]. نالوکسان ترشح استیل کولین را

در هیپوکامپ موش صحرایی افزایش می دهد، درحالی که آلومینیوم محتوی کولین استیل ترانسفراز و فعالیت استیل کولین را کاهش می دهد که ممکنست یکی از مکانیسم های مهم سمیت نورونی آن باشد [۲۵]. نالوکسان می تواند 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 موش های پیر معمولی حفظ می شود. گفته می شود که آستانه پتانسیل عمل و تأخیر در پتانسیل توسط نالوکسان کاهش می یابد. این نتایج بیانگر افزایش قدرت دپولاریزاسیون نورون های هرمی در ناحیه ی CA1 و افزایش تحریک پذیری نورون هاست. انتشار LTP در مقابل حافظه کاهش یافته موش های پیر بهبود می یابد و دیده شده که اختلال در انتقال سیناپسی توسط نالوکسان بهبود می یابد. نه تنها شیب کاهش یافته ی EPSP^۲ در موش های پیر (با کاهش حافظه) توسط نالوکسان افزایش می یابد بلکه دوره ی آن نیز زیاده تر می شود. در گزارشی این اثرات نالوکسان بر افزایش LTP نشان دهنده ی بهبود حافظه و یادگیری فضایی بود. از طرف دیگر کاهش القا و حفظ LTP موجب تخریب حافظه می شود که توسط نالوکسان معکوس می شود [۳۰]. تغییرات نوروشیمیایی زیادی در هیپوکامپ موش های پیر رخ می دهد که منجر به کاهش حافظه می گردد: مقادیر خارج سلولی گلوتامات که یک آمینواسید تحریکی است کاهش یافته و دینورفین در مقایسه با موش های طبیعی افزایش می یابد. انتقال عصبی با واسطه گلوتامات با دینورفین درون زا مهار می شود و افزایش دینورفین می تواند منجر به کاهش آزاد سازی گلوتامات گردد. بنابراین القای LTP کاهش یافته و مهار می شود. 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 episoid

2. Exciatatory post-synaptic potential

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 $2\mu\text{g}/\text{rat}$ 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.

سیاسگزاری

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

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 $2\mu\text{g}/\text{rat}$ 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 خزه‌ای در موش صحرایی یا کوچک‌ه هندی ندارد [۲۱]. همچنین گزارش شده که تزریق پیش از آموزش نالوکسان ($3\text{mg}/\text{kg}$) یا آمفتامین ($2\text{mg}/\text{kg}$) 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 مطالعه‌ی گزارش

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. *Neurochem Int* 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. *J Biomed Sci* 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 receptor antagonist in spatial learning and memory of female rats during the estrous cycle. *Brain Res* 1257 (2009) 65-74.
- [10] Fulginiti S, Cancela LM, Effect of naloxone and amphetamine on acquisition and memory consolidation of active avoidance responses in rats. *J Psychopharmacol* 79 (1983) 45-48.
- [11] Hiramatsu M, Hoshino T, Involvement of μ -opioid receptors 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

- during acute hypoxia exposure. *Acta Pharmacol Sin* 23 (2002) 878-881.
- [13] Lukaszewska I, Naloxone impairs spatial performance in rats. *Acta Neurobiol Exp* 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-Rodriguez E, Harvey SAK, Martinez Jr JL, Role of Hippocampal CA3 μ -Opioid receptor in spatial learning and memory. *J Neurosci* 24 (2004) 2953-2962.
- [16] Moazedi AA, Parsa M, Rashidi SH, Chinipardaz R, Effect of pasteurized butter on spatial learning in the T maze in male adult rats. *Physiol Pharmacol* 2002(5) 1-9.
- [17] Nobuaki E, Naomi M, Kenichi M, Katsunori I, Ryozi O, Michihiro F, Involvement of opioid system in cognitive deficits induced by Δ^9 – tetrahydrocannabinol in rats. *Psychol pharmacol* 213 (2011) 1-8.
- [18] Pascoe JE, 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. *J Anat* 195 (1999) 11-18.
- [20] Rhim H, Miller RJ, Opioid receptors modulate diverse types of calcium channels in the nucleus tractus solitarius of the rat. *J Neurosci* 14 (1994) 7608-7616.
- [21] Salin PA, Wiesskopf MG, 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 receptor gene (OPRM1) associated with human addiction to heroin. *Hum Mutat* 19 (2002) 459-60.
- [24] Stein C, *Peripheral opioid receptors: a new therapeutic concept to target inflammation*. University of Berlin, 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. *Neurol India* 53 (2005) 79-82.
- [26] Tempel A, Zukin RS, Neuroanatomical patterns of the μ , δ , and κ opioid receptors of rat brain as determined by quantitative in vitro autoradiography. *Proc Natl Acad Sci* 84 (1987) 4308-4312.
- [27] Tong G, Malenka RC, Nicoll RA, 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.