

اثر گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا-۲ هیپوکامپ پستی بر یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با WIN55,212-2

مرتضی پیری^۱، اعظم مشفق^۲، شهربانو عریان^۳، محمدرضا زرین دست^۴

^۱ مربی زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران.

^۲ مربی زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد لاهیجان، لاهیجان، ایران.

^۳ استاد زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران.

^۴ استاد فارماکولوژی، مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: کانابینوئیدها جزء داروهای مقلد حالات روانی می‌باشند که اثرات متنوعی را در بسیاری از گونه‌ها ایجاد می‌کنند. در این مطالعه، اثر تزریق دوطرفه داروهای آدرنرژیک آلفا-۲ به داخل CA1 موش‌های صحرایی نر بر روی یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2 مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی از موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. کانول گذاری دوطرفه در ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی انجام گردید، و موش‌ها در دستگاه یادگیری اجتنابی مدل Step-Down آموزش داده شدند. ۲۴ ساعت بعد از آموزش در روز آزمون تأخیر حیوانات در پایین آمدن از سکو اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 (۰/۵، ۰/۲۵) میکروگرم به ازای هر موش) به CA1 باعث تخریب حافظه شد. فراموشی القا شده با تزریق بعد از آموزش WIN55,212-2 (۰/۵) میکروگرم به ازای هر موش) با تزریق همان مقدار WIN55,212-2 قبل از آزمون اصلاح گردید، که به این حالت یادگیری وابسته به وضعیت گفته می‌شود. تزریق پیش از آزمون کلونیدین (۰/۵، ۰/۷۵) میکروگرم به ازای هر موش) به ناحیه CA1 باعث بهبود حافظه تخریب شده با تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 (۰/۵) میکروگرم به ازای هر موش) شد، در صورتی که تزریق یوهمبین (۱ میکروگرم به ازای هر موش) ۲ دقیقه قبل از WIN55,212-2 (۰/۵) میکروگرم به ازای هر موش) روز آزمون، یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2 را مهار کرد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا-۲ هیپوکامپ پستی، نقش مهمی در فراموشی القا شده با WIN55,212-2 و یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2 دارند.

کلید واژه‌ها: کلونیدین؛ یوهمبین؛ WIN55,212-2؛ هیپوکامپ پستی؛ یادگیری.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: biopiri@iauardabil.ac.ir

تلفن: ۰۹۱۲۲۵۴۳۵۸۵

تاریخ پذیرش: ۸۹/۴/۱

تاریخ دریافت: ۸۸/۶/۱۶

مقدمه

به‌صورت اصلی در بخش‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی نظیر کورتکس، عقده‌های قاعده‌ای، مخچه و هیپوکامپ قرار دارند، اما گیرنده‌های CB2 به‌صورت اصلی در بافت‌های محیطی به‌ویژه در سیستم ایمنی قرار گرفته‌اند (۱). اخیراً، گیرنده‌های CB2 در

کانابینوئیدها اثرات گسترده و پیچیده‌ای بر روی اعمال شناختی سطح بالا می‌گذارند. ۳ نوع گیرنده کانابینوئیدی CB1، CB2 و CB3 برای کانابینوئیدها شناسایی شده است. گیرنده‌های CB1

کاهش می‌دهد که این کاهش حتی ممکن است منجر به تغییرات طولانی مدت در الگوهای رفتاری گردد (۱۱، ۱۲). گیرنده‌های اپیوئیدی و کانابینوئیدی بیشتر به صورت پیش‌سیناپسی قرار دارند. اپیوئیدها باعث مهار آزادسازی نورآدرنالین از لوکوس سرلئونوس می‌شوند (۱۳). کانابینوئیدها نیز به صورت مشابهی باعث مهار چندین میانجی عصبی از جمله نورآدرنالین (هیپوکامپ)، دوپامین (استریاتوم)، سروتونین (کورتکس) و استیل‌کولین (هیپوکامپ) می‌شوند (۱۴). هر دو گیرنده با G پروتئین‌های مهار جفت شده و فعال شدن آنها باعث مهار آدنیل سیگلاز، بلوک کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ و فعال شدن کانال‌های پتاسیمی می‌گردد (۱۵). ناحیه CA1 هیپوکامپ یکی از نواحی مهم مغز در زمینه حافظه و یادگیری است که ورودی‌های آدرنرژیک را از لوکوس سرلئونوس دریافت می‌کند و دارای گیرنده‌های مختلف آدرنرژیک می‌باشد (۵). با توجه به این نکته که مورفین قادر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می‌باشد که توسط سیستم نورآدرنرژیک تحت تأثیر قرار می‌گیرد و با در نظر گرفتن اثرات مشترک کانابینوئیدها و اپیوئیدها، این مطالعه با هدف بررسی توانایی آگونیست گیرنده کانابینوئیدی، WIN55,212-2 در ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت و برهمکنش آن با گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا-۲ با استفاده از یادگیری اجتنابی مهاري مدل Step-Down صورت گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم تهیه شده از انستیتو پاستور ایران، استفاده گردید. در طول آزمایش‌ها آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت و دمای حیوان‌خانه بین 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد متغیر بود. موش‌ها در گروه‌های ۸ تایی قرار داده شدند. دستگاه یادگیری اجتنابی مهاري غیرفعال (Inhibitory Passive Avoidance Apparatus)، مدل Step-Down، شامل جعبه چوبی به ابعاد $40 \times 30 \times 40$ سانتی‌متر) بود. در کف دستگاه میله‌های فولادی با قطر $3/0$ سانتی‌متر و به فاصله ۱ سانتی‌متر از یکدیگر قرار داشت. یک سکوی مکعبی چوبی به ابعاد $7 \times 10 \times 12$ سانتی‌متر) در گوشه چپ کف دستگاه (روی میله‌های فلزی) قرار گرفته بود، این میله‌ها به دستگاه

سلول‌های عصبی نیز یافت شده است (۲). بنابراین بیشتر اثرات رفتاری آندوکانابینوئیدها از طریق گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1 میانجی‌گری می‌شود. این نظریه با آزمایشات رفتاری که با استفاده از ماز آبی موریس، ماز شعاعی و دستگاه یادگیری اجتنابی مدل Step-Down صورت گرفته است، تأیید می‌شود (۳، ۴). نورون‌های بالارو سیستم نورآدرنرژیک از لوکوس سرلئونوس منشأ می‌گیرند و نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکامپ و کورتکس را عصب‌دهی می‌کنند. مدارک زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد نورآدرنالین و گیرنده‌های نورآدرنرژیک در یادگیری و حافظه نقش دارند، به عنوان نمونه تزریق نورآدرنالین به داخل نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکامپ (۵) و آمیگدال، شکل‌گیری حافظه را تقویت می‌کند (۶). همچنین نورآدرنالین بر روی بسیاری از فرآیندهای مرکزی که تحت تأثیر کانابینوئیدها هستند، اثر می‌گذارد. در مطالعات گذشته مشاهده گردید که ترا هیدروکسی کانابینول (THC) و آگونیست‌های سنتتیک کانابینوئیدها بر روی عملکرد سیستم نورآدرنرژیک تأثیر دارد (۷، ۸). تیمار با THC یا آگونیست‌های سنتتیک کانابینوئیدها باعث کاهش نورآدرنالین در هیپوکامپ می‌شود و این کاهش با تضعیف عملکرد حیوان در ماز شعاعی همراه است. به علاوه، سیستم نورآدرنرژیک مرکزی در پایین آوردن دما توسط THC دخالت دارد. تحقیقات در این زمینه نشان می‌دهد که به کار بردن SR-141716A (آنتاگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی) میزان رهایش نوراپی‌نفرین در بخش قدامی هیپوتالاموس و کورتکس پیشانی را افزایش می‌دهد. این مشاهدات نشان می‌دهند که مهار تونیک بر روی رهایش نوراپی‌نفرین توسط کانابینوئیدهای درون‌زا اعمال می‌شود. اثرات ضد دردی کانابینوئیدها نیز ارتباط تنگاتنگی با سیستم نورآدرنرژیک دارد؛ به گونه‌ای که یوهمین به صورت معنی‌داری باعث از بین رفتن اثرات ضد دردی القا شده با کانابینوئیدها می‌گردد (۹). همچنین در مطالعات رفتاری مشاهده گردید که بین کانابینوئیدها و سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف برهمکنش مستقیم وجود دارد (۱۰). تحقیقات نشان می‌دهند که آگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1، آزادسازی چندین میانجی عصبی نظیر گلوتامات، استیل‌کولین، سروتونین، گابا، اپیوئیدها، دوپامین و نورآدرنالین را در سیستم عصبی مرکزی

مغز از درون مجسمه بیرون آورده شد، و درون فرمالین ۱۰٪ قرار گرفت. پس از یک هفته، محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ مطالعه گردید.

تیمارهای دارویی و آزمایش‌های انجام شده شامل موارد زیر بود:

آزمایش اول: در این آزمایش برای بررسی تأثیر تزریق WIN55,212-2 بر روی حافظه اجتنابی مهارى از هشت گروه حیوان استفاده شد. گروه اول و دوم بلافاصله پس از آموزش، سالین و حامل را به صورت درون مغزی (Intra-CA1) دریافت کردند. سه گروه باقیمانده مقادیر مختلف WIN55,212-2 (۰/۱، ۰/۲۵، ۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) را بلافاصله پس از آموزش به صورت درون مغزی (Intra-CA1) دریافت کردند، در روز آزمون به این گروه‌ها ۵ دقیقه قبل از آزمون، سالین (۱ میکروگرم به ازای هر موش) یا حامل (۱ میکروگرم به ازای هر موش) به صورت درون مغزی (Intra-CA1) تزریق گردید (نمودار شماره ۱: الف). سه گروه دیگر بلافاصله بعد از آموزش WIN55,212-2 (۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) را دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف WIN55,212-2 (۰/۱، ۰/۲۵، ۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش)، را ۵ دقیقه قبل از آزمون به صورت درون مغزی (Intra-CA1) دریافت کردند (نمودار شماره ۱: ب).

آزمایش دوم: برای بررسی تأثیر تزریق درون مغزی کلونیدین بر حافظه اجتنابی تخریب شده ناشی از WIN55,212-2 از هشت گروه حیوان استفاده شد. چهار گروه اول سالین را بلافاصله بعد از آموزش دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف کلونیدین (۰، ۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵ میکروگرم به ازای هر موش) ۵ دقیقه قبل از آزمون به حیوان تزریق شد (نمودار شماره ۲: الف). چهار گروه باقیمانده بلافاصله بعد از آموزش WIN55,212-2 (۰/۵ میکروگرم به ازای هر موش) را دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف کلونیدین (۰، ۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵ میکروگرم به ازای هر موش) را ۵ دقیقه قبل از آزمون به صورت درون مغزی (Intra-CA1) دریافت کردند (نمودار شماره ۲: ب).

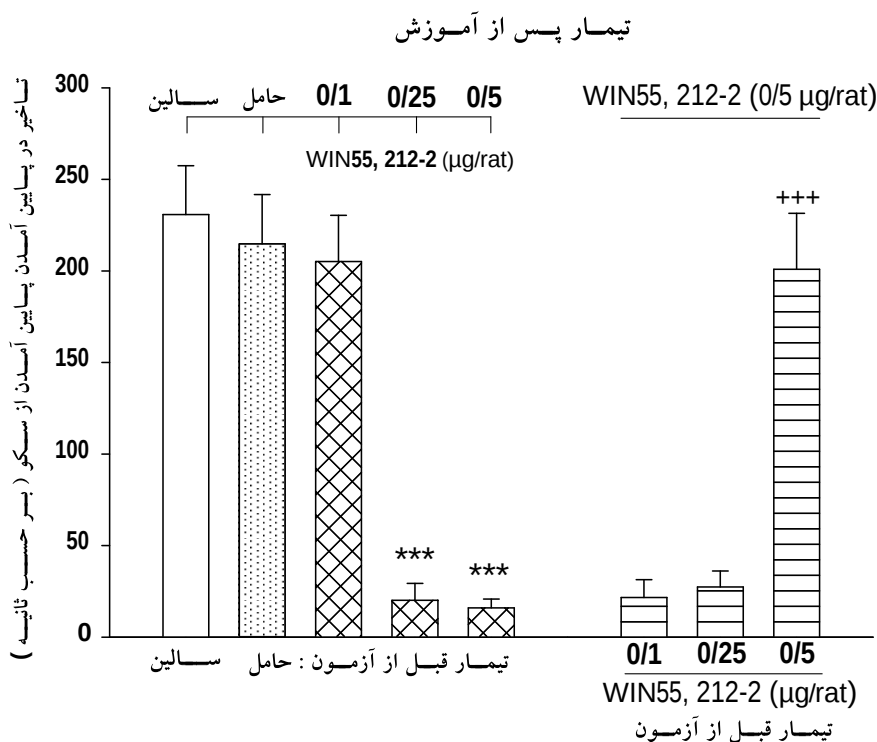
آزمایش سوم: برای بررسی تأثیر تزریق درون مغزی یوهمین بر یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2 از هشت گروه حیوان استفاده شد. چهار گروه اول سالین را بلافاصله بعد از آموزش دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف یوهمین (۰، ۰/۵، ۰/۷۵، ۱ میکروگرم به ازای هر موش) را ۵ دقیقه قبل از آزمون

تحریک کننده متصل شده و شوک الکتریکی از طریق این میله‌ها به حیوانات مورد آزمایش وارد شد. در این تحقیق داروهای WIN55,212-2 (تاکریس، آمریکا)، کلونیدین و یوهمین (سیگما، آمریکا) مورد استفاده قرار گرفت. بلافاصله قبل از آزمایش‌ها، داروهای کلونیدین و یوهمین در سرم فیزیولوژیک استریل ۰/۹٪ حل گردید و داروی WIN55,212-2 در محلول حاملی (Vehicle) که ۹۰٪ آن سرم فیزیولوژیک استریل، ۰/۹٪ استریل و ۱۰٪ باقیمانده دی متیل سولفو کسید (Dimethylsulfoxide) بود، حل شد و در ادامه به محلول فوق یک قطره روغن توئین ۸۰ (Tween80) اضافه گردید. موش‌های صحرایی به وسیله تزریق کتامین هیدروکلراید (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به علاوه گریلین Xylazine (۴ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. بعد از بیهوشی حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند و دو کانول راهنمای ۲۲ گیج به صورت دوطرفه بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۹۹۷) در هیپوکامپ پستی قرار گرفتند. مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی برابر $V = -3$ ، $ML = \pm 2$ ، $AP = -3/2$ می باشد (۱۶). روش اجتنابی مهارى برای بررسی حافظه در موش‌های صحرایی در ۲ روز متوالی انجام گردید. روز اول یا روز آموزش (Training Day)، شامل آموزش دادن حیوان‌ها در دستگاه بود و در روز دوم یا روز آزمون (Testing Day) میزان حافظه حیوان‌های آموزش دیده، بررسی شد. در روش اجتنابی مهارى مدل Step-Down، هر حیوان به آرامی روی سکوی مکعبی دستگاه ارزیابی حافظه قرار گرفت و مدت زمان توقف روی سکو (قبل از پایین آمدن) ثبت گردید. بلافاصله بعد از پایین آمدن موش از مکعب چوبی و قرار گرفتن چهار پای مؤثر بر روی میله‌های فولادی به مدت ۵ ثانیه شوک الکتریکی با شدت یک میلی آمپر به حیوان داده شد. جلسه آزمون ۲۴ ساعت بعد از آموزش، با پروسه‌های مشابه آموزش انجام شد. در این روز شوکی دریافت نشد. مدت زمان توقف موش بر روی سکو به عنوان معیار حافظه در موش اندازه گیری شد که حداکثر زمان برای توقف موش روی سکو (زمان سقف Cut-Off) برابر با ۳۰ ثانیه بود. در مرحله تزریق پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن ۲۷ گیج دندانپزشکی در داخل کانول راهنما ۲۲ گیج قرار گرفت. در هر کانول ۰/۵ میکرولیتر دارو در مدت ۶۰ ثانیه تزریق شد. پس از کشتن حیوان‌ها توسط کلروفرم با تزریق رنگ متیلن بلو ۱٪ (۰/۵ میکرولیتر) به داخل هر دو کانول،

یافته‌ها

آزمایش اول: اثر WIN55,212-2 بر روی حافظه اجتنابی مهاری. تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 حافظه را تغییر داد ($p < 0/001$). تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 ($0/5$ ، $0/25$ ، $0/1$) میکروگرم به ازای هر موش (به صورت درون مغزی (Intra-CA1) تأخیر پایین آمدن از سکو یا به اصطلاح میزان حافظه را در ۲۴ ساعت بعد کاهش داد. به علاوه، استفاده از WIN55,212-2 قبل از آزمون قادر به بهبود حافظه تخریب شده با WIN55,212-2 در روز آموزش بود ($p < 0/001$). WIN55,212-2 ($0/5$) میکروگرم به ازای هر موش قادر به بازگرداندن حافظه تخریب شده بود (نمودار شماره ۱).

دریافت کردند (نمودار شماره ۳: الف). چهار گروه باقیمانده بلافاصله بعد از آموزش WIN55,212-2 ($0/5$) میکروگرم به ازای هر موش را دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف یوهمین (0 ، $0/5$ ، $0/75$ ، 1 میکروگرم به ازای هر موش) ۲ دقیقه قبل از WIN55,212-2 ($0/5$) میکروگرم به ازای هر موش (به صورت درون مغزی (Intra-CA1) تزریق گردید و ۵ دقیقه بعد از آخرین تزریق تست صورت گرفت (نمودار شماره ۳: ب). نمره حافظه هر گروه به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد ($Mean \pm SEM$) ثبت شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنی دار بین گروه‌های آزمایشی، روش تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون توکی به کار برده شد. برای انجام محاسبات آماری از نرم افزار SPSS و رسم نمودارها از نرم افزار Excel استفاده گردید.

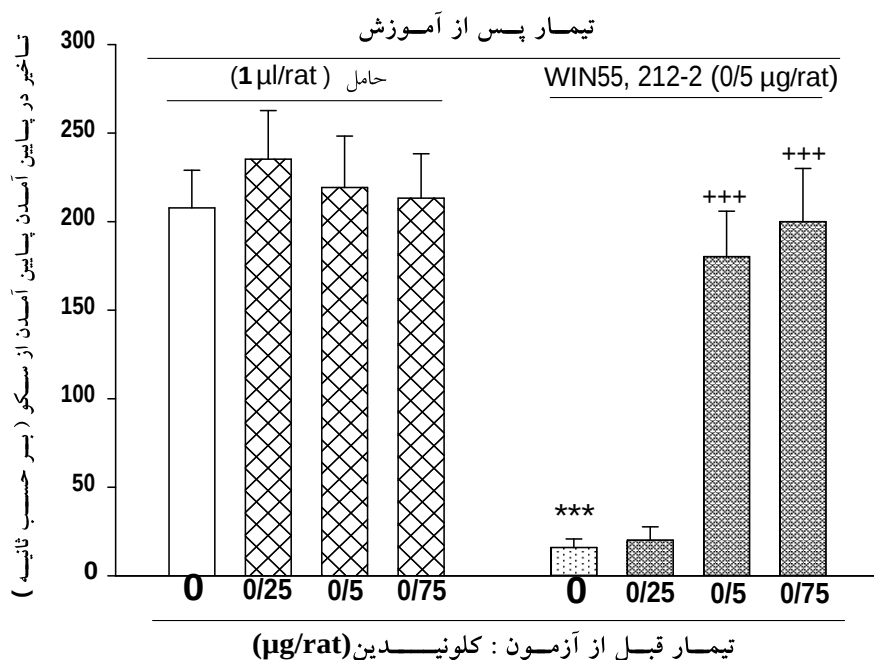


نمودار شماره ۱: (الف) اثر تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 بر حافظه اجتنابی مهاری، (ب) اثر تزریق پیش از آزمون WIN55,212-2 بر حافظه اجتنابی مهاری

$p < 0/001$ *** در مقایسه با گروه سالین/سالین و $p < 0/001$ +++ در مقایسه با حامل WIN55,212-2 می باشد.

WIN55,212-2 را تغییر دهد ($p < 0/001$). کلونیدین ($0/5$ ، 1 میکروگرم به ازای هر موش) باعث اصلاح حافظه تخریب شده با WIN55,212-2 در روز آزمون شد (نمودار شماره ۲).

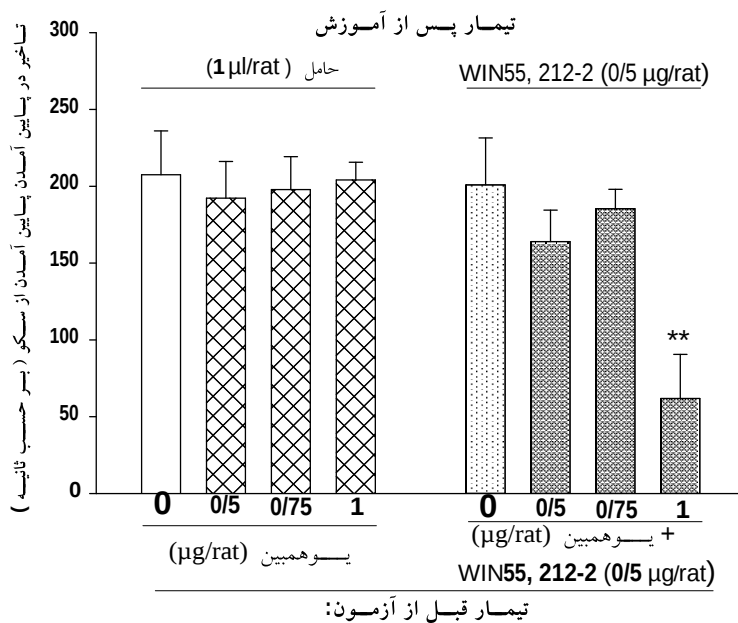
آزمایش دوم: نتایج تزریق درون مغزی کلونیدین قبل از آزمون بر روی حافظه تخریب شده توسط WIN55,212-2. استفاده از کلونیدین به تنهایی قبل از آزمون تأثیری بر روی حافظه نداشت ($p > 0/05$). به علاوه، به کار بردن کلونیدین قبل از آزمون توانست حافظه تخریب شده توسط تزریق بعد از آموزش



نمودار شماره ۲: (الف) اثر کلونیدین بر حافظه اجتنابی مهاری، (ب) اثر کلونیدین بر حافظه اجتنابی تخریب شده با WIN55,212-2
 $p < 0.001$ *** در مقایسه با گروه سالین/حامل و $p < 0.001$ +++ در مقایسه با سالین/ WIN55,212-2 می‌باشد.

نیز تحت تأثیر WIN55,212-2 قرار داشتند، کاهش داد ($p < 0.01$).
یوهمبین (۱ میکروگرم به ازای هر موش) توانست یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با WIN55,212-2 را مهار نماید.

آزمایش سوم: نتایج تزریق درون مغزی قبل از آزمون بر روی حافظه تخریب شده توسط WIN55,212-2. در این آزمایش، به کار بردن یوهمبین به تنهایی قبل از آزمون تأثیری بر روی حافظه نداشت ($p > 0.05$). به علاوه، استفاده یوهمبین قبل از آزمون، بازگشت حافظه القا شده با WIN55,212-2 روز آزمون را در موش‌هایی که در روز آموزش



نمودار شماره ۳: (الف) اثر یوهمبین بر روی حافظه اجتنابی مهاری، (ب) اثر یوهمبین بر یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2
 $p < 0.01$ ** در مقایسه با گروه WIN55,212-2/WIN55,212-2 می‌باشد.

بحث

در این مطالعه اثر تزریق پیش از آزمون آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدرنژیک آلفا-۲ بر روی حافظه تخریب شده با کانابینوئیدها و یادگیری وابسته به وضعیت کانابینوئیدها در ناحیه هیپوکامپ پستی بررسی شد. تزریق پس از آزمون آنتاگونیست غیراختصاصی کانابینوئیدها، WIN55,212-2 به داخل ناحیه CA1، ۲۴ ساعت قبل از آزمون باعث تخریب حافظه و القای فراموشی به صورت وابسته به مقدار گردید. نتایج مطالعه حاضر با نتایج سایر پژوهش‌هایی که نشان‌دهنده تأثیر آگونیست گیرنده‌های CB1 در القای فراموشی بود، مطابقت داشت. گزارشات موجود در این زمینه نشان می‌دهد که آگونیست گیرنده‌های CB1 فرآیند اکتساب Acquisition و تثبیت Consolidation حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۷، ۱۸). نتایج این مطالعه همچنین با گزارشاتی که بیان‌کننده وجود مقدار زیادی گیرنده کانابینوئیدی CB1 در ناحیه هیپوکامپ بود، مطابقت داشت (۱۹). در بیشتر تحقیقات پیشین اثرات محیطی کانابینوئیدها بررسی شده است (۱۹، ۲۰)، بنابراین جایگاه اصلی که از طریق آن آگونیست گیرنده‌های CB1 باعث تخریب حافظه می‌شوند، چندان مشخص نیست. این تحقیق که با استفاده از روش Step-Down در موش‌های صحرایی صورت گرفت، نشان داد که احتمالاً سیستم کانابینوئیدی با اثر بر هیپوکامپ پستی فرآیند تثبیت حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهد و این پاسخ می‌تواند تحت تأثیر نوع آگونیست به کار رفته، مقدار دارو و روش استفاده شده برای سنجش حافظه قرار گیرد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که حافظه تخریب شده با تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 به داخل هیپوکامپ پستی به طور کامل با تزریق همان مقدار دارو قبل از آزمون به هیپوکامپ پستی، مهار شده و حافظه به حالت عادی برمی‌گردد. در تحقیقات پیشین مشاهده گردید که تزریق WIN55,212-2 به صورت درون بطنی در روز آزمون باعث بهبود حافظه تخریب شده با تزریق درون بطنی WIN55,212-2 در روز آموزش می‌شود (۲۱). استفاده از بعضی داروهای مشابه کانابینوئیدها مانند مورفین (۲۲)، لیتیوم (۲۳) و هیستامین (۲۴) نیز به تنهایی در روز آموزش باعث تخریب حافظه می‌شوند، اما به کار بردن آنها در روز آموزش و آزمون باعث ایجاد حافظه کامل شده

که به این پاسخ اصطلاحاً یادگیری وابسته به وضعیت گفته می‌شود. یادگیری وابسته به وضعیت، فرآیندی است که در آن یادآوری اطلاعات تازه کسب شده تنها در شرایطی ممکن می‌باشد که جاندار در روز آموزش و آزمون شرایط فیزیولوژیک و حسی یکسانی داشته باشد. این شرایط یکسان می‌تواند با به کار بردن دارو در روز آموزش و آزمون ایجاد گردد (۲۲). در تحقیقات پیشین مشاهده گردید که داروهای گیرنده آدرنژیک آلفا-۲ در یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با مورفین در مدل یادگیری اجتنابی مهارتی نقش دارند (۲۵). از طرف دیگر نشان داده شد که تزریق قبل از آزمون مورفین قادر به اصلاح حافظه تخریب شده به WIN55,212-2 می‌باشد. به علاوه، در تحقیقات مختلف برهمکنش بین اپیوئیدها و کانابینوئیدها دیده شده است (۲۱). بنابراین در مطالعه حاضر اثرات تزریق قبل از آزمون آگونیست‌های گیرنده‌های آدرنژیک آلفا-۲ بر روی حافظه اجتنابی مهارتی تخریب شده با WIN55,212-2 و همچنین اثر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدرنژیک آلفا-۲ بر روی یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با WIN55,212-2 مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌های این مطالعه نشان داد تزریق قبل از آزمون آگونیست گیرنده آدرنژیک آلفا-۲ کولینیدین، باعث بازگشت حافظه تخریب شده با تزریق پس از آموزش WIN55,212-2 می‌شود. در پژوهش‌های پیشین مشخص گردید، تزریق پس از آموزش آگونیست‌های آدرنژیک نظیر اپی‌نفرین (۲۶) و آمفتامین (۲۷) باعث تقویت حافظه‌ای که قبلاً توسط روش‌های مختلف تخریب شده بود، می‌شود. نتایج این مطالعه شاید با تحقیقات پیشین که نشان می‌دهد کولینیدین قادر به اصلاح حافظه تخریب شده با آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA مانند MK-801 یا فنسیکلیدین (Phencyclidine) است، مطابقت داشته باشد. مکانیسمی که از طریق آن نورآدرنالین فرآیند حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهد، کاملاً مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد با توانایی نورآدرنالین در تعدیل انتقال پیام‌های گلوتاماتی در محل سیناپس ارتباط داشته باشد که این تعدیل از طریق G پروتئین‌های جفت شده با گیرنده‌های آدرنژیک صورت می‌گیرد (۲۸، ۲۹). در این مطالعه اثر تزریق قبل از آزمون آنتاگونیست گیرنده‌های

نشان‌دهنده این است که پاسخ ایجاد شده توسط WIN55,212-2 از طریق گیرنده‌های آدرنژیک آلفا-۲ میانجی‌گری می‌شود.

نتیجه‌گیری

با در نظر گرفتن اثرات تزریق آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده آدرنژیک آلفا-۲ به داخل هیپوکامپ پستی، می‌توان بیان نمود که یادگیری وابسته به وضعیت WIN55,212-2 در ارتباط با فعال شدن سیستم گیرنده آدرنژیک آلفا-۲ در هیپوکامپ پستی می‌باشد، هرچند تحقیقات بیشتر برای مشخص شدن مکانیسم واقعی تداخل بین WIN55,212-2 و گیرنده‌های آدرنژیک آلفا-۲ ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات مریم السادات شاهین که ما را در آماده‌سازی این مقاله یاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

آدرنژیک آلفا-۲، یوهمین در حضور و عدم حضور WIN55,212-2 بر روی حافظه بررسی شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد در حیواناتی که در روز آموزش سالی‌ن و در روز آزمون یوهمین دریافت کرده‌اند، هیچ تغییر معنی‌داری در حافظه اجتنابی مهارتی آنها مشاهده نمی‌شود. تحقیقات قبلی نیز نشان می‌دهد یوهمین قادر به تخریب حافظه فضایی فعال در میمون‌ها می‌باشد (۳۱,۳۰)، اما تزریق قبل از آزمون یوهمین با مقادیر استفاده شده در این مطالعه، به‌تنهایی اثری بر روی حافظه اجتنابی مهارتی نداشت. انتخاب مقادیر داروی مصرفی، بر اساس مطالعات نمونه صورت گرفت. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد در حیواناتی که مقادیر مؤثر WIN55,212-2 را بعد از آموزش و قبل از آزمون دریافت کرده‌اند، تزریق قبل از آزمون یوهمین مانع بهبود حافظه توسط WIN55,212-2 در روز آزمون می‌شود. به عبارتی دیگر، یوهمین به‌صورت معنی‌داری قادر به مهار یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با WIN55,212-2 می‌باشد. این نتایج شاید

References:

- Pertwee RG. Pharmacological Actions of Cannabinoids. Handb Exp Pharmacol 2005;1-51.
- Onaivi ES. Neuropsychobiological Evidence for the Functional Presence and Expression of Cannabinoid CB2 Receptors in the Brain. Neuropsychobiology 2006;54:231-46.
- Da Veiga MA, Fonseca Bloise F, Costa ESRH, Souza LL, Almeida NA, Oliveira KJ, et al. Acute Effects of Endocannabinoid Anandamide and CB1 Receptor Antagonist, AM251 in the Regulation of Thyrotropin Secretion. J Endocrinol 2008 Nov; 199:235-42.
- De Oliveira Alvares L, De Oliveira LF, Camboim C, Diehl F, Genro BP, Lanziotti VB, et al. Amnestic Effect of Intrahippocampal AM251, a CB1-Selective Blocker, in the Inhibitory Avoidance, but Not in the Open Field Habituation Task, in Rats. Neurobiol Learn Mem 2005 Mar; 83:119-24.
- Izquierdo LA, Vianna M, Barros DM, Mello e Souza T, Ardenghi P, Sant'Anna MK, et al. Short and Long-Term Memory are Differentially Affected by Metabolic Inhibitors Given Into Hippocampus and Entorhinal Cortex. Neurobiol Learn Mem 2000 Mar; 73:141-9.
- Clayton EC, Williams CL. Adrenergic Activation of the Nucleus Tractus Solitarius Potentiates Amygdala Norepinephrine Release and Enhances Retention Performance in Emotionally Arousing and Spatial Memory Tasks. Behav Brain Res 2000 Jul; 112:151-8.
- Hernandez-Tristan R, Arevalo C, Canals S, Leret ML. The Effects of Acute Treatment with Delta9-THC on Exploratory Behaviour and Memory in the Rat. J Physiol Biochem 2000 Mar; 56:17-24.
- Schlicker E, Timm J, Zentner J, Gothert M. Cannabinoid CB1 Receptor-Mediated Inhibition of Noradrenaline Release in the Human and Guinea-Pig Hippocampus. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1997 Nov; 356:583-9.
- Singh PP, Das PK. Role of Catecholamines in the Hypothermic Activity of Cannabis in Albino Rats. Psychopharmacology (Berl) 1976 Nov; 10(50):199-204.
- Gobbi G, Bambico FR, Mangieri R, Bortolato M, Campolongo P, Solinas M, et al. Antidepressant-Like Activity and Modulation of Brain Monoaminergic Transmission by Blockade of Anandamide Hydrolysis. Proc Natl Acad Sci USA 2005 Dec; 102(102):18620-5.

11. Al-Hayani A, Davies SN. Effect of Cannabinoids on Synaptic Transmission in the Rat Hippocampal Slice is Temperature-Dependent. *Eur J Pharmacol* 2002 May; 3(442):47-54.
12. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of Transmitter Release Via Presynaptic Cannabinoid Receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2001 Nov; 22:565-72.
13. Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid-Receptor mRNA Expression in the Rat CNS: Anatomical and Functional Implications. *Trends Neurosci* 1995 Jan; 18:22-9.
14. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and Heroin Activation of Mesolimbic Dopamine Transmission by a Common Mu1 Opioid Receptor Mechanism. *Science* 1997 Jun; 27(276):2048-50.
15. Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and Biochemical Interactions between Opioids and Cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci* 1999 Jul; 20:287-94.
16. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* San Diego: Academic Press; 1997.
17. Kobil T, Hazvi S, Dudai Y. Role of Cortical Cannabinoid CB1 Receptor in Conditioned Taste Aversion Memory. *Eur J Neurosci* 2007 Jun; 25:3417-21.
18. Robinson L, Goonawardena AV, Pertwee RG, Hampson RE, Riedel G. The Synthetic Cannabinoid HU210 Induces Spatial Memory Deficits and Suppresses Hippocampal Firing Rate in Rats. *Br J Pharmacol* 2007 Jul; 151:688-700.
19. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, et al. Cannabinoid Receptor Localization in Brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 Mar; 87:1932-6.
20. Pettit DA, Harrison MP, Olson JM, Spencer RF, Cabral GA. Immunohistochemical localization of the Neural Cannabinoid Receptor in Rat Brain. *J Neurosci Res* 1998 Feb; 1(51):391-402.
21. Zarrindast MR, Kangarlou-Haghighi K, Khalilzadeh A, Fazli-Tabaei S. Influence of Intracerebroventricular Administration of Cannabinergic Drugs on Morphine State-Dependent Memory in the Step-Down Passive Avoidance Test. *Behav Pharmacol* 2006 May; 17:231-7.
22. Zarrindast MR, Rezayof A. Morphine State-Dependent Learning: Sensitization and Interactions with Dopamine Receptors. *Eur J Pharmacol* 2004 Aug; 23(497):197-204.
23. Zarrindast MR, Madadi F, Ahmadi S. Repeated Administrations of Dopamine Receptor Agents Affect Lithium-Induced State-Dependent Learning in Mice. *J Psychopharmacol* 2008 Jul; 17.
24. Zarrindast MR, Fazli-Tabaei S, Khalilzadeh A, Farahmanfar M, Yahyavi SH. Cross State-Dependent Retrieval between Histamine and Lithium. *Physiol Behav* 2005 Sep; 15(86):154-63.
25. Homayoun H, Khavandgar S, Zarrindast MR. Morphine State-Dependent Learning: Interactions with Alpha2-Adrenoceptors and Acute Stress. *Behav Pharmacol* 2003 Feb; 14:41-8.
26. Introini-Collison IB, Castellano C, McGaugh JL. Interaction of GABAergic and Beta-Noradrenergic Drugs in the Regulation of Memory Storage. *Behav Neural Biol* 1994 Mar; 61:150-5.
27. Martinez JL, Vasquez BJ, Rigter H, Messing RB, Jensen RA, Liang KC, et al. Attenuation of Amphetamine-Induced Enhancement of Learning by Adrenal Demedullation. *Brain Res* 1980 Aug; 18(195):433-43.
28. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. Involvement of Alpha1-Adrenoceptors in the Basolateral Amygdala in Modulation of Memory Storage. *Eur J Pharmacol* 1999 May; 7(372):9-16.
29. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. Basolateral Amygdala Noradrenergic Influences on Memory Storage are Mediated by an Interaction between Beta and Alpha1-Adrenoceptors. *J Neurosci* 1999 Jun; 15(19):5119-23.
30. Arnsten AF, Berridge C, Segal DS. Stress Produces Opioid-like Effects on Investigatory Behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1985 May; 22:803-9.
31. Arnsten AF, Cai JX, Goldman-Rakic PS. The Alpha-2 Adrenergic Agonist Guanfacine Improves Memory in Aged Monkeys Without Sedative or Hypotensive Side Effects: Evidence for Alpha-2 Receptor Subtypes. *J Neurosci* 1988 Nov; 8:4287-98.

