مقاله پژوهشی اصیل

تأثیر مصرف مزمن هیستامین بر یادگیری وابسته به وضعیت لیتیوم در موش‌های کوچک آزمایشگاهی

دکتر محمدرضا زرین‌دست

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

لیلا پارسایی[1]

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی

شمس‌الدین احمدی

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان

هدف: در این مطالعه تأثیر حساسیت‌زایی هیستامین بر یادگیری وابسته به وضعیت لیتیوم مورد بررسی قرار گرفت. **روش**: برای ارزیابی حافظه موش‌های بالغ نر نژاد NMRI، از روش اجتنابی غیرفعال پایین‌آمدن از سکو استفاده شد. **یافته‌ها**: تزریق داخل صفاقی لیتیوم (۱۰mg/kg) پس از آموزش، باعث تخریب حافظه در روز آزمون شد و تزریق لیتیوم قبل از آزمون، از تخریب حافظه جلوگیری کرد ($p<۰/۰۰۱$). با تزریق ۲۰ میکروگرم هیستامین در سه روز متوالی به هر موش و به دنبال آن پنج روز قطع دارو حساسیت‌زایی ایجاد شد. برگشت حافظهٔ تخریب‌شده به‌وسیله لیتیوم، در موش‌های حساس‌شده با هیستامین بهتر از موش‌های حساس‌نشده صورت گرفت ($p<۰/۰۱$). از طرف دیگر تزریق مکرر (سه روز تزریق، پنج روز قطع) پیریلامین، آنتاگونیست گیرنده H1 (۴۰ میکروگرم در هر موش) و رانیتیدین، آنتاگونیست گیرنده H2 (۶/۲۵ و ۱۲/۵ میکروگرم در هر موش) از بازگشت حافظه تخریب‌شده جلوگیری کرد. **نتیجه‌گیری**: حساسیت‌زایی با هیستامین بر حافظهٔ تخریب‌شده به‌وسیله لیتیوم اثر می‌گذارد. بنابراین به‌نظر می‌رسد که اثر یون لیتیوم بر حافظه در روش اجتنابی غیرفعال توسط مسیرهای سیگنالی گیرنده هیستامین میانجی‌گری می‌شود.

کلیدواژه‌ها: *لیتیوم، گیرنده هیستامین، حساسیت‌زایی، پیریلامین، رانیتیدین*

مقدمه

لیتیوم یکی از داروهایی است که در درمان اختلالات دوقطبی استفاده می‌شود و به‌علاوه می‌تواند اثرات داروهای ضدافسردگی را تقویت کند (پرین[2] و همکاران، ۱۹۸۴؛ نیرنبرگ[3]، پرایس[4]، چارنی[5] و هنینگر[6]، ۱۹۹۰). نشان داده شده است که لیتیوم می‌تواند اثرات مضری بر حافظه بگذارد (انگلسمن[7]، قدیریان و گروف[8]، ۱۹۹۲)؛ مثلاً حافظه کلامی[9] را مختل کند (پاچت[10] و ویسنیفسکی[11]، ۲۰۰۳). علاوه بر این، مطالعات دیگر نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی و تک‌قطبی درمان‌شده با لیتیوم، تخریب حافظه مشاهده می‌شود (آنانت[12]، قدیریان و انگلسمن، ۱۹۸۷). ولی تعدادی از مطالعات، تخریب حافظه ناشی از مصرف لیتیوم را رد کرده‌اند. اگرچه تحقیقات نشان داده‌اند که لیتیوم می‌تواند مسیرهای انتقال پیام را در چندین ناحیه از مغز موش بزرگ آزمایشگاهی تنظیم کند و عملکرد چندین سیستم نوروترانسمیتری را تغییر دهد (مانجی[13]، پوتر[14] و لنوکس[15]، ۱۹۹۵)، اما سازوکار مشخصی برای تأثیر این دارو ثابت نشده است.

۱ - نشانی تماس: تهران، پاسداران، میدان هروی، خیابان مکران جنوبی، پلاک ۱۶، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال (ساختمان مرکزی)

Email: leila_parsaei@yahoo.com

2- Prien
3- Nierenberg
4- Price
5- Charney
6- Heninger
7- Engelsmann
8- Grof
9- verbal memory
10- Pachet
11- Wisniewski
12- Ananth
13- Manji
14- Potter
15- Lenox

Downloaded from icssjournal.ir at 12:54 +0430 on Friday May 24th 2019

Downloaded from icssjournal.ir at 12:54 +0430 on Friday May 24th 2019

هیستامین در حضور لیتیوم به‌طور محسوس باعث تحریک ذخیره‌ای اینوزیتول ۱- فسفات در قطعات بافتی حاوی اینوزیتول چندین ناحیه مغز خوکچه هندی می‌شود (دائوم[1]، داونس[2] و یانگ[3]، ۱۹۸۴؛ کلارو[4]، آربونز[5]، گارسیا[6] و پیکاتوست[7]، ۱۹۸۶).

هیستامین یک آمین بیوژن است که به‌وسیله هیستیدین دکربوکسیلاز در تعداد کمی از نورون‌های موجود در هسته‌های توبروماميلاری[8] هیپوتالاموس از L - هیستیدین ساخته می‌شود (آنتروالد[9]، کوچارسکی[10]، ویلیامز[11] و کورنتسکی[12]، ۱۹۸۴؛ پانولا[13]، پیرولا[14]، اوینن[15] و آیراکسینن[16]، ۱۹۸۹). این نورون‌ها به‌وسیله رشته‌های وابران به همه نواحی سیستم عصبی مرکزی متصل می‌شوند (ایناگاکی[17] و همکاران، ۱۹۹۸؛ اونودرا[18]، یاماتودانی[19]، واتانابه[20] و وادا[21]، ۱۹۹۴). هیستامین با فعال کردن گیرنده‌های خاصی عملکرد فیزیولوژیکی خود را انجام می‌دهد. این گیرنده‌ها شامل گیرنده‌های پس‌سیناپسی H1، H2 و یک اتورسپتور پیش‌سیناپسی و گیرنده H3 می‌باشد که آزادسازی و سنتز هیستامین را تنظیم می‌کنند (هیل[22] و همکاران، ۱۹۹۷). هیستامین همچنین بر حافظه و یادگیری تأثیر دارد (آلوارز[23]، روارت[24] و بانزان[25]، ۲۰۰۱؛ آلوارز و روارت، ۲۰۰۲؛ جیووانینی[26] و همکاران، ۲۰۰۳)، البته نقش این نوروترانسمیتر تنظیمی در اکتساب و ذخیره‌سازی اطلاعات مشخص شده ولی در مجموع نتایج ضد و نقیض زیادی به‌دست آمده است. گزارش شده است که هیستامین شرطی‌سازی را در روش اجتنابی فعال تسهیل (کامی[27]، اکومورا[28] و تاساکا[29]، ۱۹۹۳) و یا مهار می‌کند (آلوارز و بانزان، ۱۹۹۶). علاوه بر این، تزریق آنتاگونیست گیرنده H1، عملکرد روش ماز شعاعی را تخریب می‌کند (تاگا[30]، سوگیموتو[31]، نیشیگا[32]، فوجی[33] و کامی، ۲۰۰۱) و عملکرد روش ماز آبی را بهبود می‌بخشد (هاسنورل[34] و همکاران، ۲۰۰۱). علت این تناقضات واضح نیست ولی ممکن است به دو سازوکار متفاوت مربوط باشد؛ یکی اثر مستقیم از طریق تنظیم شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ بر نواحی مغزی مربوط به حافظه (هاس[35] و پانولا، ۲۰۰۳) و دیگری اثر غیرمستقیم از طریق تنظیم سیستم تقویت مغز بر ذخیره حافظه (هیوستون[36]، واگنر[37] و هاسنورل، ۱۹۹۷). مطالعه قبلی ما نشان داد که بین لیتیوم و هیستامین یک وابستگی به وضعیت متقابل وجود دارد (زرین‌دست، فضلی تبائی، خلیل‌زاده، فرهمن‌فر و یحیوی، در این مطالعه به‌وسیله روش اجتنابی غیرفعال داخل بطنی هیستامین بر یادگیری وابسته به وضعیت لیتیوم در موش‌های سوری بررسی شد.

روش

این مطالعه از نوع تجربی بود و روی موش‌های سوری نر از نژاد NMRI در محدودهٔ وزنی ۲۲-۱۸ گرم انجام شد. از هر حیوان فقط یک بار استفاده شد. در ابتدا حیوان با استفاده از دستگاه استریوتاکسی[38] جراحی و کانول‌گذاری شد. این دستگاه دو بازو دارد که با استفاده از آنها می‌توان سر موش را در حین بیهوشی ثابت نگه داشت و با استفاده از مختصات سه‌بعدی و با حرکت دستگاه در سه جهت یک کانول تزریق را با دقت ۰/۱ میلی‌متر در محل معینی (بر اساس مختصات فضایی محل مورد نظر) کار گذاشت (ملک‌محمدی، خلیل‌زاده، فضلی تبایی و زرین‌دست، ۱۳۸۵).

برای سنجش حافظه از دستگاه اجتنابی غیرفعال[39] پایین آمدن از سکو استفاده شد (ملک‌محمدی و همکاران، ۱۳۸۵؛ زرین‌دست، فضلی تبایی، احمدی و یحیوی، ۱۳۸۴؛ زرین‌دست، نورایی و رسولی، ۱۳۸۵). این دستگاه شامل یک جعبهٔ چوبی به ابعاد ۴×۳۰×۳۰ سانتی‌متر می‌باشد. کف دستگاه از ۲۹ میلهٔ‌فولادی به قطر ۰/۳ سانتی‌متر تشکیل شده که به فاصلهٔ یک سانتی‌متر از یکدیگر قرار گرفته‌اند. در قسمت میانی کف دستگاه (روی میله‌های فلزی) یک سکوی مکعبی چوبی به ابعاد ۴×۴×۴ سانتی‌متر گذاشته شده است. در جلسه آموزش، حیوان روی سکوی مکعبی دستگاه

1- Daum
2- Downes
3- Young
4- Claro
5- Arbones
6- Garcia
7- Picatoste
8- tuberomammillary nucleus
9- Unterwald
10- Kucharski
11- Williams
12- Kornetsky
13- Panula
14- Pirvola
15- Auvinen
16- Airaksinen
17- Inagaki
18- Onodera
19- Yamatodani
20- Watanabe
21- Wada
22- Hill
23- Alvarez
24- Ruarte
25- Banzan
26- Giovannini
27- Kamei
28- Okumura
29- Tasaka
30- Taga
31- Sugimoto
32- Nishiga
33- Fujii
34- Hasenohrl
35- Hass
36- Huston
37- Wagner
38- Stereotaxic apparatus
39- passive avoidance apparatus

Downloaded from icssjournal.ir at 12:54 +0430 on Friday May 24th 2019

ارزیابی حافظه قرار گرفت و مدت زمان توقف موش روی سکو (قبل از پایین آمدن)ثبت شد. بلافاصله بعد از پایین آمدن موش از مکعب چوبی و قرار گرفتن چهار پای حیوان روی میله‌های فولادی به مدت ۱۵ ثانیه شوک الکتریکی (جریان مستقیم ۴۵ ولت، ۰/۵ آمپر و ۱ هرتز) از طریق یک محرک (گرس S44، وست وارنیک،آر آی، ساخت آمریکا) [1] به میله‌های فولادی و در نتیجه به حیوان وارد شد (هیراماتسو[2]، ساساکی[3] و کامیاما[4]، ۱۹۹۵).

۲۴ ساعت بعد از آموزش، آزمون با فرآیندی مشابه انجام گردید، با این تفاوت که در این روز شوکی وارد نیامد. مدت زمان توقف موش روی سکو به عنوان باقی‌ماندن حافظه موش اندازه‌گیری شد. حداکثر زمان توقف موش روی سکو ۳۰۰ ثانیه بود. در واقع مدت تأخیر[5] در پایین آمدن از تخته چوبی به عنوان معیار حافظه به‌کار رفت و مدت تأخیر ۳۰۰ ثانیه به‌معنای کامل بودن و باقی‌ماندن حافظه موش بود. برای هر موشی که روی میله‌ها یا سکو پرش‌های مکرر انجام می‌داد زمان ۳۰۰ ثانیه درنظر گرفته شد. تمام آزمایش‌های جلسهٔ آزمون از ساعت هشت صبح تا دو بعدازظهر انجام شد.

داروها و روش آزمایش

در این آزمایش از لیتیوم کلراید (مرک، آلمان) [6]، هیستامین دی‌هیدروکلراید[7]، پیریلامین مالئات[8] (آنتاگونیست گیرنده H1) و رانیتیدین هیدروکلراید[9] (آنتاگونیست گیرنده H2) استفاده شد (کیمیدارو، ایران). تمام داروها قبل از آزمایش در سالین استریل ۰/۹ درصد حل شد. هیستامین، پیریلامین و رانیتیدین از طریق تزریق داخل بطنی مغز[10] (ICV) در طی حساسیت‌زایی و لیتیوم کلراید از طریق داخل صفاقی[11] (IP) بلافاصله بعد از آموزش و ۴۵ دقیقه قبل از آزمون تزریق شد. به حیوانات گروه شاهد در طی حساسیت‌زایی و جلسه آموزش و آزمون، سالین تزریق گردید. حجم داروها در تزریق IP، ۱۰ ml/kg و در تزریق ICV، ۲ µL/mouse بود.

آزمایش‌ها

آزمایش اول روش اجتنابی غیرفعال در اثر تزریق لیتیوم را پس از آموزش بر حافظه مورد بررسی قرار داد. به این صورت که به یک گروه از حیوانات به عنوان شاهد، بلافاصله پس از آموزش، سالین و به سه گروه دیگر بلافاصله پس از آموزش مقادیر مختلف لیتیوم (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) تزریق شد.

آزمایش دوم اثر تزریق مقادیر مختلف لیتیوم را قبل از آزمون بر حافظهٔ تخریب‌شده به‌وسیله تزریق لیتیوم بعد از آموزش (mg/kg ۱۰) مورد مطالعه قرار داد. در این آزمایش، به یک گروه از حیوانات پس از آموزش و قبل از آزمون سالین (به‌عنوان شاهد) تزریق شد، بقیه گروه‌ها در روز اول بلافاصله پس از آموزش، لیتیوم (۱۰mg/kg) و در روز دوم (جلسه آزمون) ۴۵ دقیقه قبل از آزمون، لیتیوم (۲/۵، ۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) دریافت کردند.

آزمایش سوم بازگشت حافظه با مقادیر کمتر لیتیوم را در موش‌های حساس‌نشده و حساس‌شده با هیستامین مورد مطالعه قرار داد. در این آزمایش، به یک گروه از حیوانات پس از آموزش و قبل از آزمون سالین تزریق گردید و برای این که حساسیت ناشی از هیستامین مشخص شود، به یک گروه از حیوانات به مدت سه روز و روزی یک بار سالین (۲ میکرولیتر برای هر موش) و به سه گروه دیگر هیستامین (۲۰ میکروگرم برای هر موش) تزریق شد. به دنبال آن پنج روز دارو قطع شد. روز نهم به یک گروه حساس‌نشده و سه گروه حساس‌شده با هیستامین، بلافاصله پس از آموزش لیتیوم (۱۰ mg/kg) تزریق گردید. ۴۵ دقیقه قبل از آزمون به گروه شاهد سالین و به بقیه گروه‌ها مقادیر مختلف لیتیوم (۱/۲۵، ۲/۵ و ۵ mg/kg) تزریق شد.

آزمایش چهارم در روش اجتنابی غیرفعال اثر تزریقات مکرر داخل بطنی (حساسیت‌زایی) آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین را بر حافظه بررسی کرد. به یک گروه از حیوانات پس از آموزش و قبل از آزمون سالین تزریق شد. دو گروه دیگر از حیوانات پس از آموزش، لیتیوم (۱۰ mg/kg) دریافت کردند و در روز آزمون ۴۵ دقیقه قبل از آزمون به یک گروه سالین و به گروه دیگر لیتیوم (۱۰ mg/kg) تزریق شد. شش گروه از حیوانات با مقادیر مختلف پیریلامین (۱۰، ۲۰ و ۴۰ µg/mouse) و مقادیر متفاوت رانیتیدین

1- Grass S44, West Warnick, RI, USA
2- Hiramatsu
3- Sasaki
4- Kameyama
5- latency
6- Merck – Germany
7- histamine dihydrochloride
8- pyrilamine maleate
9- ranitidine hydrochloride
10- intracerebroventricular
11- intraperitoneal

Downloaded from icssjournal.ir at 12:54 +0430 on Friday May 24th 2019

(۳/۱۲، ۶/۲۵ و ۱۲/۵ μg/mouse) حساس شدند. به همه این شش گروه، بلافاصله پس از آموزش و همچنین در روز آزمون، ۴۵ دقیقه قبل از آزمون لیتیوم (۱۰ mg/kg) تزریق گردید.

برای هر گروه آزمایشی، زمان توقف روی سکو به صورت میانه و چارک یادداشت گردید. به علت تفاوت‌های بسیاری که در پاسخ‌های یادگیری حیوانات و همچنین ظرفیت فراگیری هر حیوان وجود دارد، داده‌ها به‌وسیله آنالیز واریانس برای داده‌های غیرپارامتریک (کروسکال- والیس[1]) و به دنبال آن با روش من-ویتنی[2] برای بررسی جفت گروه‌ها مقایسه شد. پس از آن برای مقایسه جفت گروه‌ها به تعداد دفعات استفاده از آزمون از ضریب تصحیح هولمز بونفرونی[3] استفاده گردید. در تمام ارزیابی‌های آماری، حداقل $p<۰/۰۰۵$ معیار معنی‌دار بودن مقایسهٔ بین گروه‌ها درنظر گرفته شد.

یافته‌ها

۱- اثر تزریق لیتیوم پس از آموزش بر حافظه

نتایج آزمایش اول نشان داد که تزریق لیتیوم پس از آموزش، عملکرد حافظه را تخریب می‌کند [$p<۰/۰۰۱$، $H(۳)=۲۰/۳۲$] آزمون من-ویتنی نشان داد که ۱۰ mg/kg لیتیوم باعث تخریب حافظه می‌گردد (شکل ۱).

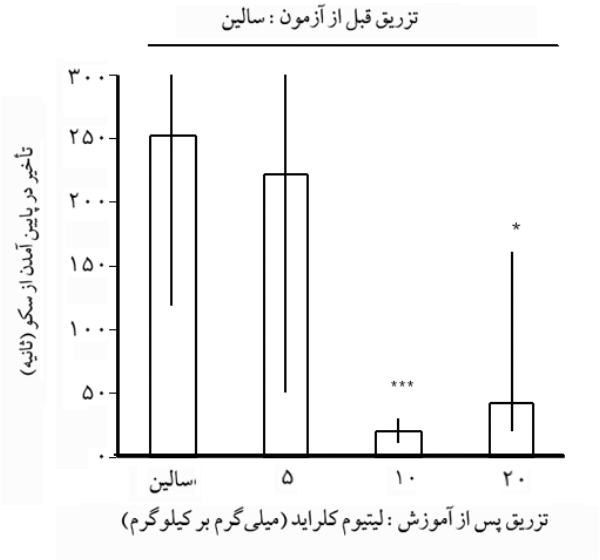
۲- اثر تزریق لیتیوم قبل از آزمون بر حافظه در روش اجتنابی غیرفعال

در آزمایش دوم تزریق قبل از آزمون مقادیر متفاوت لیتیوم (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) تخریب حافظه ایجاد شده به‌وسیله تزریق لیتیوم پس از آموزش را بهبود بخشید [$H(۴)=۱۹/۳۱$ ،$p<۰/۰۱$]. آزمون من-ویتنی نشان داد که ۱۰ mg/kg لیتیوم باعث برگرداندن حافظهٔ تخریب شده به‌وسیله تزریق پس از آموزش لیتیوم می‌شود (شکل ۲).

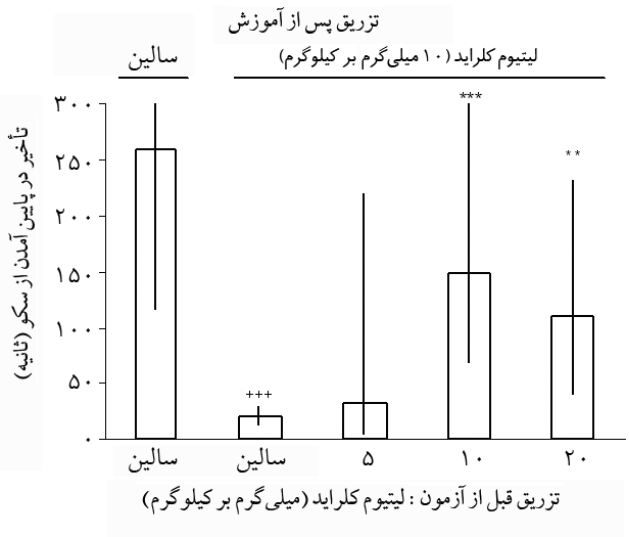
۲- اثر تزریق لیتیوم قبل از آزمون بر حافظه در روش اجتنابی غیرفعال

در آزمایش دوم تزریق قبل از آزمون مقادیر متفاوت لیتیوم (۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) تخریب حافظه ایجاد شده به‌وسیله تزریق لیتیوم پس از آموزش را بهبود بخشید [$H(۴)=۱۹/۳۱$ ،$p<۰/۰۱$].

آزمون من-ویتنی نشان داد که ۱۰ mg/kg لیتیوم باعث برگرداندن حافظهٔ تخریب شده به‌وسیله تزریق پس از آموزش لیتیوم می‌شود (شکل ۲).



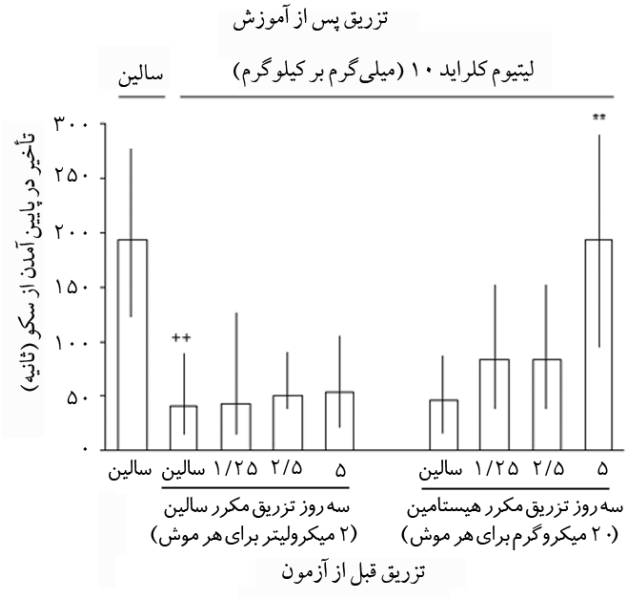
شکل ۱ – اثرات تزریق لیتیوم پس از آموزش بر حافظه وابسته به وضعیت: هر ستون نمایانگر میانه و چارک داده‌های مربوطه به ۱۰ حیوان است. *$p<۰/۰۵$ و ***$p<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه سالین -سالین.



شکل ۲- اثر تزریق قبل از آزمون مقادیر مختلف لیتیوم بر حافظه تخریب‌شده به‌وسیله تزریق لیتیوم (۱۰ mg/kg) پس از آموزش. هر ستون نمایانگر میانه و چارک داده‌های مربوط به ۱۰ حیوان است. +++$p<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه سالین - سالین؛ **$p<۰/۰۱$ و ***$p<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه لیتیوم- سالین

1- Kruskal-Wallis
2- Mann-Withney, U-test
3- Holmes Bonferroni

Downloaded from icssjournal.ir at 12:54 +0430 on Friday May 24th 2019



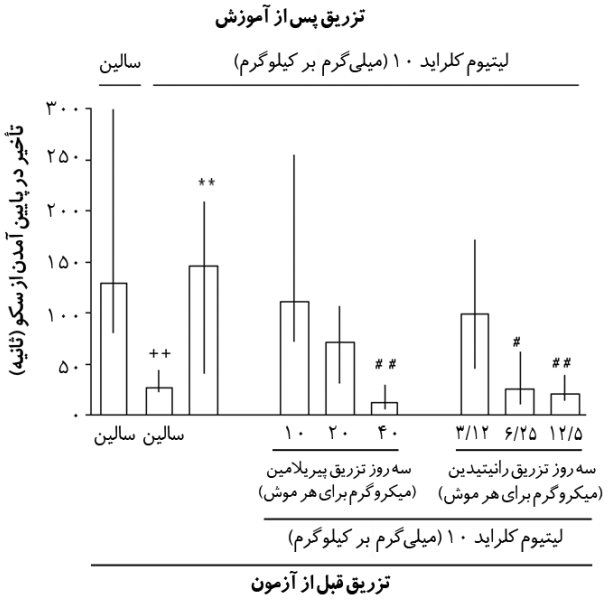
شکل ۳- تأثیر تزریق لیتیوم قبل از آزمون بر بازگشت حافظه در موش‌های حساس‌شده و حساس‌نشده با هیستامین. هر ستون نمایانگر میانه و چارک داده‌های مربوط به ۱۰ حیوان است. $^{++}p<۰/۰۱$ در مقایسه با گروه سالین - سالین؛ $^{**}p<۰/۰۱$ در مقایسه با گروه لیتیوم - لیتیوم

۳- تأثیر حساسیت‌زایی هیستامین بر بازگشت حافظه توسط لیتیوم

آزمایش نشان داد که تخریب حافظه ناشی از تزریق لیتیوم (۱۰ mg/kg) پس از آموزش به‌طور محسوس باعث برگشت حافظه در موش‌هایی می‌شود که قبلاً سه روز متوالی روزی یک بار هیستامین ۲۰ میکروگرم برای هر موش دریافت کرده بودند (در مقایسه با موش‌هایی که به همین روش سالین گرفته بودند) [$H(۷)=۲۵/۹۱$ ،$p<۰/۰۱$] (شکل ۳).

۴- تأثیر حساسیت‌زایی با آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین بر بازگشت حافظه به‌وسیله لیتیوم

آزمایش چهارم نشان داد که بازگشت حافظه به‌وسیله لیتیوم در موش‌هایی که به مدت سه روز در طول حساسیت‌زایی پیریلامین یا رانیتیدین دریافت کردند مختل می‌شود [$H(۸)=۴۰/۲۲$ ،$p<۰/۰۰۱$]. آزمون من-ویتنی نشان داد در موش‌هایی که ۴۰ μg/mouse پیریلامین و ۶/۲۵ یا ۱۲/۵ μg/mouse رانیتیدین دریافت کردند، بازگشت حافظه به‌وسیله لیتیوم (۱۰ mg/kg) کاهش می‌یابد (شکل ۴).



شکل ۴- تأثیر تزریق لیتیوم قبل از آزمون بر بازگشت حافظه در موش‌هایی که سه روز در طول حساسیت‌زایی پیریلامین یا رانیتیدین دریافت کردند. هر ستون نمایانگر میانه و چارک داده‌های مربوط به ۱۰ حیوان است. $^{++}p<۰/۰۱$ در مقایسه با گروه سالین-سالین؛ $^{**}p<۰/۰۱$ در مقایسه با گروه لیتیوم-سالین؛ $^{\#}p<۰/۰۵$ و $^{\#\#}p<۰/۰۱$ در مقایسه با گروه لیتیوم- لیتیوم

بحث

یادگیری وابسته به وضعیت پدیده‌ای است که در آن بازیابی اطلاعات به‌دست آمده تنها زمانی ممکن می‌شود که موجود در همان محیط و شرایط فیزیولوژیکی قرار گیرد که در طی مرحله به‌دست آوردن آن اطلاعات قرار داشته است (شولز[1]، ۲۰۰۰؛ شولز، سوسنیک[2]، ایگو[3]، هایدرلیو[4] و آهیسار[5]، ۲۰۰۰). یک نمونه از این داروها اپیوئیدها هستند که موجب یادگیری وابسته به وضعیت می‌شوند.

زرین‌دست و همکاران (۲۰۰۵) در تحقیقات اخیر خود نشان دادند که لیتیوم و هیستامین می‌توانند پدیده بازگشت وابسته به وضعیت را القا و بین هیستامین و لیتیوم وابستگی به وضعیت متقابل ایجاد کنند. همچنین این گروه گزارش کردند که حساسیت‌زایی با مورفین بر تخریب حافظه به‌وسیله مورفین تأثیر می‌گذارد که احتمالاً گیرنده‌های دوپامینی در این تأثیر نقش دارند (زرین‌دست و

1- Shulz
2- Sosnik
3- Ego
4- Haidrliu
5- Ahissar

Downloaded from icssjournal.ir at 12:54 +0430 on Friday May 24th 2019

رضایوف، ۲۰۰۴). همین‌طور نشان داده شده است که تزریق مکرر آپومورفین، آنتاگونیست گیرنده دوپامین، موجب حساسیت‌زایی بر یادگیری وابسته به وضعیت هیستامین می‌شود که این عمل از طریق گیرنده‌های D2 دوپامینی به‌وسیله روش اجتنابی غیرفعال پایین آمدن از سکو صورت می‌گیرد (ملک‌محمدی و همکاران، ۱۳۸۵). این احتمال وجود دارد که هیستامین مانند دوپامین بعضی نوروترانسمیترها را آزاد کند (سوبرامانیان[1] و مولدر[2]، ۱۹۷۷؛ شلیکر[3]، فینک[4]، دتزنر[5] و گوتر[6]، ۱۹۹۳)

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق لیتیوم پس از آموزش، بازگشت حافظه اجتنابی غیرفعال را در روز آزمون تخریب می‌کند. مشخص شده است که این دارو بر حافظه اثراتی منفی دارد، به عنوان مثال می‌تواند حافظه کلامی را مختل کند (آنانت و همکاران، ۱۹۸۷؛ انجلسمن و همکاران، ۱۹۹۲؛ پاکت و ویسنیوسکی، ۲۰۰۳). داده‌های حاضر نشان داد که تخریب حافظه ناشی از تزریق لیتیوم پس از آموزش به‌وسیله تزریق مجدد آن قبل از آزمون برگردانده می‌شود. تزریق قبل از آموزش یک دارو به جای تأثیر مستقیم بر فرآیندهای ذخیره حافظه ممکن است عملکرد حیوان را به‌وسیله اثر بر میزان حساسیت حیوان به شوک یا میزان هوشیاری افزایش دهد (کاستلانو[7]، سستاری[8] و سیامی[9]، ۲۰۰۱). بنابراین در این مطالعه لیتیوم بعد از آموزش به‌کار برده شد تا از اثرات تزریق قبل از آموزش دارو بر عملکرد حیوانات جلوگیری شده باشد.

مهار آنزیم اینوزیتول منوفسفاتاز و اثر روی cAMP (مورک[10] و گیسلر[11]، ۱۹۸۷؛ نیومن[12] و بلماکر[13]، ۱۹۸۷؛ نیومن، بن - زیو[14] و لرر[15]، ۱۹۹۱؛ مورک و گیسلر، ۱۹۹۵) یا G پروتئین (آویسار[16]، شریبر[17]، دانون[18] و بلماکر، ۱۹۸۸؛ مانجی و همکاران، ۱۹۹۵؛ فریدمن[19] و وانگ[20]، ۱۹۹۶) به عنوان سازوکار دخیل در اثر لیتیوم پیشنهاد شده است. بعضی از محققان پیشنهاد کرده‌اند که تخریب حافظه ناشی از درمان دارویی سازوکارهای مرکزی حافظه را بلوکه می‌کند و به نظر می‌رسد برگشت‌ناپذیر باشد. تخریب حافظه به‌وسیله روش‌هایی که بر سیستم‌های تنظیم‌کننده حافظه اثر می‌گذارد (شوک الکتریکی تشنج‌زا، تزریق محیطی β- اندورفین و تزریق مهارکننده‌های پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین نوع II به داخل آمیگدال) می‌تواند با تزریق‌های بعدی چند نوع دارو یا هورمون کاهش یابد (برای مرور بیشتر به مک‌گو[21] و ایزکردو[22]، ۲۰۰۰ مراجعه شود). بنابراین این احتمال وجود دارد که تزریق لیتیوم بعد از آموزش در مطالعه اخیر، سیستم‌های تنظیم‌کننده حافظه را تحت تأثیر قرار دهد، ولی برای روشن شدن دقیق سازوکارها به آزمایش‌های بیشتری نیاز می‌باشد.

داده‌های حاضر نشان داد که تزریق مقادیر کمتر لیتیوم قبل از آزمون، حافظه تخریب شده ناشی از تزریق لیتیوم پس از آموزش را به حیواناتی که هیستامین (۲۰ میکروگرم در هر موش) به صورت تزریق مکرر دریافت کرده بودند برمی‌گرداند. این یافته نشان می‌دهد که تزریق مکرر هیستامین ممکن است باعث حساسیت‌زایی رفتاری شود (دآلمیدا[23] و ایزکردو، ۱۹۸۶). پیشنهاد شده است که هیستامین فرآیندهای حافظه را تسهیل می‌کند. این که آیا این مسأله در نتایج به‌دست آمده از مطالعه حاضر دخیل می‌باشد یا نه، به بررسی بیشتری نیاز دارد. داده‌های حاضر همچنین نشان می‌دهد که تزریق مکرر (سه روز تزریق، پنج روز قطع) پیریلامین آنتاگونیست گیرنده H1 و رانیتیدین آنتاگونیست گیرنده H2، پاسخ لیتیوم را در برگرداندن حافظه کاهش می‌دهد. این نتایج مطرح می‌کند که احتمالاً هر دو گیرنده‌های H1 و H2 در حساسیت‌زایی رفتاری ناشی از هیستامین نقش دارند. از آنجا که هیستامین باعث آزادسازی دوپامین می‌شود، یک پیشنهاد این است که پاسخ القاشده به‌وسیله تزریق مکرر هیستامین از طریق گیرنده‌های دوپامینی میانجیگری می‌شود. برای روشن شدن سازوکارهای دقیق مورد بحث به آزمایش‌های بیشتری نیاز می‌باشد.

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۴/۱۳؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۶/۲۱

1- Subramanian
2- Mulder
3- Scehlicker
4- Fink
5- Detzner
6- Gother
7- Castellano
8- Cestari
9- Ciamei
10- Mork
11- Geistler
12- Newman
13- Belmaker
14- Ben-Zeev
15- Lerer
16- Avissar
17- Schreiber
18- Danon
19- Freidman
20- Wang
21- McGaugh
22- Izquierdo
23- De Almeida

منابع

زرین دست، م. ر.، فضلی تبایی، س.، احمدی، ش.، و یحیوی، س. ح. (۱۳۸٤). اثر لیتیوم بر حافظه وابسته به وضعیت مورفین در روش اجتنابی غیرفعال در موش سوری. *فصلنامه تازه‌های علوم شناختی*، ۲۷(۳)، ۲٤-۱٦.

زرین دست، م. ر.، نورایی، ن.، و رسولی، ی. (۱۳۸۵). تداخل اثر مورفین و نیکوتین بر حافظه موش‌های سوری حساس‌شده با نیکوتین. *فصلنامه تازه‌های علوم شناختی*، ۲۹(۱)، ۸-۱.

ملک‌محمدی، ن.، خلیل‌زاده ، آ.، فضلی‌تبایی، س.، و زرین دست ، م. ر. (۱۳۸۵). اثر حساسیت‌زایی مورفین یا آپومورفین بر یادگیری وابسته به وضعیت هیستامین. *فصلنامه تازه‌های علوم شناختی*، ۳۱(۳)، ۱۰-۱

Alvarez, E. O., & Banzan, A. M. (1996). Hippocampus and learning: Possible role of histamine receptors. *Medicina (Aires), 56*, 155-160.

Alvarez, E. O., & Ruarte, M. B., (2002). Histaminergic neurons of the ventral hippocampus and the baso-lateral amygdale of the rat: Functional interaction on memory and learning mechanisms. *Behavioural Brain Research 128*, 81-90.

Alvarez, E. O., Ruarte, M. B., & Banzan, A. M. (2001). Histaminergic systems of the limbic complex on learning and motivation. *Behavioural Brain Research, 124,* 195-202.

Ananth, J., Ghadirian, A. M., & Engelsmann, F. (1987). Lithium and memory: A review. *Canadian Journal of Psychiatry, 32,* 312-316.

Avissar, S., Schreiber, G., Danon, A., & Belmaker, R. H. (1988). Lithium inhibits adrenergic and cholinergic increases in GTP binding in rat cortex. *Nature, 331,* 440-442.

Castellano, C., Cestari, V., & Ciamei, A. (2001). NMDA receptors and learning and memory processes. *Current Drug Targets, 2,* 273-283.

Claro, E., Arbones, L., Garcia, A., & Picatoste, F. (1986). Phosphoinositide hydrolysis mediated by histamine H1-receptors in rat brain cortex. *European Journal of Pharmacology, 123,* 187-196.

Daum, P. R., Downes, C. P., & Young, J. M. (1984). Histamine stimulation of inositol 1-phosphate accumulation in lithium-treated slices from regions of guinea pig brain. *Journal of Neurochemistry, 43,* 25-32.

De Almeida, M. A., Izquierdo, I. (1986). Memory facilitation by histamine. *Archives in Internatinales de Pharmacodynamie and et de Therapie, 283*, 193-198.

Engelsmann, F., Ghadirian, A. M., Grof, P. (1992). Lithium treatment and memory assessment: Methodology. *Neuropsychobiology, 26,* 113-119.

Friedman, E., & Wang, H. Y. (1996). Receptor-mediated activation of G proteins is increased in postmortem brains of bipolar affective disorder subjects. *Journal of Neurochemistry, 67,* 1145-1152.

Giovannini, M. G., Efoudebe, M., Passani, M. B., Baldi, E., Bucherelli, C., Giachi, F., Corradetti, R., & Blandina, P. (2003). Improvement in fear memory by histamine-elicited ERK2 activation in hippocampal CA3 cells. *Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 23,* 9016-9023.

Haas, H., Panula, P. (2003). The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system. *Nature Reviews of Neuroscience, 4,* 121-130.

Hasenohrl, R. U., Kuhlen, A., Frisch, C., Galosi, R., Brandao, M. L., & Huston, J. P. (2001). Comparison of intra-accumbens injection of histamine with histamine H1-receptor antagonist chlorpheniramine in effects on reinforcement and memory parameters. *Behavioural Brain Research, 124,* 203-211.

Hill, S. J., Ganellin, C. R., Timmerman, H., Schwartz, J. C., Shankely, N. P., Young, J. M., Schunack, W., Levi, R., & Haas, H. L. (1997). International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacological Reviews, 49,* 253-278.

Hiramatsu, M., Sasaki, M., & Kameyama, T. (1995). Effect of dynorphin A-(1-13) on carbon monoxide-induced delayed amnesia in mice studied in a step-down type passive avoidance task. *European Journal of Pharmacology, 282*, 185-191.

Huston, J. P., Wagner, U., & Hasenohrl, R. U. (1997). The tuberomammillary nucleus projections in the control of learning, memory and reinforcement processes: Evidence for an inhibitory role. *Behavioural Brain Research, 83,* 97-105.

Inagaki, N., Yamatodani, A., Ando-Yamamoto, M., Tohyama, M., Watanabe, T., & Wada, H. (1998). Organization of histaminergic fibers in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology, 273,* 283-300.

Kamei, C., Okumura, Y., & Tasaka, K. (1993). Influence of histamine depletion on learning and memory recollection in rats. *Psychopharmacology, 111,* 376-382.

Downloaded from icssjournal.ir at 12:54 +0430 on Friday May 24th 2019

Downloaded from icssjournal.ir at 12:54 +0430 on Friday May 24th 2019

Manji, H. K., Potter, W. Z., & Lenox, R. H. (1995). Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium's actions. *Archives of General Psychiatry, 52,* 531-543.

McGaugh, J. L., & Izquierdo, I. (2000). The contribution of pharmacology to research on the mechanisms of memory formation. *Trends in Pharmacological Science, 21,* 208-210.

Mork, A., & Geisler, A. (1987). Mode of action of lithium on the catalytic unit of adenylate cyclase from rat brain. *Pharmacology & Toxicology, 60,* 241-248.

Mork, A., & Geisler, A. (1995). Effects of chronic lithium treatment on agonist-enhanced extracellular concentrations of cyclic AMP in the dorsal hippocampus of freely moving rats. *Journal of Neurochemistry, 65,* 134-139.

Newman, M. E., & Belmaker, R. H. (1987). Effects of lithium in vitro and ex vivo on components of the adenylate cyclase system in membranes from the cerebral cortex of the rat. *Neuropharmacology, 26,* 211-217.

Newman, M. E., Ben-Zeev, A., & Lerer, B. (1991). Chloramphetamine did not prevent the effects of chronic antidepressants on 5-hydroxytryptamine inhibition of forskolin-stimulated adenylate cyclase in rat hippocampus. *European Journal of Pharmacology, 207,* 209-213.

Nierenberg, A. A., Price, L. H., Charney, D. S., & Heninger, G. R. (1990). After lithium augmentation: A retrospective follow-up of patients with antidepressant-refractory depression. *Journal of affective disorders, 18,* 167-175.

Onodera, K., Yamatodani, A., Watanabe, T., & Wada, H. (1994). Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders. *Progress in Neurobiology, 42*, 685-702.

Pachet, A. K., Wisniewski, A. M. (2003). The effects of lithium on cognition: An updated review. *Psychopharmacology (Berl), 170,* 225-234.

Panula, P., Pirvola, U., Auvinen, S., & Airaksinen, M. S. (1989). Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat brain. *Neuroscience, 28,* 585-610.

Prien, R. F., Kupfer, D. J., Mansky, P. A., Small, J. G., Tuason, V. B., Voss, C. B., & Johson, W. E. (1984). Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH collaborative study group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-impramine combination. *Archives in General Psychiatry, 41,* 1096-1104.

Schlicker, E., Fink, K., Detzner, M., & Gother, M. (1993). Histamine inhibits dopamine release in the mouse striatum presynaptic H3 receptors. *Journal of Neural Transmission, General section, 93,* 1-10.

Shulz, D. E. (2000). Memories of memories: The endless alteration of the engram. *Neuron, 28,* 25-29.

Shulz, D. E., Sosnik, R., Ego, V., Haidrliu, S., & Ahissar, E. (2000). A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature, 403,* 549-553.

Subramanian, N., & Mulder, A. H. (1977). Modulation by histamine of the efflux of radiolabeled catecholamines from rat brain slices. *European Journal of Pharmacology, 43,* 143-152.

Taga, C., Sugimoto, Y., Nishiga, M., Fujii, Y., & Kamei, C. (2001). Effects of vasopressin on histamine H(1) receptor antagonist-induced spatial memory deficits in rats. *European Journal of Pharmacology, 423,* 167-170.

Unterwald, E. M., Kucharski, L. T., Williams, J. E., & Kornetsky, C. (1984). Tripelennamine: Enhancement of brain-stimulation reward. *Life Sciences, 34,* 149-153.

Zarrindast, M. R., & Rezayof, A. (2004). Morphine state-dependent learning: sensitization and interactions with dopamine receptors. *European Journal of Pharmacology, 497,* 197-204.

Zarrindast, M. R., Fazli-Tabaei, S., Khalilzadeh, A., Farahmanfar, M., & Yahyavi, S. H. (2005). Cross state-dependent retrieval between histamine and lithium. *Physiology & Behavior, 86,* 154-163.