Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 12:52 IRST on Tuesday February 20th 2018

دانشور پزشکی

دوماهنامه علمی–پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌وسوم–شماره ۱۱۹
آبان ۱۳۹۴

تأثیر گالانتامین بر برگشت فعالیت حرکتی تشدیدیافته در اثر میکرواینجکشن کلشی‌سین در هیپوکامپ موش ویستار

نویسندگان: منیژه کرمی[۱،۲]*، زهرا کیاسالاری[۱]، مهرداد روغنی[۱]، محسن خلیلی[۱]، بتول رحمتی[۱]، سیامک افشین‌مجد[۱]، غلامحسین قائدی[۱] و افسانه ناصری[۱،۲]

۱. مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: منیژه کرمی **E-mail: karami@shahed.ac.ir**

دریافت: ۱۳۹۴/۰۶/۱۴
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۴/۰۷/۲۱
پذیرش: ۱۳۹۴/۰۷/۲۸

چکیده

مقدمه و هدف: بررسی اثر تخریبی نوروتوکسین‌ها بر مغز حیوانات از موضوعات پژوهشی پرجاذبه است. در این مطالعه اثر میکرواینجکشن کلشی‌سین در ناحیهٔ CA1 با بررسی رفتار جست‌وجوی محیط جدید نشان داده شده است. همچنین اثر پیش‌تزریق گالانتامین، دارویی مؤثر در درمان و پیشگیری آلزایمر، بر اثر جانبی کلشی‌سین در آن ناحیه بررسی شد.

مواد و روش‌ها: نودوشش سر موش‌های سفید بزرگ نر، نژاد ویستار به‌صورت دوطرفه در ناحیهٔ هیپوکامپ (AP: -3.8; L: 1.8 ± 2.2; V: 3) کانول‌گذاری شدند. آن‌ها یک هفته بعد، برنامهٔ جست‌وجوی محیط جدید سه‌مرحله‌ای را در دستگاه شرطی‌سازی غیرطرف‌دار تجربه کردند: مرحلهٔ اول (روز ۱) ۱۰ دقیقه حرکت آزادانه در باکس، سپس مقیدشدن طی سه روز متوالی ـ روزی دو بار ۴۰ دقیقه در یک قسمت ـ و روز آخر (روز ۵) دریافت کلشی‌سین (۲۵ میکروگرم/داخل هیپوکامپ هر موش، n = ۸) درست پیش از آزمون (۱۰ دقیقه در شرایط مشابه روز آشنایی). به گروه‌های دریافت‌کنندهٔ گالانتامین (۱ تا ۲۵ میکروگرم/داخل هیپوکامپ هر موش ـ هر گروه متشکل از هشت سر موش)، دارو به‌تنهایی و یا پیش از کلشی‌سین (۲۵ میکروگرم/داخل هیپوکامپ هر موش) تجویز شد. گروه کنترل منفی، سالین تنها (۱ میکرولیتر/داخل هیپوکامپ هر موش) را دریافت کرد.

نتایج: چنان‌که داده‌ها نشان داد حیوانات دریافت‌کنندهٔ کلشی‌سین نسبت به گروه کنترل، فعالیت حرکتی تشدیدیافته داشتند. گروه‌های گالانتامین تنها گرچه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل نشان ندادند، ولی در گروه‌های دریافت‌کنندهٔ گالانتامین پیش‌تزریق کلشی‌سین، فعالیت تشدیدیافتهٔ حرکتی برگشت داشت.

نتیجه‌گیری: اثرات جانبی نوروتوکسین کلشی‌سین بر مغز حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده است که مهم‌ترین آن‌ها حذف انتخابی نورون‌های دانه‌دار در تشکیلات هیپوکامپ می‌باشد. اثر این ماده بر روی نورون‌های هرمی قشری هنوز ناشناخته است. مطالعهٔ حاضر تشدید فعالیت حرکتی حیوانات را به‌دنبال تزریق کلشی‌سین در داخل هیپوکامپ نشان داد. این اثر با پیش‌تزریق گالانتامین برگشت یافت و احتمال دارد تأثیر این دارو با میانجی‌های نورونی وساطت شده باشد.

واژگان کلیدی: گالانتامین، کلشی‌سین، رفتار جست‌وجوی محیط جدید، فعالیت حرکتی

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 12:52 IRST on Tuesday February 20th 2018

مقدمه

رفتار جست‌وجوی محیط جدید (Novelty Seeking Behavior) در جوندگان به‌صورت کشف موقعیت‌های جدید اشیا یا محرک‌های ناشناخته تعریف می‌شود (۱). روندهای اصلی برای اندازه‌گیری این نوع رفتار در جوندگان و شناخت آن عبارت‌اند از: ۱. Novelty-Responder Test که اولین و وسیع‌ترین روش به‌کاررفته برای ارزیابی جست‌وجوی محیط جدید است که فعالیت حرکتی در موقعیت جدید را ارزیابی می‌کند و اولین‌بار توسط *پیازاس*[1] و همکاران به‌کار رفته است. این روش برای ارزیابی فاکتورهای محیطی و نوروبیولوژیک مؤثر بر ایجاد حساسیت متفاوت در افراد به داروهای مخدر و برهم‌کنش آن‌ها با محیط مفید است؛ ۲. Hole-Broad Test، این روش توسط Boissier و Simon معرفی شده و برای ارزیابی رفتارهای کشف و کنجکاوی و در برخی موارد برای بررسی اضطراب در جوندگان به‌کار می‌رود. همچنین به‌عنوان یک ابزار مفید برای تخمین حالت عاطفی حیوانات در مواجهه با یک محیط ناآشنا شناخته می‌شود؛ ۳. رفتار دیگری که معمولاً در محیط جدید نشان داده می‌شود Vertical Activation یا Rearing in an Open Field است. این اندازه‌گیری تمایز بین موش‌های با فعالیت ایستادن کم و موش‌های با فعالیت ایستادن زیاد را نشان می‌دهد؛ ٤. پاسخ اجتنابی در شاتل باکس (Acquisition in the Shuttle Box Avoidance) (۱) و سرانجام؛ ۵. بررسی رفتار جست‌وجوی محیط در مدل ترجیح مکانی (Novelty-Induced Conditioned Place Preference) (۲). باتوجه‌به این امر که جوندگان به‌طور ذاتی تمایل به کشف اشیا یا مکان جدید دارند (۳)، در این پژوهش برای اولین‌بار این روش اخیرالذکر برای نشان‌دادن اختلال در عملکرد نورون‌های قشر هیپوکامپ ناشی از تجویز حاد کلشی‌سین در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ بررسی شد. ازطرفی تمامیت نورونی می‌تواند با نوروتوکسین دچار اختلال شود. اثر داروها در رفع اختلالات حافظه‌ای هم برمی‌گردد به سازوکار آن‌ها که به‌نوعی جبران‌کنندهٔ اثرات تخریبی و یا رافع اختلالات هستند. بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease) ازجمله اختلالاتی است که با مسئلهٔ بروز مشکل در سیستم کولینرژیک تظاهر می‌یابد. براین‌اساس که کاهش نورون‌های کولینرژیک بخش قاعده‌ای مغز جلویی و به‌تبع، ازدست‌رفتن و نقص انتقالات نوروترانسمیتری استیل‌کولینی که به قشر مغز می‌رسد، در ایجاد آن نقش مؤثر دارد (٤).

کلشی‌سین با ساختار سه‌حلقه‌ای مرکب از حلقهٔ بنزنی (حلقهٔ A)، حلقهٔ تروپون متوکسی (حلقهٔ C) و حلقهٔ هفت‌ضلعی (حلقهٔ B) دارای استامید در موقعیت C7 که ابتدا برای درمان نقرس به‌کار رفت، مجموعه‌ای از اعمال سلولی ازجمله میتوز، ترشح، طویل‌شدن سلول، مورفولوژی و حرکت سلول را تخریب می‌کند. مکانیسم اصلی عمل کلشی‌سین مهار پلیمریزاسیون میکروتوبول‌ها است، به این شکل که به توبولین متصل می‌شود و میکروتوبول‌ها را دپلیمریزه و فرایندهای انتقالی وابسته به میکروتوبول‌ها ازجمله جریان آکسوپلاسمیک را مختل می‌کند (۵).

بنابراین طبیعی به‌نظر می‌رسد اگر برای درمان و یا حداقل پیشگیری از مشکلات ناشی از تخریب و کاهش نورونی داروهایی را به‌کار بریم که بر سیستم‌های نورونی اثر محافظتی و یا با نوروتوکسین‌ها اثر آنتاگونیستیک دارند. یکی از داروهایی که بر اساس مکانیسم نورونی عمدتاً در پیشگیری مراحل شدید آلزایمر و یا درمان این بیماری تجویز می‌شود، گالانتامین نام دارد که در اصل ریشهٔ گیاهی دارد؛ ولی بعد از کشف ساختار شیمیایی، به‌صورت قرص و کپسول تهیه و امروزه به‌طور گسترده استفاده می‌شود. این دارو در زمرهٔ مهارکننده‌های آنزیم تجزیه‌کنندهٔ استیل‌کولین طبقه‌بندی می‌شود و به‌همین دلیل استفادهٔ دارویی در رفع نواقص اتصالات عصب-عضله و ضعف عضلانی نیز دارد (٦). حال بررسی تأثیر پیش‌تزریق گالانتامین داخل هیپوکامپ حیوانات که مقرر است نوروتوکسین را

[1] - Piazzas

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 12:52 IRST on Tuesday February 20th 2018

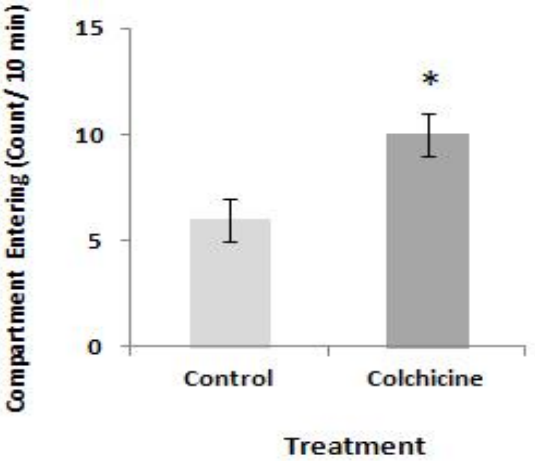
داخل مرکز دریافت دارند، گامی ارزنده در راستای شناخت سازوکار حفاظتی آن دارو و بیان مکانیسم‌های سیناپسی درگیر در بهبودی وابسته به دارو خواهد بود.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش از موش‌های بزرگ سفید نژاد ویستار استفاده گردید. از دستگاهی به نام استریوتاکس برای جراحی و کانول‌گذاری دوطرفه با مختصات (AP: -3.8; L: 1.8 ± 2.2; V: 3) در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ استفاده شد. حیوان‌ها بعد از جراحی به‌منظور ریکاوری یک هفته استراحت داده شدند و سپس تحت بررسی رفتار جست‌وجوی محیط جدید قرار گرفتند. موش‌های کانول‌گذاری‌شده این رفتار را در دستگاه شرطی‌سازی غیرطرف‌دار تجربه کردند. این دستگاه یک باکس چوبی است که توسط یک در گیوتینی به دو قسمت مساوی تقسیم شده است. اگرچه دستگاه یکدست سفید است؛ اما خطوط و کف دو قسمت آن کاملاً متفاوت طراحی شده است. روند مذکور با استفاده از یک برنامهٔ سه‌مرحله‌ای اجرا شد. حیوانات در مرحلهٔ اول (روز ۱) ۱۰ دقیقه حرکت آزادانه را در باکس به‌منظور آشنایی با آن دستگاه داشتند. زمان صرف‌شده در هر بخش توسط دستگاه اتوویژن ثبت شد. سپس طی سه روز بعدی هر روز دو بار ٤٠ دقیقه در یک قسمت مقید شدند؛ طوری‌که فاصلهٔ مراحل روزانه ٦ ساعت بود. حیوانات در روز آخر (روز ٥) درست پیش از آزمون که ۱۰ دقیقه در شرایط مشابه روز آشنایی بود، کلشی‌سین (۲۵ میکروگرم/داخل هیپوکامپ هر موش) دریافت کردند. غلظت فراهم‌شدهٔ نوروتوکسین در حجم ۰/۵ میکرولیتر/در هر طرف مغز، طی یک مدت‌زمان ۳۰ثانیه‌ای تزریق شد. گروه کنترل به‌جای دارو سالین دریافت کرد (۱ میکرولیتر/هر موش). تزریق دارو به‌وسیله سرنگ هامیلتون متصل به رابط پلی‌اتیلنی مجهز به کانول تزریق (تهیه‌شده از نیدل دندان‌پزشکی) صورت گرفت. در گروه‌های دریافت‌کنندهٔ دارو به‌تنهایی و یا ترکیبی، فقط گالانتامین (۱ـ۲۵ میکروگرم/داخل هیپوکامپ هر موش) و یا دارو مقدم بر نوروتوکسین به‌همان شیوه تزریق شد. تحلیل آماری داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از t-student unpaired و یا آنالیز واریانس ANOVA انجام پذیرفت. آزمون Tukey به‌منظور بررسی بیشتر و برای نشان‌دادن تفاوت‌های بین‌گروهی تعقیب شد و $P<0.05$ معنی‌دار تلقی گردید. در پایان آزمایشات موش‌ها توسط دوز بالای داروی بیهوشی کشته شده، با دقت مغز آن‌ها به‌طور سالم و کامل از داخل جمجمه خارج گشت و در محلول فرمالین ۱۰درصد نگهداری گردید. به‌منظور اطمینان از محل کانول‌ها در ناحیهٔ CA1 برش‌های ٤ـ٥ میکرومتری از مغزها تهیه گردید و آن‌ها به‌منظور تأیید ناحیهٔ مغزی به‌کمک رنگ‌آمیزی اختصاصی کریزل ویولت رنگ‌آمیزی و بررسی شدند. (داده‌های مربوط به هفت سر موش به‌دلیل عدم مطابقت ناحیهٔ تزریق با ناحیهٔ CA1 حذف شد.)

نتایج

اثر تزریق داخل هیپوکامپی کلشی‌سین، بلافاصله قبل از تست، بر رفتار حرکتی حیوانات توسط رفتار جست‌وجوی محیط جدید بررسی شد. تحلیل آماری داده‌ها نشان‌دهندهٔ اختلاف معنی‌داری ($P< 0.05$) در فعالیت حرکتی حیوانات تحت تیمار نسبت به کنترل مشاهده شد (شکل ۱).



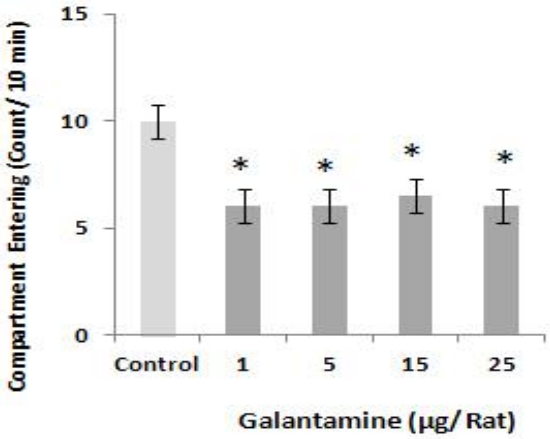
شکل ۱. اثر تزریق آنی کلشی‌سین بر روی رفتار حرکتی موش‌های آزمایشگاهی بزرگ در روند جست‌وجوی محیط جدید

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 12:52 IRST on Tuesday February 20th 2018

ستون‌ها نشان‌دهندهٔ فعالیت حرکتی موش‌هایی است که قبل از آزمون یا کلشی‌سین (۲۵ میکروگرم/موش، داخل CA1) را دریافت کردند و یا فقط سالین را (۱ میکرولیتر/موش، داخل CA1) به‌جای دارو به‌عنوان کنترل گرفتند.

*P<0.05 بر اساس آزمون t-student نشان‌دهندهٔ اختلاف معنی‌دار گروه تیمارشده با نوروتوکسین نسبت به گروه کنترل (دریافت‌کنندهٔ سالین) است.

حیوانات دریافت‌کنندهٔ نوروتوکسین به‌دفعات بیشتری بین دو قسمت دستگاه تردد داشتند. گروه‌های دریافت‌کنندهٔ گالانتامینِ تنها اثر معنی‌داری را بر فعالیت حرکتی در مقایسه با کنترل نداشتند (P> 0.05)؛ اما در گروه‌هایی که گالانتامین را مقدم بر نوروتوکسین گرفتند، فعالیت برگشت داشت (P< 0.05) (شکل ۲).



شکل ۲. اثر پیش‌تزریق گالانتامین بر تزریق کلشی‌سین در داخل هیپوکامپ موش‌های آزمایشگاهی سفید بزرگ به‌کمک سنجش تعداد تردد حیوانات بین دو قسمت سازهٔ رفتاری تحت روند جست‌وجوی محیط جدید

ستون‌ها نشان‌دهندهٔ فعالیت حرکتی موش‌هایی است که قبل از آزمون یا فقط کلشی‌سین (۲۵ میکروگرم/موش، داخل CA1) را دریافت کردند (گروه کنترل) و یا پیش از دریافت آن گالانتامین (۱ـ۲۵ میکروگرم/موش، داخل CA1) را دریافت **کردند.** *P<0.05 بر اساس آزمون Tukey نشان‌دهندهٔ اختلاف معنی‌دار گروه‌های تیمارشده با دارو نسبت به گروه کنترل (دریافت‌کنندهٔ نوروتوکسین) است.

بحث

در این مطالعه اثر تزریق داخل هیپوکامپی کلشی‌سین بلافاصله قبل از تست رفتار جست‌وجوی محیط جدید بر فعالیت حرکتی موش‌های آزمایشگاهی سفید بزرگ بررسی شد. یک هدف نشان‌دادن اختلال در تمامیت نورونی ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ در اثر تزریق آنی کلشی‌سین توسط ارزیابی رفتار جست‌وجوی محیط جدید در دستگاه شرطی‌سازی مکانی (Novelty-Induced Conditioned Place Preference **) بود. هدف دیگر نشان‌دادن اثر حفاظتی گالانتامین به‌عنوان دارویی که سال‌ها در راستای پیشگیری و درمان آلزایمر پیشرفته به‌کار می‌رود بر فعالیت حرکتی تیمارشونده (که در این بررسی حیوان آزمایشگاهی است) می‌باشد. طبق یافته‌های این پژوهش موش‌های دریافت‌کنندهٔ کلشی‌سین نسبت به موش‌های کنترل که فقط سالین را دریافت کردند، تردد بیشتری را در روند جست‌وجو در محیط جدید داشتند (شکل ۱). این حیوانات تحت تجویز این نوروتوکسین، مرتب بین دو قسمت دستگاه جابه‌جا می‌شدند و از فعالیت حرکتی بالاتری نسبت به گروه کنترل که تنها سالین گرفته بودند، برخوردار بودند؛ بنابراین این حیوانات نتوانسته بودند که خاطرهٔ فضایی این بخش را بعد از دریافت نوروتکسین به‌یاد آورند و دائماً در جست‌وجوی تازگی به دو سو جابه‌جا می‌شدند. ناحیهٔ CA1 به‌عنوان یک شناساگر محیط عمل می‌کند و عدم تطابق بین اطلاعات قبلی قشر مغز با وضعیت جاری را با کمک ردوبدل‌کردن داده‌ای با ناحیهٔ CA3 تشخیص می‌دهد. تمامیت مسیر CA3-CA1 برای یادگیری سریع و بازخوانی مکان فضایی یا ضروری است (۷). باید اشاره کرد که در طی سیکل بازخوانی ورودی CA3 schaffer collateral نقش مکانیسم راهنما را بازی می‌کند. اگر ورودی CA3، یک سلول پیرامیدال را طی این زمان تحریک کند، آنگاه هر سیناپس تحریکی طی سیکل ذخیره، تقویت و فعال می‌شود و درنتیجه بازخوانی حافظه رخ می‌دهد (۸). رفتار جست‌وجوی محیط جدید در این مطالعه بر روی جوندگان توسط تمایل به ملاقات یک محیط جدید (در یک روش با انتخاب آزاد) یعنی** Novelty-Induced Conditioned Place Preference **بررسی شده و بروز و اجرای مؤلفه‌های این رفتار که ازجملهٔ آن‌ها تردد بین دو قسمت آن سازه است وابسته به سیستم دوپامینرژیک**

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 12:52 IRST on Tuesday February 20th 2018

مزولیمبیک است (۹) به‌خوبی ظاهر گردید. در بروز و نمایش این رفتار تحریک گیرنده‌های دوپامینی D1 نقش مهم‌تری دارد (۲). در تحقیقات قبلی همچنین مهار سیستم نیتریک‌اکساید در ناحیهٔ تحت بررسی در افزایش فعالیت حرکتی حیوان نشان داده شده است (۱۰)؛ ولی تجویز L-NAME به‌عنوان مهارکنندهٔ آن سیستم در هستهٔ اکومبنس و یا تگمنتوم شکمی تأثیری بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشته است (۱۱).

اینکه کلشی‌سین به‌واسطهٔ کدام مدار نورونی و یا انتقال‌دهندهٔ جریان اکسونی بر فعالیت حرکتی حیوانات تحت این بررسی اثر تحریکی داشته است، در حال حاضر روشن نیست؛ اما با درنظرگرفتن نتایج مربوط به پیش‌تزریق گالانتامین، مکانیسم موردنظر تا حدودی آشکار می‌شود. زیرا گرچه این دارو به‌تنهایی اثر معنی‌دار بر آن مؤلفه نشان نداد، اما در گروه‌های دریافت‌کنندهٔ گالانتامین مقدم بر نوروتوکسین فعالیت حرکتی تشدیدیافتهٔ حیوانات برگشت داشت. لازم به ذکر است که نورون‌ها و گیرنده‌های NMDA بر روی غشای آن‌ها نقش ثابت‌شده‌ای در فرایند شکل‌پذیری سیناپسی و همچنین فرایندهای حرکتی دارند؛ به‌طوری‌که اگر فعال‌شدن گیرنده و ورود کلسیم ازطریق کانال گیرندهٔ NMDA حاصل شود، تغییرات سیناپسی و تحریکات فوق‌الذکر حاصل‌شدنی است. شواهد به‌دست‌آمده از محققین دیگر حاکی از آن است که درگیرشدن مسیر پاداش (مثلاً با مرفین) می‌تواند ازطریق تحریک گیرندهٔ μ اپیوئیدی، کلسیم آزاد درون‌سلولی را افزایش داده، آنگاه منجر به هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول و تشکیل اینوزیتول و متعاقب آن آزادسازی کلسیم از ذخایر درون سلول شود (۱۲). افزایش کلسیم درون‌سلولی در یک مسیر سیگنالینگ سبب فعال‌سازی آبشارگونهٔ پیامبر ثانویهٔ وابسته به کلسیم، نظیر فعال‌سازی کیناز وابسته به کلسیم و بروز فعالیت حرکتی می‌شود؛ بنابراین بازخوانی‌نشدن اطلاعات ذخیره‌شدهٔ قبلی (ناشی از دریافت کلشی‌سین تنها) و جدید تلقی‌شدن محیط احتمالاً به دو مسیر و یا مسئلهٔ مجزا مرتبط است. برای یکی تخریب نورون و برای دومی احتمالاً آزادسازی میانجی‌های دیگر مانند استیل‌کولین، دوپامین، نیتریک‌اکساید و... دخیل در این امر هستند. افزایش سطح دوپامین خارج سلولی می‌تواند یکی از محتمل‌ترین مکانیسم‌های تقویت‌کنندهٔ رفتارهای جست‌وجوگرانه در نظر گرفته شود؛ زیرا فعال‌شدن نورون‌های دوپامینرژیک تگمنتوم شکمی با پیش‌بینی وقایع هیجانی و پاداش و وقوع حوادث جست‌وجوگرانه و انگیزشی مرتبط است (۱۳). وساطت میانجی نورونی استیل‌کولینی و یا نیتریک‌اکساید در تأثیر این دارو نیز محتمل به‌نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری نهایی آن است که گالانتامین احتمالاً با درگیرنمودن یک سیستم میانجی نورونی موجب تغییر اطلاعات موتور مربوط به ناحیهٔ CA1 در موش‌های بزرگ نژاد ویستار که با نوروتوکسین مواجه شدند، گردید و بدین ترتیب بر نورون‌های این بخش از مغز اثر حفاظتی بر جای گذاشت.

سپاسگزاری

با تشکر و قدردانی از مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد که هزینه‌های مالی پژوهش حاضر را در قالب طرح مصوب در آن مرکز در اختیار این تیم قرار دادند.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 12:52 IRST on Tuesday February 20th 2018

منابع

1. Redolat R, Pérez-Martínez A, Carrasco M.C, Mesa P. Individual Differences in Novelty Seeking and Behavioral Responses to Nicotine: A Review of Animal Studies. Current Drug Abuse Review 2009; 2(3): 230-242.
2. Belin D, Berson N, Balado E, Piazza P.V, Deroche-Gamonet V. High-Novelty-Preference Rats are Predisposed to Compulsive Cocaine Self-Administration. Neuropsychopharmacology 2011; 36(3): 569-579.
3. Vidal-Infer A, Arenas M.C, Daza-Losada M, Aguilar M.A, Miñarro J, Rodríguez-Arias M. High Novelty Seeking Predicts Greater Sensitivity to the Conditioned Rewarding Effects of Cocaine. Pharmacology Biochemistry and Behavior 2012; 102(1): 124-132.
4. Takata K. Molecular Targeting and Translational Research for New Therapeutic Strategies on Alzheimer's Disease. Yakugaku Zasshi 2013; 133(12): 1389-99.
5. Niel E, Scherrmann J.M. Colchicine Today. Joint Bone Spine 2006; 73: 672-678.
6. Waldemar G. Recommendations for the Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease and other Disorders Associated with Dementia: EFNS Guideline. European Journal of Neurology 2007; 14(1): e1-26.
7. Martin S, Clark R. The Rodent Hippocampus and Spatial Memory: From Synapses to Systems. Cellular and Molecular Life Sciences 2007; 64(4): 401-431.
8. Cutsuridis V, Cobb S, Graham B.P. Encoding and Retrieval in a CA1 Microcircuit Model of the Hippocampus. In Artificial Neural Networks-ICANN 2008. Springer 2008; 238-247.
9. Bardo M.T, Donohew R, Harrington N.G. Psychobiology of Novelty Seeking and Drug Seeking Behavior. Behavioural Brain Research 1996; 77(1): 23-43.
10. Zarrindast M.R, Gholami A, Sahraei H, Haeri-Rohan A. Role of Nitric Oxide in the Acquisition and Eexpression Apomorphine or Morphine-Induced Locomotor Sensitization. European Journal of Pharmacology 2003; 482: 205-213.
11. Gholami A, Zarrindast M.R, Sahraei H, Haerri-Rohani A. Nitric Oxide within the Ventral Tegmental area is Involved in Mediating Morphine Reward. European Journal of Pharmacology 2003; 458: 119-128.
12. Martin SJ, Clark RE. The Rodent Hippocampus and Spatial Memory: From Synapses to Systems. Cellular and Molecular Life Sciences 2007; 64(4): 401-431.
13. Pourmotabbed A, Yaghmaei P, Parviz Imani P, Nedaei S.E, Touhidi A. Assessment of the Effect of Nitric Oxide within Hippocampal CA1 area on Spatial Learning and Memory in Morphine Dependent Rats. Physiology and Pharmacology 2008; 11(4): 252 - 260.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 12:52 IRST on Tuesday February 20th 2018

Daneshvar

Medicine

Scientific-Research Journal of Shahed University
23th Year, No.119
October- November, 2015

Received: 05/09/2015
Last revised: 13/10/2015
Accepted: 20/10/2015

Daneshvar(medicine) shahed University/ 23th year/2015 /NO.119

The reversal effect of galantamine on enhanced locomotor activity due to microinjection of intrahippocampal colchicine in Wistar rats

Manizheh Karami[1,2] *, Zahra Kiasalari[1] , Mehrdad Roghani[1] , Mohsen Khalili[1] , Batool Rahmati[1] , Siamak Afshin-Majd[1], GholamHossein Ghaedi[1] , Afsaneh Naseri[1, 2]

1. Neurophysiology Research Center, Shahed university, Tehran, Iran.
2. 2.Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran.

*** E-mail: karami@shahed.ac.ir**

Abstract

Background and Objective: Deleterious effect of neurotoxins on the brains of animals is an attractive research topic. In this research, the effect of microinjection of colchicine into the hippocampal CA1 was shown by examining the novelty seeking behavior. Also, the effect of pre-injection of galantamine, an effective agent in the treatment and prevention of Alzheimer's disease, for reversal of colchicine's side effect in that region was also examined.

Materials and Methods: Ninety six male Wistar rats were bilaterally cannulated at the hippocampal area (AP: -3.8; L: 1.8 ± 2.2; V: 3). They experienced a three-phase novelty seeking task in the unbiased conditioning apparatus after one week: in day 1, the animals moved freely (10 min) in the box to familiarize with the device; over the next consecutive three days, they were confined in one part of the apparatus (40 min, twice daily); finally (Day 5), the animals were injected colchicine (25 µg/rat hippocampus, n = 8) prior to testing (lasted 10 min/similarly to the familiarization situation). The galantamine groups received the drug (1-25 µg/rat hippocampus; n = 8) solely or prior to the colchicine. The negative control only received saline (1 µL/rat hippocampus).

Results: As the data show, the injection of colchicine significantly caused an increase in the locomotor activity of the treated animals. The lonely galantamine groups though showed no significant difference versus the control group, but in pre-galantamine groups, the enhanced activity was reversed.

Conclusion: The side effects of colchicine on the brain of the laboratory animals have been shown; the most important of them is the destruction of granular neurons of the hippocampal formation. The effect of this material on the cortical pyramidal neurons is still unknown. The present study shows the increased locomotor activity of the animals due to the injection of colchicine into the hippocampus. This effect was reversed by pre-injection of galantamine and it is probable that the effect was modulated by the neuronal mediators.

Keywords: Galantamine, Colchicine, Novelty-seeking behavior, Locomotor activity