

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

نویسندگان: منیژه کرمی^{۱*}، زهرا کیاسالاری^۱، مهرداد روغنی^۱، محسن خلیلی^۱،
بتول رحمتی^۱، سیامک افشین مجد^۱، غلامحسین قاعدی^۱ و افسانه ناصری^{۲،۱}

۱. مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

E-mail: karami@shahed.ac.ir

* نویسنده مسئول: منیژه کرمی

چکیده

مقدمه و هدف: بررسی اثر تخریبی نوروتوکسین‌ها بر مغز حیوانات از موضوعات پژوهشی پرجاذبه است. در این مطالعه اثر میکرواینجکشن کلشی سین در ناحیه 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 کلشی سین در آن ناحیه بررسی شد.

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

نتایج: چنان‌که داده‌ها نشان داد حیوانات دریافت‌کننده کلشی سین نسبت به گروه کنترل، فعالیت حرکتی تشدید یافته داشتند. گروه‌های گالانتامین تنها گرچه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل نشان ندادند، ولی در گروه‌های دریافت‌کننده گالانتامین پیش‌تزریق کلشی سین، فعالیت تشدید یافته حرکتی برگشت داشت.

نتیجه‌گیری: اثرات جانبی نوروتوکسین کلشی سین 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. مطالعه حاضر تشدید فعالیت حرکتی حیوانات را به دنبال تزریق کلشی سین 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، کلشی سین، رفتار جست‌وجوی محیط جدید، فعالیت حرکتی

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

دریافت: ۱۳۹۴/۰۶/۱۴

آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۴/۰۷/۲۱

پذیرش: ۱۳۹۴/۰۷/۲۸

مقدمه

به نوعی جبران کننده اثرات تخریبی و یا رافع اختلالات هستند. بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease) از جمله اختلالاتی است که با مسئله بروز مشکل در سیستم کولینرژیک تظاهر می یابد. بر این اساس که کاهش نورون های کولینرژیک بخش قاعده ای مغز جلویی و به تبع، از دست رفتن و نقص انتقالات نوروترانسمیتری استیل کولینی که به قشر مغز می رسد، در ایجاد آن نقش مؤثر دارد (۴).

کلشی سین با ساختار سه حلقه ای مرکب از حلقه بنزنی (حلقه A)، حلقه تروپون متوکسی (حلقه C) و حلقه هفت ضلعی (حلقه B) دارای استامید در موقعیت C7 که ابتدا برای درمان نقرس به کار رفت، مجموعه ای از اعمال سلولی از جمله میتوز، ترشح، طولیل شدن سلول، مورفولوژی و حرکت سلول را تخریب می کند. مکانیسم اصلی عمل کلشی سین مهار پلیمریزاسیون میکروتوبول ها است، به این شکل که به توبولین متصل می شود و میکروتوبول ها را دپلمریزه و فرایندهای انتقالی وابسته به میکروتوبول ها از جمله جریان آکسوپلاسمیک را مختل می کند (۵).

بنابراین طبیعی به نظر می رسد اگر برای درمان و یا حداقل پیشگیری از مشکلات ناشی از تخریب و کاهش نورونی داروهایی را به کار بریم که بر سیستم های نورونی اثر محافظتی و یا با نوروتوکسین ها اثر آنتاگونیستیک دارند. یکی از داروهایی که بر اساس مکانیسم نورونی عمدتاً در پیشگیری مراحل شدید آلزایمر و یا درمان این بیماری تجویز می شود، گالانتامین نام دارد که در اصل ریشه گیاهی دارد؛ ولی بعد از کشف ساختار شیمیایی، به صورت قرص و کپسول تهیه و امروزه به طور گسترده استفاده می شود. این دارو در زمره مهارکننده های آنزیم تجزیه کننده استیل کولین طبقه بندی می شود و به همین دلیل استفاده دارویی در رفع نواقص اتصالات عصب-عضله و ضعف عضلانی نیز دارد (۶). حال بررسی تأثیر پیش تزریق گالانتامین داخل هیپوکامپ حیوانات که مقرر است نوروتوکسین را

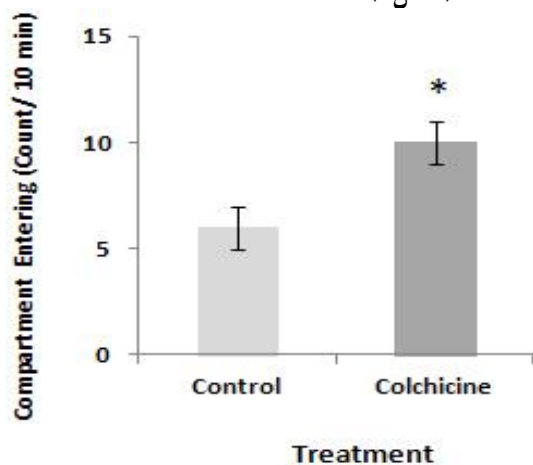
رفتار جست و جوی محیط جدید (Novelty Seeking Behavior) در جوندگان به صورت کشف موقعیت های جدید اشیا یا محرک های ناشناخته تعریف می شود (۱). روندهای اصلی برای اندازه گیری این نوع رفتار در جوندگان و شناخت آن عبارت اند از: ۱. Novelty-Responder Test که اولین و وسیع ترین روش به کار رفته برای ارزیابی جست و جوی محیط جدید است که فعالیت حرکتی در موقعیت جدید را ارزیابی می کند و اولین بار توسط پیازاس^۱ و همکاران به کار رفته است. این روش برای ارزیابی فاکتورهای محیطی و نورویولوژیک مؤثر بر ایجاد حساسیت متفاوت در افراد به داروهای مخدر و برهم کنش آن ها با محیط مفید است؛ ۲. Hole-Broad Test، این روش توسط Boissier و Simon معرفی شده و برای ارزیابی رفتارهای کشف و کنجکاو و در برخی موارد برای بررسی اضطراب در جوندگان به کار می رود. همچنین به عنوان یک ابزار مفید برای تخمین حالت عاطفی حیوانات در مواجهه با یک محیط نا آشنا شناخته می شود؛ ۳. رفتار دیگری که معمولاً در محیط جدید نشان داده می شود Vertical Activation یا Rearing in an Open Field است. این اندازه گیری تمایز بین موش های با فعالیت ایستادن کم و موش های با فعالیت ایستادن زیاد را نشان می دهد؛ ۴. پاسخ اجتنابی در شاتل باکس (Acquisition in the Shuttle Box Avoidance) (۱) و سرانجام؛ ۵. بررسی رفتار جست و جوی محیط در مدل ترجیح مکانی (Novelty-Induced Conditioned Place Preference) (۲). با توجه به این امر که جوندگان به طور ذاتی تمایل به کشف اشیا یا مکان جدید دارند (۳)، در این پژوهش برای اولین بار این روش اخیر الذکر برای نشان دادن اختلال در عملکرد نورون های قشر هیپوکامپ ناشی از تجویز حاد کلشی سین در ناحیه CA1 هیپوکامپ بررسی شد. از طرفی تمامیت نورونی می تواند با نوروتوکسین دچار اختلال شود. اثر دارو در رفع اختلالات حافظه ای هم برمی گردد به سازوکار آن ها که

¹ - Piazzas

هیپوکامپ هر موش) و یا دارو مقدم بر نورو توکسین به همان شیوه تزریق شد. تحلیل آماری داده‌های به دست آمده با استفاده از t-student unpaired و یا آنالیز واریانس ANOVA انجام پذیرفت. آزمون Tukey به منظور بررسی بیشتر و برای نشان دادن تفاوت‌های بین گروهی تعقیب شد و $P < 0.05$ معنی دار تلقی گردید. در پایان آزمایشات موش‌ها توسط دوز بالای داروی بیهوشی کشته شده، با دقت مغز آن‌ها به طور سالم و کامل از داخل جمجمه خارج گشت و در محلول فرمالین ۱۰ درصد نگهداری گردید. به منظور اطمینان از محل کانول‌ها در ناحیه CA1 برش‌های ۴-۵ میکرومتری از مغزها تهیه گردید و آن‌ها به منظور تأیید ناحیه مغزی به کمک رنگ آمیزی اختصاصی کریزل ویولت رنگ آمیزی و بررسی شدند. (داده‌های مربوط به هفت سر موش به دلیل عدم مطابقت ناحیه تزریق با ناحیه CA1 حذف شد).

نتایج

اثر تزریق داخل هیپوکامپی کلشی سین، بلافاصله قبل از تست، بر رفتار حرکتی حیوانات توسط رفتار جست و جوی محیط جدید بررسی شد. تحلیل آماری داده‌ها نشان دهنده اختلاف معنی داری ($P < 0.05$) در فعالیت حرکتی حیوانات تحت تیمار نسبت به کنترل مشاهده شد (شکل ۱).



شکل ۱. اثر تزریق آبی کلشی سین بر روی رفتار حرکتی موش‌های آزمایشگاهی بزرگ در روند جست و جوی محیط جدید

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 کانول گذاری دوطرفه با مختصات (AP: -3.8; L: 1.8 ± 2.2 ; V: 3) در ناحیه CA1 هیپوکامپ استفاده شد. حیوان‌ها بعد از جراحی به منظور ریکاوری یک هفته استراحت داده شدند و سپس تحت بررسی رفتار جست و جوی محیط جدید قرار گرفتند. موش‌های کانول گذاری شده این رفتار را در دستگاه شرطی سازی غیرطرف دار 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 برنامه سه مرحله‌ای اجرا شد. حیوانات در مرحله اول (روز ۱) ۱۰ دقیقه حرکت آزادانه را در باکس به منظور آشنایی با آن دستگاه داشتند. زمان صرف شده در هر بخش توسط دستگاه اتوویژن ثبت شد. سپس طی سه روز بعدی هر روز دو بار ۴۰ دقیقه در یک قسمت مقید شدند؛ طوری که فاصله مراحل روزانه ۶ ساعت بود. حیوانات در روز آخر (روز ۵) درست پیش از آزمون که ۱۰ دقیقه در شرایط مشابه روز آشنایی بود، کلشی سین (۲۵ میکروگرم/داخل هیپوکامپ هر موش) دریافت کردند. غلظت فراهم شده نورو توکسین در حجم ۰/۵ میکرولیتر/در هر طرف مغز، طی یک مدت زمان ۳۰ ثانیه‌ای تزریق شد. گروه کنترل به جای دارو سالین دریافت کرد (۱ میکرولیتر/هر موش). تزریق دارو به وسیله سرنگ هامیلتون متصل به رابط پلی اتیلنی مجهز به کانول تزریق (تهیه شده از نیدل دندان پزشکی) صورت گرفت. در گروه‌های دریافت کننده دارو به تنهایی و یا ترکیبی، فقط گالاتانامین (۱-۲۵ میکروگرم/داخل

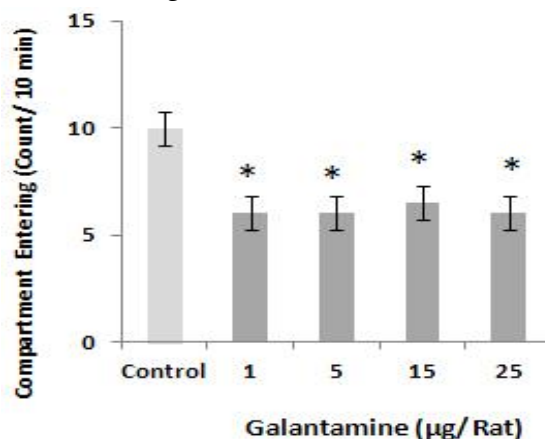
بررسی شد. یک هدف نشان دادن اختلال در تمامیت نورونی ناحیه CA1 هیپوکامپ در اثر تزریق آبی کلشی سین توسط ارزیابی رفتار جست و جوی محیط جدید در دستگاه شرطی سازی مکانی (Novelty-Induced Conditioned Place Preference) بود. هدف دیگر نشان دادن اثر حفاظتی گالانتامین به عنوان دارویی که سالها در راستای پیشگیری و درمان آلزایمر پیشرفته به کار می رود بر فعالیت حرکتی تیمارشونده (که در این بررسی حیوان آزمایشگاهی است) می باشد. طبق یافته های این پژوهش موش های دریافت کننده کلشی سین نسبت به موش های کنترل که فقط سالین را دریافت کردند، تردد بیشتری را در روند جست و جو در محیط جدید داشتند (شکل ۱).

این حیوانات تحت تجویز این نوروتوکسین، مرتب بین دو قسمت دستگاه جابه جا می شدند و از فعالیت حرکتی بالاتری نسبت به گروه کنترل که تنها سالین گرفته بودند، برخوردار بودند؛ بنابراین این حیوانات نتوانسته بودند که خاطره فضایی این بخش را بعد از دریافت نوروتکسین به یاد آورند و دائماً در جست و جوی تازگی به دو سو جابه جا می شدند. ناحیه CA1 به عنوان یک شناساگر محیط عمل می کند و عدم تطابق بین اطلاعات قبلی قشر مغز با وضعیت جاری را با کمک ردوبدل کردن داده ای با ناحیه CA3 تشخیص می دهد. 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 می کند. اگر ورودی CA3، یک سلول پیرامیدال را طی این زمان تحریک کند، آنگاه هر سیناپس تحریکی طی سیکل ذخیره، تقویت و فعال می شود و در نتیجه بازخوانی حافظه رخ می دهد (۸). رفتار جست و جوی محیط جدید در این مطالعه بر روی جواندگان 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 مؤلفه های این رفتار که از جمله آن ها تردد بین دو قسمت آن سازه است وابسته به سیستم دوپامینرژیک

ستون ها نشان دهنده فعالیت حرکتی موش هایی است که قبل از آزمون یا کلشی سین (۲۵ میکروگرم/موش، داخل CA1) را دریافت کردند و یا فقط سالین را (۱ میکرولیتر/موش، داخل CA1) به جای دارو به عنوان کنترل گرفتند.

$P < 0.05$ بر اساس آزمون t-student نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه تیمار شده با نوروتوکسین نسبت به گروه کنترل (دریافت کننده سالین) است.

حیوانات دریافت کننده نوروتوکسین به دفعات بیشتری بین دو قسمت دستگاه تردد داشتند. گروه های دریافت کننده گالانتامین تنها اثر معنی داری را بر فعالیت حرکتی در مقایسه با کنترل نداشتند ($P > 0.05$)؛ اما در گروه هایی که گالانتامین را مقدم بر نوروتوکسین گرفتند، فعالیت برگشت داشت ($P < 0.05$) (شکل ۲).



شکل ۲. اثر پیش تزریق گالانتامین بر تزریق کلشی سین در داخل هیپوکامپ موش های آزمایشگاهی سفید بزرگ به کمک سنجش تعداد تردد حیوانات بین دو قسمت سازه رفتاری تحت روند جست و جوی محیط جدید

ستون ها نشان دهنده فعالیت حرکتی موش هایی است که قبل از آزمون یا فقط کلشی سین (۲۵ میکروگرم/موش، داخل CA1) را دریافت کردند (گروه کنترل) و یا پیش از دریافت آن گالانتامین (۱-۲۵ میکروگرم/موش، داخل CA1) را دریافت کردند. $P < 0.05$ بر اساس آزمون Tukey نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه های تیمار شده با دارو نسبت به گروه کنترل (دریافت کننده نوروتوکسین) است.

بحث

در این مطالعه اثر تزریق داخل هیپوکامپی کلشی سین بلافاصله قبل از تست رفتار جست و جوی محیط جدید بر فعالیت حرکتی موش های آزمایشگاهی سفید بزرگ

درون سلولی در یک مسیر سیگنالینگ سبب فعال سازی آبشارگونه پیامبر ثانویه وابسته به کلسیم، نظیر فعال سازی کیناز وابسته به کلسیم و بروز فعالیت حرکتی می شود؛ بنابراین بازخوانی نشدن اطلاعات ذخیره شده قبلی (ناشی از دریافت کلسی سین تنها) و جدید تلقی شدن محیط احتمالاً به دو مسیر و یا مسئله مجزا مرتبط است. برای یکی تخریب نورون و برای دومی احتمالاً آزادسازی میانجی های دیگر مانند استیل کولین، دوپامین، نیتریک اکساید و... دخیل در این امر هستند. افزایش سطح دوپامین خارج سلولی می تواند یکی از محتمل ترین مکانیسم های تقویت کننده رفتارهای جست و جوگرانه در نظر گرفته شود؛ زیرا فعال شدن نورون های دوپامینرژیک تگمنتوم شکمی با پیش بینی وقایع هیجانی و پاداش و وقوع حوادث جست و جوگرانه و انگیزشی مرتبط است (۱۳). وساطت میانجی نورونی استیل کولینی و یا نیتریک اکساید در تأثیر این دارو نیز محتمل به نظر می رسد.

نتیجه گیری نهایی آن است که گالاتامین احتمالاً با درگیر نمودن یک سیستم میانجی نورونی موجب تغییر اطلاعات موتور مربوط به ناحیه CA1 در موش های بزرگ نژاد ویستار که با نوروتوکسین مواجه شدند، گردید و بدین ترتیب بر نورون های این بخش از مغز اثر حفاظتی بر جای گذاشت.

سپاسگزاری

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

مزولیمبیک است (۹) به خوبی ظاهر گردید. در بروز و نمایش این رفتار تحریک گیرنده های دوپامینی D1 نقش مهم تری دارد (۲). در تحقیقات قبلی همچنین مهار سیستم نیتریک اکساید در ناحیه تحت بررسی در افزایش فعالیت حرکتی حیوان نشان داده شده است (۱۰)؛ ولی تجویز L-NAME به عنوان مهارکننده آن سیستم در هسته اکومبیس و یا تگمنتوم شکمی تأثیری بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشته است (۱۱).

اینکه کلسی سین به واسطه کدام مدار نورونی و یا انتقال دهنده جریان اکسونی بر فعالیت حرکتی حیوانات تحت این بررسی اثر تحریکی داشته است، در حال حاضر روشن نیست؛ اما با در نظر گرفتن نتایج مربوط به پیش تزریق گالاتامین، مکانیسم مورد نظر تا حدودی آشکار می شود. زیرا گرچه این دارو به تنهایی اثر معنی دار بر آن مؤلفه نشان نداد، اما در گروه های دریافت کننده گالاتامین مقدم بر نوروتوکسین فعالیت حرکتی تشدید یافته حیوانات برگشت داشت. لازم به ذکر است که نورون ها و گیرنده های NMDA بر روی غشای آن ها نقش ثابت شده ای در فرایند شکل پذیری سیناپسی و همچنین فرایندهای حرکتی دارند؛ به طوری که اگر فعال شدن گیرنده و ورود کلسیم از طریق کانال گیرنده NMDA حاصل شود، تغییرات سیناپسی و تحریکات فوق الذکر حاصل شدنی است. شواهد به دست آمده از محققین دیگر حاکی از آن است که درگیر شدن مسیر پاداش (مثلاً با مرفین) می تواند از طریق تحریک گیرنده μ اپیوئیدی، کلسیم آزاد درون سلولی 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

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 Expression 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.

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

Manizheh Karami^{1,2} *, Zahra Kiasalari¹ , Mehrdad Roghani¹ , Mohsen Khalili¹ , Batool Rahmati¹ , Siamak Afshin-Majd¹ , GholamHossein Ghaedi¹ , Afsaneh Naseri^{1,2}

1. Neurophysiology Research Center, Shahed university, Tehran, Iran.
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 μ g/rat hippocampus, n = 8) prior to testing (lasted 10 min/similarly to the familiarization situation). The galantamine groups received the drug (1-25 μ g/rat hippocampus; n = 8) solely or prior to the colchicine. The negative control only received saline (1 μ L/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