

تأثیر تماس مزمن با سطوح پایین سرب در دو مرحله تکاملی مختلف بر فرآیند یادگیری و حافظه در رات

فریبا هوشمند*، دکتر حجت‌اله علایی**، مهر آفرین فشارکی***

چکیده:

تماس مزمن با سطوح پایین سرب در طی تکامل مغزی بر روی عملکرد سیستم اعصاب مرکزی اثر گذاشته و سبب ایجاد تغییراتی در عملکرد این سیستم می‌شود. اثرات رفتاری سرب به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است ولی علیرغم این کوششها، در نتایج به دست آمده اختلاف است چراکه سنجشهای رفتاری مشابه در تحقیقات مختلف نتایج متناقضی را باعث شده است. در این مطالعه اثرات تماس مزمن با سطوح پایین سرب در دو مرحله تکاملی شیرخوارگی (I) و بعد از شیرخوارگی (II) بر روی یادگیری و حافظه به روش شرطی اجتنابی فعال یکطرفه مورد ارزیابی قرار گرفت. در هر مرحله سه گروه تست و یک گروه کنترل انتخاب شد. آب آشامیدنی گروههای تست با محلولهای ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ درصد استات سرب به مدت ۲۱ روز و آب آشامیدنی راتهای گروه کنترل با آب دوبار تقطیر تعویض شد. در راتهایی که در مرحله (I) استات سرب ۰/۰۵٪ دریافت کرده بودند تعداد شوک در دو آزمون یادگیری و حافظه و در گروه ۰/۲٪ تعداد شوک در آزمون حافظه کاهش یافت. در گروه تست ۰/۱٪ افزایش تعداد شوک در آزمون حافظه مشاهده شد. در مرحله (II) دوزهای ۰/۰۵ و ۰/۲ درصد استات سرب سبب افزایش یادگیری و حافظه در مقایسه با گروه کنترل گردید. نتایج نشان داد که در مسمومیت مزمن با سطوح پایین سرب، توانایی یادگیری و حافظه تحت تأثیر دوز فلز تجویزی و مرحله تکاملی که تماس با آن رخ می‌دهد، قرار می‌گیرد. با توجه به اثرات متفاوت تماس سرب در کودکان و بالغین علاوه بر تناقضهای بین مطالعات *in vivo* و *in vitro* پیشنهاد شده که سرب احتمالاً از طریق مکانیسمهای چندگانه‌ای روی سیستم عصبی اثر می‌گذارد.

واژه‌های کلیدی: استات سرب، یادگیری اجتنابی فعال، حافظه، رات.

مقدمه:

سرب از جمله فلزات موجود در محیط است که با غلظتهای مختلف در هوا، آب و مواد بیولوژیکی وجود دارد و در اثر فعالیتهای صنعتی بشر به طور گسترده‌ای در طبیعت منتشر می‌شود. افزایش روز افزون مقدار در

* عضو گروه فیزیولوژی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد: رحمتیه - دانشکده پزشکی - گروه فیزیولوژی - دفتر مجله - تلفن:

۰۳۸۱-۳۳۳۸۰۴۷ (مؤلف مسئول).

** دانشیار گروه فیزیولوژی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

*** عضو گروه فیزیولوژی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

است (۱۰). در مورد اثرات سرب در فرایند یادگیری نیز همچون تأثیر آن بر فعالیت حرکتی نتایج به دست آمده مشابه نمی باشد (۷، ۳۰). به عنوان مثال Dragann با استفاده از روشهای Water-maze، T-maze و Shuttle box هیچ تفاوت معنی داری در یادگیری و حافظه بین گروههای تست و کنترل، در دوزهایی از سرب که سبب کاهش فعالیت حرکتی شده بود، مشاهده نکرد (۱۲). Ma و همکاران نیز عدم تأثیر سرب بر یادگیری به روش ماز شعاعی را گزارش کردند (۲۲) در صورتی که Harley با استفاده از همین روش (ماز شعاعی) (۱۶) و Kumar با استفاده از روش شرطی Operant کاهش یادگیری در رات را گزارش کردند (۳۲). Browns نیز عدم تأثیر سرب بر روی یادگیری و حافظه را با استفاده از متد T-maze در راتهایی که در روزهای ۲۱-۱۱ شیرخوارگی در تماس با سرب بودند، مشاهده کرد ولی در راتهایی که از زمان تولد تا سن ۱۰ روزگی در معرض سرب بودند، یادگیری کاهش یافته بود. وی اظهار می دارد مغز در روزهای اول تولد حساسیت پذیری بیشتری نسبت به سرب دارد (۵).

با توجه به حساسیت دوره neonatal و تأثیر عواملی همچون سن، دوره تکاملی که جاندار در معرض آلودگی سربی قرار می گیرد، دوز و مدت تماس با سرب در بروز اثرات توکسیک آن (۹، ۳۳)، در این تحقیق به بررسی تماس دراز مدت با دوزهای پایین سرب در طی دو مرحله تکاملی مختلف بر روی یادگیری و حافظه پرداخته شد.

مواد و روشها:

در این تحقیق به بررسی تأثیر تماس دراز مدت با سرب در طی دو مرحله تکاملی مختلف شیرخوارگی (neonatal) و بعد از شیرخوارگی (Postweaning) و با سه دوز مختلف ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۲ درصد استات سرب بر روندهای یادگیری و حافظه با متد شرطی فعال

گردش این فلز در بخشهای مختلف اکوسیستم، منجر به افزایش میزان انتقال غیر قابل اجتناب آن در زنجیره غذایی انسان می شود (۱۱). تماس با سرب می تواند شغلی (occupational exposure) و یا محیطی (environmental exposure) باشد (۱۵). در تماسهای شغلی مسمومیت با سرب عمدتاً از طریق استنشاق هوای آلوده و در جوامع معمولی از طریق استنشاق هوای آلوده و از راه دهان به ویژه غذا رخ می دهد (۱۳، ۱۵).

در باره نقش غذای انسان در مسمومیت با سرب از سالهای پیش مطالعات زیادی صورت گرفته است و همچنان ادامه دارد. در این میان غلظت سرب در شیر از اهمیت خاصی برخوردار است زیرا شیر عمده ترین غذای روزانه نوزادان است. شیر مادر علیرغم اهمیتش به دلیل داشتن فاکتورهای تغذیه ای و ایمنولوژیک یکی از راههای دفع آلوده کننده های محیطی (environmental pollutant) نامطلوب از بدن مادر است و متعاقباً نوزاد در طی این دوره حساس و آسیب پذیر مسیر تکاملی خود در معرض این عوامل قرار می گیرد (۲۹). دفع سرب (به عنوان یک آلوده کننده سمی) به داخل شیر در انسان و جانوران آزمایشگاهی گزارش شده است (۲۶). همچنین مشخص شده است که تماس با سطوح پایین سرب در دوره شیرخوارگی (neonatal) می تواند به اختلالات رفتاری - عصبی در کودکان منجر شود زیرا مغز یکی از جایگاههای اصلی عمل این فلز است (۱۵، ۲۵). اگر چه در خصوص اثرات رفتاری این فلز نسبت به سایر فلزات و سموم محیطی مطالعات گسترده تری صورت گرفته است ولی نتایج به دست آمده از این تلاشها نا امید کننده است به طوری که حتی آزمونهای رفتاری مشابه اغلب نتایج متضاد و متناقضی را در تحقیقات مختلف باعث شده است (۱۰، ۳۰، ۳۲). در مطالعات انجام شده در مورد اثرات سرب بر روی فعالیت حرکتی گزارشات تقریباً برابری از افزایش، کاهش و حتی عدم تغییر در این رفتار ارائه شده

روش شرطی اجتنابی فعال (Active avoidanc learning) آزمون شدند (۳۱). بعد از اتمام جلسات یادگیری راتها به مدت یک ماه در شرایط لانه به سر برده و سپس برای ارزیابی حافظه مجدداً به آزمایشگاه آورده شدند.

یادگیری: در روش یادگیری اجتنابی فعال (active avoidanc learning) از وسیله‌ای بنام shuttle box که دارای دو اتاقک تاریک (شوگ) و روشن (امن) و یک تیغه متحرک است، استفاده شد. در این روش ابتدا جانور در اتاقک تاریک قرار داده می‌شد و پس از حدود چند ثانیه تیغه متحرک عقب کشیده شده و همزمان با این عمل لامپ اتاق امن روشن شده و پس از گذشت ۱۰ ثانیه چنانچه رات از اتاق تاریک خارج نشد جریان الکتریکی از طریق صفحات مسی به کف پای جانور وارد می‌شد. این آزمایش در سه روز متوالی و هر روز سه دفعه با فاصله زمانی ۲۰ دقیقه‌ای و هر بار ده مرتبه تکرار شد. نتایج آزمون که شامل موارد عدم دریافت شوگ (پاسخ اجتنابی) و تعداد شوکهای دریافتی بود در جداول مربوطه ثبت می‌گردید. در این مدت تعداد پاسخهای اجتنابی معیاری از یادگیری است.

حافظه: این آزمون به منظور بررسی اثرات دراز مدت سرب بوده و همانند مرحله قبل است ولی در دو روز متوالی و در مجموع طی شش جلسه انجام شد. در این مرحله آزمایش تعداد پاسخهای اجتنابی (عدم دریافت شوگ) توسط جانور معیاری از حافظه است.

آنالیز داده‌ها: جهت مقایسه اثر سرب بین چهار گروه، سه گروه تست و یک گروه کنترل، از آنالیز واریانس یکطرفه (آزمون Duncan) و از نرم‌افزار SPSS استفاده شد.

یک طرفه (One way active avoidance) پرداخته شد (۳۱). برای تهیه محلولهای ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ درصد استات سرب و همچنین محلول کنترل از روش توصیفی Moorhouse استفاده گردید (۲۴).

حیوانات: برای انجام این آزمایش راتها نر (نژاد Wistar) بر حسب فاز تکاملی که در معرض سرب قرار می‌گرفتند به چهار گروه تقسیم شدند که در هر گروه بین ۹-۱۳ رات قرار داشت (۳۲،۱۰).

مرحله تکاملی (I)، تماس با سرب در دوره شیرخوارگی: برای این گروه از روز اول زایمان محلول حاوی استات سرب جانشین آب معمولی شد و تا مادامی که راتها از شیر مادر تغذیه می‌کردند (به مدت ۲۱ روز) (۲) ادامه یافت. در طی این دوره مادر و نوزادانش آزادانه به محلول حاوی استات سرب دسترسی داشتند. بعد از این مدت زمان، آب معمولی مجدداً جایگزین شد. راتها مادر تا قبل از دوران بارداری هیچ محلول سربی دریافت نکرده بودند.

مرحله تکاملی (II)، تماس با سرب در دوره بعد از شیرخوارگی:

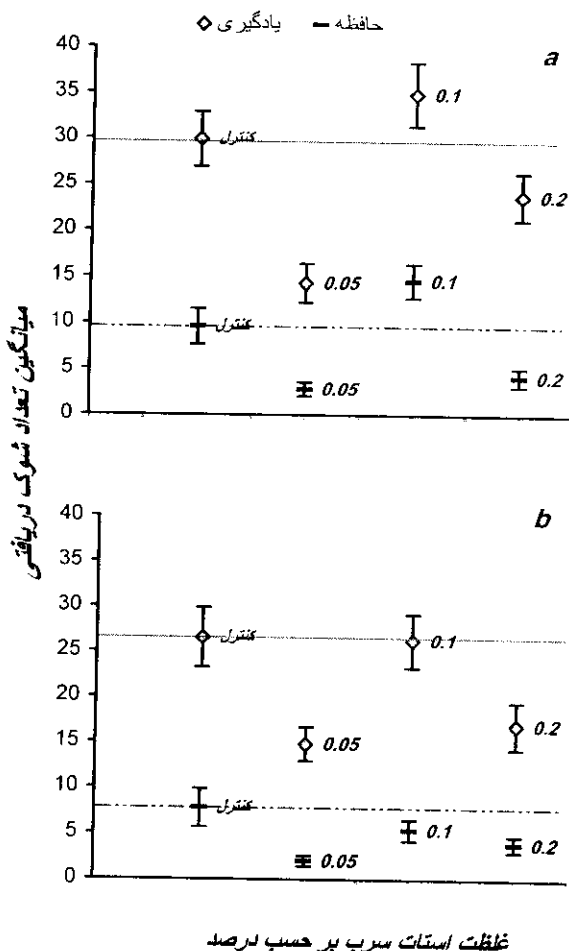
برای این گروه از راتها در طی دوران بارداری و شیردهی آب معمولی وجود داشت اما بلافاصله بعد از این که از شیر گرفته شدن نوزادان صورت گرفت، آب آشامیدنی با یک محلول حاوی استات سرب برای یک دوره ۲۱ روزه تعویض گردید.

گروه کنترل: برای هر یک از مراحل فوق (II, I) یک گروه کنترل انتخاب شد با این تفاوت که در زمانهای تعویض آب به جای محلول حاوی استات سرب آب دوبار تقطیر (محلول کنترل) جایگزین گردید.

آزمون رفتاری: راتها متعلق به گروه‌های تست و کنترل مربوطه در سن ۸-۹ هفته‌گی برای ارزیابی یادگیری با

نتایج:

سرب سبب افزایش یادگیری با متد active avoidance شدند. مقایسه میانگین شوک بین گروه‌های تست، نشان دهنده افزایش معنی‌دار تعداد شوک در گروه تست ۰/۱ درصد نسبت به دو گروه تست دیگر در محدوده آماری مورد نظر است (جدول شماره ۲ و نمودار شماره ۱-b). اثر استات سرب بر حافظه: با توجه به جدول شماره ۲، استات سرب ۰/۰۵ و ۰/۲ درصد تعداد شوک دریافتی را کاهش داده (افزایش پاسخ اجتنابی) و سبب افزایش



نمودار شماره ۱: منحنی‌های غلظت-اثر در آزمون یادگیری و حافظه به روش اجتنابی فعال. داده‌ها نشان دهنده میانگین تعداد شوک دریافتی توسط رات در پاسخ به افزایش دوز استات سرب است. هر نقطه در نمودار بیانگر مقدار میانگین تعداد شوک دریافتی نسبت به تعداد جلسات آزمون است. (a) تماس با سرب در دوره شیرخوارگی، (b) بعد از شیرخوارگی.

- تأثیر تماس با سطوح پایین سرب در طی دوره شیرخوارگی (neonatal period) بر یادگیری و حافظه: اثر استات سرب بر یادگیری: جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که تجویز غلظتهای ۰/۱ و ۰/۲ درصد تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل ندارند ولی غلظت ۰/۰۵ درصد توانسته است تعداد شوکهای دریافتی توسط حیوان را کاهش داده و سرعت یادگیری را افزایش دهد ($P < 0.05$).

اثر استات سرب بر حافظه: دوزهای ۰/۰۵ و ۰/۲ درصد استات سرب سبب کاهش بیشتری در دریافت شوک (افزایش پاسخ اجتنابی) شده که این تغییر نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود ($P < 0.05$) یعنی حافظه را افزایش داده‌اند. بر خلاف دو دوز دیگر، سرب ۰/۱ درصد باعث افزایش تعداد شوک دریافتی به وسیله حیوان و کاهش حافظه شد و این تغییر در پاسخ نسبت به گروه کنترل از لحاظ آماری معنی‌دار بود (جدول شماره ۱).

مقایسه میانگین تعداد شوک دریافتی بین گروه‌های تست حاکی از یک تفاوت معنی‌دار در میانگین شوک گروه تست ۰/۱ درصد نسبت به گروه‌های تست ۰/۰۵ و ۰/۲ درصد می‌باشد ($P < 0.05$). نتایج بررسی مقایسه بین گروهها در جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۱-a آمده است.

- تأثیر تماس با سطوح پایین سرب در طی دوران بعد از شیرخوارگی (postweaning period) بر یادگیری و حافظه:

اثر استات سرب بر یادگیری: میانگین شوک گروهی که استات سرب را با دوز ۰/۰۵ و ۰/۲ درصد دریافت داشتند با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را ($P < 0.05$) نشان می‌دهد (جدول شماره ۲) و این دو غلظت استات

جدول شماره ۱: اثرات تماس با سطوح پایین سرب در طی دوره شیرخوارگی بر روی یادگیری و حافظه در راتهای نر

حافظه		یادگیری		دوز استات سرب (%)
n	$\bar{X} \pm SE$	n	$\bar{X} \pm SE$	
۱۳	۹/۶۱۵ ± ۱/۹۴۲۳	۱۳	۲۹/۹۱۵ ± ۲/۹۸۵	کنترل
۱۰	۲/۸۳۳ ± ۰/۷۵۵ *a*c	۱۰	۱۴/۳۳۳ ± ۲/۱۰۸ *a*c*d	۰/۰۵
۹	۱۴/۵۸۳ ± ۱/۸۳۴ *a*b*d	۹	۳۴/۸۶۱ ± ۳/۴۷۱ *b*d	۰/۱
۱۰	۴/۱۶۷ ± ۰/۹۸۸ *a*c	۱۰	۲۳/۷۶۱ ± ۲/۵۹۷ *c*b	۰/۲

$\bar{X} \pm SE$ میانگین تعداد شوکهای دریافتی \pm خطای معیار آن. n = تعداد رات در هر گروه. *P < ۰/۰۵
 *a = تفاوت معنی دار با گروه کنترل.
 *b = تفاوت معنی دار با گروه تست ۰/۰۵ درصد.
 *c = تفاوت معنی دار با گروه تست ۰/۱ درصد.
 *d = تفاوت معنی دار با گروه تست ۰/۲ درصد.

نمودار مشاهده می شود که در گروه سرب ۰/۰۵ درصد تعداد شوک دریافتی در مقایسه با گروه کنترل کمتر بوده و با افزایش دوز به میزان ۰/۱ درصد تعداد شوک دریافتی توسط حیوان در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته (مرحله I) و یا همانند آن (مرحله II) است با افزایش بیشتر غلظت استات سرب تا سطح ۰/۲ درصد میزان پاسخ جانوران به محرک (پاسخ اجتنابی) نه تنها کاهش

حافظه در این جانوران شد. مقایسه میانگین شوک گروهی که استات سرب با دوز ۰/۱ درصد دریافت کردند با گروه کنترل و مقایسه میانگین شوک گروههای سه گانه تست با یکدیگر تفاوت معنی داری مشاهده نشد (نمودار شماره ۱-b-1). نمودار شماره ۱ رابطه غلظت - پاسخ استات سرب را بر روند یادگیری و حافظه در دو مرحله تکاملی نشان می دهد. با توجه به این

جدول شماره ۲: اثرات تماس با سطوح پایین سرب در طی دوره بعد از شیرخوارگی بر روی یادگیری و حافظه در راتهای نر

حافظه		یادگیری		دوز استات سرب (%)
n	$\bar{X} \pm SE$	n	$\bar{X} \pm SE$	
۹	۷/۷۷۸ ± ۲/۰۹۳	۹	۲۶/۵۴۳ ± ۳/۳۱۶	کنترل
۱۰	۲/۰۰۰ ± ۰/۵۷۲ *a	۱۰	۱۴/۷۷۸ ± ۱/۸۶۴ *a*c	۰/۰۵
۹	۵/۳۷۰ ± ۱/۱۴۴ NS	۹	۲۶/۲۲۲ ± ۲/۹۶۷ *b*d	۰/۱
۱۰	۳/۸۸۹ ± ۰/۸۵۳ *a	۱۰	۱۶/۸۸۹ ± ۲/۵۸۰ *a*c	۰/۲

$\bar{X} \pm SE$ میانگین تعداد شوکهای دریافتی \pm خطای معیار آن. n = تعداد راتها در هر گروه. *P < ۰/۰۵
 *a = تفاوت معنی دار با گروه کنترل.
 *b = تفاوت معنی دار با گروه تست ۰/۰۵ درصد.
 *c = تفاوت معنی دار با گروه تست ۰/۱ درصد.
 *d = تفاوت معنی دار با گروه تست ۰/۲ درصد.
 NS = عدم تفاوت معنی دار با بقیه گروهها.

مقایسه با دوز بالاتر و پایین‌تر مشاهده شد. این کاهش به استثنای روند حافظه مرحله II، در بقیه مراحل معنی‌دار بود. به عبارت دیگر منحنی غلظت - اثر برای تأثیر دوزهای مختلف سرب به صورت خطی به دست نیامد. شکل منحنی غلظت - اثر سرب بر روی رفتار یادگیری در تحقیقات انجام شده در این زمینه، به شکل "U" (۱۰،۸) گزارش شده است که با توجه به نمودار شماره ۱، در این مطالعه نیز منحنی غلظت - اثر به صورت "U" به دست آمد.

همانطور که اشاره شد تماس دراز مدت با سطوح پایین سرب سبب ایجاد اختلالات رفتاری در انسان و مدل‌های جانوری می‌شود. گزارش شده است که این اختلالات با تغییراتی در سیستم نوروترانسمیتری بعضی از نواحی مغز همراه می‌باشد (۲۱). Widzowski و همکاران کمبودهای رفتاری ناشی از سرب را به تغییر در سیستم دوپامینرژیک نسبت می‌دهند (۳۵). تماس مزمن با سرب به طور متفاوتی بر روی رستپورهای D1، D2 دوپامینی اثر می‌کند به طوری که در غلظتهای پایین سرب، رستپورهای D2 نسبت به D1 آسیب پذیرتر هستند که این مسئله تأکید کننده اهمیت سطح تماس با سرب و ناحیه مغزی در نتیجه تغییرات رستپوری است (۳۵).

تداخل‌های فارماکولوژیک با انتقال موسکاربینی یا آسیبهای سیتوم نیز اختلالاتی را در توانایی یادگیری و حافظه ایجاد می‌کند که از لحاظ کیفی مشابه کمبودهای هوشی مرتبط با تماس بدون نشانه (asymptomatic) سرب است (۲۸). کاهش معنی‌دار چرخش مجدد (turn over) استیل کولین در هیپوکامپ دلیلی بر نقش کاهش کلینرژیک به عنوان یک فاکتور در نوروتوکسیسیتی رفتاری سرب است (۴). تماس با سرب در دوران اولیه زندگی، تکامل هیپوکامپ را مختل کرده و به کمبودهایی در یادگیری و حافظه منتهی می‌شود (۳۴). همچنین در هیپوکامپ رستپور

نیافت بلکه همانند دوز ۰/۰۵ درصد افزایش پیدا کرد که با کاهش تعداد شوک دریافتی در این گروه مشخص می‌شود. این نمودار همچنین نشان می‌دهد که دوزهای مختلف سرب در مرحله شیرخوارگی تأثیری متضاد هم بر روند حافظه داشتند. به طوری که در این مرحله دوز حد واسط سرب (۰/۱٪) بر خلاف دو دوز دیگر سبب کاهش معنی‌دار حافظه (افزایش تعداد شوک) در مقایسه با گروه کنترل و دو گروه تست دیگر شد. همچنین دوز ۰/۱ درصد استات سرب به استثنای روند حافظه در مرحله (II) در مقایسه با گروه‌های تست از لحاظ تعداد شوک دریافتی افزایش معنی‌داری را نشان داد.

بحث:

با تجویز خوراکی سرب به رات‌ها در طی دو مرحله تکاملی شیرخوارگی (گروه I) و بعد از شیرخوارگی (گروه II)، تغییرات رفتاری در مرحله I به صورت افزایش یادگیری (افزایش تعداد پاسخ اجتنابی) در دوز ۰/۰۵ درصد، افزایش حافظه در دوزهای ۰/۰۵ و ۰/۲ درصد و کاهش حافظه در دوز ۰/۱ درصد مشاهده شد. در مرحله II، تغییرات رفتاری به صورت افزایش یادگیری و حافظه در دوزهای ۰/۰۵ و ۰/۲ درصد به دست آمد.

رابطه بسیار پیچیده‌ای بین تغییرات دوز سرب با تغییرات رفتاری ناشی از آن مشاهده شده است (۱۴،۱۰) و مکانیسم یا مکانیسمهایی که به واسطه آن دوزهای مختلف سرب اثرات رفتاری متفاوتی اعمال می‌کنند مشخص نشده است (۲۲). در این تحقیق نیز اثرات متفاوت دوزهای مختلف سرب بر رفتار یادگیری و حافظه مشاهده شد به طوری که تماس رات‌ها با کمترین دوز سرب در دوره شیرخوارگی و بعد از شیرخوارگی افزایش معنی‌داری را در تعداد شوک دریافتی در هر دو آزمون رفتاری باعث شد و با افزایش دوز آن نه تنها میزان تعداد شوک به صورت خطی افزایش نیافت بلکه در دوز ۰/۱ درصد کاهش معنی‌داری در میزان پاسخ اجتنابی در

بر روی رسپتورهای اویپوئیدی عمل می‌کند و بی‌دردی را که در اثر استرس حاصل می‌شود، از بین می‌برد (۱۹). همچنین مشاهده شده است که بعد از اولین تزریق مرفین و انکفالین به داخل مغز پاسخ اجتنابی کاهش و زمان تأخیر رفلکس شرطی اجتنابی افزایش می‌یابد (۳۶). در تحقیق حاضر علاوه بر کاهش پاسخ اجتنابی، افزایش پاسخ اجتنابی نیز (به عبارتی افزایش یادگیری و حافظه)، مشاهده گردید که شاید علت این پدیده را بتوان به نقش رسپتورهای اویپوئیدی نسبت داد. داده‌های به دست آمده نشان می‌دهد که سرب در طی دوره شیرخوارگی تأثیر بیشتری روی رفتار یادگیری و حافظه در مقایسه با دوره بعد از شیرخوارگی (گروه II) داشته است زیرا در دوره شیرخوارگی نوزادان علاوه بر سرب موجود در شیر مادر از طریق سرب موجود در آب آشامیدنی نیز (در هفته سوم دوره شیرخوارگی) در تماس با سرب قرار می‌گرفتند. با توجه به گزارشات موجود در خصوص حساسیت تکاملی مغز در دوره شیرخوارگی، داده‌های این تحقیق نیز نشان دهنده اثرات متضاد تماس با سرب بر رفتار جانوران در دوره شیرخوارگی نسبت به گروه II یا بعد از شیرخوارگی است. همچنین نتایج نشان داد که در مسمومیت مزمن با سطوح پایین سرب، توانایی یادگیری و حافظه تحت تأثیر دو فاکتور دوز فلز تجویزی و مرحله تکاملی که تماس با آن رخ می‌دهد، قرار می‌گیرد. علیرغم تحقیقات گسترده‌ایی که در طی چندین دهه اخیر در زمینه نوروتوکسیکولوژی سرب انجام گرفته، مکانیسم عمل توکسیک این فلز هنوز شناخته نشده است و با توجه به اثرات متفاوت تماس سرب در کودکان و بالغین علاوه بر تناقضهای بین مطالعات *in vitro* و *in vivo* پیشنهاد شده که سرب احتمالاً از طریق مکانیسمهای چندگانه‌ای روی سیستم عصبی اثر می‌گذارد.

گلوتامینرژیک N - متیل - D - اسپاراتات (NMDA) در حد وسیعی وجود دارد و مشخص شده است که این رسپتور در عملکرد یادگیری و حافظه نقش دارد. تماس با سرب سبب مختل شدن عمل این رسپتور می‌شود و اثرات این یون بر روی رسپتور NMDA در مراحل اولیه تکامل عصبی بسیار بارزتر به نظر می‌آید (۲۷،۲۰). در اکثر مطالعات انجام شده در مورد اثرات سرب بر یادگیری از متدهایی استفاده شده که عمدتاً یادگیری فضایی ارزیابی می‌گردید که در این نوع یادگیری رسپتورهای NMDA دخالت دارند و همانطور که اشاره شد سرب قادر به مهار این رسپتور است. همچنین در اثر تماس با سرب مسیر پاداشی مغز یعنی مسیر MFB - نوکلئوس اکامبنس دچار آسیب می‌شود (۶).

از طرف دیگر گزارش شده است که تماس با سطوح پایین سرب در دوره Perinatal می‌تواند تکامل سیستمهای اویپوئیدی درون زارا مختل کند (۱۹،۱۸). Jackson و همکارانش ثابت کردند که مسیر تکاملی تشکیلی پپتیدهای اویپوئیدی از پپتیدهای پیش‌ساز پروانکفالین بواسطه تجویز سرب مختل می‌شود. همچنین نشان داده شده که تماس با سطوح پایین سرب با تمایل (affinity) اتصال جایگاههای رسپتور اویپوئیدی در سیستم اعصاب مرکزی رات ممانعت ایجاد می‌کند (۱۸). پپتیدهای اویپوئیدی درون‌زا، خصوصاً بتا - آندروفین‌ها، به عنوان فاکتورهای مهم در تکامل سیستم اعصاب مرکزی شناخته شده‌اند (۳) و تغییرات پایدار و ثابت در affinity رسپتور اویپوئیدی "دلته" بعد از قطع تماس با سرب پیشنهادکننده آسیب غیر قابل برگشت در تولید این رسپتور است (۲۳).

استرس (مانند استرس شنا در آب سرد و یا استرس ناشی از شوک الکتریکی به پا) از طریق فعال کردن سیستم اویپوئیدی می‌تواند سبب تسکین درد شود (۱۷،۱). گزارش شده است که سرب همانند نالوکسان

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از کلیه همکاران دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که ما را در اجرای این تحقیق یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع:

- ۱- زارعی مجتبی؛ فخاریان اسماعیل. مکانیسم تقویت. در: زارعی مجتبی، فخاریان اسماعیل. مقدمه‌ای بر علوم اعصاب و رفتار: نشر دانشگاهی ۱۳۶۷، ۲۹۰-۳۰۰.
- ۲- فراگزلو محمد جواد؛ عراقچیان ملیحه. حیوانات آزمایشگاهی (نگهداری، پرورش، ویژگی‌های بیولوژیکی، کاربرد در تحقیقات علوم زیستی و بیماریها): انتشارات مرکزی دانشگاه علوم پزشکی همدان. ۱۳۷۳، ۷۴-۷۵.
- 3- Baraldi M.; Zanolli P.; Rossi T.; Facchinetti F. Alternation of opioid peptide and receptor ontogeny in the brain of pre- and postnatal low level lead exposed rats. *Neurotoxicol Teratol*, 10(5): 453-9, 1988.
- 4- Bielarczyk JL.; Tomsing JB.; Suszkiw JB. Perinatal low-level lead exposure and the septohippocampal cholinergic system: selective reduction of muscarin receptors and cholineacetyltransferase in the septum. *Brain Res*, 643(1-2): 211-17, 1997.
- 5- Brown DR. Neonatal lead exposure in the rat: decreased learning as a function of age and blood lead concentrations. *Toxicol Appl Pharmacol*, 32: 628-37, 1975.
- 6- Burkey RT.; Nation JR. Brain stimulation reward following chronic lead exposure in rats. *Behav Neurosci*, 108(3): 532-6, 1994.
- 7- Christopher W.; Ian K. Lead neurotoxicity: a review of the biochemical, neurochemical and drug induced behavioral evidence. *Prog Neurobiol*, 22: 59-87, 1984.
- 8- Cohen J.; Cory-Slechta DA. Subsensitivity of lead-exposed rats to the accuracy-impairing and rate-altering effect of MK-801 on a multiple schedule of repeated learning and performance. *Brain Res*, 600(20): 180-208, 1993.
- 9- Collins MF.; Hardian PD., Whittle E.; Singhal RL. Lead in blood and brain regions of rats chronically exposed to low doses of the metal. *Toxicol Appt Pharmacol*, 65: 314-22, 1982.
- 10- Cory-Slechta DA.; Weiss B.; Cox C. Delayed behavioral toxicity of lead with increasing exposure concentration. *Toxicol Appl Pharmacol*, 71: 342-52, 1983.
- 11- Domingo JL. Metal-induced developmental toxicity in mammals: a review. *J Toxicol Environ Health*, 42: 123-41, 1994.
- 12- Dragann N.; Brown S.; Vogel WH. Effect of lead acetate on learning and memory in rats. *Arch Environ Health*, 22: 370-2, 1971.
- 13- Ennever FK. Metals. In: Hayes AW. Principles and methods of toxicology: From Raven Press. New York: USA, 417-46, 1994.
- 14- Gilbert ME.; Mack CM.; Lasley SM. Chronic developmental lead exposure and hippocampal long-term potentiation: biphasic dose-response relationship. *Neurotoxicology*, 20(1): 71-82, 1999.
- 15- Goyer AR. Toxic effects of metals. In: Klaassen DC. Casarett & Doull's toxicology: From McGraw-Hill Company. Philadelphia: USA, 703-9, 1996.
- 16- Harley CW. Arm choices in a sunburst maze: effects of hippocampotomy in the rat. *Physiol Behav*, 23: 283-90, 1979.
- 17- Jackson HC.; Kitchen I. Swim- stress induced antinociception in young rats. *Br J Pharmacol*, 96: 617-22, 1989.

- 18- Jackson HC.; Kitchen I. Lack of effect of perinatal lead exposure on K-opioid receptor function. *Toxicol Lett*, 50(1): 17-23, 1990.
- 19- Jackson HC.; Kitchen I. Perinatal lead exposure impairs opioid but non-opioid stress-induced antinociception in developing rats. *Br J Pharmacol*, 97(4): 1338- 42, 1989.
- 20- Jett DA.; Guilarte TR. Developmental lead exposure alters N-methyl-D-aspartate and muscarinic cholinergic receptors in the rat hippocampus: an autoradiographic study. *Neurotoxicology*, 16(1): 7-18, 1995.
- 21- Kala SV.; Jadhav AI. Region-specific alternations in dopamin and serotonin metabolism in brains of rats exposed to low levels of lead. *Neurotoxicology*, 16(2): 297-308, 1995.
- 22- Ma T.; Chen HH.; Ho IK. Effect of chronic lead (Pb) exposure on neurobehavioral function and dopaminergic neurotransmitter receptors in rats. *Toxicol Lett*, 105(2), 111-21, 1999.
- 23- McDowell J.; Kitchen I. Perinatal lead exposure alters the development of delta- but not mu- opioid receptors in rat brain. *Br J Pharmacol*, 94(3): 933-4, 1980.
- 24- Moorhouse SR.; Carden S.; Drewitt PN.; Eley BP.; et al. The effect of chronic low level lead exposure on blood-brain barrier function in the developing rat. *Biochem Pharmacol*, 37(23): 4539-47, 1988.
- 25- Mushak P.; Gastro-intestinal absorption of lead in children and adult: overview of biological and biophysico-chemical aspects. *Chem Spec Bioavail*, 3: 87-104, 1991.
- 26- Namihira D.; Saldivar D.; Pustilnik L.; Carreon NJ.; et al. Lead in human blood and milk from nursing women living near a smelter in Mexico City. *J Toxicol Environ Health*, 38: 225-32, 1993.
- 27- Nihei MK.; Guilarte TR. NMDAR-2A subunit protein expression is reduced in the hippocampus of rats exposed to Pb during development. *Brain Res Mol Brain Res*, 66(102): 42-9, 1999.
- 28- Nilsson OG.; Shpiro ML.; Gage FH.; Olton DS.; et al. Spatial learning and memory following fimbria-fornix transection and grafting of fetal septal neurons to the hippocampus. *Exp Brain Res*, 67: 195-215, 1987.
- 29- Palminger Hallen I.; Jonsson S.; Karlsson MO.; Oskarsson A. Toxicokinetics of lead in lactating and nonlactating mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 136: 342-7, 1996.
- 30- Rodrigues AL.; Rocha JB.; Mello CF.; Souza DO. Effect of perinatal lead exposure on rat behavior in open-field and two-way avoidance tasks. *Pharmacol Toxicol*, 79(3): 150-6, 1996.
- 31- Schulteis G.; Koob GF. Active avoidance conditioning paradigms for rodents. In: Sahgal A (ed.). *Behavioral neuroscience: a practical approach: From IRI*. Press. Oxford: UK, vol 2. 59-63, 1993.
- 32- Shailsh-Kumar MV.; Desiraju T. EEG spectral power reduction and learning disability in rats exposed to lead through postnatal developing age. *Indian J Physiol Pharmacol*, 36(1): 15-20, 1992.
- 33- Singh AK. Age-dependent neurotoxicity in rats chronically exposed to low levels of lead. *Neurotoxicology*, 14(4): 417-27, 1993.
- 34- Stoltenburg-Didinger G. Neuropathology of the hippocampus and its susceptibility to neurotoxic insult. *Neurotoxicology*, 15(3): 445-50, 1994.
- 35- Widzowski DV.; Finkelstein JN.; Pokora MJ.; Cory-Slechta DA. Time course of postnatal lead-induced changes in dopamine receptors and their relationship to change in dopamine sensitivity. *Neurotoxicology*, 15(4): 853-65, 1994.
- 36- Yakimovskii AF. Behavior of rats during chronic activation and blockade of the neostriatal opiate system. *Neurosci Behav Physiol*, 25(2): 171-77, 1995.