جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

اثر سیستم کانابینوییدی ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ پشتی بر حافظهٔ موش‌های صحرایی حساس‌شده با نیکوتین

هدف: بررسی اثر تزریق دوطرفهٔ آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های کانابینوییدی در هیپوکامپ پشتی (CA۱) بر حافظهٔ موش‌های صحرایی حساس شده با نیکوتین. **روش:** روش اجتنابی مهاری (غیرفعال) با مدل step-through برای بررسی حافظه در موش‌های صحرایی نژاد ویستار به کار گرفته شد و حافظهٔ حیوان ۲۴ ساعت بعد از آموزش مورد بررسی قرار گرفت. **یافته‌ها:** نتایج تزریق درون‌مغزی آگونیست گیرنده‌های کانابینوییدی ۲-۲۱۲، ۵۵WIN (μg/rat ۰/۶، ۰/۳) و آنتاگونیست اختصاصی گیرندهٔ CB۱، ۲۵۱AM (ng/rat ۹۰، ۶۰، ۳۰) در روز آموزش به تخریب حافظهٔ حیوانات منجر شد. تزریق درون‌مغزی ۲۵۱AM، ۲ دقیقه قبل از تزریق درون‌مغزی ۲-۲۱۲، ۵۵WIN (μg/rat ۰/۳) اثری بر روی تخریب حافظهٔ ناشی از ۲-۲۱۲، ۵۵WIN (μg/rat ۰/۳) نداشت. اثر تخریبی ۲-۲۱۲، ۵۵WIN (μg/rat ۰/۳) و ۲۵۱AM (ng/rat ۶۰) به دنبال تزریق پنج‌روزهٔ مقدارهای مختلف نیکوتین (mg/kg, S.C ۰/۶ و ۰/۴، ۰/۲)، ده روز قبل از تزریق ۲-۲۱۲، ۵۵WIN یا ۲۵۱AM به‌طور کامل از بین رفت. **نتیجه‌گیری:** هیپوکامپ پشتی نقش مهمی در فراموشی ناشی از کانابینوییدها داشته، تزریق پنج‌روزهٔ نیکوتین ممکن است به حساسیت گیرندهٔ نیکوتینی منجر شده، از این طریق در فراموشی ناشی از داروهای کانابینوییدی اثر گذارد.

کلیدواژه ها: *کانابینوییدها، هیپوکامپ پشتی، حساسیت‌زایی، نیکوتین، یادگیری اجتنابی- مهاری، موش صحرایی*

مرتضی پیری*
گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم، واحد اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی
دکتر محمدرضا زرین‌دست
گروه فارماکولوژی، دانشکدهٔ پزشکی و مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر شهربانو عریان
گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم، دانشگاه تربیت معلم تهران

* نشانی تماس: اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، دانشکدهٔ علوم، گروه زیست‌شناسی.
Email: biopiri@yahoo.com

Effects of cannabinoidergic system of CA1 area of dorsal hippocampus on the memory of nicotine sensitized rats

Objective: In the present study, the effects of double route administration of canabinoid agonists and antagonists of dorsal hippocampus (CA1) was investigated on the memory of nicotine-sensitized rats. **Method:** Passive avoidance task with Step-through model was used to evaluate memory in wistar rats, which was assessed 24 hours after training. **Results:** Intracranial administration of WIN55, 212-2 (0.3 , 0.6 μg/rat) and CB1 receptor antagonist, AM251 (30 , 60 ng/rat, intra-CA1)on training day, led to memory impairment in rats. Intracranial administration of AM251 two minutes before the intracranial injection of WIN55, 212-2 (0.3 μg/rat) could not alter memory impairment induced by WIN55, 212-2(0.3 μg/rat). The memory destructive effect of WIN55, 212-2(0.3 μg/rat) and AM251 (60 ng/rat) subsequent to five day administration of different doses of nicotine (0.2, 0.4 and 0.6 mg/kg) ten days before the injection of WIM55, 212-2 or AM251, disappeared completely. **Conclusion:** Dorsal Hippocampus has a crucial role in cannabinoid induced amnesia. Five day administration of nicotine could possibly lead to sensitizataion of nicotine receptors and therefore effect the amnesia induced by canabinoid drugs.

Keywords: *cannabinoids, nicotine, dorsal hippocampus, sensitization, passive avoidance learning.*

Morteza Piri*
Islamic Azad University
Mohammad Reza Zarrindast
Tehran Medical Science University
Shahrbanoo Oryan
Tarbiat Moalem University

Email: biopiri@yahoo.com

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

کانابینوییدها جزو مواد مقلد حالات روانی هستند که بر گونه‌های مختلف حیوانات تأثیرات گوناگونی دارند. تا کنون دو گیرنده کانابینوییدی CB۱ و CB۲ شناسایی شده‌اند، اغلب گیرنده‌های CB۱ در سیستم عصبی مرکزی قرار دارند، اما در بافت‌های محیطی نیز یافت می‌شوند، در حالی که گیرنده‌های CB۲ فقط در بافت‌های محیطی قرار دارند (چپرسون[۱] و تایبوت[۲]، ۱۹۹۹). گیرنده‌های CB۱ جزو گیرنده‌های متابوتروپیک دستگاه عصبی مرکزی هستند که به مقدار زیاد در نواحی‌ای از مغز که در یادگیری و حافظه نقش دارند (مانند هیپوکامپ، قشر، عقده‌های قاعده‌ای و مخچه) وجود دارند (الحیانی[۳] و دیویس[۴]، ۲۰۰۲). این گیرنده‌ها از طریق پروتئین‌های G با مهار ساخت آدنوزین مونوفسفات حلقوی، کاهش هدایت کلسیم به‌ویژه از طریق کانال‌های کلسیمی نوع N، افزایش هدایت پتاسیم از طریق کانال‌های پتاسیمی و افزایش فعالیت پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن[۵] (MAPK) تأثیرات خود را می‌گذارند (ویلسون[۶] و نیکول[۷]، ۲۰۰۲).

کانابینوییدها می‌توانند رهایش چندین میانجی عصبی را در قسمت‌های مختلف مغز مهار نمایند (چلیکر[۸] و کاتمن[۹]، ۲۰۰۱) و با اثر بر روی گیرنده‌های کانابینوییدی، رهایش میانجی‌های مختلف، مانند گلوتامات، استیل کولین، گاما آمینوبوتیریک اسید (گابا)، دوپامین و نوراپی‌نفرین را در هیپوکامپ کاهش می‌دهند (الحیانی و دیویس، ۲۰۰۲).

مطالعات بالینی و آزمایشگاهی نشان می‌دهند که استیل کولین نقش مهمی در یادگیری، حافظه و فرآیند توجه دارد (اوریت[۱۰] و رابینس[۱۱]، ۱۹۹۷؛ سنگر[۱۲] و جولی[۱۳]، ۱۹۹۰). آگونیست گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک و مهارکننده‌های آنزیم استیل کولین استراز که مقدار استیل کولین را در فضای سیناپسی افزایش می‌دهند، باعث بهبود حافظهٔ و یادگیری می‌شوند (عیدی، زرین‌دست، عیدی، عریان و پریور، ۲۰۰۳؛ دگروت[۱۴] و پرنت[۱۵]، ۲۰۰۱؛ زرین‌دست، بخشا، رستمی و شفقی، ۲۰۰۲)، در حالی که آنتاگونیست گیرنده‌های کولینرژیک، حافظه و یادگیری را تخریب می‌کنند (بکسیوتینی[۱۶]، پاسانی[۱۷]، مانیونی[۱۸] و بلاندینا[۱۹]، ۲۰۰۱؛ زرین‌دست و همکاران، ۲۰۰۲)

نیکوتین شباهت زیادی با داروهای محرک روانی (مانند مرفین، کوکائین و آمفتامین‌ها) دارد. تجویز مکرر نیکوتین و سپس قطع آن به مدت چند روز، مانند سایر داروهای مقلد روانی، باعث افزایش مزمن فعالیت حرکتی و خصوصیات انگیزشی و دیگر پاسخ‌های ناشی از گرفتن داروها می‌شود که این پدیده را حساسیت رفتاری می‌نامند (کالیواس[۲۰] و استوارت[۲۱]، ۱۹۹۱؛ رابینسون[۲۲] و بریج[۲۳]، ۱۹۹۳). سیستم دوپامینی مزولیمبیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی شروع شده، به هستهٔ آکومبنس ختم می‌شود در ایجاد حساسیت رفتاری به وسیلهٔ نیکوتین نقش اساسی دارد. تخریب هستهٔ آکومبنس یا ناحیهٔ تگمنتوم شکمی به وسیلهٔ داروی ۶- هیدروکسی دوپامین، باعث مهار اثر نیکوتین بر القای حساسیت رفتاری موش‌های صحرایی می‌شود (کلارک[۲۴]، فیو[۲۵]، جاکیوبوویچ[۲۶] و فایبیگر[۲۷]، ۱۹۸۸؛ لویس[۲۸] و کلارک، ۱۹۹۸)، همچنین مطالعات نشان می‌دهند که تزریق مستقیم نیکوتین به داخل ناحیهٔ تگمنتوم شکمی حساسیت رفتاری ایجاد می‌کند (پنگیس[۲۹]، نیسل[۳۰]، نومیکوس[۳۱]، چرگیوی[۳۲] و سونسون[۳۳]، ۱۹۹۶). حساسیت رفتاری القا شده با نیکوتین با افزایش اثر دوپامین در هسته اکومبنس همراه است (بنویل[۳۴] و بالفور[۳۵]، ۱۹۹۲) و استفاده از آنتاگونیست‌های دوپامین قبل از مصرف نیکوتین، مانع القای حساسیت به وسیلهٔ نیکوتین می‌شود (کلارک و همکاران، ۱۹۹۸).

در این مطالعه، اثر تزریق داروهای کانابینوییدی بر هیپوکامپ پشتی در موش‌های صحرایی حساس‌شده با نیکوتین بررسی شد.

روش

برای انجام آزمایش‌ها از موش صحرایی نر نژاد ویستار (با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم) استفاده گردید که از انستیتو پاستور ایران تهیه شده بود. حیوان‌ها را به حیوان‌خانهٔ تحقیقاتی منتقل کرده و در طول آزمایش‌ها آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار دادند. دمای حیوان‌خانه بین ۳ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد متغیر بود. به موش‌ها یک هفته فرصت داده شد تا خود را با شرایط حیوان‌خانه تطبیق دهند و سپس آنها را جراحی کردند. موش‌ها در گروه‌های هشت‌تایی قرار داده شدند. همهٔ آزمایش‌ها در طول روز انجام می‌شد.

1- Chaperon
2- Thiebot
3- Al-Hayani
4- Davies
5- mitogen-activeted protein kinase
6- Wilson
7- Nicoll
8- Schlicker
9- Kathmann
10- Everitt
11- Robbins
12- Sanger
13- Joly
14- Degroot
15- Parent
16- Bacciottini
17- Passani
18- Mannaioni
19- Blandina
20- Kalivas
21- Stewart
22- Robinson
23- Berridge
24- Clarke
25- Fu
26- Jakubovic
27- Fibiger
28- Louis
29- Panagis
30- Nisell
31- Nomikos
32- Chergui
33- Svensson
34- Benwell
35- Balfour

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

دستگاه یادگیری اجتنابی - مهاری (غیرفعال)[1]، مدل step-through جعبه‌ای است که به وسیله یک دیواره به دو قسمت مساوی (با ابعاد ۲۰×۲۰×۳۰ سانتی‌متر) تقسیم می‌شود. بین دو قسمت و درون دیواره، یک در کشویی به ابعاد ۹×۷ سانتی‌متر وجود دارد. این دستگاه دارای دو بخش سفید و سیاه رنگ است که در کف بخش سیاه‌رنگ آن، میله‌های فولادی با فاصلهٔ یک سانتی‌متر قرار دارد. این میله‌ها به دستگاه تحریک‌کننده متخصل می‌باشند و از این طریق به حیوانات آزمایش شوک الکتریکی وارد می‌کنند. آزمایش‌ها در اتاق نسبتاً تاریک انجام گرفت.

داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از ۲-۲۱۲، WIN۵۵ و AM۲۵۱ (تاکریس، آمریکا) و نیکوتین (سیگما، آمریکا) که نیکوتین آن زمان کوتاهی قبل از انجام آزمایش‌ها در سرم فیزیولوژی استریل ۰/۹ درصد حل و pH محلول با اضافه کردن سود ۰/۱ نرمال، به ۱ ± ۷/۲ رسانده شد. داروهای ۲-۲۱۲، WIN۵۵ و AM۲۵۱ در محلول حاملی حل شدند که ۹۰ درصد آن سرم فیزیولوژی استریل ۰/۹ درصد و ۱۰ درصد باقی‌مانده دی‌متیل سولفوکسید[2] (DMSO) بود که سرانجام به محلول فوق یک قطره روغن توئین ۸۰[3] اضافه شد.

روش جراحی و کانول‌گذاری در ناحیهٔ هیپوکامپ پشتی (CA1)

ابتدا موش‌های صحرایی توسط تزریق کتامین هیدروکلرید[4] (mg/kg ۵۰) و گزیلزین[5] (mg/kg ۴) بی‌هوش و سپس در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. پس از آن، بر اساس اطلس پاکسینوس[6] و واتسون[7] (۲۰۰۷) دو کانول راهنما (G۲۲) به صورت دوطرفه، یک میلی‌متر بالاتر از محل تزریق جاسازی شد. مختصات ناحیهٔ هیپوکامپ پشتی (CA1) عبارت بود از: ۳/۲- =AP، ۲± =ML، ۳- =V. بعد از قرار دادن کانول‌ها در مختصات مورد نظر، کانول‌های راهنما به وسیلهٔ سیمان دندان‌پزشکی در جای خود محکم شدند. برای جلوگیری از بسته شدن کانول‌های راهنما در طول آزمایش، کانول‌های[8] G۲۷ در داخل آنها قرار داده شد. پس از جراحی و قبل از تزریق درون‌مغزی دارو، به حیوان فرصت داده شد تا برای رفع استرس و تخریب بافتی احتمالی ناشی از جراحی و بازگشت به حالت عادی، پنج تا هفت روز استراحت کند.

آزمون‌های رفتاری

برای بررسی حافظهٔ موش‌های صحرایی، در دو روز متوالی از روش اجتنابی مهاری ا ستفاده شد. در روز اول یا روز آموزش حیوان‌ها در دستگاه آموزش دیدند و در روز دوم یا روز آزمون میزان حافظهٔ حیوان‌های آموزش دیده بررسی شد.

در روش اجتنابی مهاری مدل step-through، حیوان به آرامی در بخش روشن دستگاه قرار داده می‌شود و پس از پنج ثانیه با باز شدن در کشویی این امکان را پیدا می‌کند که وارد بخش سیاه دستگاه شود. بلافاصله بعد از ورود حیوان به این قسمت، در کشویی بسته شده، حیوان از دستگاه خارج و به آرامی به قفس بازگردانده می‌شود. (موش‌هایی که در این مرحله، یعنی ورود به بخش تاریک، بیش از ۱۲۰ ثانیه تأخیر داشتند، از آزمایش حذف شدند). این حیوان پس از ۳۰ دقیقه دوباره به بخش سفید دستگاه منتقل و بعد از پنج ثانیه در کشویی باز می‌شد تا حیوان وارد بخش تاریک شود. سپس، در کشویی بسته شده، حیوان به مدت سه ثانیه تحریک الکتریکی با شدت یک میلی‌آمپر دریافت می‌کرد. ۲۰ ثانیه پس از پایان تحریک، حیوان از دستگاه خارج و به قفس خود منتقل می‌شد. پس از گذشت دو دقیقه، مرحلهٔ دوم آموزش روی حیوان شوک گرفته انجام می‌شد. در این مرحله نیز موش مانند دفعات قبل به خانهٔ سفید دستگاه منتقل و در کشویی باز شده و میزان تأخیر ورودش به بخش تاریک دستگاه ثبت می‌گردید. پس از تأخیر ۱۲۰ ثانیه‌ای در ورود به بخش سیاه دستگاه (که به عنوان یادگیری موفق[9] برای حیوان ثبت می‌شد)، حیوان از دستگاه خارج شده، بلافاصله تزریق پس از آموزش[10] را دریافت می‌کرد. در صورتی که تأخیر حیوان در ورود به بخش تاریک کمتر از ۱۲۰ ثانیه می‌شد، پس از ورود در کشویی پشت سرش بسته شده، حیوان برای بار دوم شوک دریافت می‌کرد. پس از خارج کردن حیوان از دستگاه و سپری شدن دو دقیقه، حافظهٔ حیوان همانند دورهٔ قبل دوباره امتحان می‌شد. اگر حیوان در یادگیری موفق می‌شد، از دستگاه خارج شده و تزریق بعد از آموزش را دریافت می‌کرد. حداکثر آموزش برای هر موش سه بار در نظر گرفته شده بود.

مرحلهٔ آزمون یا بررسی حافظه

در جلسهٔ آزمون که ۲۴ ساعت پس از مرحلهٔ آموزش برگزار گردید، تحریک الکتریکی اعمال نشد. برای بررسی حافظه، هر موش پس از دریافت تزریق قبل از آزمون، همانند روز اول، در بخش روشن دستگاه قرار گرفت، بعد از پنج ثانیه در کشویی باز و زمان تأخیر حیوان در ورود به بخش تاریک دستگاه به عنوان معیاری برای بررسی میزان حافظه در نظر گرفته شد. بیشترین میزان تأخیر برای ورود به بخش تاریک (که به عنوان حافظهٔ کامل شناخته می‌شد)، ۳۰۰ ثانیه بود.

1- inhibitory (passive) avoidanse apparatus
2- dimethylsulfoxide
3- tween 80
4- ketamine hydrochloride
5- xylazine
6- Paxinos
7- Watson
9- successful learning
10- post-training

تزریق درون‌مغزی دارو

برای تزریق دارو، پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن ۲۷G دندانپزشکی که ۱۱ میلی متر طول داشت و به کت دان تیوب[1] نوزاد (شماره ۴) متصل بود، در داخل کانول راهنما ۲۲G قرار داده شد. در هر کانول ۰/۵ میکرولیتر دارو، در مدت ۹۰-۶۰ ثانیه تزریق می‌شد. مجموع حجم تزریق درون مغزی به هر موش یک میکرولیتر بود. در طول تزریق به حیوان اجازه داده می‌شد تا بدون هیچ نوع استرس آزادانه حرکت کند.

پس از کشتن حیوان‌ها با کلروفرم، با تزریق رنگ متیلن بلوی یک درصد (۰/۵ µl) به داخل هر دو کانول، مغز از درون جمجمه بیرون آورده و درون فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. پس از یک هفته با استفاده از تیغ جراحی، در محل ورود کانول به مغز برش‌هایی ایجاد و محل ورود کانول به مغز به وسیلهٔ میکروسکوپ لوپ مطالعه شد. برای مطالعهٔ مقاطع بافتی تهیه شده، اطلس پاکسینوس و واتسون به کار رفت. پس از کسب اطمینان از محل قرارگیری کانول‌ها در نواحی مورد نظر، اطلاعات حاصل تجزیه و تحلیل آماری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

در همهٔ آزمایش‌ها، میزان تأخیر ورود حیوان به خانهٔ سیاه در روز آزمون ملاک حافظه قرار گرفت و نمرهٔ هر گروه به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد(Mean ± S.E.M) ثبت گردید. تعداد آموزش هر حیوان در روز آموزش نیز ثبت شد. برای تعیین بود و نبوداختلاف معنادار بین گروه‌های آزمایش، روش تحلیل واریانس[2] یک‌طرفه و آزمون توکی به کار رفت. اختلاف در سطح $p>۰/۰۵$ معنادار تلقی شد. برای انجام محاسبات آماری و رسم نمودارها به ترتیب از دو نرم‌افزار SPSS و Excel استفاده شد.

تیمارهای دارویی و آزمایش‌ها

۱- آزمایش اول: بررسی تأثیر تزریق پس از آموزش WIN۵۵, ۲۱۲-۲ روی حافظهٔ اجتنابی مهاری

در این آزمایش، پنج گروه حیوان به کار رفت؛ گروه اول و دوم بلافاصله پس از آموزش سالین و حامل و سه گروه باقیمانده بلافاصله پس از آموزش مقادیر مختلف WIN۵۵, ۲۱۲-۲۵ (µg/rat ۰/۶، ۰/۳، ۰/۱) را به صورت درون‌مغزی (intra-CA۱) دریافت کردند. ۲۴ ساعت پس از آموزش، در روز آزمون میزان حافظهٔ مهاری اجتنابی گروه‌های مختلف حیوانی مطالعه و اندازه‌گیری شد.

۲- آزمایش دوم: بررسی تأثیر تزریق پس از آموزش AM۲۵۱ روی حافظهٔ اجتنابی مهاری

در این آزمایش، چهار گروه حیوان به کار رفت؛ گروه اول بلافاصله پس از آموزش حامل و سه گروه باقیمانده بلافاصله پس از آموزش مقادیر مختلف AM۲۵۱ (ng/rat ۹۰ و ۳۰، ۶۰) را به صورت درون‌مغزی (intra-CA۱) دریافت کردند. ۲۴ ساعت بعد از آموزش، در روز آزمون میزان حافظهٔ مهاری اجتنابی گروه‌های مختلف حیوانی مطالعه و اندازه‌گیری شد.

۳- آزمایش سوم: بررسی تأثیر تزریق درون‌مغزی AM۲۵۱ روی حافظهٔ اجتنابی تخریب شده با WIN۵۵, ۲۱۲-۲

در این آزمایش پنج گروه حیوان به کار رفت؛ گروه اول بلافاصله پس از آموزش سالین و چهار گروه باقیمانده بلافاصله پس از آموزش، سالین و مقادیر مختلف AM۲۵۱(ng/rat ۹۰ و ۳۰، ۶۰) را به صورت درون‌مغزی (intra-CA۱) دریافت کردند. دو دقیقه پس از تزریق اول، این چهار گروه مقدار مؤثر WIN۵۵, ۲۱۲-۲ (µg/rat ۰/۳) را به صورت درون‌مغزی دریافت کردند.۲۴ ساعت پس از آموزش، در روز آزمون میزان حافظهٔ مهاری اجتنابی گروه‌های حیوانی مختلف مطالعه و اندازه‌گیری شد.

۴- آزمایش چهارم: بررسی تأثیر تزریق پنج روزهٔ نیکوتین بر حافظهٔ اجتنابی تخریب شده با WIN۵۵, ۲۱۲-۲

در این آزمایش، مطابق حساسیت القا شده با نیکوتین، حیوانات روزی یک بار و در پنج روز متوالی به صورت زیرجلدی (SC) سالین (۱ml/kg) و نیکوتین (mg/kg ۰/۶ و ۰/۴، ۰/۲) و ۱۰ روز بعد، بلافاصله پس از آموزش به صورت درون‌مغزی حامل (۱µg/rat) یا WIN۵۵ ۲۱۲-۲, (µg/rat ۰/۳) دریافت کردند. ۲۴ ساعت پس از آموزش، در روز آزمون میزان حافظهٔ مهاری اجتنابی گروه‌های حیوانی مختلف مورد مطالعه و اندازه‌گیری قرار گرفت.

۵- آزمایش پنجم: بررسی تأثیر تزریق پنج روزهٔ نیکوتین بر حافظهٔ اجتنابی تخریب شده با AM۲۵۱

در این آزمایش، حساسیت به نیکوتین با تزریق زیرجلدی (SC) روزانه یک بار نیکوتین (mg/kg ۰/۶ و ۰/۴، ۰/۲)، طی پنج روز متوالی و ۱۰ روز عدم دریافت دارو القا گردید. بعد از پایان ۱۰ روز، حیوانات بلافاصله پس از آموزش به صورت درون‌مغزی AM۲۵۱ (ng/rat ۶۰) دریافت کردند. ۲۴ ساعت پس از آموزش، در روز آزمون میزان حافظهٔ مهاری اجتنابی گروه‌های حیوانی مختلف مطالعه و اندازه‌گیری شد.

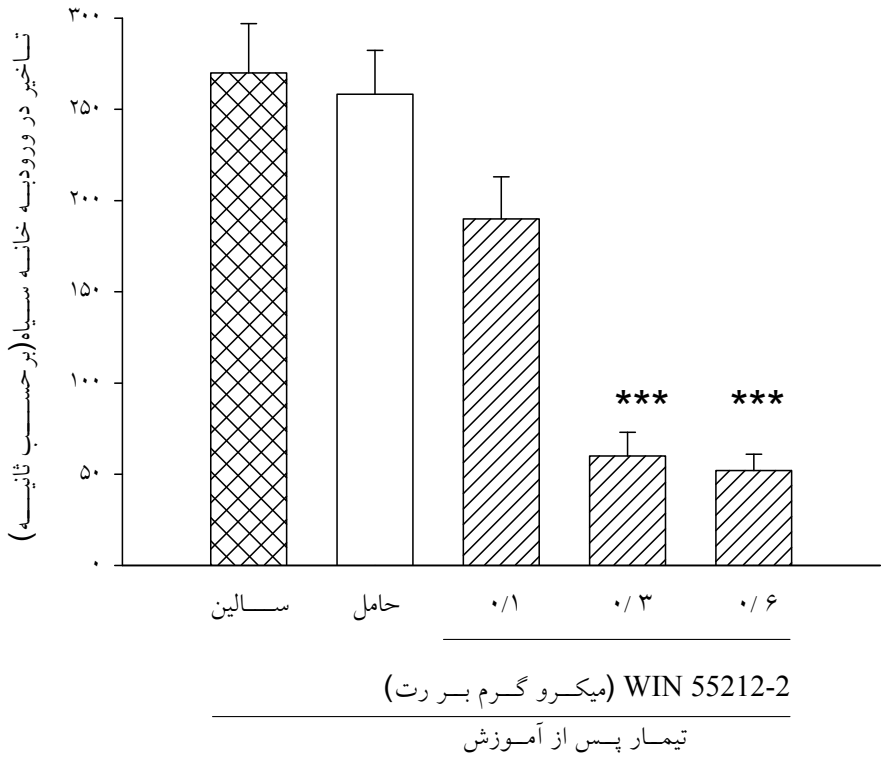
یافته‌ها

۱- آزمایش اول: نتایج تزریق پس از آموزش WIN۵۵, ۲۱۲-۲ بر حافظهٔ اجتنابی مهاری

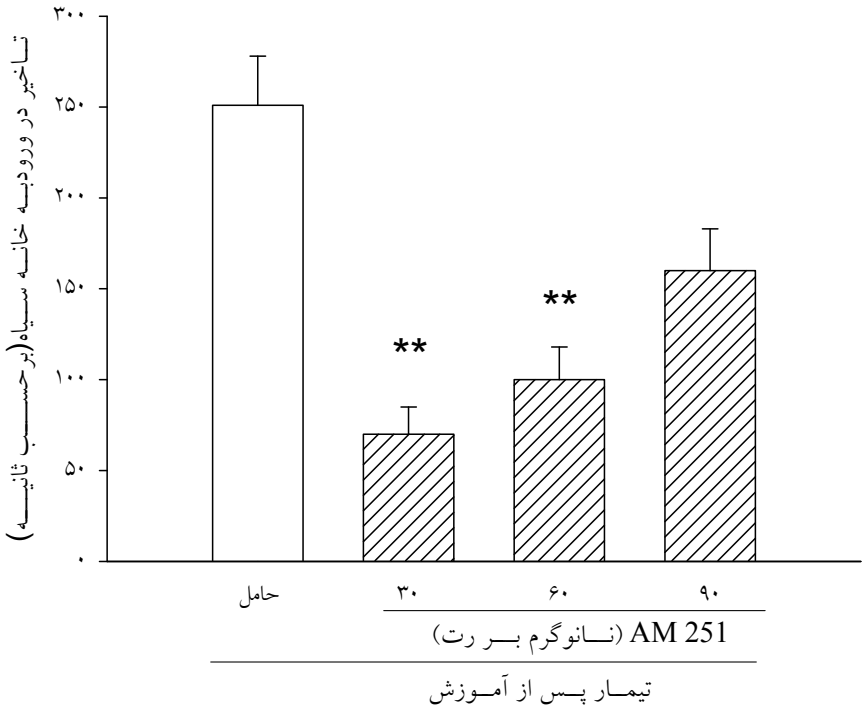
در شکل ۱، گروه‌های آزمایشی، تیمارهای انجام شده و نتایج اثر

1- cat down tupe

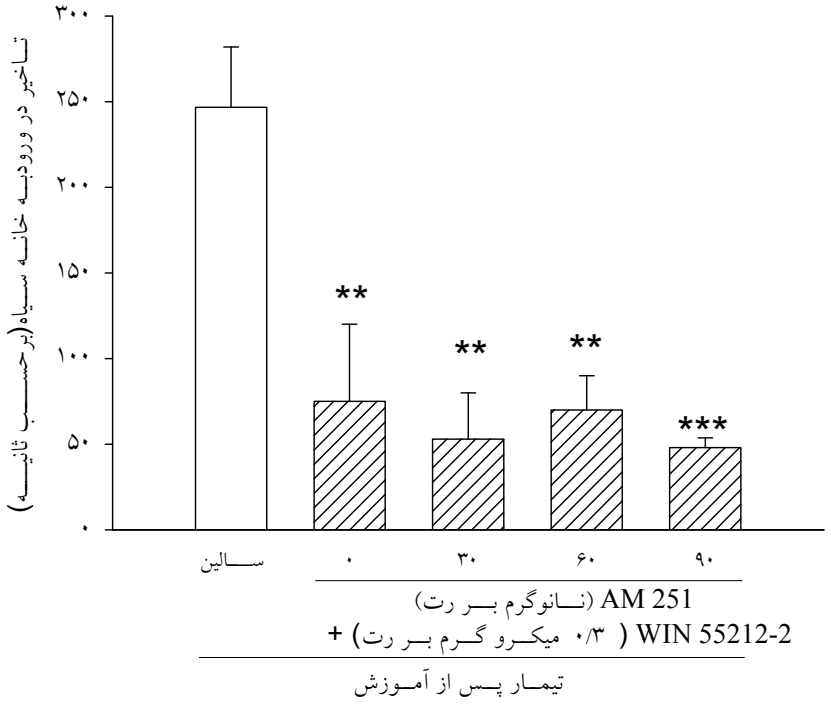
2- ANOVA



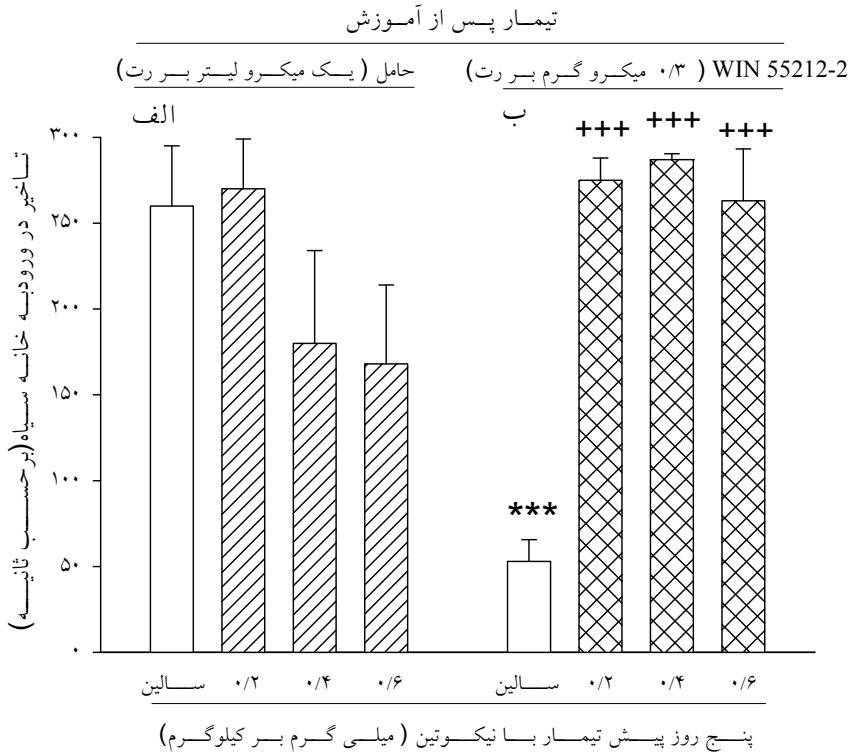
شکل ۱ – اثر تزریق پس از آموزش ۲-۲۱۲، WIN۵۵ بر حافظهٔ اجتنابی مهاری. ***$p<$ ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه سالین می‌باشد .



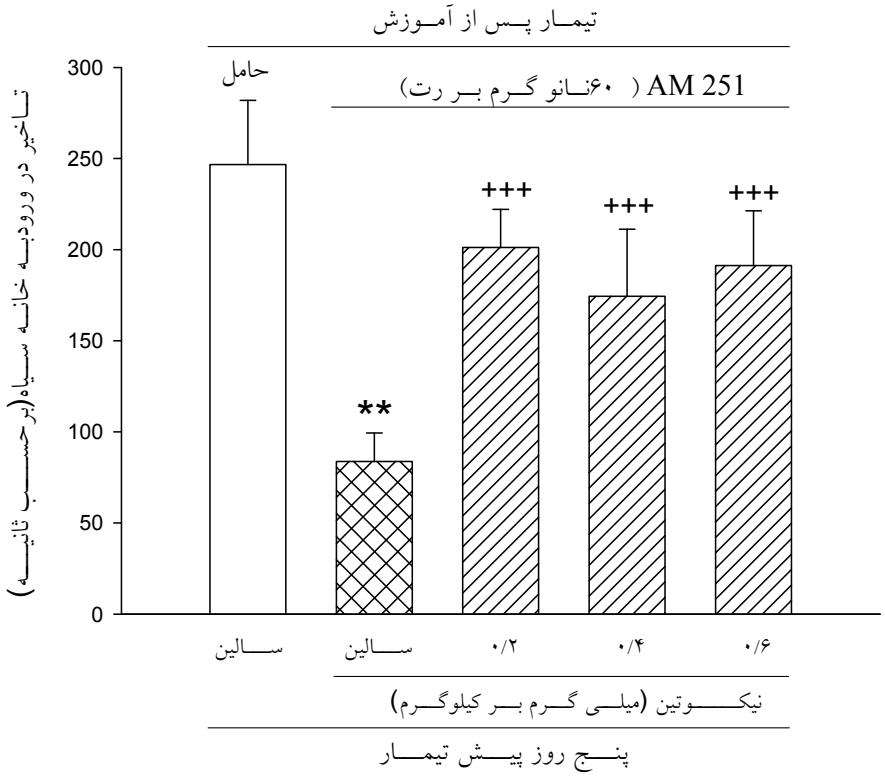
شکل ۲ – اثر تزریق پس از آموزش AM۲۵۱ بر روی حافظهٔ اجتنابی مهاری. **$p<$ ۰/۰۱ در مقایسه با گروه حامل می‌باشد.



شکل ۳ – اثر تزریق AM۲۵۱ بر حافظهٔ تخریب‌شده توسط WIN55, 212-2. ***$p<$ ۰/۰۰۱ و **$p<$ ۰/۰۱ در مقایسه با گروه حامل می‌باشند .



شکل ۴ – اثر پیش تیمار تحت مزمن با نیکوتین بر حافظهٔ اجتنابی مهاری در غیاب (شکل A ۴) و حضور WIN55, 212-2 (شکل B ۴). ***$p<$ ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه سالین/ سالین و $^{+++}p<$ ۰/ ۰۰۱ در مقایسه با گروه سالین/WIN55, 212-2 می‌باشد .



شکل ۵ – اثر پیش تیمار تحت مزمن با نیکوتین بر حافظهٔ اجتنابی مهاری در موش‌های صحرایی که پس از آموزش AM۲۵۱ دریافت نموده‌اند. $p<$ ۰/۰۱** در مقایسه با گروه سالین/ سالین و $p<$ ۰/ ۰۰۱+++ در مقایسه با گروه سالین/ AM۲۵۱ می‌باشد .

تزریق پس از آموزش WIN۵۵, ۲۱۲-۲ روی حافظهٔ اجتنابی مهاری ارایه شده است. آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تزریق پس از آموزش WIN۵۵, ۲۱۲-۲،حافظهٔ اجتنابی مهاری را تغییر می‌دهد [F (۴،۳۵) = ۳۷/۴۰،$p>$۰/۰۰۱]. انجام آزمون مکمل توکی نشان داد که تزریق پس از آموزش WIN۵۵, ۲۱۲-۲ (۰/μg/rat, intra-CA۱۶ و ۰/۳) تأخیر در ورود به محل شوک، یا به اصطلاح میزان حافظه را در ۲۴ ساعت بعد کاهش می‌دهد. در تحلیل واریانس یک‌طرفه بین تعداد آموزش برای یادگیری در پنج گروه آزمایشی تفاوت معناداری مشاهده نشد [F (۴،۳۵) = ۰/۱۷،$p<$۰/۰۵].

۲- آزمایش دوم: نتایج تزریق پس از آموزش AM۲۵۱ بر حافظهٔ اجتنابی مهاری

در شکل۲، گروه‌های آزمایشی، تیمارهای انجام شده و نتایج اثر تزریق پس از آموزش AM۲۵۱ برحافظهٔ اجتنابی مهاری ارایه شده است. آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تزریق پس از آموزش مقادیر مختلف AM۲۵۱ (۹۰ ng/rat و ۳۰، ۶۰)،حافظهٔ اجتنابی مهاری را تغییر می‌دهد [F(۳،۲۸) =۱۱/۳۰،$p>$۰/۰۰۱]. آزمون مکمل توکی نشان داد که تزریق پس از آموزش AM۲۵۱ (۶۰ ng/rat, intra-CA۱ و ۳۰) تأخیر در ورود به محل شوک یا به اصطلاح میزان حافظه را در ۲۴ ساعت بعد کاهش می‌دهد. تحلیل واریانس یک‌طرفه بین تعداد آموزش برای یادگیری، در چهار گروه آزمایشی نیز تفاوت معناداری نشان نداد [F (۴،۳۵) = ۰/۵۹،$p<$۰/۰۵].

۳- آزمایش سوم: نتایج تزریق درون‌مغزی AM۲۵۱ بر حافظهٔ اجتنابی تخریب شده با WIN۵۵, ۲۱۲-۲

در شکل ۳، گروه‌های آزمایشی، تیمارهای انجام شده و نتایج اثر تزریق پس از آموزش AM۲۵۱ بر حافظهٔ تخریب شده با WIN۵۵, ۲۱۲-۲ ارایه شده است. آزمون مکمل توکی نشان داد که تزریق بلافاصله پس از آموزش مقادیر مختلف AM۲۵۱ (۹۰ ng/rat و ۳۰، ۶۰)، دو دقیقه قبل از تزریق مقدار مؤثر WIN۵۵, ۲۱۲-۲ (۰/۳ μg/rat) در هیپوکامپ پشتی (CA۱)، اثر تخریبی WIN۵۵, ۲۱۲-۲ بر حافظه اجتنابی را مهار نمی‌کند [F (۴،۳۵) = ۱۷/۲۵،$p>$۰/۰۰۱]. به علاوه، بین تعداد آموزش برای یادگیری در پنج گروه آزمایشی تفاوت معناداری مشاهده نشد [F (۴،۳۵) = ۱/۲۱،$p<$۰/۰۵].

۴- آزمایش چهارم: نتایج تزریق پنج روزهٔ نیکوتین بر حافظهٔ اجتنابی تخریب شده با WIN۵۵, ۲۱۲-۲

در شکل ۴، گروه‌های آزمایشی، تیمارهای انجام شده و نتایج اثر تزریق پنج روزهٔ نیکوتین بر حافظهٔ اجتنابی تخریب شده باWIN۵۵, ۲۱۲-۲ ارایه شده است. آزمون مکمل توکی نشان داد که تزریق روزانهٔ نیکوتین (۰/۶ mg/kg و ۰/۴، ۰/۲)، طی پنج روز متوالی و قطع دارو به مدت ۱۰ روز اثری بر حافظهٔ اجتنابی ندارد. همه حیوان‌ها بلافاصله پس از آموزش به صورت درون‌مغزی حامل (۱ml/rat) دریافت کردند [۲/۳۴=(۲۸،۳) F ،p<۰/۰۵] (شکل الف).

تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که حافظهٔ اجتنابی تخریب شده با WIN۵۵, ۲۱۲-۲ در موش‌هایی که طی پنج روز متوالی، تزریق روزانهٔ نیکوتین (۰/۶ mg/kg و ۰/۴، ۰/۲) دریافت کرده بودند و ۱۰ روز قطع دارو داشتند، به طور معناداری کاهش یافته است [۴۴/۱۲=(۲۸،۳) F ،p>۰/۰۰۱]. آزمون مکمل توکی نشان داد که مقادیر مختلف نیکوتین (۰/۶ mg/kg و ۰/۴، ۰/۲)، حافظهٔ تخریب شده با WIN۵۵, ۲۱۲-۲ را اصلاح می کند (شکل B). تحلیل واریانس یک‌طرفه، بین تعداد آموزش برای یادگیری در چهار گروه آزمایشی شکل A [۰/۷۴=(۲۸،۳) F ،p<۰/۰۵] یا B [۰/۸۸=(۲۸،۳) F ،p<۰/۰۵] تفاوت معناداری نشان نداد.

۵- آزمایش پنجم: نتایج تزریق پنج روزهٔ نیکوتین بر حافظهٔ اجتنابی تخریب شده با AM۲۵۱

در شکل ۵،گروه‌های آزمایشی، تیمارهای انجام شده و نتایج اثر تزریق پنج‌روزهٔ نیکوتین بر حافظهٔ اجتنابی تخریب‌شده باAM۲۵۱ ارایه شده است. تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که حافظهٔ اجتنابی تخریب‌شده با AM۲۵۱، در موش‌هایی که طی پنج روز متوالی تزریق روزانهٔ نیکوتین (۰/۶ mg/kg و ۰/۴، ۰/۲) دریافت کردند و ۱۰ روز قطع دارو داشتند، به طور معناداری کاهش یافته است [۵/۰۸=(۲۸،۳) F ،p>۰/۰۰۱]. آزمون مکمل توکی نشان داد که مقادیر مختلف نیکوتین (۰/۶ mg/kg و ۰/۴، ۰/۲) حافظهٔ تخریب‌شده با AM۲۵۱ را اصلاح می کند. تحلیل واریانس یک‌طرفه، بین تعداد آموزش برای یادگیری در چهار گروه آزمایشی [۰/۸۴=(۲۸،۳) F ،p<۰/۰۵] تفاوت معناداری نشان نداد.

بحث

در این پژوهش، با استفاده از روش اجتنابی مهاری (غیرفعال) با مدل step-through (که روشی قابل قبول برای بررسی حافظهٔ درازمدت می‌باشد)، اثر تزریق داروهای کانابینوئیدی به هیپوکامپ پشتی (CA۱)، برحافظهٔ موش های صحرایی حساس شده با نیکوتین بررسی شد. همسو با مطالعات گذشته، نتایج مطالعات ما نیز نشان می‌دهد که تزریق درون‌مغزی مقادیر مختلف WIN۵۵, ۲۱۲-۲ بلافاصله بعد از آموزش، به صورت وابسته به مقدار، به کاهش حافظهٔ اجتنابی مهاری در روز آزمون منجر می‌شود (هرناندز تریستان[1]، اروالو[2]، کانال[3] و لرت[4]، ۲۰۰۰).

مطالعات نشان می‌دهند که آگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی، تقویت طولانی[5] (LTP) و تخریب حافظه را مهار می کند (ویانا[6]، زکویردو[7]، باروس[8]، مدینا[9] و زکویردو،۱۹۹۹). فعال شدن گیرنده‌های CB۱ پیش سیناپسی در پایانهٔ اکسونی، باعث رهایی میانجی‌های عصبی مختلف مانند گلوتامات (شن[10]، پایسر[11]، سیبولد[12] و تایر[13]، ۱۹۹۶)، استیل کولین (گیفرد[14]، تانگ و کاتلی،۱۹۹۷)، گابا، دوپامین و نورآدرنالین در هیپوکامپ می‌شود (چلیکر و کاتمن، ۲۰۰۱). مطالعات زیادی نشان می‌دهند که استیل کولین نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد (یی[15]، کویی[16] و کویی‌او[17]، ۲۰۰۱). در حالی که نورون‌های موجود در مدارهای داخلی هیپوکامپ، یعنی نورون‌های بین شکنج دندانه‌ای و ناحیهٔ هیپوکامپ پشتی (CA۱)و ناحیهٔ CA۱ به CA۳ گلوتاماتی می‌باشند، نورون‌هایی که از ناحیهٔ سپتوم به هیپوکامپ می‌رسند کولینرژیک هستند. مهار رهایی استیل کولین، انتقال پیام عصبی به هیپوکامپ را کم کرده و به دلیل مهار رهایی گلوتامات در هیپوکامپ، انتقال پیام عصبی را در هیپوکامپ کاهش می‌دهد؛ بنابراین ممکن است WIN۵۵, ۲۱۲-۲ به دلیل کاهش رهایی استیل کولین و گلوتامات باعث تخریب حافظه شود (دیویس، پرت وی[18] و ریدال[19]، ۲۰۰۲).

گزارش‌ها نشان می‌دهند که آنتاگونیست گیرنده‌های CB۱ یا باعث بهبود حافظه می‌شود (لایچمن[20]، ۲۰۰۰؛ تاکاهاشی[21]، پامپ لونا[22] و فرناندز[23]، ۲۰۰۵) و یا تأثیری بر آن نمی‌گذارد (داسیلوا[24]، موراتو[25] و تاکاهاشی، ۲۰۰۱). بیشتر این مطالعات تأثیرات سیستمیک آنتاگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی را به طور کلی مورد مطالعه قرار داده‌اند، در حالی که آنتاگونیست‌های مختلف گیرنده‌های کانابینوئیدی می‌توانند تأثیرات شناختی گوناگونی در بخش‌های مختلف مغز بر جای گذارند (داولیورا الورس[26]، داولیورا[27]، کامبویم[28]، دیحل[29]، گنرو[30]، لانزیوتی[31]، ۲۰۰۵).

1- Hernandez-Tristan
2- Arevalo
3- Canals
4- Leret
5- Long Term Potentiation
6- Vianna
7- Izquierdo
8- Barros
9- Medina
10- Shen
11- Piser
12- Seybold
13- Thayer
14-Gifford
15- Ye
16- Qi
17- Qiao
18- Pertwee
19- Riedel
20- Lichtman
21- Takahashi
22- Pamplona
23- Fernandes
24- da Silva
25- Morato
26- de Oliveira Alvares
27-
28-
29-
30-
31-

در مطالعـهٔ حاضـر، تزریـق درون‌مغـزی آنتاگونیسـت اختصاصی گیرنده‌های CB۱، AM۲۵۱ به هیپوکامپ پشـتی بلافاصله پس از آموزش، به کاهش حافظهٔ اجتنابی مهاری در روز آزمون منجر شـد. نتایج این تحقیق با نتایـج تحقیقاتی که درآن تزریق درون‌مغـزی AM۲۵۱ به هیپوکامپ به فراموشـی منجر می‌شود، هموسـت (داولیورا ال ورس، داولیورا، کامبویم، دیحل، گنرو، لانزیوتی، ۲۰۰۵) نشـان داده شده است که AM۲۵۱ قادر به مهار تقویت طولانی مدت LTP در هیپوکامپ می‌باشد. مهار LTP به وسیلهٔ AM۲۵۱ از طریـق اثر روی نورون‌هـای گابائرژیک صورت می‌گیرد؛ این نورون‌هـای گابائرژیک نیز به نوبهٔ خود بر نورون‌هـای گلوتاماترژیک اثر می‌گذارند (کارلسون[1]، وانگ[2] و الگر[3]، ۲۰۰۲؛ چوالیر[4] و کاستیلو[5]، ۲۰۰۳؛ د اولیورا الورس، د اولیورا، کامبویم، دیحل، گنرو، لانزیوتی، ۲۰۰۵). به نظر می‌رسد که آندوکانابینوئیدها به صورت تنظیم کنندهٔ طبیعی در هیپوکامپ پشـتی عمل کرده، در تغییر شـکل سیناپسـی نقش دارند و فراموشـی القا شده به وسـیلهٔ AM۲۵۱ به علت حذف عملکرد این تنظیم کنندهٔ طبیعی در هیپوکامپ می‌باشـد (د اولیورا الورس، د اولیـورا، کامبویم، دیحل، گنرو، لانزیوتی، ۲۰۰۵).

دریـک آزمایـش دیگر، اثر تزریـق درون مغـزی مقادیر مختلف AM۲۵۱ بر تخریب حافظه به وسـیلهٔ WIN۵۵, ۲۱۲-۲ بررسـی شد. نتایج نشـان داد ند که تزریق درون مغزی مقادیـر مختاف AM۲۵۱ بلافاصله بعد از آمـوزش و دو دقیقه قبـل از تزریق درون مغزی مقـدار مؤثر WIN۵۵, ۲۱۲-۲، قادر به مهار پاسـخ مهاری القا شده با WIN۵۵, ۲۱۲-۲ نیست. این نتایج نشـان دهندهٔ آن اسـت که WIN۵۵, ۲۱۲-۲ بخشی از اثر خود را بر القای فراموشـی از طریق گیرنده هایی غیر از گیرندهٔ CB۱ اعمال می‌نماید. در تاییـد این موضـوع مطالعات دیگر بیـان کنندهٔ وجـود احتمال گیرندهٔ کانابینوئیدی جدیدی اسـت که آنتاگونیسـت انتخابی گیرنده CB۱ بر آن اثـری ندارد (هیجـوس[6]، کیتونا، نیم، ماک کی، لدنـت[7]، مودی و فروند[8]، ۲۰۰۰؛ هیجوس، لدنت و فروند، ۲۰۰۱ ؛ هافمن[9] و لوپیکا[10]، ۲۰۰۰؛ میسنر[11] و سولیوان[12]، ۱۹۹۹).

مطالعات نشـان می‌دهنـد که AM۲۵۱ در ایجاد مهار پتانسـیل پس سیناپسـی مهاری (گابائرژیک) قادر به مهار اثر WIN۵۵, ۲۱۲-۲ می‌باشد، اما نمی‌تواند اثرمهاری WIN۵۵, ۲۱۲-۲ بر پتانسیل پس سیناپسی تحریکی (گلوتاماترژیـک) را خنثـی نماید. ایـن امر مؤید آن اسـت که WIN۵۵, ۲۱۲-۲ بخشی از اثر خود را از طریق گیرنده هایی غیر از CB۱ القا می‌نماید (هایجوس و فروند، ۲۰۰۲). همچنین ممکن است بخشی از ناتوانی AM۲۵۱ در مهـار تخریب حافظه به وسـیلهٔ WIN۵۵, ۲۱۲-۲، ناشـی از اثر تخریبی خود آنتاگونیست بر حافظه باشد.

شـواهد متعـدد نشـان دهندهٔ بـر همکنـش سیسـتم کانابینوئیدی و گیرنـده های نیکوتینی اسـت ؛ به عنوان مثال تیمارمزمـن با نیکوتین مقدار آندوکانابینوئیدهـا را در نواحـی مختلف مغـز تغییر می‌دهد (کاسـتان[13]، والجنت، لدنت ، پارمنتـر، مالدونادو، والورد، ۲۰۰۲). به علاوه نیکوتین در موش‌هـای فاقد گیرنده‌های CB۱ کانابینوئیدی، قادر به فعال کردن مسـیر دوپامینـی پاداش در مغز نمی‌باشـد (گنزالز[14]، کاسـیو، فرنانـدز، فزا ، دی مارزو، راموس ، ۲۰۰۲).

همچنیـن مطالعات نشـان می‌دهند کـه بین سیسـتم کانابینوئیدی و گیرنده‌های نیکوتینی در زمینهٔ تعدیل پاسـخ‌های رفتاری و فیزیولوژیک، برهمکنش وجود دارد. مطالعات اولیه مشـخص کرد که بعضی از تأثیرات حاد کانابینوئیدها نظیر سـرکوب فعالیت حرکتـی، کاهش ضربان قلب و دمـای بدن بـا مصرف همزمان نیکوتین به صورت حاد تشـدید می‌شـود (پریور[15]، لارسـن[16]، هوسـاین[17]، ۱۹۷۸). بنابراین با توجـه به دخالت هر دو سیسـتم کانابینوئیدی و کولینرژیک در حافظه و یادگیری، همپوشانی گیرنده‌هـای کانابینوئیـدی و گیرنده‌هـای نیکوتینـی در سیسـتم عصبی مرکزی، تأثیـر کانابینوئیدها بر رهایی اسـتیل کولین از پایانهٔ آکسـونی، اهمیت نقص سیسـتم کولینرژیـک در برخی اختلالات حافظه، شـباهت عـوارض مصرف کانابینوئیدهـا به برخی از بیماری‌های فراموشـی و این نکتـه که نیکوتیـن و کانابینوئیدها هـر دو جزو موادی هسـتند که مورد سـوءمصرف قرار گرفته و سیستم دوپامینی مزولیمبیک را فعال می‌نمایند، در آزمایش بعدی اثر حساسـیت رفتاری ایجاد شده با نیکوتین بر تخریب حافظهٔ القا شـده با آگونیسـت و آنتاگونیسـت گیرنده‌های کانابینوئیدی مورد بررسی قرار گرفت.

حساسیت به نیکوتین با تزریق پنج روز، روزی یک بار نیکوتین (mg/kg ۰/۶ و ۰/۴، ۰/۲) و سـپس ۱۰ روز عدم دریافت دارو ایجاد شـد. نتایج نشـان می‌دهد که تزریق مکرر نیکوتین (mg/kg ۰/۶ و ۰/۴، ۰/۲) به تنهایی بر حافظهٔ اجتنابی مهاری تأثیر ندارد، اما حساسـیت به نیکوتین که با تزریق مکـرر نیکوتین (mg/kg ۰/۶ و ۰/۴، ۰/۲) ایجاد می‌شـود، می‌تواند حافظهٔ تخریب‌شـده به وسـیلهٔ تزریق درون‌مغزی WIN۵۵, ۲۱۲-۲ یا AM۲۵۱ به هیپوکامپ پشتی را اصلاح نموده و آن را به حالت عادی بازگرداند. بنابراین

1- Carlson
2- Wang
3- Alger
4- Chevaleyre
5- Castillo
6- Hajos
7- Lednet
8-Freund
9- Hoffman
10- Lupica
11- Misner
12- Sullivan
13- Castane
14- Gonzalez
15- Pryor
16- Larsen
17- Husain

تزریق تحت مزمن نیکوتین می‌توانـد بازیابی[۱۹] حافظه را در موش‌هایی که بلافاصلـه بعد از آمـوزش WIN۵۵, ۲۱۲-۲ یـا AM۲۵۱ را در هیپوکامپ پشتی به صورت درون‌مغزی دریافت کرده بودند، تقویت کند.

بسـیاری از داروهای اعتیادآور مانند آمفتامین، کوکائین، اپیوئیدها و نیکوتین مسـیر دوپامینی مزولیمبیک را فعال‌تر می‌نمایند و فعالیت حرکتی انسـان‌ها و حیوانات آزمایشـگاهی را افزایش می‌دهند. مصرف مکرر این داروها و سپس قطع آنها به مدت چند هفته تا چند ماه و بازگشت دوباره به مصرف دارو، فعالیت حرکتی و مسیر دوپامینی مزولیمبک را خیلی بیشتر از مصـرف اولیه افزایش می‌دهد. افزایش درازمدت اثر داروها بر فعال نمودن انتقال پیام‌های دوپامینی، برانگیختن مسیر پاداش و ایجاد رفتارهای خوشایند اصطلاحاً حساسیت نامیده می‌شود.

مطالعات نشـان می‌دهنـد که تزریق مکرر داروهـای محرک روانی مانند نیکوتین می‌تواند باعث ایجاد حساسـیت رفتاری شود (بنویل و بالفور ، ۱۹۹۲). مطالعات زرین‌دسـت و همکارانش نشـان داد که حساسیت‌زایی با مرفین می‌تواند فراموشـی القا شـده با مرفین را بازگرداند (زرین‌دسـت، رضایوف ، ۲۰۰۴). مطالعه حاضر نشـان می‌دهد که حساسـیت با نیکوتین می‌تواند تخریب حافظهٔ ایجاد شـده به وسیلهٔ WIN۵۵, ۲۱۲-۲ یا AM۲۵۱ را اصلاح کرده، آن را به حالت عادی بازگرداند. در فرآیند بازگشـت حافظه به روش حساسـیت‌زایی با نیکوتین ممکن است مکانیسم‌های دوپامینرژیک و یا کولینرژیک دخیل باشـند. در مجموع می‌توان گفت که ایجاد حساسیت با نیکوتین می‌تواند اثر داروهای کانابینوئیدی بر هیپوکامپ پشتی را تغییر دهد.

سپاسگزاری

بدین‌وسـیله از زحمات دکتر محمد ناصحی که ما را در بهبود تحقیق حاضر یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۸/۲۳؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۶/۲۳

منابع

Al-Hayani, A., & Davies, S. N. (2002). Effect of cannabinoids on synaptic transmission in the rat hippocampal slice is temperature-dependent. *European Journal of Pharmacology*, 442(1-2), 47-54.

Bacciottini, L., Passani, M. B., Mannaioni, P. F., & Blandina, P. (2001). Interactions between histaminergic and cholinergic systems in learning and memory. *Behavioural Brain Research,* 124(2), 183-194.

Benwell, M. E., & Balfour, D. J. (1992). The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotor activity. *British Journal of Pharmacology*, 105(4), 849-856.

Carlson, G., Wang, Y., & Alger, B. E. (2002). Endocannabinoids facilitate the induction of LTP in the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 5(8), 723-724.

Castane, A., Valjent, E., Ledent, C., Parmentier, M., Maldonado, R., & Valverde, O. (2002). Lack of 1CB cannabinoid receptors modifies nicotine behavioural responses, but not nicotine abstinence. *Neuropharmacology*, 43(5), 857-867.

Chaperon, F., & Thiebot, M. H. (1999). Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. *Critical Reviews in Neurobiology,* 13(3), 243-281.

Chevaleyre, V., & Castillo, P. E. (2003). *Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses: A novel role of endocannabinoids in regulating excitability. Neuron,* 38(3), 461-472.

Clarke, P. B., Fu, D. S., Jakubovic, A., & Fibiger, H. C. (1988). Evidence that mesolimbic dopaminergic activation underlies the locomotor stimulant action of nicotine in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental,* 246(2), 701-708.

da Silva, G. E., Morato, G. S., & Takahashi, R. N. (2001). Rapid tolerance to Δ9-tetrahydrocannabinol and cross-tolerance between ethanol and Δ9-tetrahydrocannabinol in mice. E*uropean Journal of Pharmacology,* 431(2), 201-207.

Davies, S. N., Pertwee, R. G., & Riedel, G. (2002). Functions of cannabinoid receptors in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 42(8), 993-1007.

de Oliveira Alvares, L., de Oliveira, L. F., Camboim, C., Diehl, F., Genro, B. P., Lanziotti, V. B., & Quillfeldt, J. A. (2005). Amnestic effect of intrahippocampal 251AM, a 1CB-selective blocker, in the inhibitory avoidance, but not in the open field habituation task, in rats. *Neurobiology of Learning and Memory,* 83(2), 119-124.

Degroot, A., & Parent, M. B. (2001). Infusions of physostigmine into the hippocampus or the entorhinal cortex attenuate avoidance retention deficits produced by intra-septal infusions of the GABA agonist muscimol. *Brain Research*, 920(1-2), 10-18.

Eidi, M., Zarrindast, M. R., Eidi, A., Oryan, S., & Parivar, K. (2003). Effects of histamine and cholinergic systems on memory retention of passive avoidance learning in rats. *European Journal of Pharmacology*, 465(1-2), 91-96.

Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1997). Central cholinergic systems and cognition. *Annual Review of Psychology*, 48, 649-684.

Gonzalez, S., Cascio, M. G., Fernandez-Ruiz, J., Fezza, F., Di Marzo, V., & Ramos, J. A. (2002). Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Research*, 954(1), 73-81.

Gifford, A. N., Tang, Y., Gatley, S. J., Volkow, N. D., Lan, R., & Makriyannis, A. (1997). Effect of the cannabinoid receptor SPECT agent, AM 281, on hippocampal acetylcholine release from rat brain slices. *Neuroscience Letters,* 238(1-2), 84-86.

Hajos, N., & Freund, T. F. (2002). Pharmacological separation of cannabinoid sensitive receptors on hippocampal excitatory and inhibitory fibers. *Neuropharmacology*, 43(4), 503-510.

Hajos, N., Katona, I., Naiem, S. S., MacKie, K., Ledent, C., Mody, I., & Freund, T. F. (2000). Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. *European Journal of Neuroscience*, 12(9), 3239-3249.

Hajos, N., Ledent, C., & Freund, T. F. (2001). Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience*, 106(1), 1-4.

Hernandez-Tristan, R., Arevalo, C., Canals, S., & Leret, M. L. (2000). The effects of acute treatment with delta9-THC on exploratory behaviour and memory in the rat. *Journal of Physioogy andl Biochemistry*, 56(1), 17-24.

Hoffman, A. F., & Lupica, C. R. (2000). Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 20(7), 2470-2479.

Kalivas, P. W., & Stewart, J. (1991). Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Research*. Brain Research Reviews, 16(3), 223-244.

Lichtman, A. H. (2000). SR 141716A enhances spatial memory as assessed in a radial-arm maze task in rats. *European Journal of Pharmacology*, 404(1-2), 175-179.

Louis, M., & Clarke, P. B. (1998). Effect of ventral tegmental 6-hydroxydopamine lesions on the locomotor stimulant action of nicotine in rats. *Neuropharmacology*, 37(12), 1503-1513.

Misner, D. L., & Sullivan, J. M. (1999). Mechanism of cannabinoid effects on long-term potentiation and depression in hippocampal CA1 neurons. *Journal of Neuroscience,* 19(16), 6795-6805.

Panagis, G., Nisell, M., Nomikos, G. G., Chergui, K., & Svensson, T. H. (1996). Nicotine injections into the ventral tegmental area increase locomotion and Fos-like immunoreactivity in the nucleus accumbens of the rat. *Brain Research*, 730(1-2), 133-142.

Pryor, G. T., Larsen, F. F., Husain, S., & Braude, M. C. (1978). Interactions of delta9-tetrahydrocannabinol with d-amphetamine, cocaine, and nicotine in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 8(3), 295-318.

Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. San Diego: Academic Press.

Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reveiw*, 18(3), 247-291.

Sanger, D. J., & Joly, D. (1990). Psychopharmaco-logical strategies in the search for cognition enhancers. *Pharmacopsychiatry,* 23, 70-74.

Schlicker, E., & Kathmann, M. (2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacological Sciences*, 22(11), 565-572.

Shen, M., Piser, T. M., Seybold, V. S., & Thayer, S. A. (1996). Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures. *Journal of Neuroscience*, 16(14), 4322-4334.

Takahashi, R. N., Pamplona, F. A., & Fernandes, M. S. (2005). The cannabinoid antagonist SR141716A facilitates memory acquisition and consolidation in the mouse elevated T-maze. *Neuroscience Letters,* 380(3), 270-275.

Vianna, M. R., Izquierdo, L. A., Barros, D. M., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (1999). Intrahippocampal infusion of an inhibitor of protein kinase A separates short- from long-term memory. *Behavioural Pharmacology*, 10(2), 223-227.

Wilson, R. I., & Nicoll, R. A. (2002). *Endocannabinoid signaling in the brain. Science*, 296, 678-682.

Ye, L., Qi, J. S., & Qiao, J. T. (2001). Long-term potentiation in hippocampus of rats is enhanced by endogenous acetylcholine in a way that is independent of N-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience Letters*, 300(3), 145-148.

Zarrindast, M. R., Bakhsha, A., Rostami, P., & Shafaghi, B. (2002). Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Journal of Psychopharmacol*, 16(4), 313-319.

Zarrindast, M. R., & Rezayof, A. (2004). Morphine state-dependent learning: sensitization and interactions with dopamine receptors. *European Journal of Pharmacology*, 497(2), 197-204.