تأثیر L-NAME در ناحیه تگمنتوم شکمی بر روی اثر بهبودبخش نیکوتین بر فراموشی القاءشده با مورفین در موش صحرایی نر بالغ

مرتضی پیری[1*]، مریم‌السادات شاهین[2]، مسعود ملکی[1] و محمدرضا زرین‌دست[3]

۱ـ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اردبیل، گروه زیست شناسی، اردبیل، ایران

۲ـ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر ری، باشگاه پژوهشگران جوان، شهر ری، ایران

۳ـ گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

مسئول مکاتبات: biopiri@iauardabil.ac.ir

چکیده

نیتریک اکساید سنتاز در ناحیه تگمنتوم شکمی، که یک ناحیه کلیدی از مغز برای میانجی‌گری اثرات رفتاری مورفین و نیکوتین می‌باشد، یافت شده است. در این مطالعه نقش احتمالی L-NAME مهارکننده‌ی نیتریک اکسایدسنتاز در ناحیه تگمنتوم شکمی بر روی اثرات نیکوتین روی یادگیری وابسته به وضعیت مورفین مورد مطالعه قرارگرفته است. این مطالعه تجربی روی ۳۰۰ موش صحایی ویستار نر بالغ انجام گرفت. موش‌های صحرایی با کتامین هیدروکلراید به علاوه زایلزین بی-هوش شده و سپس در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. دو کانول در ناحیه تگمنتوم شکمی قرار داده شد. سپس حیوانات در دستگاه یادگیری اجتنابی غیر فعال مدل step-through آموزش دیدند و ۲۴ بعد از آموزش میزان تأخیر حیوان در ورود به خانه سیاه به عنوان معیار حافظه رت‌های نر نژاد ویستار اندازه‌گیری شد. تزریق پس از آموزش یا قبل از آزمون مورفین (۷/۵ mg/kg و۵) موجب فراموشی می‌شود. فراموشی القاء شده با بکار بردن مورفین پس از آموزش با تزریق مورفین (۵، ۷/۵mg/kg) یا نیکوتین (۰/۵، ۱ mg/kg) قبل از آزمون برمی‌گردد. جالب‌تر اینکه به کار بردن مقادیر غیرمؤثر نیکوتین (۰/۰۵، ۰/۱mg/kg) همراه با مقدار غیرمؤثر مورفین قبل از آزمون، فراموشی القاء شده با مورفین را برمی‌گرداند. تزریق L-NAME (۲، ۱، ۰/۵ µg/rat) باعث تخریب حافظه می‌شود و از بازگشت اثر مورفین روی حافظه، توسط نیکوتین جلوگیری می‌نماید. مجموع مشاهدات فوق پیشنهاد می‌نماید که یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با مورفین می-تواند توسط سیستم نیکوتینی و نیتریک اکسایدی تعدیل گردد.

کلمات کلیدی: ناحیه تگمنتوم شکمی، نیکوتین، L-NAME، موش صحرایی

مقدمه

مدل یادگیری اجتنابی مهاری به صورت گسترده در مطالعات فارماکولوژیکی، برای بررسی حافظه‌ی دراز مدت که در ایجاد آن هیپوکامپ یا ساختارهای جانبی مانند استریاتوم نقش دارند مورد استفاده قرار می‌گیرد [۹]. شکل گیری حافظه یک فرآیند پیچیده می‌باشد که در آن میانجی‌های عصبی مختلف دخیل می‌باشند [۱۷]. نیتریک اکساید یک میانجی عصبی گازی شکل می‌باشد که بعد از فعال شدن گیرنده NMDA توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتاز از L – آرژنین ساخته می شود [۱۲]. مطالعات نشان می‌دهند که نیتریک اکساید در تقویت دراز مدت سیناپسی

(LTP)، تغییر شکل سیناپسی و به تبع آن در حافظه و یادگیری نقش دارد [۲۷]، مدل‌های مختلف یادگیری از جمله یادگیری حرکتی [۲۴]، یادگیری اجتنابی غیرفعال [۱۲] و حافظه فضایی [۱۳] تحت تأثیر سیستم نیتریک اکساید قرار می‌گیرند. مورفین و نیکوتین جزء داروهایی می‌باشند که مورد سوء مصرف قرار می‌گیرند و هر دو حافظه و یادگیری را در مدل‌های مختلف یادگیری تحت تأثیر قرار می‌دهند. برهمکنش متقابل بین مورفین و نیکوتین در زمینه اثر ضددردی [۴]، کاتالپسی و ترجیح مکان شرطی شده در مطالعات قبلی مشخص شده است [۲۶]. همچنین مطالعات پیشین نشان می‌دهند داروهایی که مورد سوء مصرف قرار می‌گیرند مانند مورفین می‌توانند به یاد آوری حافظه را تغییر دهند و باعث القاء فراموشی و ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می‌شوند [۱۰]. گزارشات متعدد نشان می‌دهند که تزریق سیستمیک مورفین قبل یا بعد از آموزش باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری می‌شود و تزریق مجدد مورفین قبل از آزمون باعث بازگشت حافظه تخریب شده توسط مورفین روز آموزش می‌شود [۱ و ۲]. این پدیده یادگیری وابسته به وضعیت خوانده می‌شود و پدیده‌ای است که در آن به یادآوری اطلاعاتی که جدیداً کسب شده‌اند تنها هنگامی امکان‌پذیر می‌باشد که حیوان از لحاظ حسی و فیزیولوژیک در همان شرایطی قرار گیرد که در هنگام کدبندی اطلاعات در آن شرایط قرار داشته است [۱۹]. بنابراین این احتمال وجود دارد که اپیوئیدهای درون زاد مغز نقش تعدیل‌کننده در تثبیت و به یادآوری اطلاعات داشته باشند و همچنین احتمال وجود یادگیری وابسته به وضعیت درون زاد مطرح می‌شود [۶]. از طرف دیگر افزایش رهایش دوپامین از ناحیه تگمنتوم شکمی ویژگی مشترک بسیاری از داروهای اعتیاد آور از جمله مورفین و نیکوتین می‌باشد [۱۴] ورودی‌های دوپامینرژیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی وارد هیپوکامپ می‌شوند [۷] مراحل مختلف شکل‌گیری حافظه را در هیپوکامپ تعدیل کرده و تحت تأثیر قرار می‌دهند [۲۲]. میزان رهایش دوپامین از نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی در نواحی هدف توسط ورودی‌های تحریکی و مهاری که به این ناحیه وارد می‌شوند کنترل می‌گردد [۲۳]. اصلی ترین ورودی‌های تحریکی به ناحیه تگمنتوم شکمی، نورون‌های گلوتاماترژیک هستند که از بخش میانی قشر پرفرونتال منشاء می‌گیرند [۵]. مطالعات قبلی ما نشان می‌دهند که گیرنده‌های NMDA ناحیه تگمنتوم شکمی نقش مهمی در اصلاح حافظه تخریب شده با مورفین توسط نیکوتین دارند، به گونه‌ای که تزریق آنتاگونیست گیرنده NMDA به ناحیه تگمنتوم شکمی در روز آزمون جلوی بازگشت حافظه توسط نیکوتین روز آزمون را می‌گیرد. با توجه به اینکه تولید نیتریک اکساید بعد از فعال شدن گیرنده‌های NMDA صورت می‌گیرد و خود نیتریک اکساید بعد از تولید باعث رهایش دوپامین و گلوتامات می‌شود [۲۱] و با در نظر داشتن اینکه مورفین، نیکوتین و نیتریک اکساید هر سه یادگیری و حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهند، در این مطالعه برای اولین بار نقش نیتریک اکساید در ناحیه تگمنتوم شکمی در میانجی‌گری اثرات نیکوتین بر روی یادگیری وابسته به وضعیت مورفین مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش کار

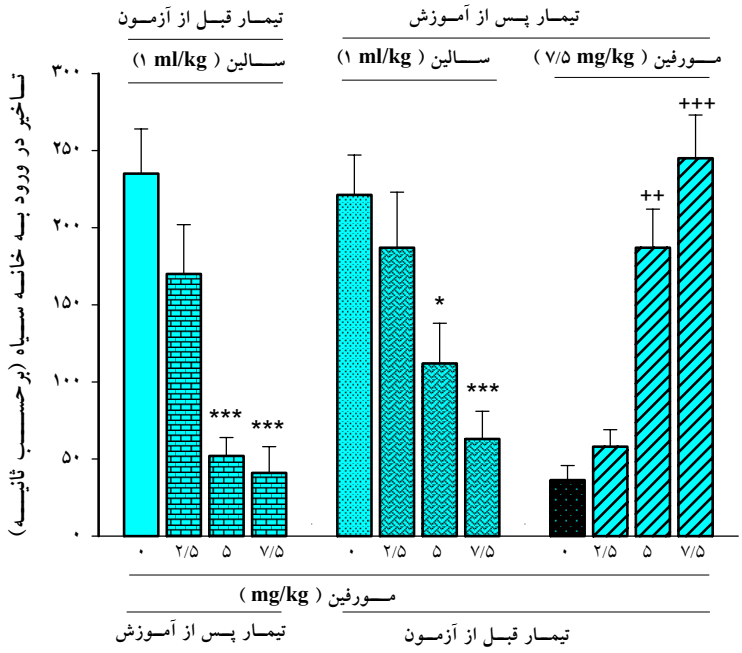
در این مطالعه تجربی که در پژوهشکده‌ی علوم شناختی (تهران ـ ایران) انجام گرفت، از موش‌های

صحرایی نر نژاد ویستار به وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند، استفاده گردید. حیوان‌ها یک هفته بعد از انتقال به حیوانخانه تحقیقاتی پژوهشکده علوم شناختی جراحی شده و در گروه هشت تایی قرار داده شدند. دستگاه یادگیری اجتنابی مهاری (غیرفعال)، مدل Step-Through، از جعبه‌ای تشکیل شده که به وسیله دیواره‌ای به دو قسمت سفید و سیاه با اندازه یکسان (با ابعاد ۲۰×۲۰×۳۰ سانتی‌متر) تقسیم می‌شود. درون دیواره بین دو قسمت درب کشویی به ابعاد ۹× ۷ سانتی متر تعبیه شده است که می توان در موقع لزوم آن را باز کرد. در کف بخش سیاه میله های فولادی با فاصله یک سانتی‌متر وجود داشت که شوک الکتریکی از طریق این میله‌های به حیوان وارد می-شد. داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از مورفین، نیکوتین و L-NAME که بلافاصله قبل از آزمایش‌ها داروهای مورفین و L-NAME در سرم فیزیولوژیک استریل ۰/۹ درصد استریل حل گردید و PH نیکوتین بعد از حل شدن در سرم فیزیولوژیک ۰/۹ درصد توسط سود ۰/۱ نرمال به محدوده ۷/۴ رسید. موش‌های صحرایی توسط تزریق کتامین هیدروکلراید (۵۰ mg/kg) به علاوه زایلزین (۴ mg/kg) بی‌هوش شدند. بعد از بی‌هوشی حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. دو کانول راهنمای (۲۲ G) به صورت دو طرفه دو میلی‌متر بالاتر از محل تزریق بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۹۹۷) قرار داده می-شود. مختصات ناحیه تگمنتوم شکمی برابر (۴/۸- =AP، ۰/۹ ± =ML ، ۶/۸ - = V) می‌باشد. روش اجتنابی مهاری برای بررسی حافظه در موش‌های صحرایی در دو روز متوالی هم انجام شد. روز اول یا روز آموزش شامل آموزش دادن حیوان‌ها در دستگاه بوده و در روز دوم یا روز آزمون میزان حافظه‌ی حیوان‌های آموزش دیده بررسی شد. در مرحله آموزش هر حیوان به آرامی در بخش روشن دستگاه قرار داده می‌شد و پس از گذشت ۵ ثانیه درب کشویی باز می‌گردید تا حیوان وارد قسمت سیاه دستگاه شود، بعد از ورود به خانه سیاه در این مرحله درب کشویی بسته شده و حیوان از دستگاه خارج می‌شد. پس از گذشت ۳۰ دقیقه این حیوان دوباره به بخش سفید دستگاه منتقل شده و درب کشویی باز می‌شد تا حیوان وارد بخش تاریک شود. با ورود حیوان به بخش تاریک، درب کشویی پشت سرحیوان بسته شده، و شوک الکتریکی با شدت یک میلی‌آمپر به مدت ۳ ثانیه به حیوان وارد می‌شد. پس از اطمینان از یادگیری موفق، حیوان از دستگاه خارج شده و تزریق پس از آموزش را دریافت می‌کرد. در جلسه آزمون که ۲۴ ساعت پس از مرحله آموزش انجام می‌شود تحریک الکتریکی اعمال نمی‌شود. برای بررسی حافظه، هر موش پس از دریافت تزریق قبل از آزمون، همانند روز اول، در بخش روشن دستگاه قرار گرفته، درب کشویی بعد از ۵ ثانیه باز می شد و زمان تأخیر حیوان در ورود به بخش تاریک دستگاه به عنوان معیاری برای بررسی میزان حافظه در نظر گرفته می شود. بیشترین مقدار تأخیر برای ورود به بخش تاریک که به عنوان حافظه کامل شناخته می‌شود ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته می‌شود. برای تزریق دارو از کانول (۲۷ G) دندانپزشکی به طول ۱۵ میلی‌متر، (دو میلی‌متر بزرگ‌تر از کانول راهنما) به منظور دسترسی دقیق به ناحیه تگمنتوم شکمی و جلوگیری از آسیب آن استفاده شد. این سر سوزن به کت دان تیوپ (cat down tupe) نوزاد (شماره ۴) متصل می‌باشد. برای تزریق از سرنگ هامیلتون ۲ میکرولیتر استفاده شد. در هر کانول ۰/۳

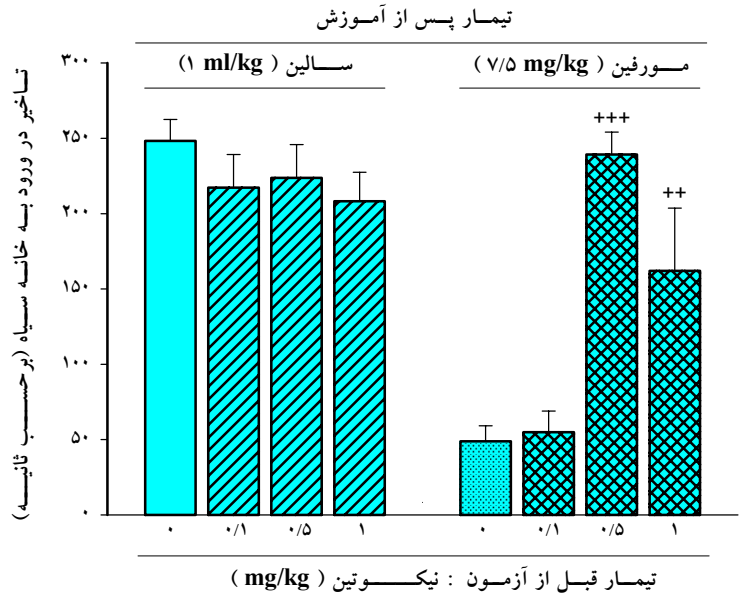
میکرولیتر دارو در مدت ۹۰-۶۰ ثانیه تزریق می‌شد. در طول تزریق به حیوان اجازه داده می‌شود بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند. پس از کشتن حیوان‌ها توسط کلروفرم با تزریق رنگ متیلن بلو ۱ ٪ (۰/۳ µl) به درون هر دو کانول، مغز از درون جمجمه بیرون آورده شده و درون فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از یک هفته با استفاده از تیغ جراحی در محل ورود کانول به درون مغز برش‌هایی داده شده، محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ مورد مطالعه قرار گرفت. جهت مطالعه مقاطع بافتی تهیه شده، از اطلس پاکسینوس و واتسون استفاده می‌شد. پس از کسب اطمینان از محل قرارگیری کانول‌ها در نواحی مورد نظر اطلاعات حاصل از حیوان مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در همه آزمایش‌های توضیح داده شده، میزان تأخیر ورود حیوان به خانه سیاه در روز آزمون به عنوان ملاک حافظه در نظر گرفته شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنادار بین گروه‌های آزمایش، از روش تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون توکی استفاده گردید. برای انجام محاسبات آماری از نرم‌افزار SPSS و برای رسم نمودارها از نرم افزار Sigma Plot استفاده شد. در آزمایش اول دوازده گروه هشت تایی برای بررسی اثر مورفین بر روی حافظه استفاده شد. در آزمایش دوم برای بررسی اثر نیکوتین در حضور و غیاب مورفین روز آموزش از هشت گروه حیوان استفاده گردید. در آزمایش سوم نیز هشت گروه حیوان استفاده شد و اثر مقادیر غیر موثر نیکوتین و مورفین همراه با هم بر روی حافظه تخریب شده با مورفین مورد بررسی قرار گرفت. در آزمایش چهارم که با استفاده از هشت گروه حیوان انجام گرفت اثر L-NAME در ناحیه تگمنتوم شکمی بر روی اثر بهبود بخش نیکوتین بر روی حافظه تخریب شده با مورفین مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون مکمل توکی در آزمایش اول نشان داد که تزریق پس از آموزش [$F(۳، ۲۸) = ۲۰/۹۱، p < ۰/۰۰۱$] یا پیش از آزمون [$F(۳، ۲۸) = ۱۷/۷۴، p<۰/۰۰۱$] مورفین (۵ ، ۷/۵ mg/kg) باعث تخریب حافظه می‌شود. به علاوه تزریق مورفین (۵ ،۷/۵ mg/kg) قبل از آزمون می تواند حافظه تخریب شده با مورفین روز آموزش را اصلاح نماید [$F(۳، ۲۸) = ۲۶/۱۴، p < ۰/۰۰۱$]. در مقایسه با گروه سالین/ سالین و ۰/۰۰۱ >P +++ ، ۰/۰۵>P + در مقایسه با مورفین/ سالین می‌باشد. نتایج تحلیل واریانس یک طرفه در آزمایش دوم مشخص نمود که تزریق مقادیر مختلف نیکوتین (۱ ، ۰/۵ ، ۰/۱ ، ۰ mg/kg) به حیواناتی که در روز آموزش سالین دریافت کرده‌اند، اثری بر روی حافظه اجتنابی مهاری ندارد.

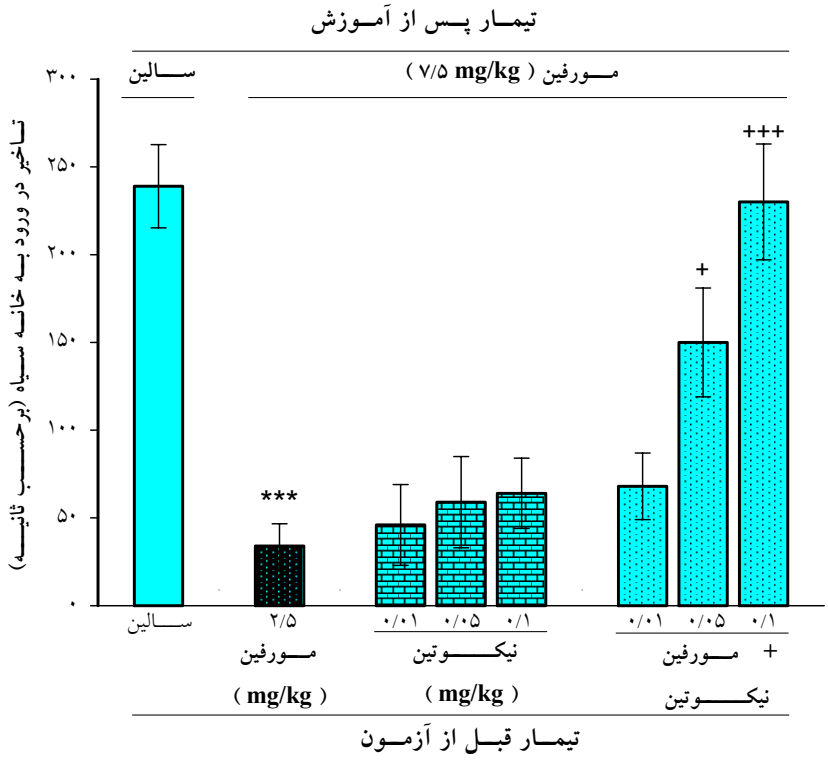


نمودار ۱- اثر تزریق مورفین بر روی حافظه اجتنابی مهاری (۰/۰۰۱ >P*** ، ۰/۰۵ >P*)



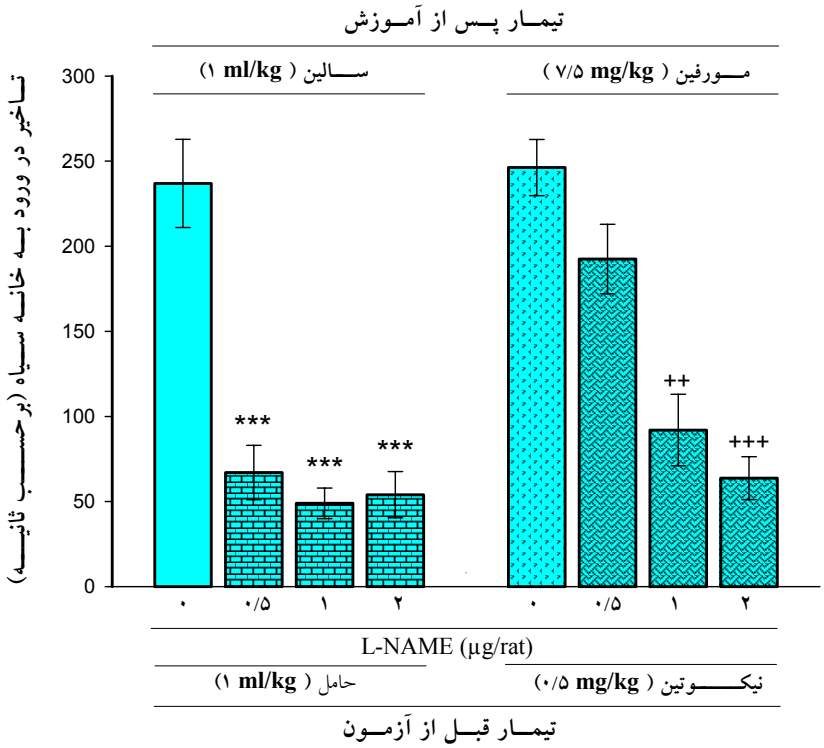
نمودار ۲- اثر نیکوتین بر روی حافظه اجتنابی مهاری و حافظه اجتنابی مهاری تخریب شده با مورفین (۰/۰۰۱ >P +++ ، ۰/۰۱ >P ++) در مقایسه با مورفین/ سالین می باشد.

[F (۳، ۲۸)=۰/۶۱ ،p>۰/۰۵]، ولی تزریق نیکوتین (۰/۵ ، ۱ mg/kg) به موش‌هایی که در روز آزمون تحت تأثیرمورفین (۷/۵ mg/kg) قرار داشتند، به صورت معنی‌دار باعث اصلاح حافظه تخریب شده با مورفین می‌شود. نتایج تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون مکمل توکی در آزمایش سوم نشان داد که تزریق مقادیر کم نیکوتین به همراه دوز غیر مؤثر مورفین در روز آزمون به موش‌هایی که در روز آموزش تحت تأثیر مورفین قرار داشتند، به صورت معنی‌دار حافظه تخریب شده با مورفین را اصلاح می‌نمایند [F (۶، ۴۹) = ۸/۲۳ p < ۰/۰۰۱].



نمودار ۳- اثر نیکوتین در حضور و غیاب مورفین بر روی حافظه اجتنابی مهاری تخریب شده با مورفین . ۰/۰۰۱ >P*** در مقایسه با گروه سالین/ سالین و ۰/۰۰۱ >P +++ ، ۰/۰۵ >P + در مقایسه با مورفین/ سالین می باشد.

نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون مکمل توکی در آزمایش چهارم مشخص نمود که تزریق L-NAME (۰/۵ ،۱ ،۲ µg/rat) قبل از آزمون به حیواناتی که در روز آموزش سالین دریافت کرده‌اند، باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری می‌شود [F (۳، ۲۸)= ۱۶/۳۱ ،p <۰/۰۰۱]. نتایج ما همچنین مشخص نمود که اگر L-NAME (۱ و ۲ µg/rat) همراه با نیکوتین در روز آزمون تزریق گردد، جلوی اصلاح حافظه تخریب شده با مورفین توسط نیکوتین را می‌گیرد.



نمودار ۴- اثر L-NAME بر روی حافظه اجتنابی مهاری و بر روی یادگیری وابسته به وضعیت مورفین. ۰/۰۰۱ >P***، در مقایسه با گروه سالین / حامل و ۰/۰۰۱ >P +++ ، ۰/۰۱ >P ++ در مقایسه با مورفین / نیکوتین می‌باشد.

بحث

نتایج مطالعات ما نشان می‌دهد که تزریق پس از آموزش یا قبل از آزمون مورفین باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری می‌شود. نتایج بدست آمده در این مطالعه هماهنگ با یافته‌های قبلی می‌باشد که نشان می‌دهند تزریق پس یا پیش از آموزش مورفین باعث تخریب حافظه در مدل‌های مختلف یادگیری از جمله یادگیری اجتنابی مهاری می‌شود [۲۵]. به علاوه نتایج ما روشن نمود که فراموشی القاء شده با تزریق مورفین (۷/۵ mg/kg) در روز آموزش با تزریق همان مقدار از مورفین قبل از آزمون بطور کامل مهار می‌شود، این پدیده یادگیری وابسته به وضعیت مورفین نامیده می‌شود [۶]. یافته‌های ما در مطالعات قبلی نشان می‌دهند که چندین سیستم نورترانسمیتر از جمله دوپامین، هیستامین، استیل کولین، گلوتامات، گابا و کانابینوئیدها در یادگیری وابسته به وضعیت مورفین تا حدودی دخیل می‌باشند. با این حال مکانیسم واقعی در یادگیری وابسته به وضعیت مشخص نیست و نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد [۱ و ۲]. نتایج بدست آمده در این تحقیق همچنین مشخص نمود نیکوتین روز آزمون به مانند مورفین روز آزمون قادر به بهبود حافظه تخریب شده با مورفین روز آموزش می‌شود، به عبارت دیگر نیکوتین روز آزمون می‌تواند اثر مورفین روز آزمون را تقلید نماید. جالب‌تر اینکه تزریق مقادیر غیرمؤثر نیکوتین به همراه مقدار غیر مؤثر مورفین که هیچ‌کدام به تنهایی در روز آزمون قادر به اصلاح حافظه تخریب شده با مورفین نمی‌باشند، به صورت سینرژیک باعث بازگشت حافظه

در روز آزمون می‌شوند. نیکوتین و مورفین اثرات مشابه زیادی دارند، مطالعات قبلی نشان می‌دهد که نیکوتین و مورفین هر دو با اثر بر روی نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه تگمنتوم شکمی رهایش دوپامین را در نواحی هدف مانند هسته آکومبنس، آمیگدال و هیپوکامپ افزایش می‌دهند [۸]. مطالعات قبلی همچنین مشخص نموده است که فعال شدن مسیر دوپامینرژیکی که از ناحیه تگمنتوم به هیپوکامپ می‌رود باعث تقویت حافظه و یادگیری در مدل‌های مختلف یادگیری از جمله حافظه اجتنابی مهاری می‌شود [۷ و۲۲]. بنابراین این احتمال وجود دارد که اثرات بهبودبخش نیکوتین روز آزمون بر روی فراموشی القاء شده با مورفین احتمالاً به واسطه‌ی فعال شدن مستقیم نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی توسط نیکوتین اتفاق بیافتد [۱, ۲, ۱۵]. البته با توجه به وجود گیرنده‌های نیکوتینی روی نورون‌های پیش سیناپسی کولینرژیک و گلوتاماترژیک احتمال تداخل استیل‌کولین و گلوتامات در این فرآیند وجود دارد . گلوتامات آزاد شده در پاسخ به فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینی نیز می‌تواند نورون‌های دوپامینرژیک را فعال نماید، به عبارت بهتر نیکوتین به صورت مستقیم با اثر بر روی نورون‌های دوپامینرژیک و به صورت غیر مستقیم به واسطه اثر بر روی نورونهای گلوتاماترژیک می تواند مسیر مزولیمبیک را فعال کرده و حافظه را تحت تأثیر قرار دهد [۲۱]. با توجه به این که نیتریک اکساید در حافظه و یادگیری نقش دارد و برخی از اثرات نیکوتین را میانجی‌گری می‌نماید [۱۳, ۱۶, ۲۴ و ۲۷]، در این مطالعه نقش مهار کننده نیتریک اکساید سنتاز را در میانجی‌گری اثر بهبود بخش نیکوتین بر روی حافظه تخریب شده با مورفین مورد بررسی قرار دادیم. نتایج بدست آمده در این تحقیق نشان داد که به کار بردن L-NAME در روز آزمون به همراه نیکوتین در موش‌هایی که در روز آموزش تحت تأثیر مورفین بوده‌اند قادر است جلوی بازگشت حافظه توسط نیکوتین روزآزمون را بگیرد. این مشاهده نشان می‌دهد که بخش از اثرات بهبود بخش نیکوتین بر حافظه از طریق سیستم نیتریک اکساید میانجی‌گری می‌شود. مطالعات پیشین نشان می‌دهند که شکل‌گیری حافظه در هیپوکامپ، تحت تأثیر بعضی از اجزاء سیستم لیمبیک نظیر نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی قرار می‌گیرد [۹]. خود این نورون‌های دوپامینرژیک نیز تحت تاثیر نیکوتین و گلوتامات آزاد شده به واسطه نیکوتین قرار می‌گیرند. با توجه به اینکه برخی از اثرات گلوتامات از طریق گیرنده‌های NMDA که فعال شدن آنها باعث تولید نیتریک اکساید می‌شود، اعمال می‌شود [۱۸, ۲۰]. این احتمال مطرح می‌شود که اثر نیکوتین در رهایش دوپامین از طریق سیستم نیتریک اکساید میانجی‌گری شده باشد. با در نظر گرفتن یافته ما که نشان می‌دهد مهار سیستم نیتریک اکساید باعث از بین رفتن اثر بهبود بخش نیکوتین بر روی حافظه تخریب شده با مورفین می‌شود، فرضیه فوق تائید می‌گردد. همسو با یافته های ما نتایج مطالعه پیشین نشان می‌دهد که تزریق MK-801 به ناحیه تگمنتوم شکمی جلوی بهبود حافظه توسط نیکوتین روز آزمون را می‌گیرد [۲]. توجه به این نکته مهم می‌باشد که تزریق مهارکننده نیتریک اکساید سنتاز به تنهایی در روز آزمون به ناحیه تگمنتوم شکمی باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری می‌شود. این یافته با مطالعات قبلی که گزارش می-نمایند، تزریق سیستمیک مهارکننده نیتریک اکساید بعد از آموزش، تثبیت حافظه در مدل‌های مختلف از جمله حافظه اجتنابی مهاری را تخریب می‌نماید،

هماهنگ می‌باشد [۳ و ۱۱]. به طور کلی می‌توان گفت یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهند که بخش از اثرات بهبودبخش نیکوتین بر روی حافظه اجتنابی مهاری تخریب شده با مورفین توسط سیستم نیتریک اکساید ناحیه تگمنتوم شکمی میانجی‌گری می‌شود.

منابع

1. Ahmadi S., Zarrindast M.R., Haeri-Rohani A., Rezayof A., Nouri M. (2007), Nicotine improves morphine-induced impairment of memory: possible involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in the nucleus accumbens. Developmental Neurobiology, 67(8): 1118-27.

2. Ahmadi S., Zarrindast M.R., Nouri M., Haeri-Rohani A., Rezayof A. (2007), N-Methyl-D-aspartate receptors in the ventral tegmental area are involved in retrieval of inhibitory avoidance memory by nicotine. Neurobiol Learn Mem., 88(3): 352-8.

3. Baratti C.M. and Kopf S.R. (1996), A nitric oxide synthase inhibitor impairs memory storage in mice. Neurobiol Learn Mem., 65(3): 197-201.

4. Biala G. and Weglinska B. (2006), On the mechanism of cross-tolerance between morphine- and nicotine-induced antinociception: involvement of calcium channels. Prog Neuropsychopharmacol.Biol.Sychiatry . 30(1):15-21.

5. Carr D.B., Sesack S.R. (2000), Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. Journal of Neuroscience, 20(10): 3864-73.

6. Colpaert F.C., Koek W., Bruins Slot L.A. (2001), Evidence that mnesic states govern normal and disordered memory. Behav Pharmacol., 12(8): 575-89.

7. Gasbarri A., Verney C., Innocenzi R., Campana E., Pacitti C. (1994), Mesolimbic dopaminergic neurons innervating the hippocampal formation in the rat: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study. Brain Research, 668(1-2): 71-9.

8. Ikemoto S. and Panksepp J. (1999), The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. Brain Res Brain Res Rev. 31(1): 6-41.

9. Izquierdo I. and McGaugh J.L. (2000), Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. Behav Pharmacol.11(7-8): 517-34.

10. Khajehpour L., Rezayof A., Zarrindast M.R. (2008). Involvement of dorsal hippocampal nicotinic receptors in the effect of morphine on memory retrieval in passive avoidance task. Eur J Pharmacol. 584 (2-3):343-51.

11. Kopf S.R. and Baratti C.M. (1996), Enhancement of the post-training cholinergic tone antagonizes the impairment of retention induced by a nitric oxide synthase inhibitor in mice. Neurobiol Learn Mem. 65(3): 207-12.

12. Nasehi M., Piri M., Jamali-Raeufy N, Zarrindast MR. (2010), Influence of intracerebral administration of NO agents in dorsal hippocampus (CA1) on cannabinoid state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. Physiological Behavior, 100(4): 297-304.

13. Okere CO, Kaba H, Higuchi T. (1996), Formation of an olfactory recognition memory in mice: reassessment of the role of nitric oxide. Neuroscience, 71(2): 349-54.

14. Pierce RC, Kumaresan V. (2006), The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? Neurosci Biobehav. Rev., 30(2): 215-38.

15. Piri M, Zarrindast MR. (2011), Nitric oxide in the ventral tegmental area is involved in retrieval of inhibitory avoidance memory by nicotine. Neuroscience.

16. Qiang M, Chen YC, Wang R, Wu FM, Qiao JT. (1997), Nitric oxide is involved in the formation of learning and memory in rats: studies using passive avoidance response and Morris water maze task. Behavior Pharmacology, 8(2-3): 183-7.

17. Rezayof A, Khajehpour L, Zarrindast MR. (2009), The amygdala modulates morphine-induced state-dependent memory retrieval via muscarinic acetylcholine receptors. Neuroscience, 160(2): 255-63.18.

18. Schulman H. (1997), Nitric oxide: a spatial second messenger. Molecular Psychiatry, 2(4): 296-9.

19. Shulz D.E., Sosnik R., Ego V., Haidarliu S., Ahissar E. (2000), A neuronal analogue of state-dependent learning. Nature, 403(6769): 549-53.

20. Steckler T., Oliveira A.F., Van Dyck C., Van Craenendonck H., Mateus A.M., Langlois X., Lesage A.S., Prickaerts J. (2005), Metabotropic glutamate receptor 1 blockade impairs acquisition and retention in a spatial Water maze task. Behavior Brain Research, 164(1): 52-60.

21. West A.R. and Galloway M.P. (1997), Inhibition of glutamate reuptake potentiates endogenous nitric oxide-facilitated dopamine efflux in the rat striatum: an in vivo microdialysis study. Neurosci Lett. 230(1): 21-4.

22. Wittmann B.C., Schott B.H., Guderian S., Frey J.U., Heinze H.J., Duzel E. (2005), Reward-related FMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. Neuron, 45(3): 459-67.

23. Wonnacott S., Sidhpura N., Balfour D.J. (2005), Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour. Curr. Opin. Pharmacol., 5(1): 53-9.

24. Yanagihara D, Kondo I. (1996), Nitric oxide plays a key role in adaptive control of locomotion in cat. Proc Natl Acad Sci USA. 93(23): 13292-7.

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