مقاله پژوهشی
یافته‌های نوین در علوم زیستی
جلد ۹، شماره ۱، صفحات ۷۰ الی ۸۰ (۱۴۰۱)
انتشارات دانشگاه خوارزمی

Research Article
Nova Biologica Reperta 9(1): 70-80 (2022)
Print ISSN: 2423-6330/Online ISSN: 2476-7115
https://nbr.khu.ac.ir; Kharazmi University Press; DOI: 10.29252/nbr.9.1.70

# اثرات سیستم‌های گابائرژیک و مورفینرژیک بر هسته CA1 هیپوکامپ روی رفتارهای اضطراب و حافظه برانگیخته بر اساس الگوی تست- تست مجدد

**طاهره سادات میراحمدی، فرهاد ولی زادگان و مریم رحیمی تسیه**
گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
مسئول مکاتبات: فرهاد ولی‌زادگان، f.valizadegan@umz.ac.ir

**چکیده.** هیپوکامپ، ساختاری کلیدی در پردازش اضطراب و ذخیره حافظه است. هدف از پژوهش حاضر، بررسی برهمکنش میان سیستم‌های گابائرژیک ناحیهCA1 هیپوکامپ و سیستم مورفینرژیک در تعدیل این رفتارها است. در این مطالعه موش‌های نر نژاد ویستار با استفاده از جراحی استرئوتاکسیک در ناحیه CA1کانول گذاری شدند. پس از طی دوره ریکاوری مورفین (آگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی مو) به صورت درون صفاقی، موسیمول و بیکوکولین (آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های$GABA_A$) به درون CA1 تزریق گردید. پارامترهای مدت زمان حضور (%OAT) و تعداد ورود به بازوی باز (%OAE) در دستگاه EPM محاسبه شدند. آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد تزریق درون صفاقی مورفین (%OAT) و (%OAE) را افزایش می‌دهد که حاکی از اثرات اضطراب زدای مورفین است. طبق نتایج آزمون t زوجی تشکیل حافظه بهبود یافت. تزریق پیش از آزمون دوزهای مختلف موسیمول و بیکوکولین به ترتیب رفتارهای شبه اضطراب زدا و اضطراب زایی را القا نمود در حالیکه اثرات آنها روی حافظه بهبودبخش بود. تزریق سیستمیک دوز موثر مورفین به همراه دوزهای سه گانه موسیمول اثرات هم افزایی را در تشکیل حافظه و کاهش اضطراب القا نمود. تزریق این دوز از مورفین به همراه دوزهای سه گانه بیکوکولین، سبب تغییر اثرات منفی بیکوکولین روی اضطراب گردید ضمن اینکه تشکیل حافظه در این گروه‌ها افزایش یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهند که سیستم‌های گابائرژیک و اپیوئیدرژیک تاثیرات مشابهی برحافظه و اضطراب در ناحیه CA1 دارند.

**واژه‌های کلیدی:** بیکوکولین، جراحی استرئوتاکسیک، سیستم اوپیوئیدرژیک، ماز صلیبی، موسیمول

# Effects of gabaergic and morphinergic systems in CA1 nucleus on anxiety and arousal memory based on test-retest paradigm

**Tahereh-sadat Mirahmadi, Farhad Valizadegan & Maryam Rahimi Tesiye**
Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
Corresponding author: Farhad Valizadegan, f_valizadegan@umz.ac.ir

**Abstract.** Hippocampus is a key structure in anxiety processing and memory storage. The purpose of this study was to investigate the interaction between GABAergic systems in CA1 area of hippocampus with morphinergic system in modulating of these behaviors. In this study, male wistar rats were cannulated with stereotaxic surgery in CA1 site. After a recovery period, morphine (μ opioid receptor agonist) was injected intraperitoneal, muscimol and bicuculline ($GABA_A$ receptor agonist and antagonist) were injected into the CA1. Parameters such as percentage of Open arms time (%OAT) and entries (%OAE) were calculated by means of an EPM apparatus. One-way ANOVA analysis showed that intraperitoneal administration of morphine increased %OAT and %OAE, indicating the anxiolytic effect of morphine. Based on paired sample T-test, the rate of memory formation improved. Pre-test intra-CA1 infusion of muscimol and bicuculline induced anxiolytic-like and anxiogenic-like behaviors, respectively; meanwhile, both drugs improved memory. Systemic injections of an effective dose of morphine combined with triple doses of muscimol showed a synergistic effect on memory formation and anxiety reduction. Simultaneous injection of morphine and bicuculline altered the negative effects of the latter on anxiety and increased the memory formation. This finding showed that GABAergic and opioidergic systems have similar effects on memory and anxiety in CA1 area.

**Key words.** bicuculline, EPM, muscimol, opioidergic systems, stereotaxic surgery

Received 17.08.2019/ Revised 30.03.2021/ Accepted 01.05.2021/ Published 20.03.2022
دریافت: ۱۳۹۸/۰۵/۲۶/ اصلاح: ۱۴۰۰/۰۱/۱۰/ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۱۱/ انتشار: ۱۴۰۱/۰۱/۰۱



[ Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2026-11-08 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.2022.9.1.7.7 ]
[ DOI: 10.52547/nbr.9.1.70 ]

[ Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2026-11-08 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.2022.9.1.7.7 ]
[ DOI: 10.52547/nbr.9.1.70 ]

## مقدمه

هیپوکامپ جز اصلی سیستم لیمبیک بوده و نقش بسیار مهمی را در نوروبیولوژی اضطراب ایفا می‌کند و با مراکز هیجانی زیادی در مغز در ارتباط است (Engin & Treit, 2007). در واقع هیپوکامپ بخشی از قشر پری فرونتال در مغز پستانداران است و در داخل دیواره میانی- تحتانی لوب گیجگاهی (پشت آمیگدال) قرار داشته و بطن جانبی را احاطه می‌کند (Squire & Knowlton, 2000). همچنین ساختار مغزی مربوط به حافظه و یادگیری فضایی است و شواهد نشان می‌دهد که برای کسب و بازیابی عملکرد فضایی و همچنین برای تثبیت و ذخیره سازی اطلاعات ساختاری ضروری است (Gholaminejad et al., 2008).

مطالعه روی موش آزمایشگاهی نشان داد که این ناحیه مغزی در پردازش انواع مختلف حافظه از قبیل یادگیری وابسته به پاداش و یادگیری مکانی نیز دخالت دارد (Chen & Justice, 2000). به‌عنوان مثال هیپوکامپ و آمیگدال با یکدیگر برای تشکیل خاطرات عاطفی در تعامل هستند و همچنین نشان داده شده است که اثر متقابل عملکردی بین هیپوکامپ و قشرجلویی مغز برای حمایت از حافظه کاری موش وجود دارد (Nestler et al., 2001). تشکیل حافظه در هیپوکامپ میتواند به شدت تحت تاثیر هورمونها، داروها و مواد مختلف و نحوه فعالیت گیرنده‌های سلولی و واسطه‌های مولکولی قرار گیرد. همچنین شرایط وخصوصیات محیطی که یک فرد در آن قرار می‌گیرد، میتواند در شکل گیری حافظه فضایی اثرگذار باشد (Zakharenko et al., 2003).

براساس یافته‌های پیشین هیپوکامپ به واسطه تعاملاتی که با آمیگدال و سپتوم دارد اثر ضد اضطرابی اعمال می نماید و تخریب الکتریکی و شیمیایی آن، سبب القای رفتارهای شبه اضطرابی در تست EPM می‌گردد. مطالعات نشان میدهند که ناحیه پشتی هیپوکامپ در بخش CA1، تحت تاثیر برخی داروهای موثر بر اضطراب مانند اتانول و بنزودیازپین‌ها قرار می‌گیرد. چنین رفتارهایی ممکن است با فعال کردن و یا تغییر پلاستیسیته مدارهای مهاری ایجاد شوند (Matsumoto, 1989).

گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) از جمله نوروترانسمیترهایی است که در تمام نواحی مغز انسان از جمله هیپوکامپ یافت می‌شود (Bowery et al., 2002) و به طرق مختلفی می‌تواند حافظه، اضطراب و یادگیری را تحت تاثیر قرار دهد (Cheetham et al., 1988). عملکرد این نوروترانسمیتر توسط گیرنده‌های مختلفی تعدیل می‌شود که شامل گیرنده‌های یونوتروپیک: $GABA_{A-C}$ و گیرنده‌های متابوتروپیک $GABA_B$ است. عملکردهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی زیادی در مغز به‌صورت وابسته به این نوروترانسمیتر تعدیل می‌گردند (Zarrindast et al., 2005).

موسیمول به عنوان آگونیست گیرنده $GABA_A$ به جایگاهی در این گیرنده متصل می‌شود که داروهایی مانند باربیتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها به آنجا متصل می‌گردند (Frolund et al., 2002). بیکوکولین به‌عنوان آنتاگونیست رقابتی گیرنده $GABA_A$ است که اتصال گابا را به گیرنده‌هایش مهار می‌نماید. این گیرنده‌ها هدف عمده بنزودیازپین‌ها و داروهای ضد اضطراب مرتبط با آنها هستند (Johnston, 2013). بر اساس شواهد پیشین تزریق آگونیست‌های گابا به درون CA1 موجب آسیب رساندن به حافظه می‌شود، درحالیکه به کارگیری موضعی آنتاگونیست‌های گابا آنرا تقویت می‌کند (Matsumoto et al., 1994).

هیپوکامپ همچنین دارای گیرنده‌های اوپیوئیدی زیادی است که در نواحی مختلف آن قرار دارند (Rezayof et al., 2007). بر اساس یافته‌های پیشین، فعال شدن گیرنده‌های اوپیوئیدی ممکن است یک اثر مهاری روی فعالیت نورون‌های گابائرژیک در نواحی مختلف مغزی داشته باشد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تزریق مورفین به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های μ - اوپیوئیدی اثرات اضطراب زدایی را اعمال می‌کند (Zhang et al., 1996) درحالیکه آنتاگونیست‌های گیرنده اوپیوئیدی، اضطراب را در انواع مختلف مدل‌های رفتاری نظیر EPM افزایش می‌دهند (Turgay, 2009). تجویز مورفین قبل از آموزش در بعضی از روش‌های بررسی یادگیری منجر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می‌شود که تنها در صورت تجویز همان دوز از مورفین قابل یادآوری است، این اثر مورفین وابسته به دوز و زمان است (Arias, 1998). نشان داده شده است که مواد اوپیوئیدی، خروجی استیل کولین را از نواحی مغزی دخیل در یادگیری وحافظه کاهش می‌دهند و این احتمال وجود داردکه اوپیوئیدها و از جمله اندومورفین‌ها از طریق کاهش آزادسازی استیل کولین در مغز (با واسطه گیرنده‌های μ اوپیوئیدی) حافظه ویادگیری را تحت تاثیر قرار دهند (Qi et al., 2008).

در همین راستا، در این پژوهش اثر مورفین و آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده $GABA_A$ روی شاخص‌های رفتاری حافظه و اضطراب در موش‌ها مورد مطالعه قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

### حیوانات

در این پژوهش از موش‌های نر نژاد ویستار (خریداری شده از کلینیک پاستور، مازندران، ایران) با وزن تقریبی ۲۰۰ الی ۲۴۰ گرم استفاده شد. حیوانات به‌صورت دو تایی در قفس‌های

جداگانه در اتاق حیوانات با چرخه نور-تاریکی۱۲ ساعته و تنظیم دمای ۱±۲۰ نگهداری شدند. در تمام مدت آزمایش غذا و آب کافی در اختیار حیوانات قرار داده شد و همه حیوانات یک هفته قبل از شروع آزمایش وارد آزمایشگاه شدند و تا روز تست رفتاری هر روز به مدت ۵ دقیقه مورد تیمار قرار گرفتند. در مجموع از ۱۲۰ سر موش در این پژوهش استفاده شد. همچنین در تمام مراحل انجام آزمایش موازین آزمایشگاهی برای مراقبت و استفاده از حیوانات رعایت شد.

**داروها**

جهت بیهوش کردن موش‌ها کتامین هیدروکلراید ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم و زایلزین ۵ میلی گرم/کیلوگرم (آلفاسان- هلند) به‌صورت درون صفاقی به آنها تزریق گردید. موسیمول (آگونیست گیرنده‌های $GABA_A$) و بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده‌های $GABA_A$) (تاکریس- انگلستان) به ناحیه CA1 تزریق شدند. همچنین مورفین به عنوان آگونیست رسپتورهای μ اوپیوئیدی (تیمد- تهران) به‌صورت درون صفاقی تزریق گردید.

**جراحی استرئوتاکسیک**

در این مطالعه مخلوط داروهای کتامین و زایلزین به نسبت ۲ به ۱۰ برای بیهوشی حیوانات به وسیله سرنگ انسولین در مقادیر میلی گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن موش و به صورت درون صفاقی به موش‌ها تزریق شد. پس از بیهوشی رت‌ها و کوتاه کردن موهای ناحیه سر در دستگاه استرئوتاکس ثابت شدند. بعد ازشکافتن پوست سر و تعیین نقاط برگما و لامبدا، کانول راهنمای ۲۳ گیج در ناحیه CA1 به مختصات ۳,۳ میلی متر فاصله از برگما، ۲,۸ میلی متر از شیار میانی به طرف هیپوکمپ و ۲,۸ میلی متر از سطح جمجمه ، قرار داده شد. برای ثابت ماندن کانول، از پیچ عینک ریز و سیمان دندانپزشکی (مونومر+آکریل صورتی) و برای جلوگیری از گرفتگی آن از سیم ارتودنسی استفاده شد. موش‌ها به مدت یک هفته تحت ریکاوری و سپس تزریق و تست قرار گرفتند. به منظور تزریق مستقیم به درون ناحیه CA1 از سرنگ هامیلتون که به واسطه لوله پلی اتیلنی متصل به کانول ۲۷ گیج که طول آن حدودا یک میلی متر بلندتر از کانول راهنما بود استفاده شد. سرعت تزریق ۵ میکرولیتر بر دقیقه بوده و پس از تزریق کانول مورد نظر به مدت ۲ دقیقه در مکان تزریق باقی ماند.

**تزریقات**

مورفین (آگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی μ) برای تزریق درون بطنی (i.p) در محلول سالین حل شد و سپس مورد استفاده قرار گرفت. بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده‌های $GABA_A$) برای تزریق درون CA1 و موسیمول نیز (آگونیست گیرنده‌های $GABA_A$) به صورت درون CA1 تزریق شدند. بیکوکولین و موسیمول درسالین استریل ۹٪ حل شدند و سپس در مقادیر مورد نظر به وسیله سرنگ همیلتون و با استفاده از لوله نازک پلی اتیلنی که به سرنگ متصل می‌شد، درحجم۱ میکرولیتر و طی ۱ دقیقه به آرامی در کانول تعبیه شده در مغز رت تزریق شدند. لازم به ذکر است که همه تزریقات و مراحل آزمون در یک ساعت مشخص انجام شد و آزمایش مجدد (ری تست) که برای سنجش حافظه اضطرابی بود، دقیقا ۲۴ ساعت بعد از آزمون، بدون هیچ تغییری در وضعیت جراحی و یا اعمال دارویی صورت گرفت.

**تست رفتاری**

برای سنجش میزان اضطراب و حافظه، دستگاه تست ماز صلیبی بالاتر از زمینه (EPM) مورد استفاده قرار گرفت که یک مدل انتخابی برای تعیین اثرات اضطراب زا و اضطراب زدا در جوندگان است. این ابزار یک ماز چوبی به شکل بعلاوه است که بر چهار پایه استوار است. دو تا از بازوها فاقد دیواره جانبی و انتهایی هستند. (بازوهای باز:۱۰×۵۰ سانتی متر) دو بازوی دیگر، دارای دو دیواره جانبی و یک دیواره انتهایی هستند ولی سقف آن باز است. (بازوهای بسته:۴۰ ×۱۰×۵۰ سانتی متر). در محل برخورد این چهار بازو، یک صفحه مربع شکل به ابعاد ۱۰×۱۰ سانتی متر قرار دارد. ارتفاع ماز از زمین،۵۰ سانتی متر است. پیش از ورود به داخل ماز، حیوان به مدت ۵ دقیقه در یک جعبه چوبی به ابعاد ۵۰×۵۰×۳۵ سانتی‌متر قرار داده می‌شود. هر حیوان به تنهایی در مرکز EPM به صورتی گذاشته می‌شود که صورت حیوان به سمت بازوی باز باشد و ۵ دقیقه در ماز به صورت آزاد حرکت کند.

در این مدت تمام حرکات حیوان در دستگاه تست ثبت می‌شود و تعداد دفعات داخل شدن حیوان به بازوهای باز، بازوهای بسته و مجموع زمان‌های صرف شده در بازوها محاسبه می‌شود. عبور چهار دست و پای حیوان از خط ورودی بازوها، ورود محسوب می‌گردد. درصد تعداد دفعات ورود به بازوی باز (%OAE) و درصد زمان حضور در بازوهای باز (%OAT) که ملاک اضطراب است، پارامترهای مورد سنجش ما هستند. افزایش معنی دار در این دو پارامتر نشان دهنده کاهش اضطراب در این تست است. سنجش اضطراب بر اساس درصد ترجیح حضور در بازوی بازاست. باتوجه به اینکه حیوانات به صورت فعال از بازوهای بازاجتناب می‌کنند درصد پایین ترجیح برای حضور در بازوی باز، افزایش اضطراب را ثابت می‌کند (Carobrez & Bertoglio, 2005).

این دستگاه مدل بسیار مناسبی برای مطالعه داروهای اضطراب



[ Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2026-11-08 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.2022.9.1.7.7 ]
[ DOI: 10.52547/nbr.9.1.70 ]

زا و اضطراب زدا است. زمانیکه جانور برای تست اول در دستگاه قرار می‌گیرد طی ۵ دقیقه مورد آزمایش، محیط دستگاه را به لحاظ اضطراب زا یا اضطراب زدا یی یاد می‌گیرد. به عبارتی نوعی حافظه فضایی شکل می‌گیرد. در تست دوم که ۲۴ ساعت بعد انجام می‌شود، میزان حافظه شکل گرفته در تست اول سنجیده می‌شود. با آنالیز داده‌های حاصل از دو تست و مقایسه آماری آنها میتوان میزان تثبیت حافظه را از این طریق سنجید. لازم به توضیح است که چون شکل گیری حافظه مربوط به اضطراب و نه تثبیت و یادآوری آن مورد سنجش قرار می‌گیرد لذا هیچ تزریقی پیش از تست دوم انجام نمی‌شود.

**آزمایش اول: تاثیر تزریق درون مغزی دوزهای مختلف موسیمول و بیکوکولین بر رفتارهای شبه اضطرابی و حافظه**

جهت بررسی اثرات داروهای فوق روی رفتارهای شبه اضطرابی و حافظه، همه تزریقات به‌صورت درون مغزی در CA1 و پیش از آزمون انجام شد. در این مرحله هشت گروه شش تایی از حیوانات وجود داشتند. دو گروه به عنوان گروه‌های کنترل سالین (۰/۶ میکرولیتر/رت) را به‌صورت درون مغزی و سپس همین حجم را به‌صورت درون صفاقی دریافت کردند. به سه گروه دوزهای مختلف موسیمول (۵، ۲و۱میکروگرم/رت) و به سه گروه باقیمانده دوزهای مختلف بیکوکولین (۰/۴، ۰/۲، ۰/۱ میکروگرم/رت) به‌صورت درون مغزی و سپس پنج دقیقه بعد سالین به‌صورت درون صفاقی تزریق گردید. پس از این مرحله حیوانات به‌صورت انفردی وارد دستگاه EPM شدند و پارامترهای فوق الذکر جهت سنجش رفتارهای شبه اضطرابی محاسبه شدند. جهت بررسی حافظه، ۲۴ ساعت بعد مجددا آزمودنی‌ها بدون دریافت مجدد دارو در دستگاه تحت تست مجدد قرار گرفتند.

**آزمایش دوم: تاثیرتزریق درون صفاقی مورفین بر رفتارهای شبه اضطرابی و حافظه**

در این بخش از آزمایش نیز چهار گروه شش تایی از حیوانات موجود بودند. حیوانات گروه اول به‌عنوان گروه کنترل سالین (۰/۶ میکرولیتر/رت) را به‌صورت درون مغزی و سپس همین حجم را به‌صورت درون صفاقی دریافت کردند. به گروه‌های بعدی دوزهای مختلف مورفین (۴،۵،۶ میلی گرم/رت) به‌صورت درون صفاقی تزریق گردید. آزمون روز اول تحت عنوان تست، جهت بررسی رفتارهای شبه اضطرابی و آزمون دوم ۲۴ ساعت بعد به‌عنوان ری تست، جهت بررسی حافظه در حیوانات انجام شد.

**آزمایش سوم: تاثیرتزریق درون صفاقی مورفین به همراه دوزهای مختلف موسیمول و یا بیکوکولین درون BLA بر رفتارهای شبه اضطرابی و حافظه**

در این مرحله هشت گروه از حیوانات وجود داشتند. دو گروه به‌عنوان گروه‌های کنترل سالین (۰/۶ میکرولیتر/رت) را به‌صورت درون مغزی و پنج دقیقه بعد مورفین (۶ میلی گرم/کیلوگرم) را به‌صورت درون صفاقی دریافت کردند. به سه گروه از حیوانات در ابتدا دوزهای مختلف موسیمول به‌صورت درون مغزی و سپس دوز مورد نظر مورفین به‌صورت درون صفاقی تزریق شد. سه گروه باقیمانده نیز دوزهای مختلف بیکوکولین را به‌صورت درون مغزی و سپس مورفین را به‌صورت درون صفاقی دریافت کردند. آزمون تست مجدد ۲۴ ساعت بعد جهت سنجش حافظه حیوانات، بدون تزریق دارو انجام شد.

**تحلیل آماری**

با به دست آوردن نرمالیته توزیع و همگنی واریانس، نتایج به صورت آماری به وسیله تحلیل واریانس یک طرفه بررسی شدند. Mean±SEM برای مقایسه میان گروههای آزمایشی با گروه کنترل مورد استفاده قرار گرفت. زمانیکه F-value معنی دار بود، تحلیلpost-hoc (tukey-test) انجام شد. همچنین جهت سنجش تثبیت حافظه در میان گروه‌های آزمایشی بین دو روز متوالی تست و تست مجدد از آزمون t زوجی وابسته استفاده گردید. تفاوت با (P≤۰/۰۵) میان گروهها، به لحاظ آماری معنی دار تلقی شد. رسم نمودارها با استفاده از نرم افزار سیگما پلات ویرایش ۱۲/۵ انجام شد.

## نتایج

**برش مغزی و بررسی صحت محل کانول گذاری**

به منظور تعیین درستی محل تزریق دارو بعد از انجام تست رفتاری به همان روش، آبی متیلن، درون آمیگدال تزریق شد و سپس با کشتن حیوان، مغز آن بیرون آورده شد و به مدت۴-۳ روز در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از برش مغز و مطابقت دادن آن با اطلس Paxinos و Watson داده‌های صحیح جهت بررسی‌های آماری مورد استفاده قرار گرفتند ( Paxinos & watson, 2006).

**تاثیر تزریق دوزهای مختلف مورفین بر رفتارهای شبه اضطرابی و حافظه**

نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف مورفین، حداکثر تاثیر را در دوز ۶ میلی گرم/کیلوگرم درکاهش اضطراب در مرحله تست ایجاد کرد. براساس نتایج این آزمون مورفین به صورت وابسته به دوز %OAT [F(3,20)=47.366, P≤0/001] و %OAE [F(3,20)=3.404 , P≤0/05] را افزایش داد که نشان دهنده یک پاسخ اضطراب زدا است (شکل ۱). برای بررسی تغییرات مرتبط با تشکیل یا عدم تشکیل حافظه برانگیخته، نتایج حاصل از گروه‌های آزمایشی طی دو روز با آزمون t زوجی وابسته مورد سنجش قرار گرفت.

[ Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2026-11-08 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.2022.9.1.7.7 ]
[ DOI: 10.52547/nbr.9.1.70 ]

**جدول۱-** نتایج حاصل از آزمون t زوجی وابسته، جهت مقایسه گروه‌ها طی دو روز متوالی تست و تست مجدد.

**Table 1.** Results of paired-samples t-test, in order to compare groups during two consecutive days of test and re-test.

| متغییر | روز | میانگین | انحراف معیار | T | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| مورفین - ٪OAT | تست | ۳۴,۷۹۱۷ | ۸,۳۷۶۸ | ۷,۵۹۳ | ۰,۰۰۰ |
| | تست مجدد | ۱۹,۵۰۰۰ | ۳,۴۳۸۹ | | |
| مورفین –٪ OAE | تست | ۴۲,۹۸۳۳ | ۶,۰۰۶۶ | ۵,۷۲۸۶ | ۰,۰۱۲ |
| | تست مجدد | ۳۸,۸۳۳۳ | ۴,۴۱۰۱ | | |
| موسیمول- ٪OAT | تست | ۲۴,۰۰۰ | ۳,۴۱۳۵ | ۶,۱۱۰ | ۰,۰۰۰ |
| | تست مجدد | ۲۰,۴۱۶۷ | ۴,۱۵۸۹ | | |
| موسیمول- ٪OAE | تست | ۴۲,۳۳۳۳ | ۳,۶۴۳۵ | ۰,۷۹۶ | ۰,۴۳۴ |
| | تست مجدد | ۴۱,۵۴۱۷ | ۴,۲۵۲۶ | | |
| موسیمول و مورفین ٪OAT | تست | ۳۳,۲۰۸۳ | ۱۵,۳۹۰۵ | ۳,۶۱۳ | ۰,۰۰۱ |
| | تست مجدد | ۳۱,۳۳۳۳ | ۱۴,۹۸۰۱ | | |
| موسیمول و مورفین ٪OAE | تست | ۴۳,۱۲۵۰ | ۳,۶۰۳۲ | ۳,۹۷۷ | ۰,۰۰۱ |
| | تست مجدد | ۳۹,۷۵۰۰ | ۴,۱۵۲۰ | | |
| بیکوکولین- ٪OAT | تست | ۳۲,۵۰۰۰ | ۵,۸۳۰۹ | ۶,۳۶۷ | ۰,۰۰۰ |
| | تست مجدد | ۲۱,۴۷۶۷ | ۷,۳۲۴۲ | | |
| بیکوکولین- ٪OAE | تست | ۴۷,۷۰۸۳ | ۳,۱۸۲۵ | ۴,۲۹۱ | ۰,۰۰۰ |
| | تست مجدد | ۴۳,۱۲۵۰ | ۵,۵۳۴۹ | | |
| بیکوکولین و مورفین ٪OAT | تست | ۴۵,۹۱۶۷ | ۶,۲۸۲۶ | ۱۱,۰۵۰ | ۰,۰۰۰ |
| | تست مجدد | ۳۲,۱۲۵۰ | ۴,۴۱۶۵ | | |
| بیکوکولین و مورفین ٪OAE | تست | ۴۵,۵۴۱۷ | ۹,۱۴۱۳ | ۳,۷۸۴ | ۰,۰۰۰ |
| | تست مجدد | ۳۸,۸۳۳۳ | ۷,۲۸۱۱ | | |

این نتایج نشان می‌دهند که پارامترهای مرتبط با سنجش تثبیت حافظه کاهش معناداری را نشان می‌دهد. که نشان دهنده بهبود حافظه در گروه‌های دریافت کننده دوزهای مختلف مورفین است. (شکل ۱). نتایج حاصل از این آزمون در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

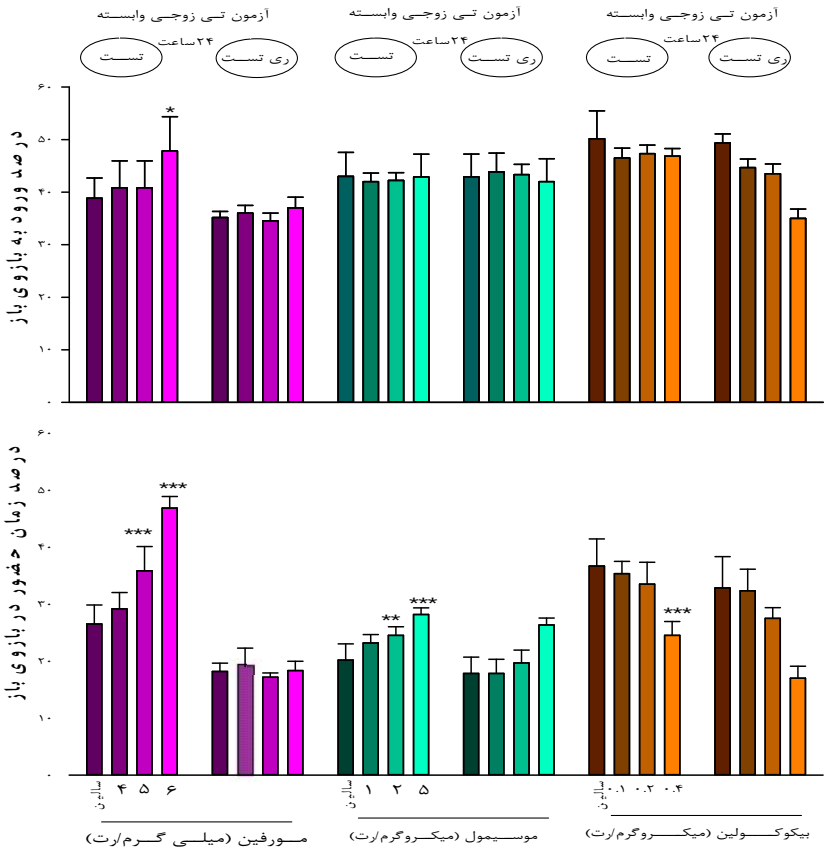
**تاثیر تزریق دوزهای مختلف موسیمول به تنهایی یا همراه با مورفین بر رفتارهای شبه اضطرابی و حافظه**

تاثیر تزریق دوزهای مختلف موسیمول روی اضطراب در شکل ۱ نشان داده شده است. تحلیل واریانس یک طرفه حاکی از اثرات اضطراب زدایی قابل توجه در گروه‌های دریافت کننده دوزهای ۲ و ۵ میکروگرم/رت موسیمول است بدین معنا که افزایش معنا داری در مقادیر OAT% ایجاد کرد که خود بیانگر اثرات کاهنده موسیمول روی اضطراب است[F (3,20)= 18.857, P≤0/001]. اما در مقادیر OAE% بین گروه‌های آزمایشی تفاوتی دیده نشد [F (3,20)= 2.461, P›0.05] (شکل ۱). علاوه براین مقادیر آماری حاصل از آزمون t زوجی وابسته نشان می‌دهند که اثرات بکارگیری موسیمول درون CA1 سبب کاهش معناداری در میانگین OAT% و نه OAE% می‌شود ازینرو بنظر می رسد اثرات حافظه ای آن تعدیلی است (جدول۱). پس از تزریق درون صفاقی دوز مؤثر مورفین(۶ میلی گرم/کیلوگرم) به همراه دوزهای سه گانه موسیمول OAT% همچنان افزایش معناداری را نشان داد. ازینرو می توان اینگونه استنباط کرد که بکاری همزمان موسیمول و مورفین سبب یک اثر هم افزا روی کاهش اضطراب می‌گردند[F(3,20)= 18.754, P≤0/001, %OAT] . لازم به ذکر است که در مقادیر OAE% در روز تست بین گروه‌های آزمایشی تفاوتی وجود نداشت [F (3,20)= 2.169, P›0.05](شکل ۲).

در ارتباط با تغییرات حافظه ای ایجاد شده، نتایج آزمون t زوجی وابسته نشان داد که میانگین بین دو گروه کاهش معناداری را هم در OAT% و هم OAE% نشان می‌دهد که به نظر می رسد در روز دوم بین گروه‌های آزمایشی حافظه وجود داشت (جدول۱).



[ Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2026-11-08 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.2022.9.1.7.7 ]
[ DOI: 10.52547/nbr.9.1.70 ]




**شکل ۱**- تاثیر دوزهای مختلف مورفین، موسیمول و بیکوکولین روی مقادیر درصد OAT و درصد OAE. علامت * نشان دهنده مقایسه گروه‌های تیمار شده با گروه کنترل سالین$P\leq0.05$ . علامت ** نشان دهنده مقایسه گروه‌های تیمار شده با گروه کنترل سالین$P\leq0.01$ . علامت *** نشان دهنده مقایسه گروه‌های تیمار شده با گروه کنترل سالین$P\leq0.001$ ..

**Figure 1.** The effect of different doses of morphine, muscimol and bicuculline on %OAT and %OAE. Asterisk (*) as compared with the control group P≤0.05. Asterisk (**) as compared with the control group P≤0.01. Asterisk (***) as compared with the control group P≤0.001.

**تاثیر تزریق دوزهای مختلف بیکوکولین به تنهایی یا همراه با مورفین بر رفتارهای شبه اضطرابی و حافظه**

تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق درون CA1 بیکوکولین (۰/۴ میکروگرم/رت)، با کاهش در %OAT موجب افزایش اضطراب شدکه در شکل ۱ نشان داده شده است {F (3,20)= 15.086, P≤0.001, %OAT} اما در مقادیر %OAE تغییر به‌خصوصی دیده نشد { F (3,20)= 2.461, P›0.05, %OAT} (شکل ۱ ).

تزریق توامان دوزهای سه گانه بیکوکولین و دوز مؤثرمورفین باعث افزایش مدت زمان حضور حیوان در بازوی باز(%OAT) شد اما در %OAE تغییری ایجاد نکرد. در مجموع این یافته‌ها نشان دهنده اثرات اضطراب زدایی ناشی از تزریق هم زمان مورفین و بیکوکولین است { F (3,20) = 24.769, P≤0. 01,. %OAT} ، {F (3,20) = 34.042, P›0.05, %OAE} (شکل ۲). همچنین نتایج آنالیز t زوجی وابسته نشان دهنده اثرات بهبود بخش بیکوکولین و یا بیکوکولین به همراه مورفین روی تثبیت حافظه است (جدول ۱).

**تاثیر تزریق دوزهای مختلف بیکوکولین به تنهایی یا همراه با مورفین بر رفتارهای شبه اضطرابی و حافظه**

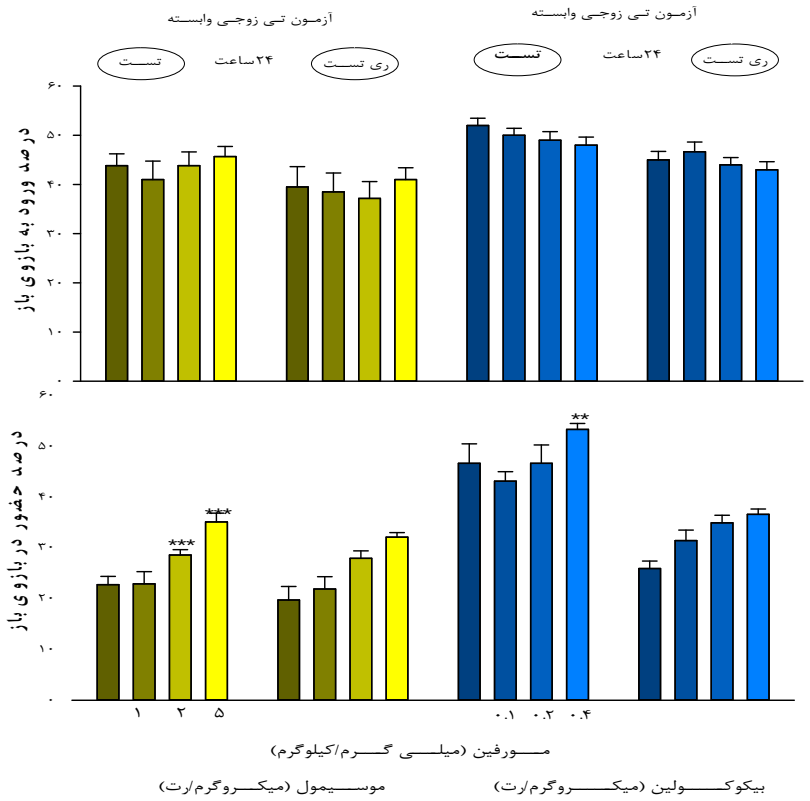
تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق درون CA1 بیکوکولین (۰/۴ میکروگرم/رت)، با کاهش در %OAT موجب افزایش اضطراب شدکه در شکل ۱ نشان داده شده است.

[F (3,20)= 15.086, P≤0.001, %OAT] اما در مقادیر %OAE تغییر به‌خصوصی دیده نشد [F (3,20)= 2.461, P›0.05, %OAT] (شکل ۱).



[ Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2026-11-08 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.2022.9.1.7.7 ]
[ DOI: 10.52547/nbr.9.1.70 ]

[ Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2026-11-08 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.2022.9.1.7.7 ]
[ DOI: 10.52547/nbr.9.1.70 ]




**شکل ۲**- تاثیر دوزهای سه گانه موسیمول و بیکوکولین همراه با دوزمؤثر مورفین روی مقادیر درصد OAT و درصد OAE. علامت ** نشان دهنده مقایسه گروه‌های تیمار شده با گروه کنترل سالین$P\leq 0.01$ . علامت *** نشان دهنده مقایسه گروه‌های تیمار شده با گروه کنترل سالین$P\leq 0.001$ .

**Figure 2.** The effect of different doses of muscimol and bicuculline with effective dose of Morphine on % OAT and %OAE. Asterisk (**) as compared with the control group $P\leq 0.01$. Asterisk (***) as compared with the control group $P\leq 0.001$.

تزریق توامان دوزهای سه گانه بیکوکولین و دوز مؤثرمورفین باعث افزایش مدت زمان حضور حیوان در بازوی باز(%OAT) شد اما در %OAE تغییری ایجاد نکرد. در مجموع این یافته‌ها نشان دهنده اثرات اضطراب زدایی ناشی از تزریق هم زمان مورفین و بیکوکولین است. $\{F(3,20) = 24.769, P\leq 0.01,$ %OAT$\}$ ، $\{F(3,20) = 34.042, P>0.05,$ %OAE$\}$ (شکل ۲). همچنین نتایج آنالیز t زوجی وابسته نشان دهنده اثرات بهبود بخش بیکوکولین و یا بیکوکولین به همراه مورفین روی تثبیت حافظه است (جدول۱).

## بحث

از دیدگاه فیزیولوژیک، اضطراب واسترس واکنش‌های پیچیده ای در ارگانیسم بوده که به دنبال آبشاری از پیامدهای بیوشیمیایی و اندوکرینی و توسط استرسورها در نتیجه رفتارهای کوتاه مدت و بلند مدت ایجاد می‌شوند (Beirami et al., 2012). اضطراب که خود تحت کنترل آمیگدال و هیپوکامپ است، تحت تأثیر داروهای اضطراب زدا قرار می‌گیرد (Tayebi Meybodi et al., 2005).

هیپوکامپ از جمله تشکیلات سیستم لیمبیک است که علاوه بر شرکت در فرایندهای مختلف سیستم عصبی مرکزی مانند حافظه و یادگیری، در بروز رفتار اضطرابی نیز نقش دارد (Mereu et al., 1987). نشان داده شده است که هیپوکامپ و ساختارهای وابسته به آن، به صورت فعال در پردازش و تثبیت حافظه تا مدت‌ها بعد از تشکیل ابتدایی آن درگیر هستند و تخریب ساختارهای هیپوکامپی به صورت تدریجی روی خاطرات جدید تاثیر می‌گذارند در حالیکه آسیب نئوکورتکس روی خاطرات دورتر اثر گذار است (Squire & Knowlton, 2000). رفتار اضطراب می‌تواند توسط نوروپپتیدهای مختلف، تحت تاثیر قرار گیرد زیرا نورون‌های مهاری، اهداف اصلی سیستم‌های نورومادیولیتوری هستند (Bergles et al., 1996). این

[ Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2026-11-08 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.2022.9.1.7.7 ]
[ DOI: 10.52547/nbr.9.1.70 ]

سیستم‌ها، با اثر روی هسته‌های مختلف مغزی، اثرات متفاوتی را بر اضطراب و حافظه ناشی از آن اعمال می‌کنند.

درسالهای اخیر همچنین نقش سیستم اوپیوییدی در حافظه و یادگیری مورد توجه قرار گرفته است. بیشتر مطالعات نشان می‌دهند که آگونیست‌های این سیستم باعث مهار و آنتاگونیست‌های آن باعث تسهیل حافظه در آزمون‌های مختلف حافظه و یادگیری می‌شوند و در القا این اثرات با سایر نوروترانسمیترها تداخل دارند (Izquierdo & Dias, 1983). مطالعات زیادی نشان می‌دهند که مورفین در مغز، نقش مهمی را در یادگیری و حافظه اعمال می‌کند. حضور مورفین در مسیر مزولیمبیک و تداخل اثر آن با سیستم دوپامینی و استطاله‌هایی که نورون‌های اپیوئیدرژیک به هیپوکامپ می فرستند نیز، نقش مهمی دراعمال شناختی دارد (Davis, 2001). همچنین نشان داده شده است که گیرنده‌های اوپیوئیدی در مسیرهای دوپامینرژیک در استریاتوم و هسته آکومبنس با تراکم بالایی یافت می‌شوند و در این نواحی ارتباط متقابلی بین سیستم اوپیوئیدی و دوپامینی وجود دارد. برای مثال تزریق درون بطنی آگونیست‌های گیرنده μ اوپیوئیدی، آزادسازی دوپامین را در مغز تسهیل می نمایند. بنابراین احتمال دارد که بخشی از اثرات مورفین بر پاسخ‌های هیجانی با واسطه این نوروترانسمیتر میانجی گری شود (Kabuto et al., 1995).

داروهای اعتیاد آوری مانند مورفین و کانابینوئیدها اگر تنها در روز آموزش یا روز آزمون بکار روند باعث تخریب حافظه می‌گردند، اما اگرهم در روز آموزش و هم در روز آزمون حضور داشته باشند با ایجاد شرایط یکسان باعث به یادآوری اطلاعات کد شده در حضوردارو می‌گردند (Shulz et al., 2000). برخی محققین در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که تزریق سیستمیک مورفین به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های μ- اوپیوئیدی اثرات اضطراب زدایی را در آزمون‌های رفتاری مختلف مثل تست EPM اعمال می‌کند (Zarrindast et al., 2005). در مقابل تزریق سیستمیک آنتاگونیست‌های آن اضطراب را در مدل‌های رفتاری کاهش می‌دهد (Tsuda et al., 1996). تزریق مورفین به درون بطن‌های مغزی، تاثیرات اضطراب زدایی قابل توجهی دارد، که احتمالا از طریق سیستم وازوپرسینرژیک و مسیرهای نیتریک اکساید، میانجی گری می‌شود. همچنین، تزریق مورفین، درون هیپوکامپ شکمی یا هسته آکومبنس، و نه هسته مرکزی آمیگدال، تعداد ورود به بازوی باز و زمان حضور در آن را در آزمون EPM افزایش می‌دهد که نشان دهنده اثر شبه اضطراب زدایی آن است (Zarrindast et al., 2005).

مطالعات نشان دادندکه تزریق آنتاگونیست رسپتورهای μ- اوپیوئیدی، مثل نالوکسان، درون هیپوکامپ شکمی یا هسته آکومبنس، پاسخ شبه اضطراب زدایی ناشی از مورفین را مهار می‌کند. محققان چنین اثر اضطراب زدایی ناشی از نالوکسان را به تداخل میان سیستم‌های اوپیوییدرژیک و گابائرژیک نسبت می‌دهند (Sasaki et al., 2002). نتایج آزمایش‌های مختلف فارماکولوژیکی شامل به کارگیری آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های مختلف گیرنده‌های گابائرژیک در مدل‌های حیوانی اضطراب متناقض است که ممکن است به دلیل میانکنش با سایر گیرنده‌های مونوآمینی باشد (Mccabe et al., 2001).

نتایج تحقیق حاضر نشان دادکه در تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف مورفین، حداکثر تأثیر را در دوز ۶ میلی گرم برکیلوگرم در کاهش اضطراب در مرحله تست ایجاد کرد اما تأثیر معنا داری بر تعداد دفعات ورود به بازوی باز نداشت. در این گروه رت‌هایی که دوزهای بالای مورفین را دریافت کردند، کاهش قابل ملاحظه‌ای را در میزان درصد OAT، در مرحله ری تست نسبت به مرحله تست نشان دادند. آنالیز ANOVA یکطرفه، نشان می‌دهد که رت‌ها در دوزهای فوق الذکر، تغییر معناداری را در مقایسه با گروه کنترل نشان نمی‌دهند که حاکی از حفظ سطوح اکتساب حافظه، علیرغم تغییرات اضطرابی ایجاد شده است. درمجموع، میتوان نتیجه گرفت که اعمال سیستمیک مورفین موجب افزایش یا کاهش معناداری در اکتساب حافظه نشده است. یافته فوق به وضوح حاکی از اثر اضطراب زدایی مورفین تزریق شده در CA1 در دوز اشاره شده است که با مطالعات پیش گفته همخوان است. تحقیقات نشان دادند که مواد اوپیوئیدی، خروجی استیل کولین از نواحی مغزی دخیل در یادگیری و حافظه را کاهش می‌دهند. این احتمال وجود دارد که اوپیوئیدها از طریق کاهش آزاد سازی استیل کولین در مغز (با واسطه گیرنده‌های μ اوپیوئیدی) حافظه و یادگیری را تحت تاثیر قرار می‌دهند (Davis, 2000).

مورفین از طریق رسپتورهای μ اوپیوئیدی، تاثیرات اضطراب زدایی خود را احتمالا از طریق میانکنش با سیستم گابا، انجام می‌دهد. به طوری‌که مورفین، با سرکوب ورودی‌های مهاری گابا، روی نورون‌های دوپامینرژیک مزولیمبیک که از هسته VTA می آیند، این تاثیر را اعمال می‌کند (Johnston, 2013). نوروترانسمیتر گابا، شلیک سلول‌های مغز و در نتیجه پیغام‌های وابسته به اضطراب را کاهش می‌دهد. اگرچه قرارگیری در معرض اضطراب طولانی مدت سبب می‌شود که مغز ذخیره گابای موجود را مصرف کند در نتیجه باعث ایجاد اضطراب در فرد می شود (Camps et al., 1990).

ازآنجائی‌که پاسخ‌های مهاری سریع در CNS توسط

رسپتورهای گابا تعدیل می‌شود، این رسپتورها روی بسیاری از نورون‌ها بیان می‌شوند (Lydiard, 2003) و همچنین درجه بالایی از تفاوت و تخصصی شدن در سلول‌های آزاد کننده گابا که فعالیت شبکه‌های محیطی را کنترل می‌کنند، دیده می‌شود که در نهایت تشکیل خروجی‌هایی به نواحی مغزی و هسته‌های مختلف می‌دهند (Zarrabian et al., 2016). یک مطالعه میکرودیالیز داخل مغزی نشان داد که تزریق بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده گابا A)، یک افزایش معنی دار و وابسته به مقدار را در دوپامین خارج سلولی هسته آکومبنس ایجاد می‌کند (Yan, 1999). گزارش‌ها حاکی ازآن است که تزریق داخل صفاقی بیکوکولین، نگهداری حافظه را افزایش می‌دهد (Luft et al., 2004).

در این مطالعه، تزریق درون هیپوکامپی بیکوکولین باعث افزایش اضطراب درتست EPM گردید. تزریق دوز مؤثر مورفین ۶ میلی گرم برکیلوگرم اثر اضطراب زایی القا شده بوسیله بیکوکولین را از بین برد. پاسخ اضطراب زدایی دوز مؤثر مورفین تا اندازه‌ای قوی است که مانع از بروز رفتاراضطراب زایی بیکوکولین می‌شود و باعث افزایش میزان درصد OAT گردید. آنالیزهای انجام شده، حاکی از تفاوت‌های معناداری در مقادیر درصد OAT و OAE به‌دست آمده در آزمون روز اول (تست) و در مقایسه با روز دوم (تست مجدد) است که نشان دهنده وجود حافظه در روز دوم در مقایسه با روز اول است. نتایج حاصل از آنالیزها نشان می‌دهند، تزریق دوز مؤثر مورفین، در پی تزریق دوزهای مختلف بیکوکولین، تفاوت معناداری را در مقایسه با گروه مورفین از خود نشان دادند. همچنین در این گروه، یک افزایش بارز در میزان OAT مربوط به مرحله تست مجدد، در مقایسه با گروه کنترل مورفین در روز تست مجدد وجود داشت.

تحقیقات نشان می‌دهند که تزریق پیش از آزمون موسیمول، به داخل هیپوکامپ پشتی در مدل Step-down که یک مدل پذیرفته شده برای بررسی حافظه دراز مدت در جوندگان است، باعث تخریب حافظه در مدل‌های مختلف از جمله حافظه فضایی و حافظه اجتنابی مهاری می‌شود (Jafari-Sabet, 2011). درمطالعات انجام شده، تزریق پیش از آزمون دوزهای موسیمول به حیواناتی که در روز آموزش نیز، تحت تاثیر دوز موثر موسیمول قرار داشتند، باعث بهبود حافظه اجتنابی مهاری تخریب شده با موسیمول روز آموزش شد. این پدیده، یادگیری وابسته به وضعیت موسیمول نامیده می‌شود که گیرنده‌های آلفا-۲ – آدرنرژیک هیپوکامپ پشتی می‌تواند فراموشی و یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با موسیمول را تحت تاثیر خود قرار دهد که بخشی از این اثرات موسیمول بر روی حافظه، از طریق گیرنده‌های گابا- A میانجی گری می‌شود (Piri et al., 2014). در یادگیری وابسته به وضعیت، برای به خاطر آوردن اطلاعات باید شرایط یکسانی در روز آموزش وآزمون فراهم باشد که در مطالعات انجام شده با تزریق داروی یکسان در روز آموزش و روز آزمون، این شرایط یکسان ایجاد می‌شود (Scheiderer et al., 2004). یافته‌ها نشان می‌دهند که چندین سیستم نوروترانس میتری از جمله دوپامین، استیل کولین، نورآدرنالین و گابا در یادگیری وابسته به وضعیت تا حدودی دخیل هستند (Shulz et al., 2000).

در مطالعه حاضر، تزریق دوزهای مختلف موسیمول ، موجب افزایش درصد ورود به بازوی باز شد. که آنالیزها نشان می‌دهند، موسیمول سبب ایجاد پاسخ‌های اضطراب زدا می‌شود. جهت بررسی میانکنش بین سیستم گابائرژیک و اوپیوئیدرژیک در تعدیل اضطراب و حافظه، دوزهای مختلف موسیمول به همراه دوز موثر مورفین، تزریق شد که نتیجه آن افزایش قابل توجهی در درصد OAT بود. همچنین در این گروه، افزایش کمی در میزان درصد OAT مربوط به مرحله تست مجدد، در مقایسه با گروه تست وجود داشت. در مجموع نتایج حاصل از این آزمایش نشان می‌دهند که تزریق توامان موسیمول و مورفین، سبب افزایش درصد OAT می‌شوند همچنین هیچ تغییر معناداری درپارامترهای اشاره شده در فوق، درمرحله تست مجدد دیده نشد.

## نتیجه گیری

از یافته‌های فوق چنین بر می‌آید که سیستم گابائرژیک دستگاه لیمبیک در ناحیه CA1 هیپوکامپ با سیستم اوپیوئیدرژیک جهت تعدیل رفتارهای شبه اضطرابی برهمکنش دارند. تزریق مورفین به صورت سیستمیک احتمالا با تعدیل در عملکردهای نورون‌های گابائرژیک هیپوکامپ پشتی، سبب تغییر در اثرات سیستم گابائرژیک بر روی اضطراب و حافظه می‌گردند. در آزمایش‌های مربوط به ثبت حافظه، با توجه به نتایج تحلیل‌های مختلف آماری، دست کم در دوزهایی که در این آزمایش به کار رفته است،آگونیست‌های گابائرژیک، تأثیر در خور توجهی بر تثبیت حافظه ندارند. اما اعمال آنتاگونیست‌های گابائرژیک در هسته CA1 سبب افزایش تثبیت حافظه شدند. بکارگیری مورفین، تأثیری بر تثبیت حافظه نداشت و به طورکل میتوان نتیجه گرفت که اعمال سیستمیک مورفین، موجب افزایش یا کاهش معناداری در اکتساب حافظه نشده است. به نظر میرسد سیستم‌های اپیوییدرژیک و گابائرژیک، هر دو سبب

[ Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2026-11-08 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.2022.9.1.7.7 ]
[ DOI: 10.52547/nbr.9.1.70 ]

بروز تأثیر مشابه بر اضطراب و تثبیت حافظه شدند، اما با توجه به یافته‌ها، این دو سیستم به صورت موازی عمل میکند و اثر مشابهی دارند.

اما احتمالا این اثر تنها به صورت سینرژیستیک بوده و اثر این دو سیستم مادیولیتوری براضطراب و تثبیت حافظه ناشی از آن در هسته CA1 مستقل از هم است. ازسوی دیگر، تحلیل‌های آماری نشان از ارتباط مستقیم بین دو رفتار مذکور دارند که خود تأییدی بر ارزش سازشی اضطراب در مواجهه بعدی با یک عامل اضطراب زا است. یک احتمال دیگر میتواند این باشد که مکانیسم‌های گابائرژیک در هیپوکامپ پشتی ممکن است در میانجیگری اثرات اضطراب زدایی ناشی از مورفین دخیل باشند. دراین مطالعه که به بررسی میانکنش مورفین با سیستم گابائرژیک پرداخته شد نتایج حاصل بیان نمودند که سیستم اوپیوئیدرژیک با سیستم گابائرژیک ناحیه CA1 هیپوکامپ برهمکنش داشته وسبب کاهش رفتار اضطرابی میگردد. با توجه به نتایج مطالعه حاضر، تحریک گیرنده اوپیوئیدی توسط مورفین به نظر میرسد با تحت تاثیر قرار دادن فعالیت گیرنده‌های گابائرژیک سبب مهار اضطراب می‌گردد.

## سپاسگزاری

از اعضای بخش فیزیولوژی جانوری دانشگاه مازندران که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند سپاسگزاری می‌گردد.

## REFERENCES

**Arias, H.R.** 1998. Binding sites for exogenous and endogenous non-competitive inhibitors of the nicotinic acetylcholine receptor. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) 1376: 173-220.

**Beirami, E., Oryan, S., Valizadegan, F. & Zarrindast, M.** 2012. Performance evaluation of interference morphine and β-Adrenergic system of dorasal hippocampus on anxiety-related behaviour in male wistar rat. Journal of Mazandaran University of Medical Science 22: 50-59.

**Bergles, D.E., Doze, V.A., Madison, D.V. & Smith, S.J.** 1996. Excitatory actions of norepinephrine on multiple classes of hippocampal CA1 interneurons. Journal of Neuroscience 16: 572-585.

**Bowery, N.G., Bettler, B., Froestl, W., Gallagher, J.P., Marshall, F., Raiteri, M. & Enna, S.J.** 2002. International union of pharmacology. XXXIII. Mammalian γ-aminobutyricacidB receptors: structure and function. Pharmacological Reviews 54: 247-264.

**Camps, M., Kelly, P.H. & Palacios, J.M.** 1990. Autoradiographic localization of dopamine D1 and D2 receptors in the brain of several mammalian species. Journal of Neural Transmission/General Section JNT 80: 105-127.

**Carobrez, A.P & Bertoglio, L.J.** 2005. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 1: 1193-1205.

**Cheetham, S.C., Crompton, M.R., & Katona. C.L.** 1988. Brain GABAA/ benzodiazepine binding sites and glutamic acid decarboxylase activity in depressed suicide victims. Brain Research 460: 114-123.

**Chen, N. & Justice, J.B.** 2000. Differential effect of structural modification of human dopamine transporter on the inward and outward transport of dopamine. Molecular Brain Research 75: 208-215.

**Davis, M. & Whalen, P.J.** 2001. The amygdala: vigilance and emotion. Molecular Psychiatry 6: 13-34.

**Engin, E. & Treit, D.** 2007. The role of hippocampus in anxiety: intracerebral infusion studies. Behavioral Pharmacology 18: 365-374.

**Frolund, B., Ebert, B., Kristiansen, U., Liljefors, T. & Krogsgaard-Larsen, P.** 2002. GABA-A receptor ligands and their therapeutic potentials. Current Topics in Medicinal Chemistry 2: 817-832.

**Gholaminejad, A., Naghdi, N. & Soleimannejad, E.** 2008. Interaction between testosterone and bicuculline GABAA antagonist in the CA1 region of hippocampus in spatial learning in adult male rats. International Journal of Endocrinology & Metabolism 4: 215-225.

**Izquierdo, I. & Dias, R.D.** 1983. Effect of ACTH, epinephrine, β-endorphin, naloxone, and of the combination of naloxone or β-endorphin with ACTH or epinephrine on memory consolidation. Psychoneuroendocrinology 8: 81-87.

**Jafari-Sabet, M.** 2011. Involvement of dorsal hippocampal muscarinic cholinergic receptors on muscimol state-dependent memory of passive avoidance in mice. Life Sciences 88: 1136-1141.

[ Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2026-11-08 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.2022.9.1.7.7 ]
[ DOI: 10.52547/nbr.9.1.70 ]

**Johnston, G.A.** 2013. Advantages of an antagonist: bicuculline and other GABA antagonists. British Journal of Pharmacology 169: 328-336.

**Kabuto, H., Yokoi, I., Iwaya, K. & Mori, A.** 1995. Monoamine release in the rat striatum is induced by 8-guanidinovaleric acid and inhibited by GABA agonists. Life Sciences 56: 1741-1748.

**Luft, T., Pereira, G. S., Cammarota, M. & Izquierdo, I.** 2004. Different time course for the memory facilitating effect of bicuculline in hippocampus, entorhinal cortex, and posterior parietal cortex of rats. Neurobiology of Learning and Memory 82: 52-56.

**Lydiard, R.B.** 2003. The role of GABA in anxiety disorders. Journal of Clin Psychiatry 64: 21-27.

**Matsumoto, M., Yoshioka, M., Togashi, H., Hirokami, M., Tochihara, M., Ikeda, T. & Saito, H.** 1994. Mu-opioid receptors modulate noradrenaline release from the rat hippocampus as measured by brain microdialysis. Brain Research 636: 1-8.

**Matsumoto, R.R.** 1989. GABA receptors: Are cellular differences reflected in function? Brain Research Review 14: 203-225.

**Mccabe, B.J., Horn, G. & Kendrick, K.M.** 2001. GABA, taurine and learning: Release of amino acids from slices of chick brain following filial imprinting. Neuroscience 105: 317- 324.

**Mereu, G., Yoon, K.W.P., Boi, V., Gessa, G.L., Naes, L. & Westfall, T.C.** 1987. Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neurons by nicotine. European Journal of Pharmacology 141: 395-399.

**Nestler, E.J., Hyman, S.E. & Malenka, R.C.** 2001. Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience. McGraw-Hill Medical 4: 779-780.

**Paxinos, G., & Watson,** C. 2006. The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition. Elsevier, p: 17.

**Piri, M., Navaeian, M. & Pakpour, B.** 2014. Assessment of effects of α2-Adrenoceptor agonists and antagonists in dorsal hippocampus on Muscimol State-dependent memory. Qom University of Medical Science Journal 1: 16-26.

**Qi, X.L., Zhu, B., Zhang, X.H. & Li, B.M.** 2008. Are β-adrenergic receptors in the hippocampal CA1 region required for retrieval of contextual fear memory? Biochemical and Biophysical Research Communications 368: 186-191.

**Rezayof, A., Razavi, S., Haeri-Rohani, A., Rassouli, Y. & Zarrindast, M.R.** 2007. GABA A receptors of hippocampal CA1 regions are involved in the acquisition and expression of morphine-induced place preference. European Neuropsychopharmacology 17: 24-31.

**Sasaki, K., Fan, L.W., Tien, L.T., Ma, T., Loh, H.H. & Ho, K.** 2002. The interaction of morphine and γ-aminobutyric acid (GABA) ergic systems in anxiolytic behavior: using μ-opioid receptor knockout mice. Brain Research Bulletin 57: 689-694.

**Scheiderer, C.L., Dobrunz, L.E. & McMahon, L.L.** 2004. Novel form of long-term synaptic depression in rat hippocampus induced by activation of α1 adrenergic receptors. Journal of Neurophysiology 91: 1071-1077.

**Shulz, D.E., Sosnik, R., Ego, V., Haidarliu, S. & Ahissar, E.** 2000. A neuronal analogue of state-dependent learning. Nature 403: 549-553.

**Squire, L.R., & Knowlton, B.J.** 2000. The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. The New Cognitive Neurosciences 2: 756-776.

**Tayebi Meybodi, K., Vakili Zarch, A., Zarrindast, M.R. & Djahanguiri, B.** 2005. Effects of ultra-low doses of morphine, naloxone and ethanol on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. Behavioral Pharmacology 16: 139-145.

**Tsuda, M., Suzuki, T., Misawa, M. & Nagase, H.** 1996. Involvement of the opioid system in the anxiolytic effect of diazepam in mice. European Journal of Pharmacology 307: 7-14.

**Turgay, A.** 2009. Psychopharmacological treatment of oppositional defiant disorder. CNS Drugs 23: 1-17.

**Yan, Q.S.** 1999. Focal bicuculline increases extracellular dopamine concentration in the nucleus accumbens of freely moving rats as measured by in vivo microdialysis. European Journal of Pharmacology 385: 7-13.

**Zakharenko, S.S., Patterson, S.L., Dragatsis, I., Zeitlin, S.O., Siegelbaum, S.A., Kandel, E.R. & Morozov, A.** 2003. Presynaptic BDNF required for a presynaptic but not postsynaptic component of LTP at hippocampal CA1-CA3 synapses. Neuron 39: 975-990.

**Zarrabian, S., Farahizadeh, M., Nasehi, M. & Zarrindast, M.R.** 2016. The role of CA3 GABAA receptors on anxiolytic-like behaviors and avoidance memory deficit induced by NMDA receptor antagonists. Journal of Psychopharmacology 30: 215-223.

**Zarrindast, M.R., Rostami, P., Zarei, M. & Roohbakhsh, A.,** 2005. Intracerebroventricular effects of histaminergic agents on morphine-induced anxiolysis in the elevated Plus-maze in rats. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology 97: 276-281.

*****

**How to cite this article:**

**Mirahmadi, T., Valizadegan, F. & Rahimi Tesiye, M.** 2022. Effects of gabaergic and morphinergic systems in CA1 nucleus on anxiety and arousal memory based on test-retest paradigm. Nova Biologica Reperta 9: 70-80. (In Persian).

**میراحمدی، ط. ولی‌زادگان، ف. رحیمی تسیه، م.** ۱۴۰۱. اثرات سیستم‌های گابائرژیک و مورفینرژیک بر هسته CA1 هیپوکامپ روی رفتارهای اضطراب و حافظه برانگیخته بر اساس الگوی Test-Retest. یافته‌های نوین در علوم زیستی ۹: ۸۰-۷۰.

[ Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2026-11-08 ]

[ DOR: 20.1001.1.24236330.2022.9.1.7.7 ]

[ DOI: 10.52547/nbr.9.1.70 ]