IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۰، دوره ۵، پیاپی ۱۵، صفحه ۸۷-۷۸

مقاله پژوهشی

سیناپس های الکتریکی شکنج دندانه‌ای یادگیری وابسته به وضعیت مورفین را تغییر نمی‌دهند

مریم‌السادات صدیقی‌پور، سیامک بهشتی*

گروه زیست‌شناسی گیاهی و جانوری، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

دریافت: ۱۶ مرداد ۱۴۰۰ پذیرش: ۳ شهریور ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف: مورفین برخی از اثرات خود را از طریق اتصالات منفذدار انجام می‌دهد. در این مطالعه، اثر بسته‌شدن سیناپس‌های الکتریکی شکنج دندانه‌ای بر یادگیری وابسته به وضعیت مورفین بررسی شد.

روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی (rat) نر با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شدند. روش یادگیری اجتنابی غیرفعال برای ارزیابی حافظه استفاده شد. توسط جراحی استرئوتاکسی دو کانول تزریق در شکنج دندانه‌ای کار گذاشته شد. در آزمایشی حیوانات پس از آموزش، دوزهای مختلف مورفین را دریافت کردند و ۲۴ ساعت بعد بازخوانی حافظه ارزیابی شد. در آزمایش دیگر حیوانات پس از آموزش، مورفین (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) را دریافت کردند. یک روز بعد، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون دوزهای مختلف مورفین تزریق شد. در آزمایش دیگر در روز آزمون، حیوانات کینین (۱۰۰ میکرومول، ۱ میلی مول و ۱۰ میلی مول) را در شکنج دندانه‌ای دریافت کرده و ۴۰ دقیقه بعد مورد آزمون قرار گرفتند. در آخرین آزمایش به حیوانات پس از آموزش، مورفین (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) تزریق شد. سپس در روز آزمون، دوزهای مختلف کینین در شکنج دندانه‌ای و ۱۰ دقیقه بعد مورفین (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) تزریق شد.

یافته‌ها: تزریق مورفین پس از آموزش به‌صورت وابسته به دوز بازخوانی حافظه را تخریب کرد. همچنین مورفین حافظه وابسته به وضعیت ایجاد کرد. بسته‌شدن سیناپس‌های الکتریکی در شکنج دندانه‌ای از ایجاد حافظه وابسته به وضعیت مورفین جلوگیری نکرد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که بسته شدن سیناپس‌های الکتریکی ناحیه شکنج دندانه‌ای در بازخوانی حافظه القاشده توسط مورفین در روز آزمون تأثیری ندارد.

واژه‌های کلیدی: سیناپس الکتریکی، شکنج دندانه‌ای، مورفین، یادگیری وابسته به وضعیت

مقدمه

مطالعات نشان داده‌اند که مورفین و سایر اپیوئیدها در فرآیندهای یادگیری و حافظه دخالت دارند [۱]. مورفین موجب القاء فراموشی در مدل‌های مختلف حافظه می‌شود [۲]. نشان داده شده است که تزریق مورفین پیش یا پس از آموزش به‌طور وابسته به دوز و زمان منجر به بروز اختلال در حافظه در مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال می‌گردد [۳]. باوجودآنکه تزریق پس از آموزش مورفین موجب کاهش به یادآوری حافظه و القاء فراموشی می‌شود، تزریق مجدد مورفین پیش از آزمون به خاطر آوری حافظه را تسهیل می‌نماید. این فرآیند یادگیری وابسته به وضعیت مورفین[1] نام دارد [۴]. این نوع یادگیری نشان می‌دهد که اطلاعاتی که تحت تأثیر دارویی خاص آموخته‌شده است تنها زمانی فراخوانده می‌شود که حیوان تحت تأثیر همان دارو قرار بگیرد. علیرغم اینکه اثرات مورفین بر فرآیند یادگیری و حافظه سال‌هاست که مشخص‌شده است اما در مورد مکانیسم اثر مورفین در این فرآیند و چگونگی ایجاد اثرات متناقض فوق اطلاعات زیادی وجود ندارد.

مطالعات متعدد نقش احتمالی سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف را بر یادگیری وابسته به وضعیت مورفین بررسی

[1] Morphine state-dependent learning (SDL)

* نویسنده مسئول مکاتبات: s.beheshti@sci.ui.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-5128-8935)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-10-10]

کرده‌اند. علیرغم تمام این مطالعات، مکانیسم دقیق یادگیری وابسته به وضعیت به‌خوبی شناخته نشده است. مشخص‌شده است که علاوه بر سیستم‌های نوروترانسمیتری مربوط به سیناپس‌های شیمیایی ارتباط بین سلولی از طریق اتصالات منفذدار مغز نیز در فرآیند یادگیری و حافظه دخالت دارد [۵]. این اتصالات در نواحی مختلف مغز مابین انواع سلول‌های مغزی وجود دارند. مطالعات نشان داده‌اند که نورون‌ها بیشترین ارتباط خود را از طریق اتصالات منفذدار با نورون‌های دیگر برقرار می‌کنند و نه با سلول‌های گلیا. بااین‌وجود نشان داده شده است که برخی از انواع اتصالات منفذدار مابین نورون‌ها و آستروسیت‌ها نیز در اعمال شناختی مغز دارای اهمیت هستند. اتصالات منفذدار بین نورون‌ها را سیناپس الکتریکی می‌نامند [۶].

نشان داده‌شده است که نورون‌های نواحی مختلف مغز توسط سیناپس‌های الکتریکی که عمدتا اتصالات منفذدار[۲] تشکیل‌شده از کانکسین (Cx)[۳] ۳۶ بین نورون‌ها هستند، با یکدیگر ارتباط دارند [۷]. از طرفی مطالعات اخیر نشان می‌دهند که اتصالات منفذدار مغز در واسطه‌گری برخی از اثرات مورفین دخالت دارند. برای مثال سوزوکی و همکارانش نشان دادند که اتصالات منفذدار نخاع موش در اثرات ضد دردی مورفین دخالت دارند به‌طوری‌که بسته شدن آن‌ها موجب کاهش معنی‌دار اثرات فوق می‌شود [۸]. همچنین بسته شدن اتصالات منفذدار در ناحیه CA_1 هیپوکمپ موجب از بین رفتن یادگیری وابسته به وضعیت مورفین شد [۹]. با توجه به اینکه نواحی مختلف مغز ازجمله شکنج دندانه‌ای و آمیگدال در فرآیند بازخوانی حافظه توسط مورفین در موش‌ها دخالت دارند و از طرفی اتصالات منفذدار در اثرات مورفین دخیل هستند، هدف مطالعه حاضر بررسی اثر بسته شدن سیناپس‌های الکتریکی ناحیه شکنج دندانه‌ای بر یادگیری وابسته به وضعیت مورفین است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از موش‌های بزرگ آزمایشگاهی[۴] نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم که در حیوان خانه دانشگاه اصفهان پرورش یافتند استفاده شد. حیوانات به‌صورت چهارتایی در دمای محیطی ۲۴-۲۲ درجه سانتی گراد و شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری و با غذای آماده تولیدی شرکت بهپرور تغذیه شدند. در هر گروه آزمایش ۶ تا ۸ سر موش مورد استفاده قرار گرفت. آزمایش‌ها در زمان مشخصی از روز (بین۱۴-۸) انجام گرفت و حیوانات پس از جراحی به‌صورت انفرادی در قفس نگهداری می‌شدند و هر حیوان تنها یک‌بار مورد آزمایش قرار گرفت. برای حفظ و نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی از راهنماهای موسسه ملی سلامت استفاده شده است.

جراحی استرئوتاکس و کاشت کانول در ناحیه‌ی شکنج دندانه‌ای

به‌منظور تزریق داروها در شکنج دندانه‌ای نیاز به کاشت کانول در این ناحیه است، بنابراین حیوانات طبق پروتکل زیر تحت جراحی استرئوتاکس قرار گرفتند. جهت بیهوشی از مخلوطی از کتامین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) که به‌صورت داخل صفاقی[۵] تزریق می‌شدند استفاده گردید. بعد از بی‌هوشی کامل، موهای سر حیوان تراشیده شد. درحالی‌که میله افقی ۳/۳ میلی‌متر زیر صفر افقی قرار داشت، با تنظیم میله‌های گوشی و میله نگه‌دارنده دندان‌های پیشین، سر حیوان در سطح افقی تنظیم و ثابت شد. ناحیه تراشیده شده با الکل و بتادین ضدعفونی شد. به‌وسیله تیغ جراحی پوست روی جمجمه را از ناحیه بین دو چشم تا ابتدای استخوان پس‌سری شکاف داده و بافت‌های زیر پوست برداشته شد و سپس روی استخوان با پنبه پاک شده تا محل برگما مشخص شود. مطابق با اطلس پاکسینوس و واتسون مختصات شکنج دندانه‌ای بدین‌صورت به دست آمد: مختصات قدامی- خلفی ۳/۸- میلی متر، مختصات جانبی ۲/۴ میلی متر و مختصات پشتی- شکمی ۳ میلی متر. با استفاده از مته دستی یک سوراخ ایجاد گردید.. سپس با استفاده از یک سوزن استریل به‌آرامی مننژها سوراخ گردید تا مانعی برای ورود کانول وجود نداشته باشد، سپس مطابق مختصات جلویی عقبی و میانی جانبی به سطح سوراخ ایجادشده راهنما گردید و از سطح جمجمه به‌آرامی به طول ۲ میلی‌متر پایین برده شد (یک میلی‌متر بالاتر از نقطه‌ی موردنظر که این یک میلی‌متر هنگام تزریق به‌وسیله‌ی

[2] Gap junction
[3] Connexin
[4] Rat
[5] Intraperitoneal

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-10-10]

سرنگ تزریق جبران می‌شد). مقداری پودر داکسی سایکلین در سطح جمجمه اطراف کانول ریخته شد تا از عفونت احتمالی جلوگیری شود. کانول راهنما و پیچ‌های عینک به‌وسیله سیمان دندانپزشکی روی سطح جمجمه ثابت شد. پیچ‌ها و تمام سطح جمجمه با سیمان پوشانده شد. به حیوان سالین (۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم) گرم (۳۷ درجه‌سانتی‌گراد) و استریل تزریق شد تا از بازیابی آب اطمینان حاصل شود. یک درپوش استریل[6] برای جلوگیری از آلودگی داخل هر کانول قرار داده شد. بعد از اتمام جراحی، حیوان از دستگاه استرئوتاکس خارج شد و جهت بهبود و از بین رفتن استرس جراحی، یک هفته به موش‌ها استراحت داده شد و بعد از طی این مدت مورد آزمایش قرار گرفتند.

چگونگی تزریق داروها و حلال آن‌ها در ناحیه شکنج دندانه‌ای

به‌منظور تزریق دارو در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ یک‌سر لوله پلی‌اتیلنی به سرسوزن شماره ۲۷ و سر دیگر آن به سرنگ هامیلتون ۲ میکرو لیتری متصل می‌گردید. قبل از پر کردن با دارو ابتدا توسط اتانول داخل لوله و سرسوزن به‌طور کامل ضدعفونی شده و سپس توسط آب مقطر دو بار تقطیرشده از اتانول پاک می‌شد. داخل لوله از آب مقطر دو بار تقطیر پر می‌شد به‌نحوی‌که فقط ۲ سانتی‌متر از انتهای متصل به سرسوزن شماره ۲۷ خالی باقی بماند. این کار برای انتقال فشار اعمال‌شده توسط پیستون سرنگ هامیلتون ضروری است زیرا مایع قابلیت متراکم شدن ندارد و فشار وارده را منتقل می‌کند. سپس لوله از دارو یا حلال آن پر می‌شد و آنگاه سرسوزن شماره ۲۷ پس از برداشتن پوشش کانول راهنما سمت راست، در داخل آن قرار داده شده و ماده موردنظر با سرعت تقریبی ۰/۵ میکرو لیتر در یک دقیقه به حیوان تزریق شد. کانول تزریق یک دقیقه پس از اتمام تزریق در محل باقی ماند تا مایع به‌طور کامل به فضاهای بافتی نفوذ کند سپس به آرامی خارج گردید. سپس سرسوزن تزریق وارد کانول راهنمای سمت چپ گردید و مطابق مرحله قبل تزریق انجام شد و برای تزریق به حیوانات دیگر قبل از هر تزریق سرسوزن تزریق با الکل ۷۰ درصد به‌خوبی ضدعفونی شد.

آزمایش‌های رفتاری انجام‌شده در گروه‌های آزمایش

الف- بررسی اثر مورفین بر ایجاد فراموشی

در این آزمایش گروه‌های مختلف بلافاصله پس از آموزش به ترتیب سالین (۱ میلی لیتر بر کیلوگرم) و یا دوزهای مختلف مورفین (۰/۵، ۲/۵، ۵ و ۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) را به‌صورت زیر پوستی دریافت کردند و ۲۴ساعت بعد بازخوانی حافظه ارزیابی شد.

ب- بررسی اثر مورفین در به خاطر آوری حافظه

در این آزمایش همه گروه‌ها بلافاصله پس از آموزش، مورفین (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) را به‌صورت زیر پوستی دریافت کردند. ۲۴ ساعت بعد (در روز آزمون) ۳۰ دقیقه قبل از آزمون به گروه‌های مختلف دوزهای مختلف مورفین (۰/۵، ۲/۵، ۵ و ۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت زیر پوستی تزریق شد.

ج- بررسی اثر تزریق کینین (مهارکننده اتصالات منفذدار تشکیل‌شده از کانکسین ۳۶) در ناحیه شکنج دندانه‌ای بر به خاطر آوری حافظه

در این آزمایش در روز آزمون ابتدا حیوانات دوزهای مختلف کینین (۱۰۰ میکرومول، ۱ میلی مول و ۱۰ میلی مول) را به‌صورت داخل شکنج دندانه‌ای (دوطرفه) دریافت کرده و ۴۰ دقیقه بعد مورد آزمون قرار گرفتند.

د- بررسی اثر تزریق کینین (مهارکننده اتصالات منفذدار تشکیل‌شده از کانکسین ۳۶) در ناحیه شکنج دندانه‌ای همراه با مورفین بر به خاطر آوری حافظه

در این آزمایش به کلیه حیوانات پس از آموزش مورفین (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) به‌صورت زیر پوستی تزریق شد. گروه کنترل در روز آزمون ابتدا سالین (۱ میکرولیتر به ازای هر موش) به‌صورت درون شکنج دندانه‌ای (دوطرفه) و ۱۰ دقیقه بعد مورفین (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت زیر پوستی دریافت کردند. سایر گروه‌ها در روز آزمون ابتدا دوزهای مختلف کینین (۱۰۰ میکرومول، ۱ میلی مول و ۱۰ میلی مول) را به‌صورت داخل شکنج دندانه‌ای و ۱۰ دقیقه بعد مورفین (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) را به‌صورت زیر پوستی دریافت

[6] Stylet

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-10-10]

کردند. کلیه گروه‌ها ۳۰ دقیقه پس از آخرین تزریق مورد آزمون قرار گرفتند.

روش یادگیری اجتنابی غیرفعال

در این روش یادگیری، حیوان یاد می‌گیرد که برای دوری از شوک الکتریکی به کف پا تمایل ذاتی خود در رفتن به اتاقک تاریک را سرکوب نماید. این آزمون در دو روز انجام می‌گیرد: روز آموزش[7] و روز آزمون[8].

الف- روز آموزش

نیم ساعت قبل از شروع آزمون حیوانات در اتاق آزمایش قرار گرفتند تا به شرایط اتاق عادت کنند. هر حیوان در اتاقک روشن دستگاه قرار داده شد، پس از گذشت ۵ ثانیه در کشویی باز شد و بلافاصله بعد از ورود حیوان به اتاقک تاریک در کشویی بسته شد و بعد از ۲۰ ثانیه حیوان به‌آرامی به قفس برگردانده شد. پس از گذشت ۳۰ دقیقه حیوان دوباره به اتاقک روشن منتقل‌شده و در کشویی باز شد. با ورود حیوان به بخش تاریک، در کشویی بسته‌شده و حیوان تحریک الکتریکی به‌شدت ۱/۲ میلی‌آمپر و مدت ۳ ثانیه دریافت کرد. ۲۰ ثانیه بعد حیوان به قفس منتقل شد. پس از گذشت ۲ دقیقه مرحله دوم آموزش تکرار شد و مدت‌زمان تأخیر حیوان برای ورود به اتاقک تاریک[9] دستگاه ثبت گردید. زمان یادگیری موفق۱۲۰ ثانیه در نظر گرفته شد. حداکثر آموزش برای هر موش جهت مشخص کردن میزان عملکرد دستگاه و موش‌ها سه بار در نظر گرفته شد و نتایج آماری در صورتی مورد بررسی قرار گرفتند که بین تعداد آموزش‌ها در روز آموزش هیچ تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

ب- روز آزمون

در این روز حیوان ابتدا در اتاقک روشن پشت به درب گیوتین قرار داده شد و ۲۰ ثانیه بعد درب گیوتین بازگردید و مدت‌زمان تأخیری برای ورود به اتاقک تاریک، تعداد ورود به اتاقک تاریک و مدت‌زمان توقف در اتاقک تاریک برحسب ثانیه ثبت گردید. کلیه حیوانات تا ۶۰۰ ثانیه مانیتور می‌شدند و پس از این زمان به قفس خود بازگردانده می‌شدند.

روش‌های آماری مورداستفاده

تحلیل نتایج حاصل از آزمایش‌های رفتاری در بین گروه‌های مختلف با استفاده از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه[10] صورت گرفت و سپس برای بررسی جفت گروه‌ها از آزمون متعاقب توکی- کرامر[11] استفاده شد. درنهایت داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار برای هر گروه نشان داده شدند. در تمام موارد $p < ۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌دار بودن محاسبه گردید. برای تحلیل داده ها از نرم افزار گراف پد پریزم[12] استفاده شد.

یافته‌ها

تحلیل بافت‌شناسی

پس از اتمام آزمایش حیوانات با کلروفرم به‌صورت استنشاقی کشته شدند و مغز آن‌ها خارج و در فرمالین ۱۰ درصد تثبیت شد. درنهایت مغزها برش داده شده و محل کانول‌ها بررسی شد (شکل ۱).

اثر تزریق پس از آموزش مورفین بر بازخوانی حافظه

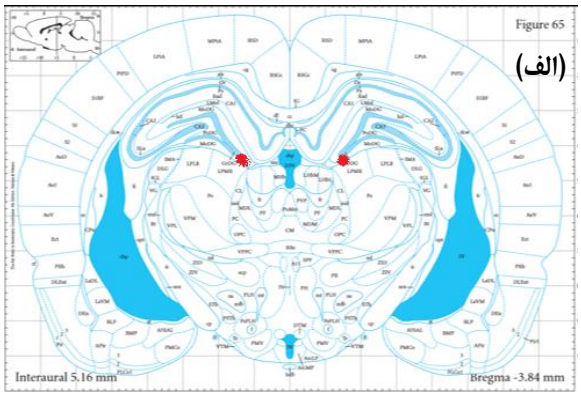
تزریق پس از آموزش مورفین به‌طور معنی‌داری باعث کاهش مدت‌زمان تأخیری برای ورود به اتاقک تاریک، افزایش تعداد دفعات ورود به اتاقک تاریک و افزایش مدت‌زمان سپری‌شده در اتاقک تاریک شد (نمودار ۱). داده‌های دوز- پاسخ نشان دادند که مورفین پارامترهای حافظه را به‌صورت وابسته به دوز تحت تأثیر قرار می دهد.

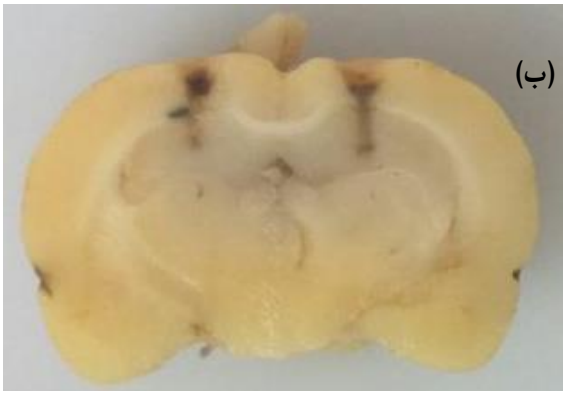
تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تزریق پس از آموزش مورفین تأثیر معنی‌داری بر کاهش مدت‌زمان تأخیری برای ورود به اتاقک تاریک دارد ($F_{۲۳,۴} = ۲۳/۱۳$ ،$p < ۰/۰۰۰۱$). آزمون متعاقب توکی-کرامر نشان داد که مدت‌زمان تأخیری برای ورود به اتاقک تاریک در گروه دریافت‌کننده دوز ۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم به‌صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد ($p < ۰/۰۰۰۱$).

[7] Training day
[8] Test day
[9] Step- through latency

[10] One-Way ANOVA
[11] Tukey-Kramer
[12] Graph Pad Prism

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-10-10]





شکل ۱- برش کرونال مغز موش بزرگ آزمایشگاهی در موقعیت ۳/۸۴- از برگما (الف) تصویر شماتیک برش کرونال بر اساس اطلس *پاکسینوس و واتسون* (ب) نمونه برش کرونال مغز موش بزرگ آزمایشگاهی در موقعیت شکنج دندانه ای.

تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تعداد ورود به اتاقک تاریک نیز به‌صورت معنی‌داری افزایش می‌یابد (p <۰/۰۵، $F_{۲۳،۴}$ = ۴/۷۸). آزمون متعاقب توکی-کرامر نشان داد که تعداد ورود به اتاقک تاریک با تزریق مورفین در گروه دریافت‌کننده دوز ۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم به‌صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش می‌یابد (p <۰/۰۵). تحلیل واریانس یک‌طرفه همچنین نشان داد که مدت‌زمان توقف در اتاقک تاریک در گروه‌های دریافت‌کننده مورفین به‌صورت معنی‌داری افزایش می‌یابد (p <۰/۰۱، $F_{۲۳،۴}$ = ۴/۴۱). آزمون متعاقب توکی-کرامر نشان داد که مدت‌زمان توقف در اتاقک تاریک در گروه‌های دریافت‌کننده دوز (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) به‌صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش می‌یابد (p <۰/۰۵).

اثر تزریق پس از آموزش و پیش از آزمون مورفین بر بازخوانی حافظه

تزریق پیش از آزمون مورفین (۰/۵، ۲/۵، ۵ و ۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ زیر پوستی)، اثر تزریق پس از آموزش مورفین (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) را بر تخریب حافظه از بین برد (نمودار ۲). تحلیل واریانس یک طرفه همراه با آزمون متعاقب توکی نشان داد تزریق پس از آموزش و پیش از آزمون مورفین به ترتیب باعث افزایش و کاهش معنی دار و وابسته به دوز مدت زمان تاخیری برای ورود به اتاقک تاریک (p <۰/۰۵، $F_{۱۶،۳}$ = ۲/۹۱) و مدت زمان توقف در اتاقک تاریک شد (p <۰/۰۵، $F_{۱۷،۳}$ = ۳/۸۲).

اثر تزریق پیش از آزمون کینین (مسدودکننده اتصالات منفذدار) در ناحیه شکنج دندانه‌ای بر بازخوانی حافظه

تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق پیش از آزمون کینین در ناحیه شکنج دندانه‌ای به‌تنهایی اثر معنی‌داری بر مدت‌زمان تأخیری برای ورود به اتاقک تاریک ($F_{۲۱،۳}$ = ۱/۸۸)، تعداد دفعات ورود به اتاقک تاریک ($F_{۲۲،۳}$ = ۰/۶۵) و مدت‌زمان سپری‌شده در اتاقک تاریک نداشت ($F_{۲۱،۳}$ = ۰/۵۹) (داده ها نشان داده نشده است).

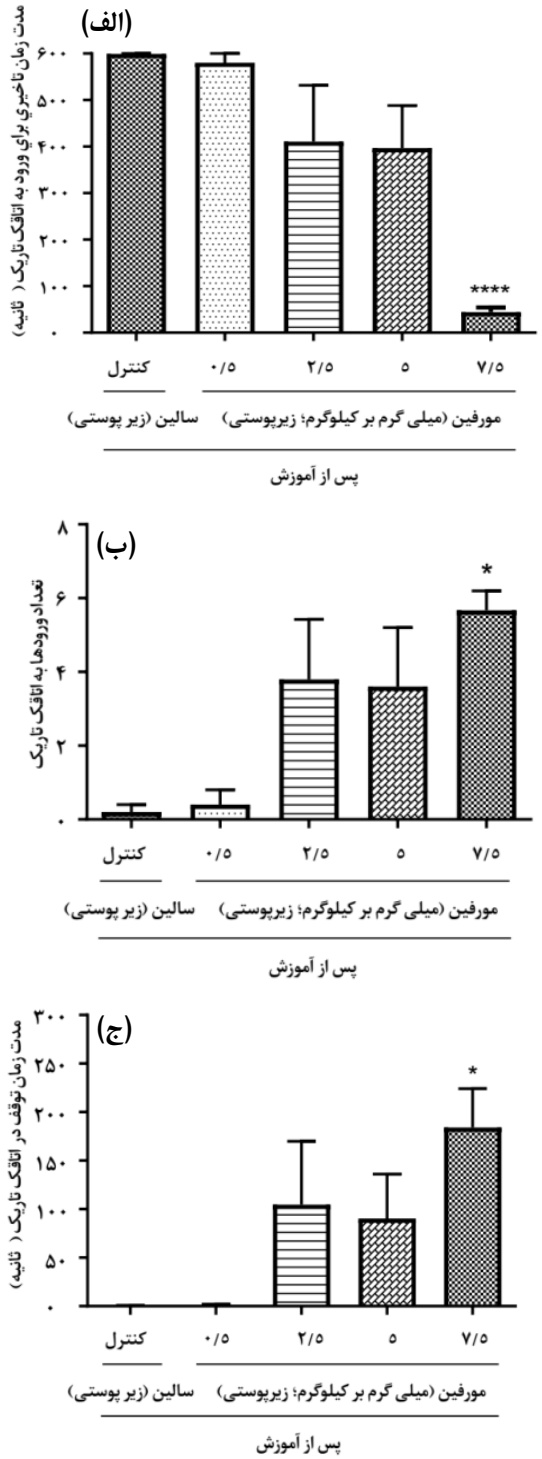
اثر تزریق پیش از آزمون کینین (مسدودکننده اتصالات منفذدار) در ناحیه شکنج دندانه‌ای بر حافظه وابسته به وضعیت مورفین

تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق کینین در ناحیه شکنج دندانه‌ای اثر معنی‌داری بر مدت‌زمان تأخیری برای ورود به اتاقک تاریک ($F_{۲۴،۳}$ = ۱/۳۵)، تعداد دفعات ورود به اتاقک تاریک ($F_{۲۴،۳}$ = ۰/۸۵) و مدت‌زمان توقف شده در اتاقک تاریک ($F_{۲۴،۳}$ = ۰/۷۸) در حیوانات دریافت‌کننده پس از آموزش و پیش از آزمون مورفین (۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ندارد (نمودار ۳).

بحث

مطالعات متعدد مشخص کرده‌اند که یادگیری و حافظه به‌وسیله اپیوئیدها و آنتاگونیست‌های آن‌ها تحت تأثیر قرار

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-10-10]



نمودار ۱- اثر تزریق مورفین (۰/۵، ۲/۵، ۵ و ۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم؛ زیر پوستی) بلافاصله پس از آموزش بر (الف) مدت‌زمان تأخیری برای ورود به اتاقک تاریک (ب) تعداد دفعات ورود حیوان به اتاقک تاریک و (ج) مدت‌زمان توقف حیوان در اتاقک تاریک در روز آزمون. مقادیر به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده‌شده‌اند. آزمون آماری استفاده‌شده تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون متعاقب توکی-کرامر می‌باشد. *: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل با $p < ۰/۰۵$؛ ****: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل با $p < ۰/۰۰۰۱$.

می‌گیرند [۴]. نشان داده‌شده است که مورفین می‌تواند بر اکتساب اطلاعات جدید و نیز نگهداری اطلاعات آموخته‌شده تأثیر قابل‌توجهی داشته باشد، به‌نحوی‌که یادگیری و حافظه را تسهیل و یا برعکس تخریب کند. این اثر دوگانه مورفین به این بستگی دارد که تیمار مورفین در کدام‌یک از مراحل چندگانه یادگیری و حافظه صورت می‌گیرد [۱۰].

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق زیر جلدی مورفین بلافاصله پس از آموزش به‌صورت وابسته به دوز بازخوانی حافظه را در روز آزمون مهار می‌کند. دراین‌ارتباط مشخص‌شده است که تزریق مورفین پیش از آموزش، پس از آموزش و نیز پیش از آزمون بازخوانی حافظه را در روش یادگیری اجتنابی غیرفعال مهار می‌کند [۳].

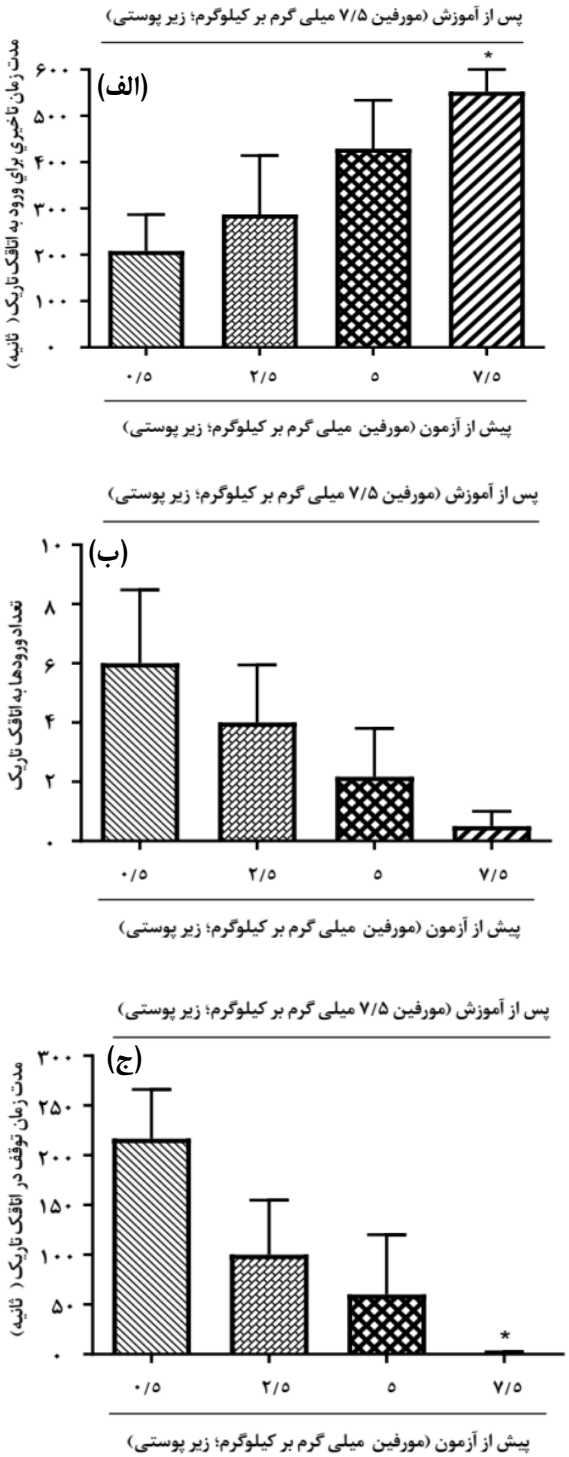
نتایج ما همچنین نشان داد که تزریق پیش از آزمون مورفین باعث بازخوانی حافظه تخریب‌شده تحت تأثیر تزریق پس از آموزش مورفین و القاء حافظه وابسته به وضعیت مورفین گردید. دراین‌ارتباط مطالعات متعدد نشان داده‌اند که مورفین یادگیری وابسته به وضعیت ایجاد می‌کند [۱۱].

برای شناخت مکانیسم دقیق یادگیری وابسته به وضعیت مورفین لازم است نقش نواحی از مغز که در این پدیده دخالت دارند مشخص شود. یکی از نواحی هیپوکمپ که در تشکیل حافظه در روش یادگیری اجتنابی غیرفعال اهمیت دارد شکنج دندانه‌ای است.

در سال‌های اخیر مشخص‌شده است که مورفین برخی از اثرات خود را در دستگاه عصبی مرکزی از طریق تأثیر احتمالی بر باز و بسته شدن اتصالات منفذدار مغز انجام می‌دهد. برای مثال تزریق داخل نخاعی کاربنوکسولون، مسدودکننده اتصالات منفذدار اثر ضد دردی مورفین را در آزمون صفحه داغ کاهش داد [۱۲]. همچنین تزریق داخل صفاقی کاربنوکسولون اثر ضد درد مورفین را در آزمون فرمالین افزایش داد [۱۳]. از طرفی تزریق پیش از آزمون کاربنوکسولون در ناحیه CA_1 هیپوکمپ همراه با تزریق زیر جلدی مورفین در گروه‌هایی که پس از آموزش مورفین دریافت کرده بودند به‌صورت وابسته به دوز منجر به کاهش معنی‌دار یادگیری وابسته به وضعیت مورفین شد [۹].

اتصالات منفذدار نورونی در لایه پلی‌مورف شکنج دندانه‌ای موش وجود دارد [۱۴]. اتصالات منفذدار آکسوآکسونیک در سلول‌های دانه‌دار شکنج دندانه‌ای نیز مشاهده شده است. این

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-10-10]



نمودار ۲- اثر تزریق مورفین (۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ زیر پوستی) پس از آموزش و پیش از آزمون (۰/۵، ۲/۵، ۵ و ۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم؛ زیر پوستی) بر (الف) مدت‌زمان تأخیری برای ورود به اتاقک تاریک (ب) تعداد دفعات ورود حیوان به اتاقک تاریک و (ج) مدت‌زمان توقف حیوان در اتاقک تاریک در روز آزمون. مقادیر به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده‌شده‌اند. آزمون آماری استفاده‌شده تحلیل واریانس یک‌طرفه می‌باشد. *: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دریافت کننده پیش از آزمون مورفین (۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) با $p < ۰/۰۵$.

اتصالات منفذدار در تولید نوسانات بسیار سریع (بالای ۷۰ هرتز) دخالت دارند [۱۵]. مشخص‌شده است که گیرنده‌های مورفین نیز در ناحیه شکنج دندانه‌ای به میزان زیاد بیان می‌شوند. گیرنده‌های مو و دلتای مورفین به‌طور ترجیحی در زیر جمعیت‌های مشخصی از نورون‌های رابط گاباارژیک که مشخص‌شده سلول‌های دانه‌دار را مهار می‌کنند قرار دارند و در سلول‌های دانه‌دار به مقدار کمی وجود دارند [۱۶].

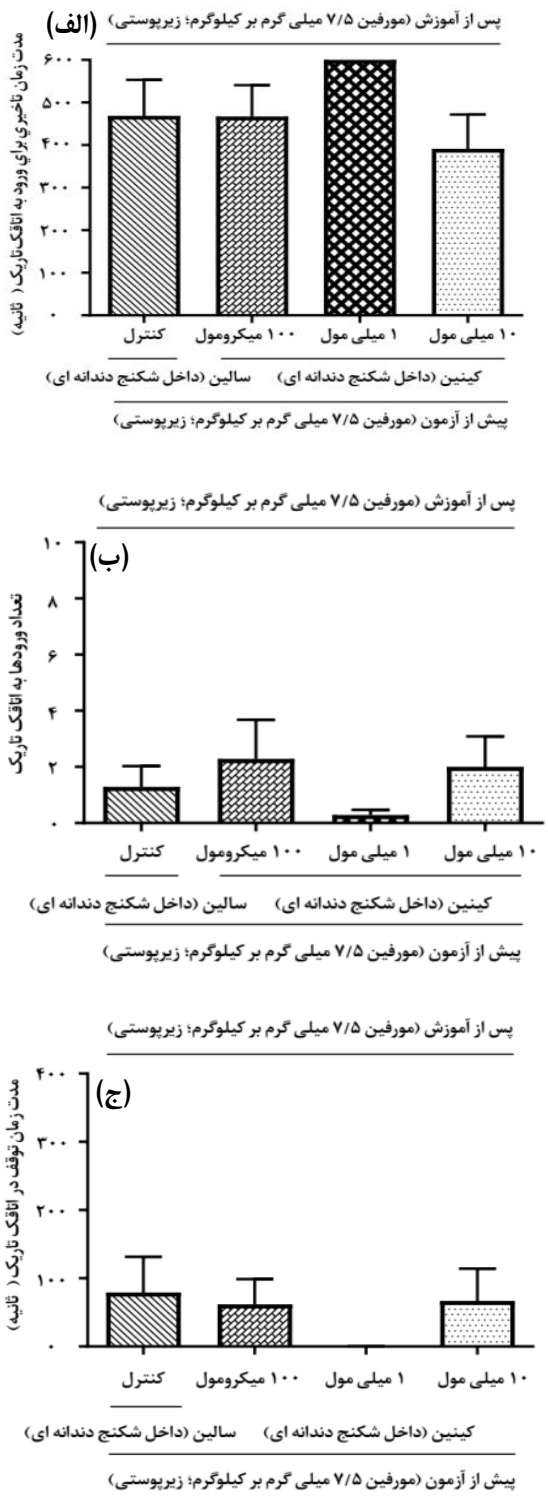
نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بسته شدن سیناپس‌های الکتریکی شکنج دندانه‌ای توسط تزریق پیش از آزمون کینین همراه با تزریق زیر جلدی مورفین (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) در گروه‌هایی که مورفین (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) را پس از آموزش دریافت کرده بودند تأثیر معنی‌داری در یادگیری وابسته به وضعیت مورفین ندارد.

نشان داده‌شده است که بازخوانی حافظه همراه مورفین در روش ترجیح مکانی شرطی شده همراه با فعال‌شدن نورون‌های دانه‌دار شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ است [۱۷]. همچنین پیشنهادشده است که شکنج دندانه‌ای در کد گذاری و بازخوانی حافظه فضایی می‌تواند دخالت داشته باشد [۱۸]. از این رو این امکان وجود دارد که شکنج دندانه ای در یادگیری وابسته به وضعیت مورفین نیز دخالت داشته باشد.

مدل‌های عملکرد هیپوکمپ پیشنهاد می‌کند که اطلاعات حسی که از طریق سلول‌های دانه‌دار شکنج دندانه‌ای از قشر انتورینال به هیپوکمپ می‌رسند در مدارهای ناحیه CA_3 کدگذاری می‌شوند و می‌توانند از طریق مسیر شافر جانبی که نواحی CA_3 و CA_1 را به هم متصل می‌کنند بازخوانی شوند.

در دستگاه عصبی مرکزی اثرات اصلی مورفین از طریق گیرنده‌های مو اپیوئیدی اعمال می‌شود [۱۹]. همان‌گونه که ذکر شد این گیرنده‌ها در شکنج دندانه‌ای به‌وفور بیان می‌شوند. اثر اولیه فعال شدن گیرنده مو تقویت تحریک‌پذیری سلول‌های اصلی در قشر باستانی از طریق یک مکانیسم رفع مهار است. دراین‌ارتباط نشان داده‌شده است که آگونیست‌های گیرنده‌های مو و دلتا در لایه مولکولی شکنج دندانه‌ای تحریک‌پذیری را افزایش می‌دهند و فرآیند LTP را تسهیل می‌کنند [۲۰]. همچنین یک دوز واحد از مورفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث افزایش دامنه اسپایک‌های جمعیتی در شکنج دندانه‌ای می‌شود. گزارش‌شده است که مورفین با مهار انتقال گاباارژیک باعث افزایش انتقال سیناپسی تحریکی در ناحیه شکنج‌دندانه‌ای

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-10-10]



نمودار ۳- اثر تزریق پیش از آزمون کینین (۱۰۰ میکرومول، ۱ میلی مول و ۱۰ میلی مول) در شکنج دندانه‌ای توأم با تزریق مورفین (۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم؛ زیرپوستی) پس از آموزش و پیش از آزمون بر (الف) مدت‌زمان تاخیری برای ورود به اتاقک تاریک (ب) تعداد دفعات ورود حیوان به اتاقک تاریک و (ج) مدت‌زمان توقف حیوان در اتاقک تاریک در روز آزمون. مقادیر به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند. آزمون آماری استفاده شده تحلیل واریانس یک‌طرفه می‌باشد.

هیپوکمپ می‌شود [۲۱] همچنین گزارش‌شده است که LTP مسیر پرفورانت جانبی به سلول‌های شکنج دندانه‌ای به‌وسیله نالوکسون (آنتاگونیست گیرنده مو) مهار می‌شود. مشخص‌شده که مسدود کردن گیرنده‌های $GABA_A$، اثر نالوکسون را در مهار LTP از بین می‌برد که نشان می‌دهد اپیوئیدهای اندوژن با کاهش مهار ناشی از $GABA_A$، LTP را افزایش می‌دهند [۲۲]. درعین‌حال گزارش‌شده است که انتقال گاباارژیک در شکنج دندانه‌ای در مرحله بازخوانی حافظه در روش یادگیری اجتنابی غیرفعال نقشی ندارد [۲۳]. اپیوئیدهای انتخابی گیرنده‌های مو و دلتا به‌طور مستقیم سلول‌های دانه‌دار شکنج دندانه‌ای را هیپرپلاریزه می‌کنند [۲۴]. به نظر می‌رسد بازخوانی حافظه در روز آزمون تحت تأثیر مورفین، از طریق تأثیر احتمالی مورفین در شکنج دندانه‌ای نباشد و نواحی دیگر مغزی ازجمله CA_1 یا CA_3هیپوکمپ و یا آمیگدال در این مسئله نقش داشته باشند که نیازمند مطالعات تکمیلی است.

نتایج مطالعه حاضر همچنین نشان داد که تزریق کینین به‌تنهایی در ناحیه شکنج دندانه‌ای ۴۰ دقیقه پیش از آزمون تأثیر معنی‌داری بر بازخوانی حافظه درروش یادگیری اجتنابی غیرفعال ندارد. بر این اساس ظاهراً باز شدن سیناپس‌های الکتریکی شکنج دندانه‌ای تأثیری بر بازخوانی حافظه در این روش یادگیری ندارد و احتمالاً نواحی دیگر مغزی از این نظر اهمیت بیشتری دارند که نیازمند مطالعات تکمیلی است.

نتیجه‌گیری

درمجموع نتایج این مطالعه نشان داد که بسته شدن سیناپس‌های الکتریکی شکنج دندانه‌ای توسط کینین در روز آزمون تأثیری بر بازخوانی حافظه نداشته و یادگیری وابسته به وضعیت مورفین را متأثر نمی‌سازد. به نظر می‌رسد این نوع یادگیری با ارتباط بین سلولی از طریق سیناپس‌های الکتریکی شکنج دندانه‌ای رابطه‌ای ندارد.

سپاسگزاری

این مقاله مستخرج از پایان نامه خانم مریم السادات صدیقی پور مصوب دانشکده علوم و فن آوری های زیستی دانشگاه اصفهان می باشد و با حمایت مالی دانشگاه اصفهان انجام شده است. نویسندگان از حمایت مرکز فوق کمال تشکر را دارند.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-10-10]

ملاحظات مالی

این مطالعه از طریق پژوهانه اختصاص یافته به پایان‌نامه کارشناسی ارشد از طرف معاونت پژوهشی دانشگاه اصفهان پشتیبانی مالی شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م.ص: انجام مطالعه، نگارش مقاله و تحلیل آماری؛ س.ب: ایده، طراحی و نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله.

فهرست منابع

[1] Classen W, Mondadori C, Facilitation or inhibition of memory by morphine: a question of experimental parameters. ***Experientia*** 40 (1984) 506-509.

[2] Izquierdo I, Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: possible role of endogenous opiate mechanisms in memory consolidation. ***Psychopharmacology*** 66 (1979) 199-203.

[3] Zarrindast MR, Ardjmand A, Rezayof A, Ahmadi S, The time profile of morphine effect on different phases of inhibitory avoidance memory in rat. ***Arch Iran Med*** 16 (2013) 34-37.

[4] Nishimura M, Shiigi Y, Kaneto H, State dependent and/or direct memory retrieval by morphine in mice. ***Psychopharmacology*** 100 (1990) 27-30.

[5] Beheshti S, Zeinali R, Esmaeili A, Rapid upregulation of the hippocampal connexins 36 and 45 mRNA levels during memory consolidation. ***Behav Brain Res*** 320 (2017) 85-90.

[6] Alvarez-Maubecin V, García-Hernández F, Williams JT,Van Bockstaele EJ, Functional coupling between neurons and glia. ***J Neurosci*** 20 (2000) 4091-4098.

[7] Allison DW, Wilcox RS, Ellefsen KL, Askew CE, Hansen DM, Wilcox JD, Sandoval SS, Eggett DL, Yanagawa Y, Steffensen SC, Mefloquine effects on ventral tegmental area dopamine and GABA neuron inhibition: A physiologic role for connexin-36 GAP junctions. ***Synapse*** 65 (2011) 804-813.

[8] Suzuki M, Narita M, Nakamura A, Suzuki T, Role of gap junction in the expression of morphine-induced antinociception. ***Eur J Pharmacol*** 535 (2006) 169-171.

[9] Beheshti S, Hosseini SA, Noorbakhshnia M, Eivani M, Role of hippocampal CA1 area gap junction channels on morphine state-dependent learning. ***Eur J Pharmacol*** 745 (2014) 196-200.

[10] Slot LB, Colpaert F, Opiate states of memory: receptor mechanisms. ***J Neurosci*** 19 (1999) 10520-10529.

[11] Zarrindast M-R, Rezayof A, Morphine state-dependent learning: sensitization and interactions with dopamine receptors. ***Eur J Pharmacol*** 497 (2004) 197-204.

[12] Kamalpour M, Fereidoni M, Moghimi A, Effects of intrathecal carbenoxolone treatment on nociception and analgesia in rat. ***Balkan Med J*** 31 (2014) 164-172.

[13] Nassiri-Asl M, Hosseini S-S, Zangivand A-A, Rahimi-Baghdashti H, Safdari F, Carbenoxolone, a gap junction blocker, enhances antinociceptive effects of morphine in formalin test in mice. ***Pharmacologyonline*** 2 (2011) 185-192.

[14] Kosaka T, Neuronal gap junctions in the polymorph layer of the rat dentate gyrus. ***Brain Res*** 277(1983) 347-351.

[15] MacVicar BA, Dudek FE, Electrotonic coupling between granule cells of rat dentate gyrus: physiological and anatomical evidence. ***J Neurophysiol*** 47 (1982) 579-592.

[16] Drake CT, Chavkin C, Milner TA, Opioid systems in the dentate gyrus. ***Prog Brain Res*** 163 (2007) 245-263.

[17] Rivera PD, Raghavan RK, Yun S, Latchney SE, McGovern MK, García EF, Birnbaum SG, Eisch AJ, Retrieval of morphine-associated context induces cFos in dentate gyrus neurons. ***Hippocampus*** 25 (2015) 409-414.

[18] Tronel S, Charrier V, Sage C, Maitre M, Leste-Lasserre T, Abrous DN, Adult-born dentate neurons are recruited in both spatial memory encoding and retrieval. ***Hippocampus*** 25 (2015) 1472-1479.

[19] Adams JU, Paronis CA, Holtzman SG, Assessment of relative intrinsic activity of mu-opioid analgesics in vivo by using beta-funaltrexamine. ***J Pharmacol Exp Ther*** 255 (1990) 1027-1032.

[20] Bramham CR, Sarvey JM, Endogenous activation of mu and delta-1 opioid receptors is required for long-term potentiation induction in the lateral perforant path: dependence on GABAergic inhibition. ***J Neurosci*** 16 (1996) 8123-8131.

[21] Akaishi T, Saito H, Ito Y, Ishige K, Ikegaya Y, Morphine augments excitatory synaptic transmission in the dentate gyrus through GABAergic disinhibition. ***Neurosci Res*** 38 (2000) 357-363.

[22] Xie CW, Lewis DV, Depression of LTP in rat dentate gyrus by naloxone is reversed by GABA A blockade. ***Brain Res*** 688 (1995) 56-60.

[23] Shahidi S, Komaki A, Mahmoodi M, Lashgari R, The role of GABAergic transmission in the dentate gyrus on acquisition, consolidation and retrieval of an inhibitory avoidance learning and memory task in the rat. ***Brain Res*** 1204 (2008) 87-93.

[24] Piguet P, North RA, Opioid actions at mu and delta receptors in the rat dentate gyrus in vitro. ***J Pharmacol Exp Ther*** 266 (1993) 1139-1149.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-10-10]

Research paper

Electrical Synapses of the dentate gyrus do not change morphine state-dependent learning

Maryamalsadat Sedighipour, *Siamak Beheshti

Department of Plant and Animal Biology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

Received: 7 August 2021 Accepted: 25 August 2021

Abstract

Background and aims: Morphine exerts some of its effects via gap junctions. In this study, the effect of blocking the electrical synapses of the dentate gyrus was evaluated on morphine state-dependent learning.

Methods: Male rats weighing 200-250g were used. The passive avoidance task was used to evaluate memory. Two guide cannulas were implanted in the dentate gyrus, stereotaxically. In an experiment, animals received different doses of morphine, post-training and 24 hours later memory retrieval was evaluated. In another experiment, animals received morphine (7.5 mg/kg), post-training. One day later, 30 min before the test, different doses of morphine was injected. In another experiment, animals received quinine (100µM, 1mM and 10mM) in the test day and 40 min later memory retrieval was evaluated. In the last experiment, animals were injected with morphine (7.5 mg/kg), post-training. In the test day, different doses of quinine and 10 min later morphine (7.5 mg/kg) were injected.

Results: Post-training injection of morphine (0.5, 2.5, 5, 7.5 mg/kg) impaired memory retrieval dose-dependently. Also, morphine induced a state-dependent memory. Blocking the electrical synapses of the dentate gyrus did not prevent the development of morphine state-dependent memory.

Conclusion: It seems that closing of the electrical synapses of the dentate gyrus does not affect memory retrieval induced by morphine on the test day.

Keywords: Electrical synapse, Dentate gyrus, Morphine, State-dependent learning

Please cite this article as follows:

Sedighipour M, Beheshti S, Electrical Synapses of the dentate gyrus do not change morphine state-dependent learning. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 5 (2021) 78-87.

*Corresponding author: s.beheshti@sci.ui.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-5128-8935)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-10-10]