IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷ صفحه ۷۴-۶۶

مقاله پژوهشی

اثر تزریق داخل هیپوکامپی اورکسین A و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های ۱ و ۲ اورکسین بر حافظه اجتنابی غیرفعال، هماهنگی و تعادل حرکتی

حمیده شکوهی یکتا*، همایون خزعلی

دانشکده علوم زیستی و بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

دریافت: ۲۴ تیر ۱۴۰۲ پذیرش: ۲۸ مرداد ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: هدف پژوهش مسدودکردن گیرنده‌های اورکسین در ناحیه هیپوکامپ و بررسی تغییرات حافظه اجتنابی غیرفعال، هماهنگی حرکتی و حفظ تعادل در عدم وجود اثرگذاری اورکسین می‌باشد. اثر تزریق داخل هیپوکامپی آنتاگونیست گیرنده دو اورکسین JNJ-10397049 بر حافظه اجتنابی غیرفعال، هماهنگی و تعادل حرکتی در مطالعات قبلی بررسی نشده بود که در این پژوهش به آن پرداختیم.

روش‌ها: ۲۰ سر موش صحرایی نر بالغ به وزن ۲۵۰-۲۲۰ گرم به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند و به‌ترتیب سالین، اورکسین A، اورکسین A و آنتاگونیست گیرنده یک اورکسین، اورکسین A و آنتاگونیست گیرنده دو اورکسین به‌صورت داخل هیپوکامپی دریافت کردند. ارزیابی حافظه و هماهنگی حرکتی به‌ترتیب با دستگاه‌های شاتل باکس و روتارود انجام شد.

یافته‌ها: میانگین تاخیر در ورود به ناحیه تاریک و مجموع زمان حضور حیوان در ناحیه روشن شاتل باکس در گروه دریافت‌کننده اورکسین نسبت به گروه کنترل افزایش و در گروه‌های دریافت‌کننده اورکسین و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اورکسین نسبت به گروه دریافت‌کننده اورکسین کاهش معنی‌داری ($p < ۰/۰۱$) نشان داد. زمان مقاومت در هماهنگی و تعادل حرکتی در ۳۰ دقیقه پس از تزریق در گروه دریافت‌کننده اورکسین نسبت به گروه کنترل افزایش و در گروه‌های دریافت‌کننده اورکسین و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اورکسین نسبت به گروه دریافت‌کننده اورکسین کاهش معنی‌داری ($p < ۰/۰۱$) یافت.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد اورکسین در هیپوکامپ سبب بهبود بازیابی حافظه اجتنابی غیرفعال و هماهنگی و تعادل حرکتی شده و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های یک و دو اورکسین در این دو فرآیند اختلال ایجاد می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: آنتاگونیست‌های گیرنده‌های یک و دو اورکسین، اورکسین A، حافظه اجتنابی غیرفعال، موش نر ویستار، هماهنگی و تعادل حرکتی، هیپوکامپ

مقدمه

نوروژنز[1] یکی از فرایندهای مهم در کسب خاطرات جدید و حافظه است. یکی از مهم‌ترین نواحی مغز در این فرآیند در مراحل اولیه رشد و بزرگسالی هیپوکامپ[2] نامیده می‌شود [۱]. هیپوکامپ شامل یک ساختار دو جانبه[3] با لایه‌های مختلف بهم پیوسته است. ساختار اصلی تشکیلات هیپوکامپ شامل شکنج دندانه‌دار[4] و کورنوس آمونیس[5] می‌باشد. انتقال‌دهنده‌های عصبی فراوانی در فرآیند یادگیری و حافظه دخیل هستند. اورکسین[6] یکی از نوروپپتیدهایی است که در این فرآیندها نقش مثبتی ایفا می‌کند. اورکسین از پیش‌ساز پری پرو-اورکسین توسط نواحی پری فورنیکال یا جانبی هیپوتالاموس ترشح می‌شود و پایانه‌های بسیاری از این نورون‌ها در هیپوکامپ مشاهده شده است. این نوروپپتید دارای دو رونوشت به نام‌های اورکسین A، اورکسین B و دو گیرنده نوع یک و دو است .پایانه‌های اورکسین و گیرنده‌های اورکسین به‌طور گسترده در

[1] Neurogenesis
[2] Hippocampus
[3] Bilateral
[4] Dentate gyrus
[5] Cornus Ammonis
[6] Orexin

* نویسندگان مسئول مکاتبات: hsyektaaa@gmail.com (ORCID: 0000-0001-9397-8603)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

تشکیلات هیپوکامپ توزیع شده‌اند [۳، ۲]. اورکسین‌ها در عملکردهای فیزیولوژیکی مختلفی مانند رفتار تغذیه، چرخه خواب/ بیداری، فعالیت حرکتی، هموستازی انرژی و کنترل خودکار نقش دارند [۴]. تحقیقات نشان می‌دهند اورکسین، بویژه اورکسین A در اکتساب، تثبیت و بازیابی یادگیری و حافظه حتی در حضور بیش از حد بتاآمیلوئید[7] نقش ایفا می‌کنند [۶، ۵]. همچنین پژوهش دیگری بیانگر نقش اورکسین A در پردازش حافظه در آزمون اجتناب از شوک پا در ماز تی[8] می‌باشد [۵]. فعال‌سازی گیرنده‌های نوع یک اورکسین عامل تغییرات طولانی‌مدت پاسخ‌های سیناپسی در هیپوکامپ است[۷]. در تصدیق اهمیت گیرنده‌های اورکسین و عملکرد اورکسین بواسطه آنها، اکبری و همکاران اثر آنتاگونیست گیرنده یک اورکسین در نواحی شکنج دندانه‌دار و کورنوس آمونیس یک هیپوکامپ بر حافظه را مورد بررسی قرار داده و گزارش نمودند وجود آنتاگونیست این گیرنده سبب اختلال در بازیابی حافظه[9] می‌شود [۲]. در مطالعه‌ای دیگر بیان شده است وجود سطح پایینی از اورکسین A در مایع مغزی-نخاعی در اختلالات یادگیری و حافظه ناشی از صرع نقش ایفا می‌کند [۸]. افزون بر این اختلال درعملکرد سیستم اورکسینرژیک در بسیاری از اختلالات نورودژنراتیو مانند آلزایمر [۹]، نارکولپسی [۱۰]، مولتیپل اسکلروزیس [۱۱] و هانتینگتون [۱۲] تأثیرگذار است. براساس مطالعه‌ای دیگر به نظر می‌رسد سیستم اورکسینرژیک در نقص حسی-حرکتی بیماری پارکینسون نقش داشته باشد [۱۳]. از سوی دیگر فعالیت سیستم اورکسینرژیک در تعدیل و کاهش نقص حرکتی نقش کلیدی خواهد داشت [۱۳، ۳]. به‌علاوه درمان با اورکسین A و گیرنده یک اورکسین، اثر محافظتی عصبی داشته و بهبود یادگیری و حافظه در صرع را به‌دنبال خواهد داشت [۱۴]. باتوجه‌به مطالعات انجام شده به‌نظر می‌رسد سیستم اورکسینرژیک نقش مهمی در حافظه و مهارت‌های حرکتی و تعادلی ایفا می‌کند. با درنظر گرفتن اهمیت حافظه و اختلالات حرکتی و عدم بررسی اثر تزریق داخل هیپوکامپی آنتاگونیست گیرنده دو اورکسین JNJ-10397049 بر حافظه اجتنابی غیرفعال، هماهنگی و تعادل حرکتی در مطالعات قبلی، در این مطالعه به اثر تزریق داخل هیپوکامپی اورکسینA و آنتاگونیست گیرنده یک اورکسین SB-334867 و آنتاگونیست گیرنده دو اورکسین JNJ-10397049 بر حافظه اجتنابی غیرفعال، هماهنگی و تعادل حرکتی پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط آزمایشگاهی

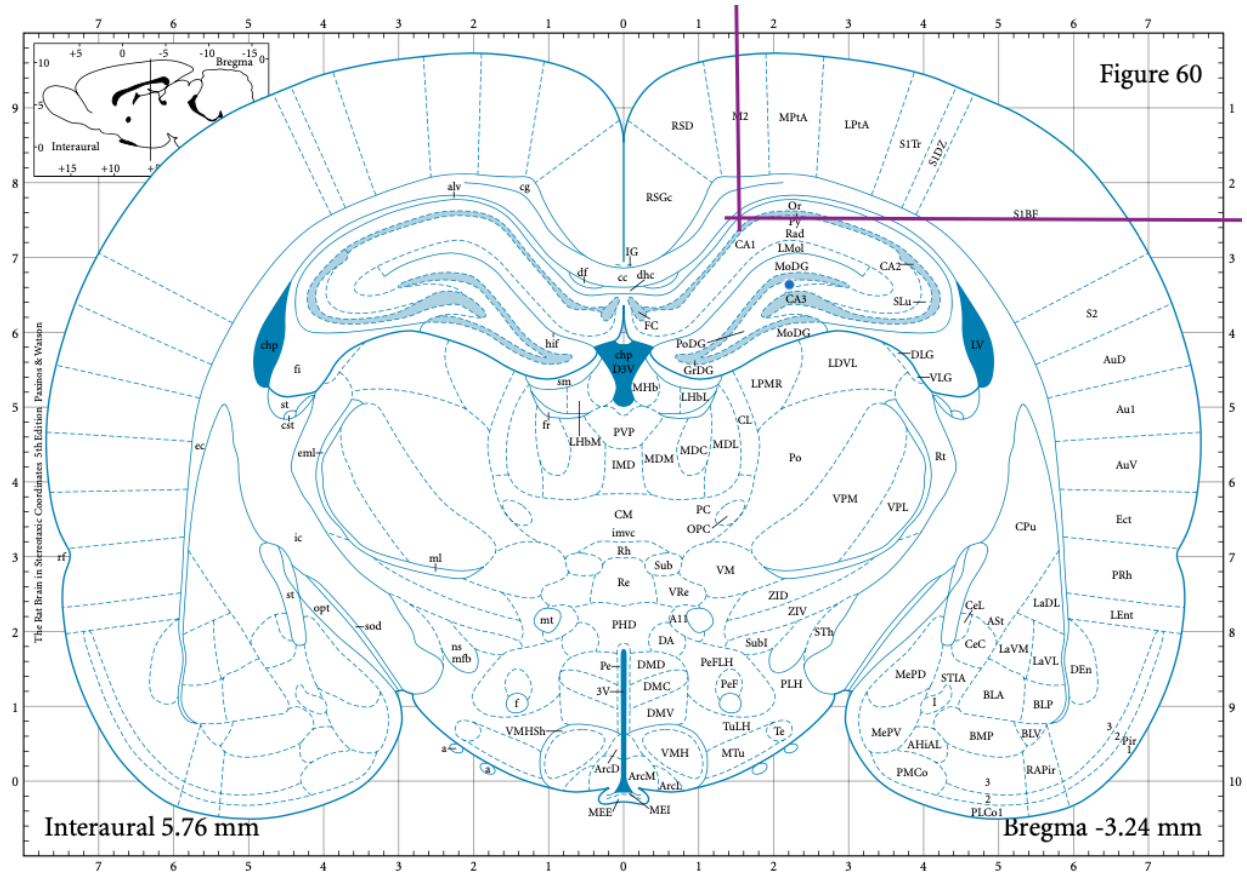
این پژوهش تجربی در آزمایشگاه فیزیولوژی گروه علوم زیست و فناوری جانوری دانشکده علوم و فناوری زیستی دانشگاه شهید بهشتی تهران اجرا گردید. ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار[10] به وزن ۲۵۰-۲۲۰ گرم به طور تصادفی انتخاب شد. هر چهار موش، پیش از جراحی در یک قفس بزرگ و پس از جراحی به طور جداگانه در قفس‌های کوچک قرار گرفتند. در طول پروژه حیوانات در دمای اتاق ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد و تحت چرخه نوری استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی : ۱۲ ساعت تاریکی (شروع روشنایی از ۷ صبح) نگهداری شدند. غذا و آب به طور آزاد در دسترس حیوانات بود. لازم به ذکر است در تمامی مدت آزمایش با حیوانات مطابق با موازین بین‌المللی اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاه و مصوب کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه شهید بهشتی با شناسه اخلاق IR.SBU.REC.1402.049 رفتار شده است.

جراحی و کانول‌گذاری

حیوان توسط تزریق ترکیب کتامین و زایلازین به‌ترتیب به مقدار۸۰ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن با نسبت ۱:۳ حجمی-حجمی بیهوش شد و سپس بر طبق مختصات هیپوکامپ، قدامی-خلفی: ۳/۲۴ میلی‌متر از برگما؛ میانی-جانبی: ۱/۵ میلی متر از خط میانی؛ شکمی-پشتی: ۲/۵ میلی‌متر از سطح جمجمه، «بر مبنای اطلس پاکسینوس و واتسون» کانول‌گذاری در ناحیه بالای CA1 تشکیلات هیپوکامپ مطابق شکل ۱ انجام گردید [۱۵]. پس از طی دوره بهبودی به مدت یک هفته، وارد مراحل بعدی آزمایش شد. اورکسین A و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های یک و دو اورکسین مطابق با جدول ۱ در هیپوکامپ تزریق گردید. دوز اورکسین مورد استفاده در این مطالعه براساس دوز موثر در مطالعات

[7] Beta-Amyloid
[8] T-maze footshock avoidance
[9] Memory retrieval
[10] Wistar

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



شکل ۱– محل کانول‌گذاری بر طبق اطلس پاکسینوس و واتسون.

رفتاری قبلی انتخاب شد [۵]. اورکسین به مقدار سه نانومول در سالین استریل حل شد و در حجم سه میکرولیتر به هر دو طرف از هیپوکامپ، از طریق سوزن تزریق که با یک رابط پلی‌اتیلنی به سرنگ هامیلتون وصل بود، به آرامی در مدت ۶۰ ثانیه تزریق شدند. لازم به ذکر است در گروه‌های آزمایشی سه و چهار، ابتدا آنتاگونیست گیرنده اورکسین به مقدار سه نانومول در حجم یک و نیم میکرولیتر تزریق شد و ۲۰ دقیقه بعد اورکسین به مقدار ۳ نانومول در حجم یک و نیم میکرولیتر تزریق گ ردید [۱۶].

شاتل باکس

شاتل‌باکس دستگاهی برای ارزیابی حافظهٔ اجتنابی غیرفعال [11] است که شامل یک محفظهٔ روشن با دیواره‌های سفید و یک محفظهٔ تاریک با دیواره‌های سیاه به ابعاد ۲۰ ×۲۰× ۳۰ سانتی‌متر به جنس پلکسی گلاس می‌باشد. در این دستگاه (برج صنعت آزما ساخت ایران) بین محفظهٔ روشن و تاریک یک درب گیوتینی به ابعاد ۷ × ۹ سانتی متر قرار گرفته است و روشنایی محفظه روشن توسط لامپ ۱۰۰ وات فراهم شد. کف محفظه تاریک توسط میله‌های شوک‌دهنده به قطر۲/۵ میلی‌متر پوشانده شده است [۶]. به‌منظورعادت‌سازی[12]، حیوان داخل اتاقک روشن، پشت به درب گیوتینی قرار گرفت و پس از ۱۰ ثانیه درب گیوتینی باز گردید. در جهت تمایل حیوان به صورت غریزی به ناحیهٔ تاریک، پس از ورود چهار پنجه حیوان به ناحیهٔ تاریک درب گیوتینی بسته شد و ۳۰ ثانیه زمان داده شد تا به ناحیهٔ تاریک عادت نماید. سپس به قفس انفرادی بازگردانده شد. پس از ۳۰ دقیقه، اولین تریال اکتساب تکرار شد و پس از ورود حیوان به ناحیهٔ تاریک به مدت سه ثانیه شوکی با جریان الکتریکی به‌شدت یک میلی‌آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز دریافت کرد. حیوان پس از ۲۰ ثانیه از ناحیهٔ تاریک خارج و به قفس انفرادی منتقل شد. پس از دو دقیقه حیوان مجدداً در اتاقک روشن قرار گرفت، ۱۲۰ ثانیه به حیوان زمان داده شد و در صورت ورود به ناحیهٔ تاریک میزان تأخیر در ورود

[11] Passive avoidance memory

[12] Adaptation period

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

جدول ۱- مشخصات گروه‌های آزمایشی و میزان دوز و حجم تزریق

ردیف	گروه‌های آزمایشی	دوز و حجم‌های تزریقی
۱	کنترل (سالین)	۳ میکرولیتر
۲	اورکسین A (Phoenix Pharmaceutical Co., USA)	۳ نانومول، ۳ میکرولیتر
۳	اورکسین A + آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین SB-334867 (Tocris Co., USA)	۳ نانومول (۱/۵ میکرولیتر + ۱/۵ میکرولیتر)
۴	اورکسین A + آنتاگونیست گیرنده ۲ اورکسین JNJ-10397049 (Tocris Co., USA)	۳ نانومول (۱/۵ میکرولیتر + ۱/۵ میکرولیتر)

ثبت و مطابق مرحلهٔ پیش مجدداً شوک دریافت کرد؛ این مرحله معیار یادگیری و اکتساب عدم ورود به اتاقک تاریک قبل از ۱۲۰ ثانیه در مرحله اکتساب در نظر گرفته شد (جدول ۲). سپس مطابق با جدول ۱ تزریق داروها به حیوان انجام شد. ۲۴ ساعت پس از تزریق، در مدت ۳۰۰ ثانیه [۳]، حافظه اجتنابی غیرفعال با استفاده از مدت زمان تأخیر در ورود حیوان به اتاقک تاریک (STL)[13]و مجموع زمان حضور حیوان در اتاقک روشن (TLC)[14] مورد بررسی قرار گرفت.

روتارود[15]

هماهنگی و تعادل حرکتی با استفاده از میانگین مدت زمان حفظ تعادل در دستگاه روتارود ارزیابی می‌گردد. محور این دستگاه (برج صنعت آزما ساخت ایران) درسرعت ۱۰ دور بر دقیقه[16] تنظیم شد [۱۷، ۱۳]. عرض هر کانال نه سانتی‌متر و قطر محور شش سانتی‌متر و ارتفاع مرکز محور تا کف دستگاه ۲۰ سانتی‌متر است. به محض سقوط حیوان، دستگاه سرعت و زمان مقاومت حیوان را ثبت می‌کند. پس از دوره بهبودی، مدت زمان حفظ تعادل در حداکثر ۳۰ ثانیه به عنوان زمان مقاومت ثبت و این فرایند جهت یادگیری، برای هر موش پنج مرتبه تکرار و میانگین آن محاسبه گردید. در ادامه ۳۰ دقیقه و سپس ۲۴ ساعت پس از تزریق، مدت زمان حفظ تعادل ثبت و این عمل برای هر موش پنج مرتبه تکرار و میانگین آن محاسبه شد [۱۸].

آنالیز آماری

به منظور تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS استفاده شد. با توجه به توزیع نرمال داده‌ها، که توسط تست Kolmogorov and Smirnov بررسی شد، از تست‌های پارامتریک استفاده شده است. جهت مقایسه داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه[17] و پس از آن در صورت وجود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌ها از آزمون توکی[18] استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. برای رسم نمودارها از نرم افزار گراف پد پریزم[19] استفاده گردید.

یافته‌ها

آزمون رفتاری حافظه اجتنابی غیرفعال

دو متغیری که در این آزمون رفتاری مورد تحلیل و بررسی قرار می‌گیرد، تاخیر در ورود به ناحیه تاریک و مجموع زمان حضور حیوان در ناحیه روشن می‌باشد. براساس یافته‌های این پژوهش در بررسی حافظه اجتنابی غیرفعال، در مرحله سازش که هیچ یک از گروه‌ها دارویی دریافت نکرده بودند با توجه به تمایل ذاتی حیوان به تاریکی، در ثانیه‌های ابتدایی ورود حیوان به ناحیه تاریک دیده شد و تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید. به همین ترتیب تأخیر در ورود به ناحیه تاریک برای همه گروه‌ها، در یک محدوده زمانی ثابت و مشترک بود (نمودار ۱الف). میانگین تأخیر در ورود به ناحیه تاریک و مجموع زمان حضور حیوان در ناحیه روشن در گروه دریافت‌کننده اورکسین A نسبت به گروه کنترل به صورت معنی‌داری ($p < ۰/۰۱$) افزایش یافت. از طرفی دیگر میانگین STL و TLC در گروه‌های دریافت کننده اورکسین A و آنتاگونست‌های گیرنده‌های یک و دو اورکسین نسبت به گروه دریافت‌کننده اورکسین A کاهش ($p < ۰/۰۱$) یافت (نمودار ۱ب و ۱ج).

[13] Step- Through Latency
[14] Total light compartment
[15] Rotarod
[16] Revolution per minute(rpm)
[17] One-way Anova
[18] Tukey-test
[19] Graphpad Prism

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

جدول ۲- تعداد تریال‌ها برای هر موش در مرحله اکتساب

ردیف	گروه‌های آزمایشی	تعداد تریال‌ها	میانگین برای ۵ موش
۱	کنترل	۳،۲،۲،۲،۳	۲/۴
۲	اورکسین A	۳،۳،۴،۳،۱	۲/۸
۳	اورکسینA + آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین	۳،۳،۳،۲،۱	۲/۴
۴	اورکسینA + آنتاگونیست گیرنده ۲ اورکسین	۲،۳،۲،۳،۱	۲/۲

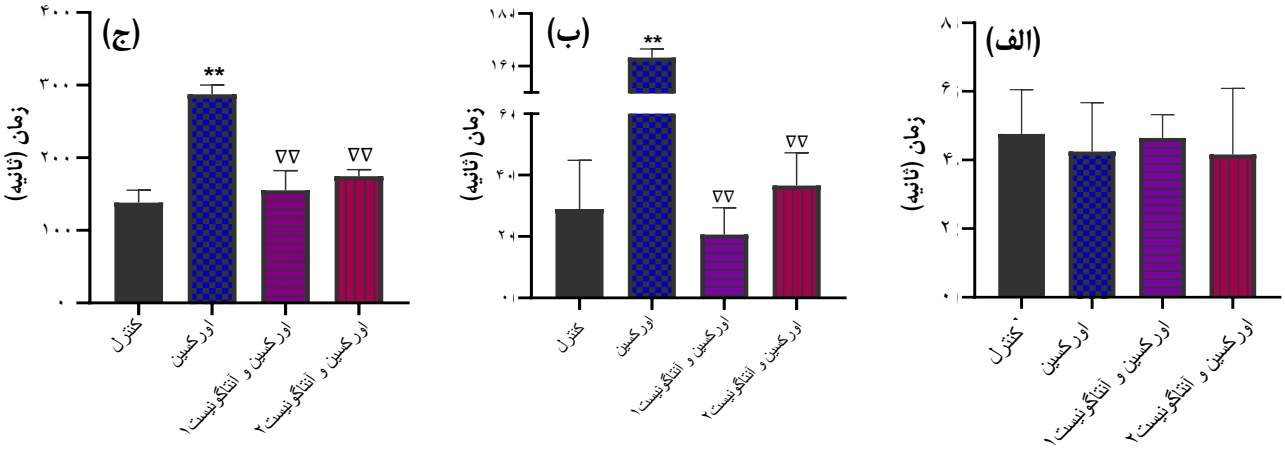
آزمون رفتاری حفظ تعادل و هماهنگی حرکتی

مطابق یافته‌های این پژوهش، زمان مقاومت در حفظ تعادل و هماهنگی حرکتی در میان چهار گروه آزمایشی در زمان پیش از تزریق تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۲الف). در آزمون روتارود، زمان مقاومت در حفظ تعادل و هماهنگی حرکتی در گروه دریافت‌کننده اورکسین A نسبت به گروه کنترل در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق به صورت معنی‌داری ($p < ۰/۰۱$) افزایش یافت. از سوی دیگر زمان مقاومت در حفظ تعادل و هماهنگی حرکتی در گروه‌های دریافت‌کننده اورکسین A و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های یک و دو اورکسین نسبت به گروه دریافت‌کننده اورکسین A در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق کاهش ($p < ۰/۰۱$) یافت (نمودار ۲ب). زمان مقاومت در ۲۴ ساعت پس از تزریق در میان چهار گروه آزمایشی تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار ۲ج).

بحث

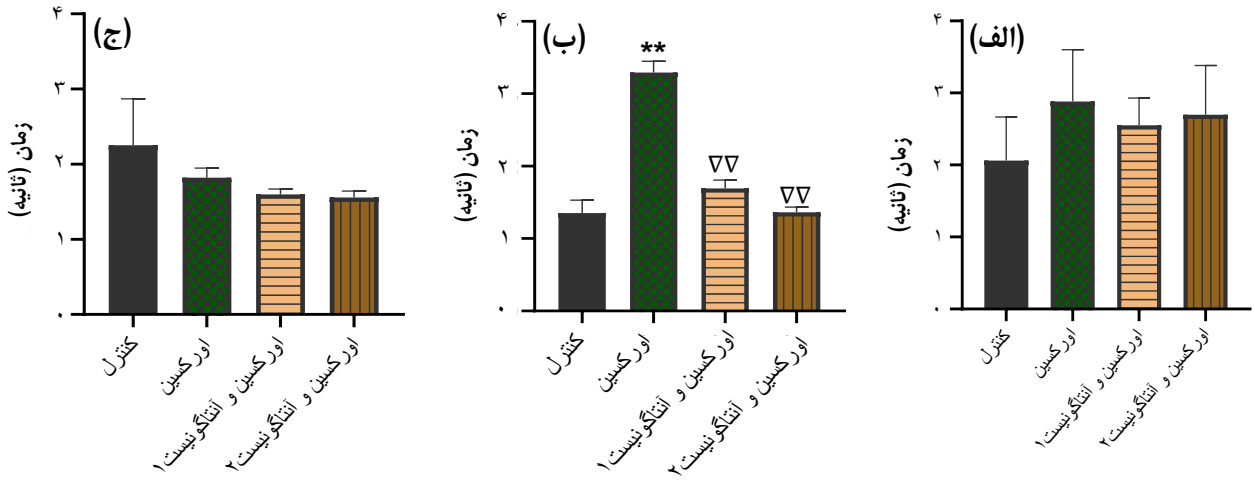
در این پژوهش زمان تأخیر برای ورود به ناحیه تاریک و مجموع زمان حضور حیوان در اتاقک روشن برای گروهی که اورکسین A دریافت کردند افزایش یافت. این افزایش بیانگر آن است که اورکسین A می‌تواند سبب بهبود حافظه اجتنابی غیرفعال شود. در دو گروهی که اورکسین A و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های یک و دو اورکسین دریافت کردند، زمان تأخیر در ورود به ناحیه تاریک و مجموع زمان حضور حیوان در اتاقک روشن کاهش یافته است.

در بررسی هماهنگی و تعادل حرکتی در مرحله سازش که هیچ‌یک از گروه‌ها دارویی دریافت نکردند، زمان مقاومت حرکتی برای همه گروه‌ها در یک محدوده زمانی ثابت و مشترک بود. در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق در گروهی که اورکسین A دریافت کردند افزایش زمان مقاومت در هماهنگی و تعادل حرکتی مشاهده شد که این افزایش می‌تواند بیانگر بهبود این فرآیند در ۳۰ دقیقه پس از تزریق اورکسین A باشد.



نمودار ۱- اثر تزریق اورکسین و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اورکسین در هیپوکامپ بر حافظه اجتنابی غیرفعال. الف- میزان تاخیر در ورود به ناحیه تاریک در مرحله آموزشی پیش از تزریق، ب- میزان تاخیر در ورود به ناحیه تاریک در حداکثر زمان ۳۰۰ ثانیه، ۲۴ ساعت پس از تزریق، در مرحله به یادآوری ،ج- مجموع زمان حضور حیوان در ناحیه روشن در حداکثر زمان ۳۰۰ ثانیه، در ۲۴ ساعت پس از تزریق. هرستون نمایانگر میانگین ± خطای انحراف از معیار مربوط به پنج حیوان در هر گروه است. با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی **: $p < ۰/۰۱$ درمقایسه با گروه کنترل، ▽▽: $p < ۰/۰۱$ در مقایسه با گروه اورکسین است.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۲- اثر تزریق اورکسین و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اورکسین بر حفظ تعادل و هماهنگی حرکتی. الف- زمان مقاومت در هماهنگی و تعادل حرکتی چهار گروه آزمایشی در مرحله سازش، پیش از تزریق، ب- زمان مقاومت در هماهنگی و تعادل حرکتی در چهار گروه آزمایشی ۳۰ دقیقه پس از تزریق، ج- زمان مقاومت در هماهنگی و تعادل حرکتی در چهار گروه آزمایشی در ۲۴ ساعت پس از تزریق. هرستون نمایانگر میانگین ± خطای انحراف از معیار مربوط به پنج حیوان در هر گروه است. با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی **: $p<۰/۰۱$ درمقایسه با گروه کنترل، ▽▽: $p<۰/۰۱$ در مقایسه با گروه اورکسین.

از طرفی دیگر در دو گروهی که اورکسین A و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های یک و دو اورکسین دریافت کردند، کاهش زمان مقاومت در هماهنگی و تعادل حرکتی مشاهده شد. همسو با یافته‌های این تحقیق تلگدی[20] گزارش کرد که اورکسین A یادگیری اجتنابی غیرفعال، حافظه و بازیابی آن را تسهیل می‌کند [۳]. همچنین جاگر و همکاران[21] به بهبود حافظه توسط اورکسین A، علی‌رغم تولید بیش از حد بتا آمیلوئید اشاره کردند [۵]. در پژوهشی دیگر اکبری و همکاران اشاره کردند که SB-334867-A در ناحیه CA1 هیپوکامپ در بازیابی حافظه اختلال ایجاد می‌کند [۲]. روحی اردشیری و همکاران نیز در پژوهشی تبیین نمودند غیرفعال‌سازی گیرنده یک اورکسین منجر به اختلال در تثبیت و حفظ یادگیری اجتنابی غیرفعال درحالی‌که غیرفعال‌سازی گیرنده دو اورکسین تنها منجر به کاهش حفظ یادگیری اجتنابی غیرفعال در قاعده جانبی آمیگدال می‌شود [۱۹]. ماوانجی و همکاران[22] از نقش مهم اورکسین در تثبیت حافظه اجتنابی فعال وابسته به هیپوکامپ گزارش می‌کنند و اظهار می‌کنند جایگزینی اورکسین می‌تواند اختلال شناختی را نجات دهد [۲۰]. اکبری و همکاران در مقاله‌ای دیگر بیان می‌کنند که اورکسین‌های درون‌زا در بیان LTP، حداقل از طریق گیرنده‌های یک اورکسین در ناحیه شکنج دندانه‌دار نقش دارند [۲۱]. ابونوری در مقاله‌ای مروری بیان نموده پتانسیل درمانی گیرنده‌های اورکسین به عنوان یک هدف جدید برای تأثیرگذاری بر مشکلات یادگیری مرتبط با اختلالات ناشی از کمبود اورکسین تعریف می‌شود [۲۲]. اکبری و همکاران در مطالعه‌ای دیگر می‌گویند، به نظر می‌رسد اورکسین‌های درون‌زا بویژه اورکسین A نقش مهمی در یادگیری و حافظه فضایی در موش صحرایی دارند [۲۳]. شعبانی و همکاران در مطالعه‌ای گزارش می‌کنند در فرزندانی که مادر در معرض آگونیست گیرنده کانابینوئیدی قرار داشته، کاهش فعالیت حرکتی و اختلال در هماهنگی حرکتی دیده شد همچنین تبیین نمودند قرار گرفتن در معرض سیس پلاتین هماهنگی حرکتی را در موش‌های صحرایی نر و ماده مختل کرد [۱۷]. حدادیان پور و همکاران از نقش کلیدی فعالیت سیستم اورکسینرژیک در تعدیل نقص حرکتی گزارش می‌کنند [۱۳]. همچنین گائو و همکاران[23] اشاره می‌کنند درک بهتر از مکانیسم‌های مرتبط با سیستم اورکسین و آلزایمر می‌تواند آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین را به یک هدف امیدوارکننده برای پیشگیری یا درمان آلزایمر تبدیل کند [۲۴]. در مطالعه مروری دیگر تلگدی و همکاران گزارش کردند که اورکسین اختلال حرکتی را کاهش می‌دهد و از طرفی دیگر حافظه هیپوتالاموسی را در آسیب شناسی بیماری پارکینسون بهبود می‌بخشد [۳].

[20] Telegdy
[21] Jaeger
[22] Mavanji
[23] Gao

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که مسدود شدن گیرنده‌های اورکسین در ناحیه هیپوکامپ توسط آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اورکسین و عدم اثرگذاری اورکسین A در این ناحیه از مغز سبب اختلال در بازیابی حافظه اجتنابی غیرفعال و زمان مقاومت در هماهنگی و تعادل حرکتی در مدت کوتاهی پس از تزریق می‌شود. مکانیسم‌های زیربنایی اختلالات ناشی از آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اورکسین در حافظه اجتنابی غیرفعال و هماهنگی و تعادل حرکتی موضوع مهمی در تحقیقات آینده خواهد بود.

سپاسگزاری

از کلیه عزیزانی که مقدمات اجرای این آزمایش را در آزمایشگاه دانشکده علوم و فناوری زیستی دانشگاه شهید بهشتی تهران فراهم نمودند، صمیمانه سپاسگزاریم.

ملاحظات مالی

برای اجرای پژوهش حاضر حمایت مالی دریافت نشده است. این مقاله از پایان‌نامه کارشناسی ارشد حمیده شکوهی‌یکتا از دانشگاه شهید بهشتی (شماره ثبت ۳۰۰/۹۷.۷۲۹۶۳۸) برگرفته شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ح.ش.ی: انجام آزمایش، جمع‌آوری داده‌ها، پیش‌نویس، تحلیل داده‌ها و فرمت‌بندی؛ ه.خ: نظارت و راهنمایی انجام آزمایش، بازخوانی و راهنمایی نگارش مقاله.

فهرست منابع

1. Beck B, Pourié G, Ghrelin, neuropeptide Y, and other feeding-regulatory peptides active in the hippocampus: role in learning and memory. ***Nutr Rev*** 78 (2013) 541-561.
2. Akbari E, Motamedi F, Naghdi N, Noorbakhshnia M, The effect of antagonization of orexin 1 receptors in CA1 and dentate gyrus regions on memory processing in passive avoidance task. ***Behav Brain Res*** 187 (2008) 172-177.
3. Telegdy GAA, The action of orexin A on passive avoidance learning: Involvement of transmitters. ***Regul Pept*** 104 (2002) 105-110.
4. Sakurai TS, Roles of orexin and effects of orexin receptor antagonists. ***Nihon Rinsho*** 73 (2015) 1023-1030.
5. Jaeger LB, Farr SA, Banks WA, Morley JE, Effects of orexin-A on memory processing. ***Peptides*** 23 (2002) 1683-1688.
6. Zavvari F, Karimzadeh F, A review on the behavioral tests for learning and memory assessments in rat. ***Neurosci J Shefaye Khatam*** 4 (2017) 10-24.
7. Elahdadi Salmani M, Sarfi MIG, Hippocampal orexin receptors: Localization and function. ***Vitam Horm*** 118 (2022) 393-421.
8. Rejdak K, Papuć E, Grieb P, Stelmasiak Z, Decreased cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) in patients after repetitive generalized tonic–clonic seizures. ***Epilepsia*** 50 (2009) 1641-1644.
9. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, Lammers GJ, Swaab DF, Hypocretin (orexin) loss and sleep disturbances in Parkinson's Disease. ***Brain*** 130 (2007) 1577–1585.
10. Arango MT, Kivity S, Shoenfeld Y, Is narcolepsy a classical autoimmune disease? ***Pharmacol Res*** 92 (2015) 6-12.
11. Fatemi I, Shamsizadeh A, Roohbakhsh A, Ayoobi F, Sanati MH, Motvalian M, Increase in mRNA level of Orexin1 and 2 receptors following induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. ***Iran J Allergy Asthma Immunol*** 15 (2016) 20-26.
12. Aziz A, Fronczek R, Maat-Schieman M, Unmehopa U, Roelandse F, Overeem S, van Duinen S, Lammers GJ, Swaab D, Roos R, Hypocretin and melanin-concentrating hormone in patients with Huntington disease. ***Brain Pathol*** 18 (2008) 474–483.
13. Hadadianpour Z, Fatehi F, Ayoobi F, Kaeidi A, Shamsizadeh A, Fatemi I, The effect of orexin-A on motor and cognitive functions in a rat model of Parkinson's disease. ***Neurol Res*** 39 (2017) 845-851.
14. Zhao X, xue Zhang R, Tang S, yan Ren Y, xia Yang W, min Liu X, you Tang J, Orexin-A-induced ERK1/2 activation reverses impaired spatial learning and memory in pentylenetetrazol-kindled rats via OX1R-mediated hippocampal neurogenesis. ***Peptides*** 54 (2014) 140-147.
15. Paxinos G, Watson C, The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego, CA: Elsevier; 2005.
16. 16.Kooshki R, Abbasnejad M, Esmaeili-Mahani S, Raoof M, The modulatory role of orexin 1 receptor in CA1 on orofacial pain-induced learning and memory deficits in rats. ***Basic Clin Neurosci*** 8 (2017) 213-222.
17. Shabani M, Larizadeh MH, Parsania S, Hajali V, Shojaei A, Evaluation of destructive effects of exposure to cisplatin during developmental stage:

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

no profound evidence for sex differences in impaired motor and memory performance. ***Int J Neurosci*** 122 (2012) 439-448.
18. Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, Funayama M, Takamatsu Y, Ikeda K, Takahashi R, Kitazawa S, Hattori N, A rotarod test for evaluation of motor skill learning. ***J Neurosci Methods*** 189 (2010) 180-185.
19. Ardeshiri MR, Hosseinmardi N, Akbari E, The effect of orexin 1 and orexin 2 receptors antagonisms in the basolateral amygdala on memory processing in a passive avoidance task. ***Physiol Behav*** 174 (2017) 42-48.
20. Mavanji V, Butterick TA, Duffy CM, Nixon JP, Billington CJ, Kotz CM, Orexin/hypocretin treatment restores hippocampal-dependent memory in orexin-deficient mice. ***Neurobiol Learn Memory*** 146 (2017) 21-30.
21. Akbari E, Motamedi F, Davoodi FG, Noorbakhshnia M, Ghambarian E, Orexin-1 receptor mediates long-term potentiation in the dentate gyrus area of freely moving rats. ***Behav Brain Res*** 216 (2011) 375-380.
22. Abounoori M, Maddah MM, Ardeshiri MR, Orexin neuropeptides modulate the hippocampal-dependent memory through basolateral amygdala interconnections. ***Cereb Circ Cogn Behav*** 3 (2022) 100035.
23. Akbari E, Naghdi N, Motamedi F, Functional inactivation of orexin 1 receptors in CA1 region impairs acquisition, consolidation and retrieval in Morris water maze task. ***Behav Brain Res*** 173 (2006) 47-52.
24. Gao F, Liu T, Tuo M, Chi S, The role of orexin in Alzheimer disease: From sleep-wake disturbance to therapeutic target. ***Neurosci Lett*** 765 (2021) 136247.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Research paper

The effect of intrahippocampal injection of orexin A and orexin receptor antagonists 1 and 2 on passive avoidance memory, motor coordination and balance

Hamideh Shokoohi-Yekta*, Homayoun Khazali

Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Received: 15 July 2023 Accepted: 19 August 2023

Abstract

Background and aim: The aim of the research was to block orexin receptors in the hippocampus and investigate the changes in passive avoidance memory, motor coordination and balance in the absence of orexin effects. The effect of intra-hippocampal injection of the orexin receptor type 2 antagonist JNJ-10397049 on passive avoidance memory, motor coordination and balance was not investigated in previous studies, which we addressed in this research.

Methods: Twenty adult male Wistar rats weighing 220-250 grams were randomly divided into four groups. Animals in each group respectively received saline, Orexin A, Orexin A and Orexin receptor type 1 antagonist, or Orexin A and Orexin receptor type 2 antagonist in their hippocampus. Subsequently, passive avoidance memory was evaluated using a shuttle box, while motor coordination and balance were assessed utilizing rotarod devices.

Results: The average delay in entering the dark area and the total time that the animals spent in the light area of the shuttle box increased in the orexin-receiving group compared to the control group. However, these values significantly decreased in the groups that received both orexin and orexin receptor antagonists, in comparison to the group that received orexin alone ($p < 0.01$).

Furthermore, the duration of motor coordination and balance impairment 30 minutes after injection increased in the orexin-treated group compared to the control group, but it showed a significant decrease ($p < 0.01$) in the groups that received both orexin and orexin receptor antagonists, when compared to the group that received orexin alone.

Conclusion: It seems that orexin in the hippocampus improves the retrieval of passive avoidance memory, motor coordination and balance. On the other hand, Orexin receptor antagonists disrupt these two processes.

Keywords: Orexin receptor 1 and 2 antagonists, Orexin A, Passive avoidance memory, Wistar male rats, Motor coordination and balance, Hippocampus

Please cite this article as follows:

Shokoohi-Yekta H, Khazali H, The effect of intrahippocampal injection of orexin A and orexin receptor antagonists 1 and 2 on passive avoidance memory, motor coordination and balance. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2023) 66-74.

*Corresponding authors: hsyektaaa@gmail.com (ORCID: 0000-0001-9397-8603)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]