اثرات نورهارمان بر ذخیره حافظه، یادگیری احترازی غیر فعال موش های الزایمری مدل با استرپتوزوتوسین

محمد حسین اسماعیلی[1*]، بهناز حیدری[1]، زینب چرم چی[1]، طاهره درگاهی[1]

1) گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۲/۹ تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۱

چکیده

مقدمه: داروهای بنزودیازپینی خواص ضد اضطرابی و فراموشی آوری دارند، در حالی که بتاکاربولین ها به عنوان اگونیست های معکوس گیرنده های آن ها از خود خواص اضطراب زایی و افزایش میزان یادگیری نشان می دهند. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات نوروهارمان بر ذخیره حافظه موش های مدل الزایمری ایجاد شده با استرپتوزوسین در مدل یادگیری احترازی غیر فعال انجام شد.

مواد و روش ها: ۴۸ سر موش نر نژاد ویستار(۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم) به گروه های کنترل، استرپتوزوسین، الکل+استرپتوزوسین و نورهارمان+استرپتوزوسین تقسیم شدند. برای القای آلزایمر استرپتوزوسین(۳ میلی گرم بر کیلوگرم، ۱۰ میکرولیتر در هر طرف) به صورت دو طرفه به درون بطن های جانبی تزریق شد. دو هفته بعد موش ها در دستگاه احترازی غیر فعال، (۵۰ هرتز، ۱ میلی آمپر، برای ۳ ثانیه) آموزش داده شدند. بلافاصله بعد از آموزش الکل یا نورهارمان(۱، ۲ و ۴ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) به موش ها تزریق شد. ۴۸ ساعت بعد، تست به خاطرآوری انجام شد. مدت زمانی که طول می کشید حیوان وارد محفظه تاریک دستگاه شود، به عنوان معیار ذخیره حافظه اندازه گیری شد.

یافته های پژوهش: تزریق بعد از آموزش نورهارمان در دوز کم(۱ و ۲ میلی گرم بر کیلوگرم) ذخیره حافظه را در موش های الزایمری بهبود بخشید در حالی که دوز بالای آن(۴ میلی گرم بر کیلوگرم) موجب اختلال بیشتر در ذخیره حافظه موش های الزایمری مدل استرپتوزوسین شد. به طوری که زمان حضور در ناحیه روشن قبل از ورود به ناحیه تاریک در گروه نورهارمان+استرپتوزوسین(۲ میلی گرم بر کیلوگرم) به طور معنی داری بیشتر از گروه استرپتوزوسین بود($P<0.05$).

بحث و نتیجه گیری: با توجه به یافته ها، نوروهارمان در دوز کم به عنوان اگونیست معکوس گیرنده های بنزودیازپینی از طریق تحریک گیرنده های گابا ممکن است برای درمان بیماری الزایمری سودمند باشد.

واژه های کلیدی: نورهارمان، یادگیری احترازی غیرفعال، بیماری الزایمر

[*]**نویسنده مسئول:** گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

Email: smail66@yahoo.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

نشان داده شده است که اگونیست گیرنده های بنزودیازپینی به ویژه بنزودیازپین ها خواص ضد اضطرابی(anxiolytic) و فراموشی آوری(amnesic properties) دارند در حالی که اگونیست های معکوس گیرنده های بنزودیازپینی از قبیل بتا-کاربولین ها(β-carbolines) از خود خواص اضطراب زایی و افزایش میزان یادگیری نشان می دهند(۵-۱). بتا-کاربولین(هارمان و هارمالین و نورهارمان) که به صورت اگزوژن در گوشت، میوه های مختلف، دود سیگار، تنباکو و مشروبات الکلی وجود دارند، به صورت اندوژن نیز در بدن یافت می شوند. این بتاکاربولین های داخلی و خارجی و برخی از متابولیت های آن ها اثرات نوروتوکسیک از خود نشان می دهند و تصور می شود که گیرنده های بنزودیازپینی و ایمیدازولین را تحت تاثیر قرار می دهند. این ترکیبات هم چنین می توانند گیرنده های 5-HT2A و 5-HT2C را فعال نموده و آنزیم مونوآمینواکسیداز(MAO) و مبادله گر Na-H را مهار نمایند(۶،۷). محققین نشان داده اند که بعضی از این ترکیبات در دوز کم بر روی سیستم دوپامینرژیک اثر تحریکی دارند و ضمن افزایش سطح دوپامین، تکثیر دندریت ها و سیناپس ها در هیپوکامپ، باعث بهبود یادگیری و حافظه می شوند. در حال حاضر این یافته باعث تمرکز تحقیقات بر روی اثر تحریکی و حفاظتی بتاکاربولین ها بر سیستم دوپامینرژیک و استفاده بالقوه از آن به عنوان داروی ضد الزایمر شده است. نشان داده شده است که بتاکاربولین ها در دوز بالا تشنج زا، در دوز متوسط اضطراب زا و در دوز کم تقویت کننده یادگیری می باشند(۸). گزارش شده است که بنزودیازپین ها از جمله دیازپام و لورازپام باعث هر دو نوع فراموشی قبلی و بعدی می شوند(۹،۱۰). برعکس آنتاگونیست های بنزودیازپینی از قبیل فلومازنیل اختلال حافظه و یادگیری ایجاد شده توسط داروهای بنزودیازپینی را بهبود می بخشند(۱۱،۱۲). بنا بر این اگونیست های معکوس آن ها از جمله نورهارمان باید بتوانند در جهت معکوس داروهای بنزودیازپینی حافظه و یادگیری را در موش های الزایمری بهبود بخشند. شواهد تحقیقاتی جدید موجود نیز این مسئله را تا حدود زیادی تائید می کنند(۱۳،۱۴). بنا بر این در این تحقیق سعی شد اثرات تزریق نورهارمان بر ذخیره حافظه موش های الزایمری شده با استرپتوزوسین در مدل یادگیری احترازی غیر فعال مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش ها

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۲ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. تعداد ۴۸ سر موش نر نژاد ویستار(تهیه شده از موسسه رازی) که وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم داشتند در ۶ گروه(۸ موش در هر گروه) مورد آزمایش قرار گرفتند موش ها در ۶ قفس جداگانه در شرایط استاندارد از نظر دما(۲±۲۳ درجه سانتی گراد) و نور نگهداری شدند. در طول مدت آزمایش موش ها آب و غذای طبیعی خود را آزادانه دریافت می کردند. این تحقیق در ۳ مرحله اجرا گردید: ۱- جراحی استرئوتاکسی و تزریق دو طرفه استرپتوزوتوسین به درون بطن های طرفی به منظور ایجاد مدل آلزایمر، ۲- آموزش یادگیری در دستگاه احترازی غیرفعال و تزریق درون صفاقی نورهارمان و حلال آن(الکل) به موش های الزایمری شده توسط استرپتوزوسین بلافاصله بعد از مرحله آموزش، ۳-آزمون تست به خاطرآوری ۲ روز بعد از آموزش به منظور ارزیابی اثر نورهارمان بر یادگیری و حافظه موش ها به عنوان معیار ارزیابی بیماری الزایمر. برای القای آلزایمر۱۰ میکرولیتر از محلول استرپتوزوتوسین با غلظت ۳ میلی گرم بر کیلوگرم به وسیله جراحی استرئوتاکسیک به درون هر کدام از بطن های جانبی مغز با مختصات بر حسب برگما: AP=-0.5, ML=±1.2, DV=-3.2 تزریق شد(۱۵). در این جراحی ابتدا حیوانات با استفاده از کتامین/زایلازین(۶/۶۰ mg/kg) بیهوش و سپس در دستگاه استرئوتاکس قرار داده شدند و پس از فیکس کردن حیوان در این دستگاه در پشت سر حیوان در خط وسط یک برش ایجاد شد. بعد از تمیز کردن سطح جمجمه و یافتن نقطه برگما به عنوان مرجع، با استفاده از اطلس پاکسینوز به روش استرئوتاکسیک محل مورد نظر تزریق در دو طرف سر نشانه گذاری گردید. بعد از علامت گذاری نقاط هدف بر روی سطح جمجمه، دو سوراخ به کمک دریل دندان پزشکی ایجاد شد و سپس با استفاده از سرنگ هامیلتون محلول استرپتوزوسین(۳ میلی گرم بر کیلوگرم، ۱۰ میکرولیتر در هر طرف) به صورت دو طرفه به درون بطن های جانبی به آرامی تزریق شد. گروه های مورد آزمایش به شرح زیر بودند: ۱-گروه کنترل، ۲-گروه الزایمری شده با STZ که خود به ۵ زیر گروه به شرح زیر تقسیم شدند:۱- گروه STZ، ۲-گروه الکل+STZ، ۳-۶-گروه های نورهارمون+STZ که دو گروه آخر بلافاصله بعد از آموزش احترازی به آن ها الکل اتانول(۰/۲ میلی لیتر) یا

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

نورهارمون(۱، ۲ و ۴ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

برای ارزیابی یادگیری و حافظه حیوان از دستگاه احترازی غیر فعال(شاتل باکس) استفاده شد(۹). این دستگاه یک محفظه پلکسی گلاس مکعب مستطیل با طول ۴۰، عرض ۱۰ و ارتفاع ۱۶ سانتی متر می باشد. دستگاه توسط یک درب به شکل گیوتین به دو قسمت تاریک و روشن که طول قسمت تاریک بیشتر است تقسیم می شود. در کف هر دو بخش میله های ضد زنگ به فاصله نیم سانتی متر از هم قرار دارند و کف قسمت تاریک به یک مدار الکتریکی وصل است که جریان الکتریکی با شدت و مدت معین از کف آن عبور می کند.

مراحل آموزش یادگیری در دستگاه احترازی غیر فعال:

سازش یافتن: هر موش ابتدا در قسمت روشن دستگاه پشت به درب قرار گرفت و پدال دستگاه زده شد. وقتی که حیوان به سمت در چرخید(۷ ثانیه بعد از زدن پدال دستگاه) درب باز شده و به موش اجازه داده شد وارد قسمت تاریک شود. سپس درب بسته شده و پس از چند ثانیه حیوان به قفس بازگردانده شد. این مرحله در دو روز و هر روز به مدت ۱۵ دقیقه انجام شد.

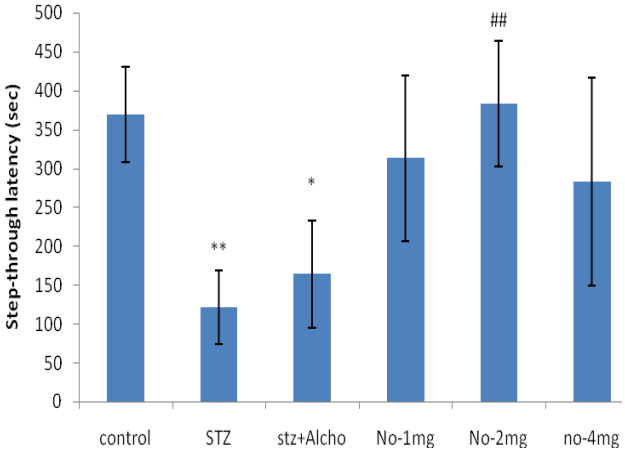
آموزش: ۲۴ ساعت پس از سازش یافتن، آموزش آغاز شد. در این مرحله هر موش ابتدا در قسمت روشن دستگاه پشت به درب قرار گرفت و پدال دستگاه زده شد. وقتی که حیوان به سمت در چرخید(۷ ثانیه بعد از زدن پدال دستگاه) درب باز شده و به موش اجازه داده شد وارد قسمت تاریک شود. هنگامی که موش وارد قسمت تاریک شد، درب گیوتین دستگاه بسته شده و شوک الکتریکی با شدت ۱ میلی آمپر و به مدت ۳ ثانیه به حیوان اعمال شد. وقتی حیوان از ترس شوک دیدن بیش از ۱۲۰ ثانیه در قسمت روشن می ماند آموزش خاتمه یافته تلقی می شد. پس از خارج کردن حیوان از دستگاه نورهارمان و یا حلال آن الکل اتانول به صورت درون صفاقی به حیوان تزریق شد.

تست به خاطرآوری: ۴۸ ساعت بعد از پایان یافتن مرحله آموزش تست حافظه یا به خاطرآوری انجام شد. در این مرحله هم مانند دفعات قبل هر موش ابتدا در قسمت روشن دستگاه پشت به درب قرار گرفت و پدال دستگاه زده شد و ۷ ثانیه بعد درب گیوتین باز شد و مدت زمانی که طول کشید(Step-Through Latency, STL) تا حیوان برای اولین بار به قسمت تاریک وارد شود و کل مدت زمانی که حیوان در مدت ۹ دقیقه تست در قسمت روشن و تاریک به سر می برد توسط دستگاه ثبت شد. در تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون های T مستقل و ANOVA یک طرفه(و آزمون تعقیبی توکی) استفاده شد. $P<0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش

آنالیز STL گروه های STZ و STZ+الکل نشان داد بین این دو گروه اختلاف معنی داری وجود ندارد ولی اختلاف بین این دو گروه با گروه گنترل و گروه نورهارمان+STZ(۲ میلی گرم بر کیلوگرم) معنی دار بود($P<0.01$).

آنالیز STL، گروه های مختلف حاکی از این است که تزریق نورهارمان در دوز کم(۲ و۱ میلی گرم بر کیلوگرم) بلافاصله بعد از آموزش به موش های الزایمری، باعث افزایش وابسته به دوز به خاطرآوری اطلاعات شد در حالی که دوز زیاد(۴ میلی گرم بر کیلوگرم) آن باعث اختلال در به خاطرآوری اطلاعات شد(نمودار شماره ۱).



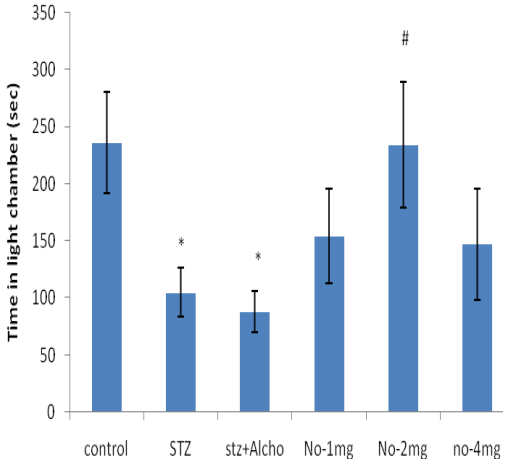
نمودار شماره ۱. مقایسه مدت زمان تاخیر ورود به منطقه شوک(تاریک) در طی آزمایش به خاطر آوری

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

(*P<0.05) و (**P<0.01) اختلاف از گروه کنترل را نشان می دهد و (##P<0.01) اختلاف از گروه STZ را نشان می دهد.

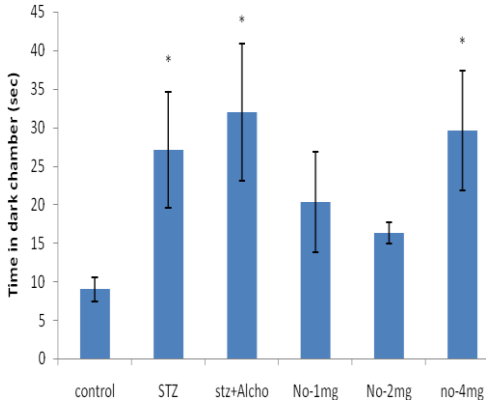
هم چنین آنالیز کل زمان گذرانده شده در محفظه روشن در طی آزمایش ۹ دقیقه ای به خاطرآوری گروه های STZ و STZ+الکل نشان داد بین این دو گروه اختلاف معنی داری وجود ندارد در حالی که اختلاف بین این دو گروه با گروه کنترل و گروه نورهارمان+STZ (۲ میلی گرم بر کیلوگرم) معنی دار بود(P<0.05).

آنالیز کل زمان گذرانده شده در محفظه روشن(ناحیه فاقد شوک) در طی آزمایش ۹ دقیقه ای به خاطرآوری نشان می‌دهد کل زمان حضور در ناحیه روشن در گروه کنترل و گروه نورهارمان+STZ (۲ میلی گرم بر کیلوگرم) طولانی تر از سایر گروه ها است به طوری که اختلاف این دو گروه با دو گروه STZ و STZ+الکل معنی دار بود. این موضوع نشان می دهد این دو گروه، در صورت ورود به ناحیه تاریک دریافت شوک را بیشتر به حافظه سپرده اند. یافته نشان می دهد که تزریق نورهارمان در دوز کم(۱ و۲ میلی گرم بر کیلوگرم) بلافاصله بعد از آموزش به موش های الزایمری باعث افزایش وابسته به دوز حافظه می شود(نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲. مقایسه زمان گذرانده شده در محفظه روشن در طی آزمایش به خاطرآوری(*P<0.05) اختلاف از گروه کنترل و (#P<0.05) اختلاف از گروه STZ را نشان می دهد.

آنالیز کل زمان گذرانده شده در محفظه تاریک(ناحیه دریافت شوک) در طی آزمایش ۹ دقیقه ای به خاطرآوری نشان می دهد کل زمان حضور در ناحیه تاریک در گروه کنترل و گروه نورهارمان+STZ (۲ میلی گرم بر کیلوگرم) کمتر از سایر گروه ها است این موضوع نشان می دهد که این دو گروه، در صورت حضور در ناحیه تاریک دریافت شوک را بیشتر به حافظه سپرده اند. هم چنین این یافته ها نشان می دهد که تزریق نورهارمان در دوز کم(۱ و ۲ میلی گرم بر کیلوگرم) بلافاصله بعد از آموزش به موش های الزایمری می تواند باعث افزایش وابسته به دوز حافظه شود(نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳. مقایسه زمان گذرانده شده در محفظه تاریک در طی آزمایش به خاطرآوری(*P<0.05) اختلاف از گروه کنترل را نشان می دهد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که تزریق بلافاصله بعد از آموزش یادگیری احترازی نورهارمون در دوز کم(۱ و ۲ میلی گرم بر کیلوگرم) به خاطرآوری حافظه را در موش های الزایمری مدل استرپتوزوسین بهبود بخشید در حالی که دوز بالای آن(۴ میلی گرم بر کیلوگرم) موجب اختلال بیشتر در حافظه موش های الزایمری شد. این یافته با نتایج محققینی که نشان داده اند بتاکاربالین ها در دوز کم باعث بهبود یادگیری و حافظه می شوند هم خوانی دارد(۸). اگر حافظه به معنای یادآوردن اطلاعات باشد باید این اطلاعات ابتدا دریافت شوند و دریافت اطلاعات تحت تاثیر سطح هوشیاری است و فعالیت طبیعی سیستم واسطه های عصبی مغز برای این امر لازم است. می توان پیش بینی کرد هر مادهٔ ی که سطح هوشیاری را کاهش دهد، سبب اختلال در روند طبیعی یادگیری و حافظه خواهد شد و برعکس هر ماده ای که سبب افزایش سطح هوشیاری شود سبب بهبود یادگیری و حافظه نیز خواهد شد. در این رابطه محققین نشان دادند که داروهای بنزودیازپینی(از جمله دیازپام) که سطح هوشیاری را کاهش می دهند، موجب اختلال در یادگیری، حافظه و هم چنین هر دو نوع فراموشی قبلی و بعدی می شوند. این در حالی است که آنتاگونیست های بنزودیازپینی از قبیل فلومازنیل که باعث افزایش سطح هوشیاری می شوند، اختلال حافظه و یادگیری ایجاد شده توسط داروهای بنزودیازپینی را بهبود می - بخشند(۱۱-۹). بنا بر این می توان انتظار داشت که نورهارمان به عنوان آنتاگونیست معکوس بنزودیازپین ضمن افزایش سطح هوشیاری، حافظه و یادگیری را بهبود بخشد. از این نظر نتایج مطالعه حاضر با نتایج محققینی که نشان دادند داروهای بنزودیازپینی موجب اختلال در یادگیری و حافظه می شوند و هم چنین مطالعاتی که نشان دادند آنتاگونیست - های بنزودیازپینی باعث بهبود یادگیری و حافظه می شوند، هم خوانی دارد(۱۰،۱۱). نتایج مطالعه حاضر هم چنین با نتایج محققینی که نشان دادند ۹- متیل کاربولین(برخلاف بسیاری از بتاکاربالین های دیگر که اثرات نوروتوکسیک از خود نشان می دهند) بر نورون های دوپامینرژیک در محیط کشت سلولی اثر تحریکی داشت و تزریق زیرجلدی مزمن ۱۰ روزه این دارو در موش ها ضمن بهبود یادگیری فضایی باعث افزایش سطح دوپامین و افزایش میزان تکثیر دندریت ها و سیناپس ها در هیپوکامپ شد هم خوانی دارد(۱۲). در مطالعه حاضر نورهارمان در دوز بالا یعنی ۴ میلی گرم بر کیلوگرم بر عکس به خاطرآوری حافظه موش های الزایمری را تا حدودی مختل کرد که با نتایج محققینی که نشان دادند تحریک مسیر اولیووسربلار مخچه توسط هارمالین(یکی دیگر از بتاکاربولین ها) باعث اختلال در یادگیری و حافظه فضایی می شود هم خوانی دارد(۱۳). به عقیده این محققین مسیر اولیووسربلار باید فعالیت طبیعی خود را داشته تا یادگیری و حافظه روند طبیعی و مطلوبی را داشته باشند و چنان چه این مسیر تحریک یا مهار شود، حافظه و یادگیری مختل می شود. مطالعه این محققین نشان داد هارمالین در دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم از طریق فعال کردن زیتون تحتانی موجب اختلال در زمان بستن پلک می شود(۱۳). این یافته ها هم چنین با نتایج محققینی که نشان داده اند هارمان از طریق اختلال در سیستم دوپامینرژیک و کولینرژیک باعث اختلال در حافظه شده و موجب فراموشی می شود، هم خوانی دارد(۱۴،۱۵). احتمالاً نوروهارمان مورد استفاده در این تحقیق نیز در دوز کم با اثر ضد التهابی و محافظت کنندگی که برای نورون های مغز دارد،(مشابه ۹- متیل کاربولین) باعث افزایش سطح دوپامین و افزایش میزان تکثیر دندریت ها و سیناپس ها در هیپوکامپ و سایر نقاط مهم درگیر در فرآیند یادگیری و حافظه موش های الزایمری می شود و از این طریق یادگیری و حافظه را در موش های الزایمری بهبود می بخشد. از طرف دیگر احتمالاً نورهارمون در دوز بالا با اثر سمیتی که برای نورون ها دارد(مشابه هارمالین در دوز ۱۰) باعث اختلال بیشتر در یادگیری و حافظه فضایی موش های الزایمری می شود. اخیراً محققین نشان داده اند که بتاکاربولین ها از طریق کاهش وابسته به دوز سطح آنزیم نیتریک اکسیدسنتتاز باعث کاهش سطح میزان نیتریک اکسایدپلاسما نیز می شوند(۱۶). نیتریک اکساید به عنوان یک پیامبر ثانویه در سیستم عصبی در ایجاد تقویت طولانی مدت(LTP) نقش مهمی دارد(۱۷،۱۸). مطالعه های زیادی نشان داده اند که نیتریک اکساید به همراه بتاکاربولین ها در یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ دخالت دارد. شاید نوروهارمان در غلظت بالا از طریق مهار نیتریک اکسایدسنتتاز و نتیجتاً اختلال در عمل سیستم نیتریک اکساید باعث اختلال بیشتر در یادگیری و حافظه موش های الزایمری شده است. به طور کلی می توان از این تحقیق نتیجه گیری کرد که نورهارمان در دوز کم باعث بهبود یادگیری و حافظه موش های الزایمری شده، در حالی که در دوز بالا باعث اختلال بیشتر در فرآیند یادگیری و حافظه موش های الزایمری می شود. برای مشخص شدن مکانیسم مولکولی و عصبی نحوه عمل نورهارمون و تاثیرات درمانی آن در بیماران الزایمری نیاز به تحقیقات بیشتر و کارآزمایی بالینی در آینده دارد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

References

1.Samardžić J, Strac DŠ, Obradović M, Oprić D, Obradović DI. DMCM, a benzodiazepine site inverse agonist, improves active avoidance and motivation in the rat. Behavioural Brain Research 2012; 235: 195– 199.

2. Korpi ER, Grunder G, Luddens H. Drug interactions at GABA(A) receptors. Progress in Neurobiology 2002; 67(2):113–59.

3.Chebib M, Johnston GA. GABA-activated ligand gated ion channels: medicinalchemistry and molecular biology. Journal of Medicinal Chemistry 2000;43(8):1427–47.

4.Krazem A, Borde N, Beracochea D. Effects of diazepam and beta-CCM on working memory in mice: relationships with emotional reactivity. Pharmacology Biochemistry & Behavior 2001; 68(2):235–44.

5.Chapouthier G, Venault P. GABA-A receptor complex and memory processes. Current Topics in Medicinal Chemistry 2002;2(8):841–51.

6.Collins MA, Neafsey EJ. Potential neurotoxic " agents provocateurs" in Parkinson's disease. Neurotoxicology and Teratology 2002; 24: 571-577.

7.Splettstoesser F, Bonnet U, Wiemann M, Bingmann D, Büsselberg D. Modulation of voltage-gated channel currents by harmaline and harmane. Br J Pharmacol 2005 ;144(1):52-8.

8.Venault P, Chapouthier . G. From the Behavioral Pharmacology of Beta-Carbolines to Seizures, Anxiety, and Memory. The Scientific World journal 2007; 7: 204–223.

9.Mejo SL. Anterograde amnesia linked to benzodiazepines. Nurse Pract 1992; 17(44):49–50.

10.Rinehart JB, Baker B, Raphael D. Postoperative global amnesia reversed with flumazenil. Neurologist 2012; 18 (4): 216-8.

11. Hogan JB, Hodges DB. Effects of CRF1 receptor antagonists and benzodiazepines in the Morris water maze and delayed non-matching to position tests. Psychopharmacology (Berl) 2005; 178 (4): 410-9.

12. Gruss M, Appenroth D, Flubacher A. 9-Methyl-β-carboline-induced cognitive enhancement is associated with elevated hippocampal dopamine levels and dendritic and synaptic proliferation. J Neurochem 2012; 121 (6): 924-31.

13.Beitz AJ, Saxon D. Harmaline-induced climbing fiber activation causes amino acid and peptide release in the rodent cerebellar cortex and a unique temporal pattern of Fos expression in the olivo-cerebellar pathway. J Neurocytol 2004; 33 (1): 49-74.

14.Nasehi M, Sharifi S, Zarrindast MR. Involvement of the cholinergic system of CA1 on harmane-induced amnesia in the step-down passive avoidance test. J Psychopharmacol 2012; 26 (8): 1151-61.

15. Nasehi M, Piri M, Nouri M. Involvement of dopamine D1/D2 receptors on harmane-induced amnesia in the step-down passive avoidance test. Eur J Pharmacol 2010; 634 (1-3): 77-83.

16.Yoon JW, Kang JK, Lee KR. beta-Carboline alkaloid suppresses NF-kappaB transcriptional activity through inhibition of IKK signaling pathway. J Toxicol Environ Health A 2005; 68 (23-24): 2005-17.

17. Cooke RM, Mistry R, Challiss RA, Straub VA. Nitric oxide synthesis and cGMP production is important for neurite growth and synapse remodeling after axotomy. J Neurosci 2013; 33 (13): 5626-37.

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

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

The Effects of Norharmane on Memory Retention, Passive Avoidance Learning of Alzheimer's Rats Model by Streptozotocin

Esmaili M[1], Hydari B[1], Charmchi Z[1], Dargahi T[1]*

(Received: April 29, 2014 Accepted: July 23, 2014)

Abstract

*Introduction***:** benzodiazepine drugs notably have an anxiolytic and amnesic features, while β-carbolines as their receptors inverse agonists show effects of anxiety and increasing learning features. The aim of present study was to investigate the effects of Norharmane on memory retention of Alzheimer model rats induced with streptozotocin (STZ) in passive avoidance learning

Materials & methods: 48 male wistar rats were divided into: control, STZ, STZ+ alcohol and STZ+ norharmane groups. STZ was injected bilaterally into lateral ventricles for induction of AD, (3 mg/kg, i.c.v, 10 µl on each side). Two weeks later, all rats were trained in the passive avoidance device (50Hz, 1mA, for 3sec). Alcohol (0.2ml) or Norharmane (1, 2, 4 mg/kg, Intraperitoneal) were injected to rats after training immediately. Retention test was done 48 hours later. The time to take the animal enters the dark chamber device measured as a standard memory.

*Findings***:** Injection of Norharmane in low dose (1, 2 mg/kg) after training improve memory retention in Alzheimer's rats while Norharmane in high dose (4 mg/kg) lead to further impairment of memory retention in Alzheimer's rats of streptozotoc model. So that presence time in the light area before entering to dark area in the STZ+norharmane (2 mg/kg) group were significantly higher than STZ group ($P<0.05$).

*Discussion & Conclusion***:** According to findings, Norharmane, as inverse agonists of benzodiazepine receptors in low doses may be useful through stimulation GABA receptors for Alzheimer's disease treatment**.**

*Keywords***:** Norharmane, Passive avoidance learning, Alzheimer's disease.

1.Dept of Phisyology, faculty of Mediciens, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
** Correspondin author Email: smail66@yahoo.com*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]