Original Article

Effect of post-training flumazenil administration on baclofen-induced amnesia in passive avoidance learning

Sarihi A[1], Mohammadi Z[2*], Mirazi N[3], Komaki A[1]

1- Neurophysiology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I. R. Iran.
2- Department of Biology, Faculty of Medicine, Islamic Azad University, Hamadan Branch, Hamadan, I. R. Iran.
3- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Bu Ali Sina University, Hamadan, I. R. Iran.

Received July 22, 2013; Accepted March 8, 2014

Abstract:

Background: Baclofen as a GABA-B receptor agonist and flumazenil as a benzodiazepine receptor antagonist facilitate chloride influx via GABA receptors. The aim of this study was to investigate the effect of flumazenil on baclofen-induced amnesia in passive avoidance learning in male rats.

Materials and Methods: In this study, 49 male rats (200-250 gr) were randomly divided into 7 groups (n=7): non-shocked, shocked, flumazenil (0.5mg/kg, i.p.), baclofen (10 mg/kg, I.P.), and three groups which received baclofen together with flumazenil at 5, 90 and 360 min post-training. Animals were examined by shuttle box for avoidance learning and retrieval test was done 48 h after learning. The step through latency and passive avoidance response including time in dark chamber and number of entrance were recorded and analyzed.

Results: The amnesic effect of baclofen was confirmed by the results of our study. Flumazenil alone had no effect on passive avoidance memory, although 90 min after training it inhibited the baclofen-induced amnesia.

Conclusion: It seems that flumazenil is able to antagonize the inhibitory effect of baclofen. It can be concluded that flumazenil in the elevated concentrations can affect GABA-B receptors and have long lasting effect on memory retention.

Keyword: Avoidance memory, Baclofen, Flumazenil, Rat

* **Corresponding Author.**
Email: zainabmy2012@yahoo.com
Tel: 0098 811 838 0131
Fax: 0098 811 838 0131

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences June, 2014; Vol. 18, No 2, Pages 110-115

Please cite this article as: Sarihi A, Mohammadi Z, Mirazi N, Komaki A. Effect of post-training flumazenil administration on baclofen-induced amnesia in passive avoidance learning. ***Feyz*** 2014; 18(2): 110-5.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]

بررسی تاثیر دریافت فلومازنیل پس از آموزش بر فراموشی القایی توسط باکلوفن در مدل احترازی غیر فعال موش صحرایی نر

عبدالرحمن صریحی [۱]، زینب محمدی [۲*]، ناصر میرازی [۳]، علیرضا کمکی [۱]

خلاصه:

سابقه و هدف: باکلوفن آگونیست گیرنده گابا- ب و فلومازنیل آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی می‌باشد که در ورود کلر از طریق گیرنده‌های گابا تسهیل ایجاد می‌نماید. هدف این مطالعه بررسی اثر فلومازنیل بر فراموشی القایی توسط باکلوفن در مدل حافظه احترازی غیر فعال در موش صحرایی نر بود.

مواد و روش‌ها: ۴۹ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم) به ۷ گروه ۷ سری به‌طور تصادفی تقسیم گردیدند که شامل گروه‌های زیر بودند: کنترل شوک دیده، شوک ندیده و بدون دارو وگروه‌های دریافت کننده باکلوفن (۱۰ mg/kg I.P.) و فلومازنیل (I.P ۰/۵ mg/kg) به تنهایی و بالاخره سه گروه دریافت کننده باکلوفن که به‌ترتیب فلومازنیل را نیز در زمان‌های ۵، ۹۰ و۳۶۰ دقیقه پس از آموزش در یافت کردند. موش‌ها توسط دستگاه احترازی غیر فعال آموزش داده شدند و ۴۸ ساعت بعد آزمون به‌خاطرآوری انجام شد. زمان تأخیر اولین ورود (STL)، زمان باقی ماندن در اتاق تاریک و تعداد ورود به اتاق تاریک، در مورد هر یک از موش‌ها ثبت گردید.

نتایج: نتایج مطالعه حاضر اثرات القاء فراموشی باکلوفن را تأیید نمود. فلومازنیل به‌تنهایی اثری بر حافظه احترازی غیرفعال نداشت؛ هرچند ۹۰ دقیقه بعد از آموزش توانست فراموشی القاء شده توسط باکلوفن را مهار کند.

نتیجه‌گیری: فلومازنیل قادر است اثر مهاری باکلوفن را آنتاگونیزه نماید. احتمالا با بالارفتن غلظت فلومازنیل، این ترکیب از طریق اثر بر گیرنده‌های گابا-ب می‌تواند اثر ماندگاری حافظه را بیشتر نماید.

واژگان کلیدی: حافظه احترازی، باکلوفن، فلومازنیل، موش صحرایی

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۳، صفحات ۱۱۵-۱۱۰

مقدمه

گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) نقش تعدیل‌کننده در مکانیسم حافظه دراز مدت دارد [۱]. باکلوفن مشتق کلروفنیل گابا می‌باشد. باکلوفن آگونیست گیرنده‌های گابا-ب است [۲]. باکلوفن با اثر شل‌کننده عضلانی در بیماران به‌کار می‌رود. در سال ۱۹۸۷ Swartzwelder و همکارانش نشان دادند که تزریق داخل صفاقی دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن باکلوفن در موش‌های صحرایی پس از آموزش سبب اختلال در به‌خاطر-آوری می‌شود [۳]. باکلوفن با تحریک گیرنده‌های گابا-ب در Nucleus basalis magnocellularis (NBM) موجب تضعیف حافظه شده و مهار این گیرنده‌ها موجب تقویت حافظه می‌شود [٤]. الگوهای رفتاری متعددی برای سنجش حافظه و یادگیری در حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد.

مدل یادگیری احترازی غیر فعال (Passive Avoidance Learning; PAL) به‌صورت گسترده در مطالعات فارماکولوژیک برای بررسی حافظه دراز مدت که در ایجاد آن هیپوکامپ یا ساختارهای جانبی مانند استریاتوم نقش دارند مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵]. داروی فلومازنیل آنتاگونیست گیرنده بنزودیازپین‌ها است. گیرنده بنزودیازپین‌ها بر روی غشای سلول‌های عصبی قرار دارد و تحریک آنها سبب تسهیل ورود یون کلر و در نتیجه باعث افزایش اثر گابا می‌گردد [٦]. داروهای گروه بنزودیازپین‌ها یکی از نام آشناترین داروهای مصرفی در کشور ماست که مصرف آن روز به‌روز رو به افزایش است. فلومازنیل برای کاهش اثرات بنزودیازپین‌ها در کلینیک مورد استفاده قرار می‌گیرد [۷]. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که تزریق بنزودیازپین‌ها سبب اختلال در به‌خاطرآوری موش‌ها می‌گردد [۸]. با این حال، براساس یافته-های پیشین با توجه به حساسیت هیپوکامپ به بنزودیازپین‌ها و باکلوفن، بررسی برهم‌کنش این سیستم‌ها نیازمند مطالعه می‌باشد [۹]. فرآیندهای یادگیری و حافظه در تمام آزمون‌های مورد استفاده از طریق تزریق باکلوفن دچار اختلال شده است. با تزریق دارو بلافاصله بعد از تمرین دادن حیوان، اثر دارو بر روی تثبیت قابل بررسی می‌باشد. چنانچه تزریق دارو قبل از آزمون حافظه انجام گیرد، اثر آن بر روی برگشت حافظه قابل بررسی است [۱۰].

[۱] دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان

[۲] کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان

[۳] دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی سینای همدان

*** نشانی نویسنده مسئول:**

گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان

تلفن: ۰۸۱۱ ۸۳۸۰۱۳۱ **دورنویس:** ۰۸۱۱ ۸۳۸۰۱۳۱

پست الکترونیک: zainabmy2012@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۴/۳۱ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۲/۱۲/۱۷

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر فلومازنیل پس از آموزش بر فراموشی القایی توسط باکلوفن با استفاده از مدل احترازی غیر فعال انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ٤٩ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد Wistar با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده گردید. موش‌ها در دسته-های چهار تایی در هر قفس تحت شرایط مناسب، حرارت ۲٤-۲۰ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ نگهداری شدند و آب و غذا به مقدار کافی در دسترس‌شان بود.

یادگیری احترازی غیرفعال (PAL): دستگاه PAL، یک جعبه پلکسی گلاس دو قسمتی است که دارای یک بخش روشن و یک بخش تاریک می‌باشد. ابعاد دو قسمت باهم برابر است (سانتی‌متر ۲۰×۲۰×٤۰) و با یک دریچه ۸×۸ سانتی‌متری به‌هم راه دارند. در کف هر دو بخش میله‌هایی از فلز ضد زنگ به فاصله ۱ سانتی‌متر از هم قرار دارند. یک لامپ ۱۰۰ وات، ٤۰ سانتی‌متر بالای قسمت روشن دستگاه قرار دارد. کف قسمت تاریک به یک مدار الکتریکی وصل است که با روشن کردن کلید مدار، جریان الکتریکی با مدت، شدت و فرکانس تعیین شده از کف آن عبور می‌کند [۱۱].

آزمایشPAL:۱- سازش: ابتدا همه‌ی موش‌های صحرایی در گروه‌های آزمایشی به دستگاه عادت داده شدند. ۳۰ ثانیه پس از قرار دادن حیوان در قسمت روشن، دریچه بین دو قسمت تاریک و روشن باز می‌شد. بلافاصله بعد از ورود حیوان به قسمت تاریک در بسته شده و حیوان از قسمت تاریک گرفته شده و به قفس باز گردانده می‌شد. این عمل۳۰ دقیقه بعد تکرار می‌گردید [۱۱]؛ ۲- اکتساب: ۳۰ دقیقه بعد از مرتبه دوم سازش، مرحله آموزش انجام شد. همانند مرحله سازش بلافاصله بعد از ورود موش به قسمت تاریک، درب گیوتینی بین قسمت روشن و تاریک بسته شده و شوک الکتریکی با فرکانس ۵۰ هرتز و شدت ۰/۸ میلی‌آمبر به‌مدت ۲ ثانیه به حیوان اعمال می‌شد. بعد از ۳۰ ثانیه موش از قسمت تاریک گرفته شده و به قفس باز گردانده می‌شد. ۱۰ دقیقه بعد رفتار موش همانند قبل آزمایش می‌گردید؛ به این صورت که پس از قرار دادن حیوان در قسمت روشن دریچه بین دو قسمت تاریک و روشن باز می‌شد، عدم ورود به قسمت تاریک برای مدت ۱۲۰ ثانیه به‌عنوان اکتساب موفقیت‌آمیز PAL در نظر گرفته می‌شد؛ در غیر این صورت با ورود حیوان به قسمت تاریک برای بار دوم، در بسته شده و حیوان برای بار دوم همان شوک را دریافت می‌کرد. تعداد دفعات آموزش مورد نیاز تا رسیدن حیوان به معیار تعیین شده ثبت می‌گردید. در این مدل در صورتی‌که حیوان به‌مدت ۱۲۰ ثانیه در اتاق روشن بماند و وارد اتاق تاریک نشود، به‌عنوان یادگیری احترازی غیرفعال محسوب شده و آموزش متوقف می‌شود [۱۱]. لازم به ذکر است که حیوانات کنترل شوک دریافت نکردند؛ بدین صورت که همانند بالا آموزش دیدند، اما در مرحله آموزش شوک دریافت نکردند؛ ۳- به‌خاطرآوری: دو روز بعد از آموزش، موش را در قسمت روشن قرار داده و ۳۰ ثانیه بعد در بین قسمت روشن و تاریک باز شد. اولین ورود به اتاق تاریک (Step-Through Latency, STL) ثبت شد. هم‌چنین، برای مدت ۱۰ دقیقه رفتار حیوان ثبت شد؛ به‌طوری‌که مجموع زمان‌هایی که در اتاق تاریک سپری نمود و نیز تعداد ورودها به داخل اتاق تاریک در مدت ۱۰ دقیقه یادداشت گردید. پاسخ احترازی غیرفعال (Passive Avoidance Response, PAR) میزان احتراز حیوان از اتاق تاریک است که توسط زمان اولین ورود حیوان به این اتاق، تعداد ورودها و مدت زمان سپری شده در اتاق تاریک تعیین می‌شود [۱۱].

گروه‌های آزمایشی (تعداد حیوانات در هر گروه ۷ سر بود): ۱- NS: گروه بدون شوک و دارو که مراحل سازش و یک مرحله بدون شوک را انجام دادند و ٤۸ ساعت بعد آزمون به-خاطرآوری در مورد آنها انجام شد؛ ۲- SS: گروه کنترل که مراحل سازش و آموزش به همراه شوک را انجام دادند و ٤۸ ساعت بعد آزمون به‌خاطرآوری در مورد آنها انجام شد؛ ۳- BAC: گروه شوک دیده که پس از آموزش تزریق داخل صفاقی باکلوفن به میزان mg/kg ۱۰ دریافت کردند؛ ٤- FLU: گروه شوک دیده که پس از آموزش تزریق داخل صفاقی فلومازنیل به-میزان mg/kg ۰/۵ دریافت کردند؛ ۵- FLU5+BAC: گروه شوک دیده که ۵ دقیقه بعد از آموزش تزریق داخل صفاقی فلو-مازنیل به‌میزان mg/kg ۰/۵ و ۱۰ دقیقه بعد از آموزش تزریق داخل صفاقی باکلوفن دریافت کردند؛ ٦- FLU90+BAC: گروه شوک دیده که ۱۰ دقیقه بعد از آموزش تزریق داخل صفاقی باکلوفن و ۹۰ دقیقه بعد از آموزش تزریق داخل صفاقی فلومازنیل به‌میزان mg/kg ۰/۵ دریافت کردند؛ و ۷- FLU360+BAC: گروه شوک دیده که ۱۰ دقیقه بعد از آموزش تزریق داخل صفاقی باکلوفن و۳٦۰ دقیقه بعد از آموزش تزریق داخل صفاقی فلومازنیل به‌میزان mg/kg ۰/۵ دریافت کردند. مراحل آزمایش (شوک) تا رسیدن به آستانه یادگیری PAL تکرار شد و در آخر تعداد آنها ثبت گردید. STL قبل از آموزش و STL اولین ورود در آزمایش به‌خاطرآوری (٤۸ ساعت بعد)، مدت زمان ماندن در اتاق تاریک و

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]

تعداد رفت و آمدها بین اتاق تاریک و روشن طی آزمون به‌خاطر آوری در مورد هر یک از نمونه‌ها ثبت شد.

تجزیه و تحلیل آماری: نتایج ابتدا به‌وسیله‌ی تست Kolomogorov-smirnov جهت آزمون توزیع نرمال داده‌ها آنالیز شدند. تفاوت معنی‌دار میان گروه‌ها به‌وسیله آنالیز واریانس یک‌طرفه بررسی شد و از آزمون توکی (Tukey's test) برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد.

نتایج

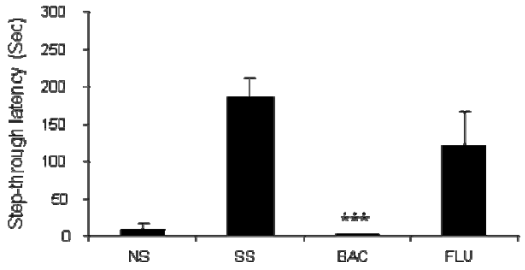
یکسان بودن گروه‌ها قبل از آموزش و مقایسه یادگیری احترازی غیرفعال در گروه‌های مختلف آزمایشی: بررسی آماری نتایج گروه‌های آزمایشی با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه در مورد STL قبل از آموزش نشان می‌دهد که گروه‌ها از لحاظ تمایل ورود به اتاق تاریک با یکدیگر یکسان بودند ($P>0/05$) و سپس به‌صورت تصادفی به گروه‌های آزمایشی تقسیم شدند. هم‌چنین، تفاوت معنی‌دار آماری از لحاظ تعداد مراحل تا اکتساب PAL بین گروه‌ها مشاهده نشد.

اثر دریافت باکلوفن و فلومازنیل بر روی به‌خاطرآوری: بررسی اثر تزریق باکلوفن و فلومازنیل بر STL به‌خاطرآوری PAL نشان می‌دهد (شکل شماره ۱) که زمان STL به‌خاطرآوری گروه باکلوفن به‌طور معنی‌داری ($P<0/001$) پائین‌تر از زمان مربوط به گروه شوک دیده است (SS) و فراموشی توسط باکلوفن ایجاد شده است. اما، گروه دریافت کننده فلومازنیل تفاوت آماری با گروه SS نشان نداد، به این معنی که فلومازنیل سبب القاء فراموشی نمی‌شود.

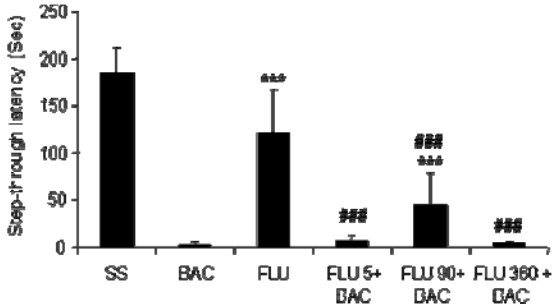
اثر فلومازنیل به همراه باکلوفن بر روی تثبیت یادگیری احترازی غیرفعال بر اساس STL آزمون به‌خاطرآوری: شکل شماره ۲، نتایج بررسی اثر تزریق باکلوفن و فلومازنیل به‌تنهایی و تزریق باکلوفن و سپس فلومازنیل ۵، ۹۰ و۳۶۰ دقیقه پس از آموزش بر STL به‌خاطر آوری را نشان می‌دهد. فلومازنیل ۵ و ۳۶۰ دقیقه بعد از آموزش اثری بر روی فراموشی باکلوفن ندارد، ولی فلومازنیل۹۰ دقیقه بعد از آموزش فراموشی را کاهش داده، به‌گونه‌ای که STL این گروه با گروه فلومازنیل دارای تفاوت معنی‌دار می‌باشد ($P<0/01$) و به‌صورت معنی‌داری بیش از گروه باکلوفن به تنهایی می‌باشد ($P<0/001$). اما، در عین حال به‌مقدار مربوط به گروه کنترل نرسیده است و با گروه کنترل نیز دارای تفاوت معنی‌دار می‌باشد ($P<0/001$).

اثر فلومازنیل به همراه باکلوفن بر روی تثبیت یادگیری احترازی غیرفعال بر اساس TDC آزمون به‌خاطرآوری: تزریق فلومازنیل بعد از شوک در زمان‌های مختلف اثری به TDC تست به‌خاطر آوری نسبت به گروه باکلوفن به تنهایی ندارد و تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. از طرفی تمامی گروه‌ها از لحاظ زمان ماندن در اتاق تاریک با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار دارند ($P<0/001$)؛ به این معنی که مدت ماندن در اتاق تاریک در مقایسه با گروه کنترل در تمامی گروه‌ها طولانی‌تر می‌باشد (شکل شماره ۳).

اثر فلومازنیل به همراه باکلوفن بر روی تثبیت یادگیری احترازی غیرفعال بر اساس تعداد ترددها بین اتاق های تاریک و روشن: همان‌طور که در شکل شماره ٤ دیده می‌شود، تعداد تردد در گروه‌های باکلوفن به تنهایی و باکلوفن به همراه فلومازنیل ۹۰ دقیقه بعد از آموزش به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شوک دیده بدون دارو می‌باشد ($P<0/001$)، در حالی‌که سایر گروه‌ها با گروه SS تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهند.

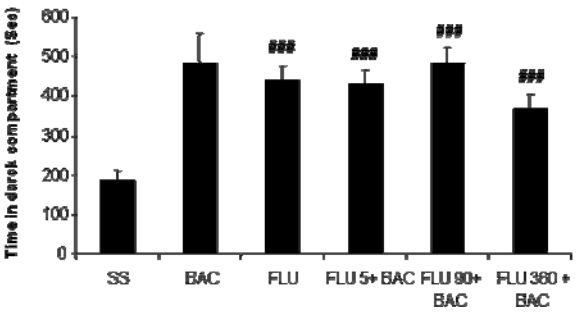


شکل شماره ۱- نمودار STL به‌خاطرآوری در دو گروه دریافت کننده باکلوفن و فلومازنیل نسبت به گروه شوک دیده و بدون دارو (SS) و گروه شوک ندیده و بدون دارو (NS).
***: تفاوت معنی‌دار ($P<0/001$) نسبت به گروه SS .

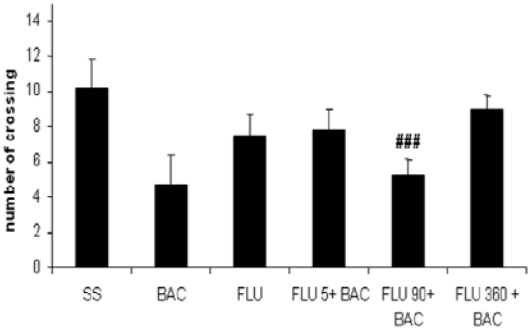


شکل شماره ۲- نمودار مقایسه زمان STL در دو گروه دریافت‌کننده باکلوفن و فلومازنیل بلافاصله بعد از شوک نسبت به گروه‌هایی که فلومازنیل را ۵، ۹۰ و ۳٦۰ دقیقه بعد از شوک دریافت کرده‌اند.
***: تفاوت معنی‌دار با ($P<0/001$) نسبت به گروه باکلوفن.
###: تفاوت معنی‌دار با ($P<0/001$) نسبت به گروه کنترل SS.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]



شکل شماره ۳- نمودار زمان TDC در دو گروه دریافت‌کننده باکلوفن و فلومازنیل بلافاصله بعد از شوک نسبت به گروه‌هایی که فلومازنیل را ۵، ۹۰ و ۳۶۰ دقیقه بعد از شوک دریافت کرده‌اند.
###: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل SS.



شکل شماره ٤- نمودار تعداد ترددهای بین اتاق تاریک و روشن در دو گروه دریافت‌کننده باکلوفن و فلومازنیل بلافاصله بعد از شوک نسبت به گروه‌هایی که فلومازنیل را ۵ و ۹۰ و ۳٦۰ دقیقه بعد از شوک دریافت کرده‌اند.
###: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل SS.

بحث

**نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که: الف) همانند مطالعات قبلی تزریق باکلوفن سبب القاء فراموشی گردید؛ ب) فلومازنیل به تنهایی اثری بر به‌خاطرآوری ندارد؛ و ج) اثر فلومازنیل بر فراموشی القایی توسط باکلوفن وابسته به زمان می‌باشد؛ به‌طوری‌که فلومازنیل ۹۰ دقیقه پس از آموزش می‌تواند اثر القاء فراموشی باکلوفن را در پاسخ احترازی غیرفعال مهار کند. نورجاه و همکارانش نشان داده‌اند که باکلوفن از طریق تحریک گیرنده‌های گابا-ب، موجب تضعیف حافظه می‌گردد [٤]. بر اساس مطالعات قبلی مشخص شده است که باکلوفن با ایجاد اختلال در فرآیندهای یادگیری و حافظه بر روی مکانیسم آدرنوسپتور تأثیر گذاشته و آن را دچار اختلال می‌نماید [۱۱]. هم‌چنین، مشخص شده است که باکلوفن بر روی یادگیری فضایی تاثیر گذاشته و گیرنده‌های گابا درگیر در این مکانیسم را دچار اختلال می‌کند [۱۲]. بررسی نقش گیرنده‌های گابا|ب موجود در هسته قاعده‌ای مغز جلویی در یادگیری و حافظه، با استفاده از ترکیب CGP35348 (آنتاگونیست گیرنده گابا) نشان داده است که این ترکیب سبب افزایش حافظه شده و باکلوفن بر روی حافظه تأثیر مهاری گذاشته و باعث تضعیف آن می‌شود [٤]. بررسی فراموشی گذرا ناشی از باکلوفن نشان می‌دهد که اختلال در حافظه ناشی از تزریق باکلوفن در انسان نادر است [٤]. بر اساس بخش اول نتایج ما، نشان داده شد که همانند مطالعات قبلی تزریق باکلوفن سبب القاء فراموشی می‌گردد. نشان داده شده است که آگونیست گیرنده گابا در درمان اختلال حافظه حسی و حرکتی در موش موثر است [۷]. به‌علاوه، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گیرنده‌های بتا آدرنرژیک ممکن است در تنظیم حافظه در مقابل گیرنده‌های گابا-ب، نقش داشته باشند. و اثبات شده است که گیرنده‌های گابا-ب، یک نقش مهم را در یادگیری و فرآیندهای حافظه بازی می‌کنند. این گیرنده‌ها تنظیم فرایند حافظه را در انسان و موش‌ها و میمون‌ها به عهده دارند [۱۳]. داروی باکلوفن ذخیره سازی حافظه را تحت تأثیر قرار داده و از طریق تأثیر بر سیستم‌های کولینرژیک این اثرات قابل تفسیر می‌باشد [١٤]. بررسی مدولاسیون گابائرژیک بر حافظه و فراموشی القایی در موش نشان داده است که اختلال در سیستم‌های کولینرژیک و گابائرژیک نقش مهمی در اختلال حافظه دارد [۱۵]. با بررسی اثر بنزودیازپین‌ها بر اضطراب محققان دریافته‌اند که بنزودیازپین‌ها با تأثیر بر گیرنده‌های گابا، باعث کاهش تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی می‌شوند؛ در نتیجه این ارتباط بین سلول‌های عصبی، بسیاری از عملکردهای مغز را کاهش می‌دهد [١٦]. مطالعه حاضر نیز که با استفاده از فلومازنیل به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپین‌ها و اثر آن بر فراموشی القایی توسط باکلوفن انجام شده نیز برهم‌کنش بین این دو سیستم نورو-ترانسمیتری را تایید می‌نماید. مطالعات نشان می‌دهد تزریق فلو-مازنیل بر روی موش‌های نابالغ دارای آسیب مغزی از طریق اثر بر گیرنده‌های گابا سبب بهبود یادگیری و حافظه تضعیف شده می-گردد [۱۷]. فلومازنیل در موش‌هایی که ناحیه سپتوم در آنها آسیب دیده است اثری بر یادگیری فضایی ندارد، اما می‌تواند اثر تسهیلی نیکوتین بر یادگیری این موش‌ها را بلوک نماید. اما در یادگیری احترازی مهاری فلومازنیل اثر تسهیلی بر یادگیری دارد [۱۸]. تزریق بنزودیازپین‌ها در داخل هسته سپتوم حافظه کوتاه مدت را مختل می‌کند [۱۹]. نتایج تحقیق ما نیز با نتایج اولیه Alyssa و همکاران [۱۸] از این جهت که فلومازنیل به تنهایی در مورد یکی از پارامترها که ماندن در اتاق تاریک بود، تخریب حافظه را نشان داد و در مورد سایر پارامترها چنین اثری دیده نشد، مطابقت دارد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]

اما با نتایج Ochalski و همکاران [۱۷] دارای تضاد می‌باشد که احتمالا به‌دلیل اختلاف روش کار می‌باشد. در حال حاضر با توجه به نتایج حاصل از آزمایش ۱ و ۲ می‌توان گفت که چون برهم‌کنش دو سیستم گابائرژیک و بنزودیازپین‌ها قبلا نشان داده شده است [۱۷]، لذا تا زمانی‌که غلظت فلومازنیل و باکلوفن برابر باشد فلومازنیل می‌تواند اثر مهاری باکلوفن را آنتاگونیزه نماید و در نتیجه فلومازنیل در رقابت با باکلوفن جهت اتصال به گیرنده‌های گابا-ب، غالب می‌شود و وقتی که زمان تزریق تغییر پیدا کرده و زمان فلومازنیل بعد از باکلوفن باشد، یعنی اثر ماندگاری آن حفظ شود تأثیر آن روی حافظه بیشتر است و می‌توان نتیجه گرفت که اگر از دوزهای بالایی استفاده شود، احتمالا اثر باکلوفن را چندین برابر کاهش داده و باعث تقویت حافظه می‌شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که به‌طور کلی فلومازنیل می‌تواند فراموشی القایی توسط باکلوفن را خنثی نماید. البته این اثر وابسته به زمان می‌باشد؛ به‌گونه‌ای که هنگامی که تزریق فلومازنیل بعد از باکلوفن و با فاصله زمانی انجام می‌شود بر روی گیرنده‌ها تأثیر گذاشته و اثر باکلوفن را مهار می‌نماید. با این‌حال بر اساس یافته‌های پیشین با توجه به حساسیت هیپوکامپ به بنزودیازپین‌ها و باکلوفن و دخالت در حافظه بررسی برهم‌کنش این سیستم‌ها نیازمند مطالعه بیشتری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این پایان‌نامه با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان و با همکاری و راهنمایی اساتید مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است و بدین‌وسیله از حمایت‌های ایشان تقدیر و تشکر می‌نماییم.

References:

[1] Dash PK, Mach SA, Blum S, Moore AN. Intrahippocampal Wortmannin Infusion Enhances Long-Term Spatial and Contextual Memories. ***Learn Mem*** 2002; 9(4): 167–77.
[2] Mezler M, Müller T, Raming K. Cloning and functional expression of GABA (B) receptors from Drosophila. ***Eur J Neurosci*** 2001; 13(3): 477–86.
[3] Swartzwelder HS, Tilson HA, McLamb RL, Wilson WA. Baclofen disrupts passive avoidance retention in rats. ***Psychopharmacol (Berl)*** 1987; 92(3): 398-401.
[4] Nourjah P, Rostami P, Barzergar Befrouei MH. The role of GABA-B receptors of NBM in learning and memory. ***Iran J Biol*** 2007; 20(3): 278-87.
[5] Izquierdo I, Medina JH. Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. ***Neurobiol Learn Mem*** 1997; 68(3): 285-316.
[6] Shoja Sefati S. The efficacy of Citalopram, Clomipramine and Alprazolam in reducing the negative symptoms of schizophrenia. ***J Rehab*** 2003; 4-1: 42-9.
[7] Mizoguchi H, Yamada K. Pharmacologic Treatment with GABA (B) Receptor Agonist of Methamphetamine-Induced Cognitive Impairment in Mice. ***Curr Neuropharmacol*** 2011; 9(1): 109-12.
[8] Heinrichs SC, Leite-Morris KA, Carey RJ, Kaplan GB. Baclofen enhances extinction of opiate conditioned place preference. ***Behav Brain Res*** 2010; 207(2): 353-9.
[9] Abel T, Lattal KM, Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. ***Curr Opin Neurobiol*** 2001; 11(2): 180-7.
[10] Liu X, Davis RL. The GABAergic anterior paired lateral neuron suppresses and is suppressed by olfactory learning. ***Nat Neurosci*** 2009; 12(1): 53-9.
[11] Zarrindast MR, Khodjastehfar E, Oryan S, Torkaman-Boutorabi A. Baclofen-impairment of memory retention in rats: possible interaction with adrenoceptor mechanism(s). ***Eur J Pharmacol*** 2001; 411(3): 283-8.
[12] Arolfo MP, Zanudio MA, Ramirez OA. Baclofen infused in rat hippocampal formation impairs spatial learning. ***Hippocampus*** 1998; 8(2): 109-13.
[13] Zarrindast MR, Haidari H, Jafari MR, Djahanguiri B. Influence of beta-adrenoceptor agonists and antagonists on baclofen-induced memory impairment in mice. ***Behav Pharmacol*** 2004; 15(4): 293-7.
[14] Castellano C, McGaugh JL. Oxotremorine attenuates retrograde amnesia induced by post-training administration of the GABAergic agonists muscimol and baclofen. ***Behav Neural Biol*** 1991; 56(1): 25-31.
[15] Nabeshima T, Noda Y, Itoh K, Kameyama T. Role of cholinergic and GABAergic neuronal systems in cycloheximide-induced amnesia in mice. ***Pharmacol Biochem Be*** 1988; 31(2): 405-9.
[16] Zavala F. Benzodiazepines, anxiety and immunity. ***Pharmacol Ther*** 1997; 75(3): 199-216.
[17] Ochalski PG, Fellows-Mayle W, Hsieh LB, Srinivas R, Okonkwo DO, Dixon CE, et al. Flumazenil administration attenuates cognitive impairment in immature rats after controlled cortical impact. ***J Neurotraum*** 2010; 27(3): 647-51.
[18] Alyssa B, O'Neill AB, Brioni JD. Effect of flumazenil on the memory-enhancing properties of (−)-nicotine in rodents. ***Drug Develop Res*** 1994; 31(1): 38–44.
[19] William R, Stackman Jr, Medial Septal Benzodiazepine Receptors and Spatial Working Memory: Behavioral and Electrophysiological Determinants. 1st ed. New Jersey: Rutgers University Publication; 1995. p. 45.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]