Original Article

Ameliorative effect of lithium chloride on working and spatial memory deficit in a PTZ-induced seizure model

Yazdani M[1,2], Edalatmanesh MA[2*], Rafiei S[3]

1- Department of Physiology, Faculty of Sciences, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, I. R. Iran.
2- Department of Physiology, Faculty of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, I. R. Iran.
3- Department of Exercise Physiology, Kish International Campus, Tehran University, Kish, I. R. Iran.

Received June 7, 2016; Accepted January 29, 2017

Abstract:

Background: The repetitive seizure attacks lead to widespread neuronal damage and cognitive deficit, e.g. memory and learning impairment. The single or repeated administration of pentylenetetrazole (PTZ) can induce seizure in rat. This study evaluates the neuroprotective effect of lithium chloride (LiCl) on PTZ-induced working and spatial memory deficit.

Materials and Methods: To induce the PTZ-kindling model, repeated doses of PTZ (40mg/kg/BW/ip) were injected for 5 consecutive days. After observing five stages of seizure, the PTZ+Li20, PTZ+Li40 and PTZ+Li80 groups received 20, 40 and 80 mg/kg/BW of LiCl, respectively and the PTZ+Saline group, received Saline for 14 days. The Morris water maze (MWM) and Y maze tests were conducted in order to investigate the spatial and working memory.

Results: Compared to Control group, the PTZ+Saline group showed a decrease in alteration behavior in Y maze and an increase in latency time and distance to hidden platform in MWM. LiCl-treated rats, especially in the lowest dose, showed a significant higher alteration behavior in Y maze and the lower latency time and distance to hidden platform in MWM than the PTZ+Saline group.

Conclusion: The neuroprotective effects of LiCl can ameliorate the spatial and working memory impairment in a PTZ-kindling model.

Keywords: Seizure, Cognitive disorders, Lithium, Rat

* **Corresponding Author.**
Email: amin.edalatmanesh@gmail.com
Tel: 0098 713 641 0041
Fax: 0098 713 641 0059

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2017; Vol. 21, No 2, Pages 110-117

Please cite this article as: Yazdani M, Edalatmanesh MA, Rafiei S. Ameliorative effect of lithium chloride on working and spatial memory deficit in a PTZ-induced seizure model. *Feyz* 2017; 21(2): 110-7.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

بررسی اثر لیتیوم کلراید بر بهبود اختلال حافظه کاری و فضایی در مدل حیوانی تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول

مرضیه یزدانی [۱و۲]، محمدامین عدالت‌منش [*۲]، سمانه رفیعی [۳]

خلاصه:

سابقه و هدف: حملات تشنجی مکرر منجر به آسیب نورونی گسترده و بروز اختلالات شناختی مانند زوال حافظه و یادگیری می‌شود. تجویز مکرر یا تک دوز پنتیلن تترازول با القاء تشنج در موش‌های صحرایی همراه است. این مطالعه به بررسی اثر حمایت کننده عصبی لیتیوم کلراید بر نقص حافظه کاری و فضایی ناشی از پنتیلن تترازول می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: جهت القاء کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول، دوز تکرار شونده (۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن حیوان) به‌مدت ۵ روز و به‌صورت درون صفاقی تزریق شد. پس از مشاهده ۵ مرحله‌تشنج، گروه‌های PTZ+Li20، PTZ+Li40 و PTZ+Li80 به‌ترتیب دوزهای ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم لیتیوم کلراید و گروه PTZ+Saline محلول نرمال سالین را به‌مدت ۱۴ روز دریافت کردند. آزمون‌های ماز آبی موریس و ماز Y جهت بررسی حافظه کاری و حافظه فضایی انجام شد.

نتایج: در مقایسه با گروه کنترل، گروه PTZ+Saline کاهش رفتارهای تناوبی طی ماز Y و افزایش مدت زمان و مسافت پیمایش تا رسیدن به سکوی مخفی طی ماز آبی موریس را نشان داد. از طرفی، حیوانات دریافت کننده لیتیوم کلراید، به‌ویژه در دوز حداقل، درصد بالاتری از رفتارهای تناوبی در ماز Y، به‌همراه کاهش مدت زمان و مسافت پیمایش مسیر را در ماز آبی در مقایسه با گروه PTZ+Saline نشان دادند.

نتیجه‌گیری: اثرات محافظت کنندگی عصبی لیتیوم سبب بهبود حافظه کاری و حافظه فضایی در مدل حیوانی تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول می‌گردد.

واژگان کلیدی: تشنج، اختلالات شناختی، لیتیوم، موش صحرایی

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره بیست و یکم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۶، صفحات ۱۱۷-۱۱۰

مقدمه

صرع یک اختلال مغزی مشخص است که به‌طور عمده با وقفه‌های مکرر و غیرقابل پیش‌بینی از عملکرد طبیعی مغز، به‌نام حملات صرعی شناخته می‌شود [۱]. در حال حاضر تخمین زده می‌شود که صرع بین ۰/۵ تا ۲ درصد از جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار داده است [۲]. بیماری صرع نوعی بیماری است که در اثر کارکرد نادرست در همزمانی و تحریک‌پذیری نورون‌ها رخ می‌دهد [۳]. گلوتامات و γ-آمینوبوتیریک اسید (GABA) دو انتقال دهنده عصبی هستند که به‌طور گسترده در رابطه با صرع مورد مطالعه قرار گرفته است.

هردو سیستم گلوتاماترژیک و گاباارژیک نقش مهمی در پدیده صرع دارند. این فرضیه ارائه شده است که تحریک پذیری بیش از حد عصبی در صرع به‌علت عدم تعادل بین تحریک واسطه گلوتامات و مهار واسطه GABA است. گلوتامات انتقال دهنده عصبی اصلی تحریک در مغز است که مسئول تولید پتانسیل‌های تحریکی پس‌سیناپسی توسط دپلاریزاسیون نورونی است [۴]. هیپوکامپ یکی از مناطق مغز است که در حافظه و یاد-گیری تصویری، شفاهی، متنی و فضایی درگیر بوده و در دوره افسردگی دچار اختلال می‌شود. هم‌چنین، هیپوکامپ نقش مهمی در پردازش احساسات به‌واسطه اتصالات عصبی به مناطق مختلف مغز از جمله قشر فرونتال مغز، آمیگدال و عقده‌های قاعده-ای دارد [۶،۵]. حافظه فرآیندی است که توسط آن اطلاعات اکتسابی از طریق یادگیری ذخیره شده و مجدداً بازخوانی می‌شود. برای اینکه یک تجربه قسمتی از حافظه شود، باید تغییرات عملکردی و ساختاری پایدار ایجاد گردد که نشانه آن تجربه در مغز باشد [۷]. هیپوکامپ از ساختمان‌های مهم سیستم اعصاب مرکزی در تشکیل انواع خاصی از حافظه نقش دارد [۸]. مطالعات نشان داده که تخریب ۲۵ درصد و یا بیشتر از ناحیه پشتی هیپوکامپ باعث ایجاد اختلال در فراگیری و هم‌چنین بازیابی

[۱] گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی

[۲] گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز

[۳] گروه فیزیولوژی ورزشی، پردیس بین المللی کیش، دانشگاه تهران

* **نشانی نویسنده مسئول:**

شیراز، صدرا، پردیس دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، دانشکده علوم، گروه فیزیولوژی

تلفن: ۰۷۱۳۶۴۱۰۰۴۱ **دورنویس:** ۰۷۱۳۶۴۱۰۰۵۹

پست الکترونیک: amin.edalatmanesh@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۱۸ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۵/۱۱/۱۰

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

حافظه فضایی در ماز آبی موریس (Morris Water Maze; MWM) می‌شود [۹]. مطالعه صرع در جوندگان با استفاده از داروهای تشنج‌زا مانند پنتیلن تترازول (PTZ)، یا کاینیک اسید و یا با تحریک الکتریکی که باعث تشنج و آسیب در مناطق CA1 و CA3 هیپوکامپ می‌شود، انجام می‌گیرد [۱۰]. پنتیلن تترازول ترکیب شدن هسته یونی کلراید را با گیرنده گابا A مسدود می‌کند که تاثیرات تشنجی بعد از تجویز تکرار شونده یا تک دوز دارد. هم‌چنین، چندین سیستم انتقال‌دهنده عصبی مانند سیستم‌های گابا-ارژیک و گلوتاماترژیک را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۲]. وجود اختلال یادگیری و حافظه و نقایص شناختی در مدل‌های تجربی صرع در حیوانات آزمایشگاهی پیش‌تر مورد تایید قرار گرفته است [۱۱]. همانند اثرات لیتیوم در انسان‌ها، اثر لیتیوم بر عملکردهای شناختی در جوندگان مبهم و دوپهلو است. نشان داده شده است که لیتیوم سبب بهبود حافظه فضایی در ماز آبی موریس می‌شود [۱۲]. هرچند گزارشاتی مبنی بر عدم دست‌یابی به قطعیت لازم در ارتباط با تاثیر لیتیوم بر حافظه کاری- فضایی در ماز آبی موریس وجود دارد [۱۳]. بیان شده است که ۶ روز پس از تجویز درون صفاقی لیتیوم، مهار ناخودآگاه (Latent Inhibition) و قدرت یادگیری در آزمون حافظه اجتنابی و در شرایطی که موش‌های صحرایی از قبل در معرض محرک قرار نگرفته‌اند، دچار اختلال می‌گردد. بنابراین، لیتیوم پاسخ حافظه اجتنابی غیرفعال را به شوک کاهش می‌دهد و تاثیری بر حافظه اجتنابی ندارد، درحالی‌که حساسیت حیوان را نسبت به محرک های ضعیف تشدید می‌نماید [۱۴]. هرچند برخی از محققین دریافته‌اند که لیتیوم سبب بهبود حافظه اجتنابی فعال می‌گردد [۱۵]. این درحالی است که اثر آگاهانه از نقص حافظه ناشی از تجویز لیتیوم مشکل مهمی در مصرف انسانی آن محسوب می‌شود. اثرات محافظت کننده نورونی لیتیوم ممکن است با بهبود اختلالات شناختی مرتبط با بیماری تایید گردد؛ بدین‌منظور جهت بررسی اثرات شناختی لیتیوم در مطالعات کلینیکی و آزمایشگاهی نیاز به تحقیقات بیشتری است [۱۶]. با توجه به ماهیت متفاوت آسیب‌های شناختی در مدل صرع و تشنج و از آنجایی که تا کنون اثر لیتیوم بر بهبود این اختلالات تا کنون مورد بررسی قرار نگرفته است، لذا این مطالعه به بررسی اثر لیتیوم کلراید بر بهبود اختلال در حافظه کاری و فضایی در مدل تشنجات القاء شده با پنتیلن تترازول می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌بندی

در مطالعه تجربی حاضر از ۵۰ سر موش صحرایی نژاد اسپراگ-داولی (با محدوده وزنی ۲۰±۱۸۰ گرم) استفاده شد. در طول مدت مطالعه حیوانات در شرایط استاندارد دمایی (۲±۲۵ درجه سانتی‌گراد) و رطوبت نسبی (۵±۵۰ درصد) و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (۶ صبح تا ۶ عصر) نگهداری شدند. کلیه مراحل کار با حیوانات طبق قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی و با نظارت کمیته اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام شد. موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۱۰ تایی به‌شرح زیر تقسیم شدند: گروه کنترل که به‌مدت ۱۴ روز فسفات بافر سالین دریافت کردند، از این گروه به‌منظور بررسی و مقایسه آنالیزهای رفتاری با سایر گروه‌ها استفاده شد؛ گروه PTZ+Saline که حیوانات این گروه پس از دریافت PTZ (سیگما، USA) به‌مدت ۱۴ روز نرمال سالین را به‌صورت درون صفاقی دریافت نمودند؛ گروه‌های PTZ+Li20، PTZ+Li40 و PTZ+Li80 که لیتیوم کلراید (سیگما، آلمان) محلول در نرمال سالین را به‌صورت درون صفاقی و به‌ترتیب با دوزهای ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بر وزن بدن حیوان به‌مدت ۱۴ روز و یک‌بار در روز دریافت کردند.

القاء مدل

به‌منظور القاء مدل کیندلینگ ناشی از PTZ، این ماده با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در ۵ روز متوالی به‌صورت درون صفاقی تزریق شد (موش‌های صحرایی قبل از هربار تزریق وزن شدند). رفتارهای تشنجی حیوانات ۳۰ دقیقه بعد از هر تزریق بررسی شد؛ بدین‌منظور از مقیاس راسین به‌شرح زیر استفاده شد: مرحله ۰: عدم پاسخ؛ مرحله ۱: بیش‌فعالی، لرزش، کشش؛ مرحله ۲: تکان سر، تشنج عضلانی سر و پرش میوکلونیک؛ مرحله ۳: تشنج عضلانی یک‌طرفه عضو جلو؛ مرحله ۴: گسترش تشنجات با تشنج عضلانی دوجانبه عضو جلو؛ و مرحله ۵: تشنج کلونیک تونیک عمومی با از دست دادن رفلکس کشیدگی بدن [۱۷].

آزمون‌های رفتاری

به‌منظور بررسی اثر PTZ در گروه شم و لیتیوم کلراید در گروه‌های آزمون بر اختلالات شناختی و رفتاری و مقایسه با گروه کنترل آزمون‌های رفتاری زیر در تمام گروه‌ها انجام شد:

آزمون ماز Y

برای بررسی حافظه کاری از آزمون ماز Y استفاده می‌شود [۱۸]. سه بازوی این ماز Y شکل شرایط کاملا یکسان دارد. جوندگان به‌طور معمول ترجیح می‌دهند به بررسی بازوهای جدید بپردازند. حیوان را به آرامی و بدون استرس و پس از هندلینگ در یکی از سه بازو قرار داده و حرکات آن به‌مدت ۵ دقیقه مورد

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

مشاهده گرفت. تعداد دفعاتی که حیوان وارد هرکدام از بازوها می‌شد مورد شمارش قرار گرفت. پس از تمام شدن ۵ دقیقه، حیوان به آرامی از ماز برداشته شده و تمام سطوح داخلی ماز به‌منظور جلوگیری از اثر حس بویایی حیوان در انتخاب بازو، با الکل ۷۰ درصد تمیز شد. برای تعیین میزان حافظه کاری حیوان درصد رفتارهای تناوبی از حاصل جمع ورودهای موفق تقسیم بر ورودی‌های کل بازو منهای ۲ ضرب در ۱۰۰ محاسبه گردید. منظور از ورودهای موفق یعنی ورودهای متناوب و پشت سرهم در هر سه بازو بود [۱۹].

آزمون ماز آبی موریس

به‌منظور بررسی میزان یادگیری فضایی حیوانات از ماز آبی موریس استفاده شد. ماز آبی شامل یک استخر استوانه‌ای سیاه رنگ به قطر ۱/۵ متر و عمق ۵۰ سانتی‌متر پر شده از آب است. دمای آب در حدود ۲۵ درجه سانتی‌گراد تنظیم می‌شود. هم‌چنین، یک سکوی قابل تغییر و مخفی با قطر حدود ۱۱ سانتی‌متر که حدودا ۱/۵ سانتی‌متر زیر آب قرار می‌گیرد، در ماز قرار دارد. استخر در اتاقی قرار گرفته است که اشکالی در خارج از ماز روی دیوار نصب شده است و موقعیت آزمون گیرنده در کل مدت آزمایش ثابت می‌باشد. میزان تأخیردر یافتن سکو در این آزمون بررسی می‌شود. اگر حیوان در مدت ۶۰ ثانیه نتواند سکو را بیابد، به سمت آن هدایت شود و به‌مدت ۱۵ ثانیه روی سکو باقی می‌ماند. باتوجه به اینکه موقعیت سکو و مختصات آن برای همه گروه‌های مورد آزمایش ثابت است، هر موش صحرایی روزانه ۴ بار و به‌مدت ۵ روز مورد آزمایش قرار می‌گیرند. چهار روز اول (۴ بلوک) مرحله یادگیری (مرحله آموزش) محسوب می‌شود. در روز پنجم (مرحله آزمون یا پروب)، سکو برداشته شده و حیوان به‌مدت ۶۰ ثانیه در استخر رها می‌شود. شاخص مدت زمان تاخیر در یافتن سکوی مخفی و سرعت شنا کردن طی آزمون‌های مرحله یادگیری مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در آزمون پروب، مدت زمانی که موش‌های صحرایی در ربع سکو (ربع هدف) شنا می‌کنند و به جستجوی سکو می‌پردازند، محاسبه می‌گردد [۲۰].

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش۲۲ انجام شد. به‌منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی و برای بررسی ارتباط بین حافظه کاری و حافظه فضایی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. از نظر آماری مقادیر $P<۰/۰۵$ معنی‌دار درنظر گرفته شد.

نتایج

آزمون ماز Y (بررسی حافظه کاری)

ماز Y یک آزمون شناختی ساده برای اندازه‌گیری حافظه شناختی فضایی است که برای یادگیری به قانون خاصی نیاز ندارد و در نتیجه برای مطالعه حافظه در جوندگان مفید است [۲۱]. بررسی‌های آماری به کمک آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تعقیبی توکی کاهش معنی‌داری در میزان رفتارهای تناوبی در گروه PTZ+Saline را نسبت به گروه کنترل نشان داد (نمودار شماره ۱، $P<۰/۰۰۰۱$). هم‌چنین، هرسه گروه تیمار PTZ+Li20، PTZ+Li40 و PTZ+Li80 افزایش معنی‌داری نسبت به گروه PTZ+Saline نشان دادند (نمودار شماره ۱، $P<۰/۰۰۰۱$). نتایج مقایسه بین گروه‌های تیمار اختلاف معنی‌داری را بین گروه PTZ+Li20 و گروه‌های PTZ+Li40 و PTZ+Li80 نشان داد (نمودار شماره ۱، به‌ترتیب $P<۰/۰۱$ و $P<۰/۰۵$).

اثر لیتیوم بر حافظه و یادگیری

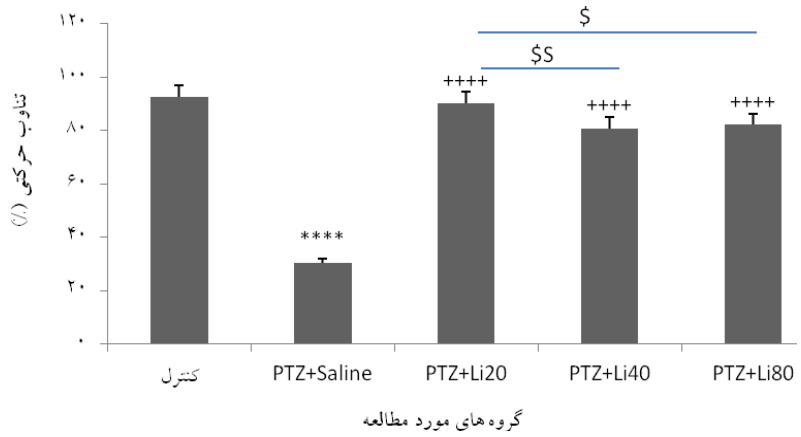
مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی

نتایج حاصل از آزمون یادگیری طی ۴ بلوک مختلف آزمایش نشان از کاهش پیش‌رونده در مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی و مسافت پیمایش مسیر در گروه‌های مورد مطالعه دارد. نتایج نشان داد که مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی در گروه PTZ+Saline افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل در هر ۴ بلوک دارد ($P<۰/۰۰۰۱$). هم‌چنین، تیمار با لیتیوم کلراید توانسته است طی ۱۴ روز مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی را در هر ۴ بلوک یادگیری نسبت به گروه PTZ+Saline کاهش دهد ($P<۰/۰۰۰۱$). از طرف دیگر بین گروه‌های PTZ+Li20 و کنترل اختلافی دیده نشد (نمودار شماره ۲، $P> ۰/۰۵$).

سرعت پیمایش مسیر

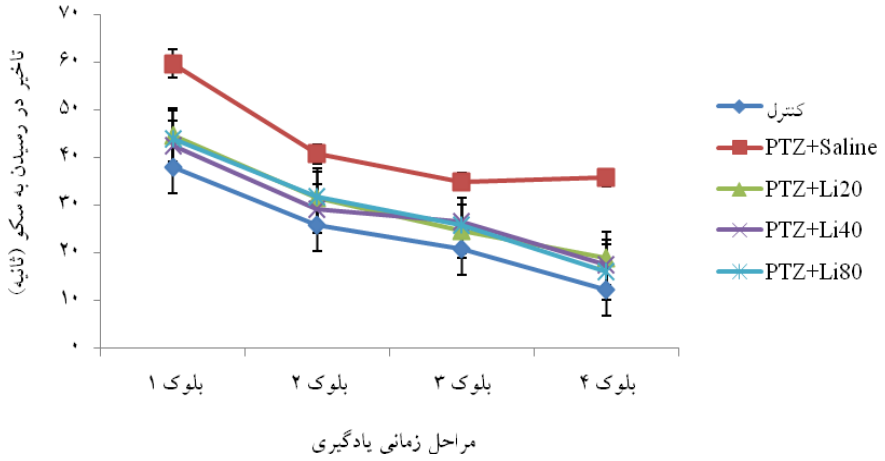
به‌دنبال بررسی میانگین و انحراف معیار سرعت پیمایش مسیر (سرعت شناکردن) بین گروه‌های دریافت‌کننده پنتیلن تترازول و کنترل، نتایج حاکی از عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین سرعت شناکردن در گروه‌های مختلف می‌باشد ($P>۰/۰۵$). این نتیجه بیان‌گر عدم تاثیر تجویز پنتیلن تترازول با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن موش‌های صحرایی بر سرعت شناکردن یا به‌عبارت دیگر القاء اختلال حرکتی در حیوان می‌باشد (نمودار شماره ۳).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]



نمودار شماره ۱- $\overline{X} \pm SD$ رفتارهای تناوبی حیوانات مورد مطالعه در آزمون Y

$: اختلاف معنی‌دار در سطح $P<۰/۰۵$، $$: اختلاف معنی‌دار در سطح $P<۰/۰۱$، **** یا ++++: اختلاف معنی‌دار در سطح $P<۰/۰۰۰۱$.
*: اختلاف معنی‌دار گروه‌ها نسبت به گروه کنترل، +: اختلاف معنی‌دار گروه‌های تیمار نسبت به گروه شم، و $ اختلاف بین گروه‌های تیمار



نمودار شماره ۲- $\overline{X} \pm SD$ مدت زمان رسیدن به سکو توسط حیوانات مورد مطالعه در چهار بلوک آزمایش در ماز آبی موریس. نتایج نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با گروه PTZ+Saline و گروه‌های تیمار با لیتیوم و گروه PTZ+Saline در هر چهار بلوک یادگیری است.

مرحله آزمون (پروب)

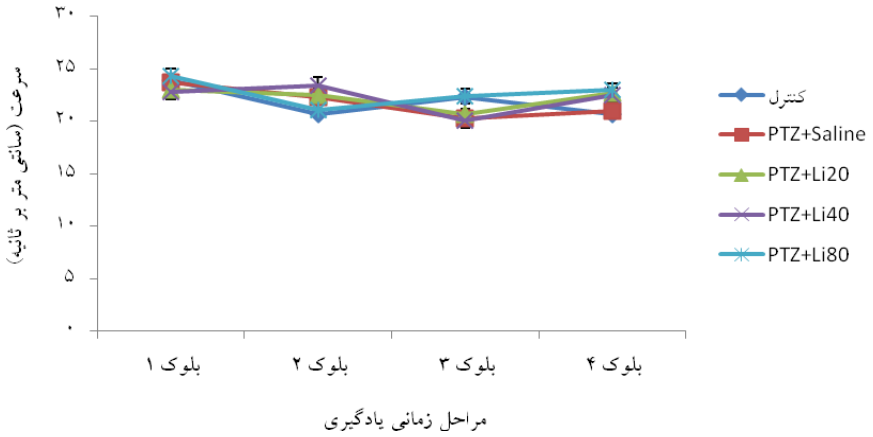
نتایج میانگین مدت زمان سپری شده در ربع هدف (ربع محل قرار گیری سکو طی آزمون‌های یادگیری) ماز آبی موریس نشان داد که در گروه PTZ+Saline کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل وجود دارد (نمودار شماره ۴، $P<۰/۰۰۰۱$). از طرف دیگر بین گروه‌های PTZ+Saline و PTZ+Li20 اختلاف معنی-دار دیده شد (نمودار شماره ۴ف $P<۰/۰۰۰۱$). مقایسه بین گروه-های PTZ+Li40 و PTZ+Li80 و گروه PTZ+Li20 نیز نشان از اختلاف معنی‌دار بین این دو گروه‌ها دارد (نمودار شماره ۴، $P<۰/۰۵$). طبق نتایج به دست آمده از ضریب همبستگی پیرسون، وجود یک رابطه مثبت بین حافظه کاری (درصد تناوب حرکتی) و حافظه فضایی (مدت زمان باقی ماندن در ربع هدف طی آزمون پروب) دیده شد. به گونه ای که با افزایش زمان باقی ماندن حیوان در ربع هدف، درصد تناوب حرکتی به طور معنی داری افزایش می یابد ($r=۰/۷۱۲$ و $P=۰/۱۷$).

بحث

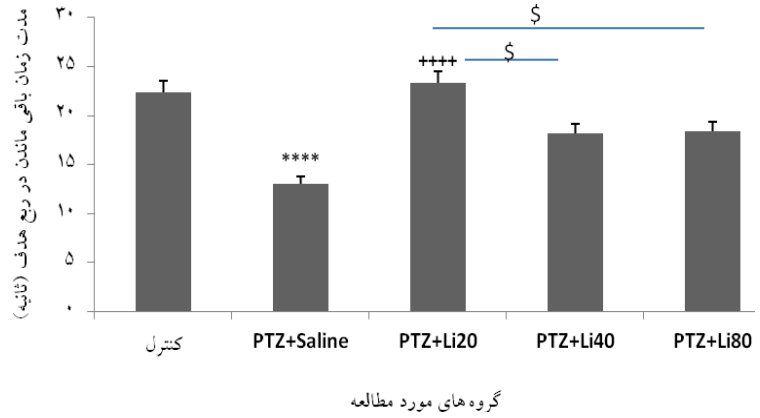
در بخش اول این مطالعه اثرات تجویز در مدل کیندلینگ القاء تشنج در موش‌های صحرایی و ارتباط پتیلن تترازول و اختلالات شناختی (حافظه فضایی و کاری) بررسی گردید. در بخش دوم این پژوهش به بررسی اثرات محافظت نورونی لیتیوم کلراید بر بهبود اختلالات شناختی ناشی از تشنجات

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

القاء شده پرداخته شد. کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول به‌عنوان یک مدل حیوانی پذیرفته شده برای مطالعه صرع و پیامدهای آن روی حافظه است [۱۹]. صرع ناشی از PTZ یک مدل بسیار معمول است که توسط محققین برای مطالعه تشنج و اختلالات شناختی آن استفاده می‌شود [۲۱-۲۰].



نمودار شماره ۳- $\overline{X} \pm SD$ سرعت پیمایش مسیر در چهار بلوک یادگیری (آموزش) در گروه‌های مختلف طی ماز آبی موریس. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مختلف در مراحل مختلف مرحله آموزش دیده نشد.



نمودار شماره ۴- $\overline{X} \pm SD$ مدت زمان باقی ماندن در ربع هدف در مرحله آزمون (پروب) در گروه‌های مختلف
$: اختلاف معنی‌دار در سطح $P<۰/۰۵$، **** یا ++++: اختلاف معنی‌دار در سطح $P<۰/۰۰۰۱$ *: اختلاف معنی‌دار گروه‌ها نسبت به گروه کنترل، + : اختلاف معنی‌دار گروه‌های تیمار نسبت به گروه شم، و $ اختلاف بین گروه‌های تیمار

در مطالعات مختلف با استفاده از آزمون ماز آبی موریس نشانه‌هایی از اختلال در حافظه و یادگیری ناشی از کیندلینگ PTZ دیده شده است [۲۳،۲۲]. بنابراین، در این پژوهش آزمون ماز آبی موریس برای موش‌های صحرایی صرعی القاء شده با کیندلینگ PTZ جهت شناسایی و تشخیص اختلال حافظه در میان نمونه‌های آزمایش به اجرا گذاشته شد. کیندلینگ ناشی از PTZ باعث اختلال شناختی مشخص اندازه گیری شده در ماز آبی موریس شد که موافق با گزارشات قبلی است [۲۵،۲۴]. کیندلینگ ناشی از PTZ باعث افزایش واضح در زمان تاخیر فرار در جلسات آموزش ماز آبی موریس و کاهش مشخص در زمان سپری شده در ربع هدف در طول آزمون پروب (حافظه) شد. درمان با لیتیوم کلراید به‌طور قابل توجهی تاخیر در فرار را کاهش داده و درصد زمانی که موش صحرایی در ربع هدف در ماز آبی موریس سپری کرد را افزایش داد. محققان نشان داده‌اند که درمان مزمن با لیتیوم سبب تجزیه پروتئین آمیلوئید β می‌شود. به‌علاوه، لیتیوم کلراید تولید آمیلوئید β و تشکیل پلاک را همراه با بهبود در توانایی یادگیری و حافظه فضایی کاهش می‌دهد [۲۷،۲۶]. نتایج حاصل از مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که لیتیوم یادگیری و حافظه فضایی را بهبود می‌بخشد. ازآنجاکه به‌خوبی ثابت شده است که هیپوکامپ در یادگیری و حافظه نقش دارد و احتمالاً لیتیوم سبب حفظ

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

هیپوکامپ می‌گردد، لذا به‌نظر می‌رسد کاهش آسیب‌های ناحیه هیپوکامپ عملکرد حافظه را در مدل تشنج بهبود می‌بخشد. این نکته به‌خوبی مشخص شده است که شکل‌پذیری سیناپسی کلید تنظیم یادگیری و حافظه است. از طرفی، درمان مزمن لیتیوم سطح پروتئین مشتق شده عامل نوروتروفیک مغز را در مغز افزایش می‌دهد [۲۸]. هم‌چنین، لیتیوم اثرات محافظت عصبی دارد و اختلالات شناختی را در مدل‌های مختلف آسیب و صدمات مغزی کاهش می‌دهد [۳۰،۲۹]. در یک مطالعه مشاهداتی بزرگ انجام شده در دانمارک نشان داده شده است که دریافت لیتیوم کلراید مانع از توسعه زوال عقل در بیماران می‌شود [۳۱]. در آزمون ماز Y یادگیری و حافظه وابسته به ناحیه هیپوکامپ مورد ارزیابی قرار می‌گیرد [۳۲]. لیتیوم به‌طور مشخص، مدت زمانی را که موش مدل آسیب تروماتیک مغزی (TBI) در بازوی جدید سپری می‌کند، افزایش می‌دهد. درمان بلندمدت لیتیوم (۳ هفته) یادگیری و حافظه فضایی که توسط آزمون ماز آبی موریس و ماز Y ارزیابی شد را بهبود می‌بخشد. در نهایت، لیتیوم سبب حفظ هیپوکامپ در موش مدل TBI می‌گردد و نشان می‌دهد که این ماده توانایی سرکوب بیان بالای β-secretase ناشی از TBI را دارد [۲۸]. از آنجایی که هیپوکامپ در هر دو نوع حافظه فضایی و کاری درگیر است و آسیب به آن سبب اختلال در حافظه کوتاه مدت و بلند مدت می‌گردد [۳۳] ، لذا در این مطالعه ارتباط بین این دو نوع از حافظه نیز مورد بررسی قرار گرفت. به گونه‌ای که تشنج سبب آسیب به هر دو نوع حافظه فضایی و کاری گردید و تحت تاثیر لیتیوم بهبودی در هر دو نوع حافظه دیده شد که احتمالا به دلیل بهبود عملکردی هیپوکامپ می باشد. بررسی‌های پژوهش حاضر در مورد اثر پنتیلن تترازول بر حافظه و یادگیری نشان داد که تجویز پنتیلن تترازول در دوز تکرار شونده ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن حیوان باعث کاهش تناوب‌های غیرتکراری در آزمون ماز Y، افزایش مسافت پیموده شده طی آزمون ماز آبی موریس، هم‌چنین کاهش مدت زمان سپری شده در ربع هدف در آزمون پروب در موش‌های صحرائی گروه شم نسبت به گروه کنترل می‌شود. نتایج بررسی حافظه فضایی در این مطالعه از طریق آزمون ماز آبی موریس، کاهش معنی‌داری در سرعت و مسافت طی شده برای رسیدن به سکو و هم‌چنین مدت زمان سپری شده در ربع هدف در گروه تیمار شده با لیتیوم کلراید با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم را نسبت به گروه شم نشان داد؛ از این اختلاف می‌توان نتیجه گرفت که تیمار با لیتیوم کلراید در دوز پایین سبب بهبود اختلال حافظه ایجاد شده به‌دنبال کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول شده است. بررسی اثر لیتیوم کلراید بر حافظه کاری به‌دنبال تشنج القاء شده توسط پنتیلن تترازول با استفاده از آزمون ماز Y افزایش در تناوب‌های غیرتکراری در گروه‌های دریافت کننده لیتیوم کلراید در هر سه دوز ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن حیوان را نسبت به گروه شم نشان داد؛ هرچند که اختلاف معنی‌دار در دوز ۲۰ نسبت به دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم می‌تواند نشان‌دهنده بهبود بخشی اثر این ماده در دوز پایین‌تر باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که تجویز تکرار شونده پنتیلن تترازول سبب بروز اختلال در حافظه کاری و فضایی می‌گردد و تیمار ۱۴ روزه لیتیوم کلراید در دوز پایین (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) اثر بهبود بخشی در کاهش این اختلالات دارد. مطابق با نتایج حاضر، این‌گونه به‌نظر می‌رسد که اثرات محافظت کنندگی عصبی لیتیوم وابسته به دوز متفاوت می‌باشد؛ به‌طوری‌که لیتیوم در دوزهای پایین در مطالعه حاضر اثرات بهتری بر بهبود شناخت از خود نشان داد، درحالی‌که در دوزهای بالا این اثر کمتر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان برخود واجب می‌دانند از زحمات اساتیدی که نقش مهمی در ارتقاء کیفیت مقاله داشته‌اند، تشکر و قدردانی نمایند.

References:

[1] Sharma B, Verma A, Prajapati S, Sharma UK. Synthetic methods, chemistry, and the anticonvulsant activity of thiadiazoles. ***Int J Med Chem*** 2013; 2013: 348948.

[2] Naseer MI, Shupeng L, Kim MO. Maternal epileptic seizure induced by Pentylenetetrazol: apoptotic neurodegeneration and decreased GABAB1 receptor expression in prenatal rat brain. ***Mol Brain*** 2009; 20: 660-701.

[3] Zamponi GW, Lory P, Perez-Reyes E. Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy. ***Pflugers Arch*** 2010; 460(2): 395–403.

[4] Hui Yin Y, Ahmad N, Makmor-Bakry M. Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models. ***Iran J Basic Med Sci*** 2013; 16(11): 1119-32.

[5] Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. ***Am J Psychiatry*** 2004; 161(11): 1957-66.

[6] Zhao Z, Taylor WD, Styner M, Steffens DC, Krishnan KR, MacFall JR. Hippocampus shape

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

analysis and late-life depression. ***PLoS One*** 2008; 3(3): e1837.
[7] Forehand C. Integrative function of the nervous system. Rhoades R, Tanner G. Medical physiology. 2nd ed. Philadelphia: Williams Wilkins; 2003. p. 130-2.
[8] Baker KB, Kim JJ. Effects of stress and hippocampal NMDA receptor antagonism on recognition memory in rats. ***Learn Mem*** 2002; 9(2): 58-65.
[9] Meilandt WJ, Barea-Rodriguez E, Harvey SA, Martinez JL Jr. Role of hippocampal CA3 mu-opioid receptors in spatial learning and memory. **J Neurosci** 2004; 24(12): 2953-62.
[10] Amigo I, Kowaltowski AJ. Dietary restriction in cerebral bioenergetics and redox state. ***Redox Biol*** 2014; 2: 296–304.
[11] Nassiri-Asl M, Mortazavi SR, Samiee-Rad F, Zangivand AA, Safdari F, Saroukhani S, et al. The effects of rutin on the development of pentylenetetrazole kindling and memory retrieval in rats. ***Epilepsy Behav*** 2010; 18(1-2): 50-3.
[12] Motaghinejad M, Seyedjavadein Z, Motevalian M, Asadi M. The neuroprotective effect of lithium against high dose methylphenidate: Possible role of BDNF. ***Neurotoxicology*** 2016; 56: 40-54.
[13] Nikoui V, Javadi-Paydar M, Salehi M, Behestani S, Dehpour AR. Protective Effects of Lithium on Sumatriptan-Induced Memory Impairment in Mice. ***Acta Med Iran*** 2016; 54(4): 226-32.
[14] Tsaltas E, Kyriazi T, Poulopoulou C, Kontis D, Maillis A. Enhancing effects of lithium on memory are not by-products of learning or attentional deficits. ***Behav Brain Res*** 2007; 180(2): 241-5.
[15] Tsaltas E, Konits D, Boulougouris V, Papakosta VM, Giannou H, Poulopoulou C, et al. Enhancing effects of chronics lithium on memory in the rat. ***Behav Brain Res*** 2006; 177(1): 51-60.
[16] Chuang DM. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases?. ***Crit Rev Neurobiol*** 2004; 16(1-2): 83-90.
[17] Haggag BS, Hasanin AM, Raafat MH, Abdel Kawy HS. Lamotrigine decreased hippocampal damage and improved vascular risk markers in a rat model of pentylenetetrazole induced kindling seizure. ***Korean J Physiol Pharmacol*** 2014; 18(3): 269-78.
[18] Cunningham C, Campion S, Lunnon K, Murray CL, Woods JF, Deacon RM, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. ***Biol Psychiatry*** 2009; 65(4): 304–12.
[19] Borzou Z, Edalatmanesh MA. The Evaluation of Brain Derived Neurotrophic Factor and Working Memory in Valproic Acid Animal Model of Autism. ***Shefaye Khatam*** 2015; 3(4): 10-16.
[20] Crusio WE. Behavioral genetics of the mouse: volume 1, genetics of behavioral phenotypes. Cambridge University Press; 2013 Apr 25.
[21] Ge JF, Xu YY, Li N, Zhang Y, Qiu GL, Chu CH, et al. Resveratrol improved the spatial learning and memory in subclinical hypothyroidism rat induced by hemi-thyroid electrocauterization. ***Endocr J*** 2015; 62(10): 927-38.
[22] Chen Z, Li Z, Sakurai E, Lazed-Mobarakeh J, Ohtsu H, Watanabe T, et al. Chemical kindling induced by pentylentetrazol in histamine H_1 receptor gene knockout mice (H_1Ko) histidine decarboxylase–deficient mice (HDC(-/-1)) and mast cell–deficient W/W (v) mice. ***Brain Res*** 2003; 968(1): 160–2.
[23] Choudhary KM, Mishra A, Poroikov VV, Goel RK. Ameliorative effect of curcumin on seizure severity, depression like behavior, learning and memory deficit in post-pentylenetetrazole-kindled mice. ***Eur J Pharmacol*** 2013; 704(1–3): 33–40.
[24] Dhir A. Pentylenetetrazole (PTZ) kindling model of epilepsy. ***Curr Protoc Neurosci*** 2012; Chapter 9: Unit9.37.
[25] Pahuja M, Mehla J, Reeta KH, Tripathi M, Gupta YK. Effect of Anacyclus pyrethrum on pentylenetetrazole-induced kindling, spatial memory, oxidative stress and Rho-kinase II expression in mice. ***Neurochem Res*** 2013; 38(3): 547–56.
[26] Liu X, Wu Y, Huang Q, Zou D, Qin W, Chen Z. Grouping pentylenetetrazol-induced epileptic rats according to memory impairment and microRNA expression profiles in the hippocampus. ***PLoS One*** 2015; 10(5): e0126123.
[27] Xie T, Wang WP, Mao ZF, Qu ZZ, Luan SQ, Jia LJ, et al. Effects of epigallocatechin-3-gallate on pentylenetetrazole induced kindling, cognitive impairment and oxidative stress in rats. ***Neurosci Lett*** 2012; 516(2): 237-41.
[28] Liu P, Kemper LJ, Wang J, Zahs KR, Ashe KH, Pasinetti GM. Grape seed polyphenolic extract specifically decreases a beta56 in the brains of Tg2576 mice. ***J Alzheimers Dis*** 2011; 26(4): 657-66.
[29] Fan M, Jin W, Zhao H, Xiao Y, Jia Y, Yin Y, et al. Lithium chloride administration prevents spatial learning and memory impairment in repeated cerebral ischemia-reperfusion mice by depressing apoptosis and increasing BDNF expression in hippocampus. ***Behav Brain Res*** 2015; 291: 399-406.
[30] Zhang X, Heng X, Li T, Li L, Yang D, Zhang X, et al. Long-term treatment with lithium alleviates memory deficits and reduces amyloid-β production in an aged Alzheimer's disease transgenic mouse model. ***J Alzheimers Dis*** 2011; 24(4): 739-49.
[31] Yu F, Zhang Y, Chuang DM. Lithium reduces BACE1 overexpression, β amyloid accumulation, and spatial learning deficits in mice with traumatic brain injury. ***J Neurotrauma*** 2012; 29(13): 2342-51.
[32] Rowe MK, Chuang DM. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. ***Expert Rev Mol Med*** 2004; 6(21): 1-18.
[33] Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. ***Neuron*** 2002; 35(4): 625-41.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]