

افزایش رهایی کورتیکوسترون پلازما با تزریق ممانتین به داخل هسته اکومبیس در موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد NMRI

دکتر حمیرا زردوز^۱، ناهید سراحیان^۲، دکتر هدایت صحرایی^۳، بهاره صادقی^۴

نویسنده‌ی مسول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات علوم اعصاب sarahiannahid@yahoo.com

دریافت: ۹۳/۸/۱ پذیرش: ۹۴/۴/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: ممانتین آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده‌های گلوتاماتی ان-متیل-دی-آسپاراتات (NMDA) با میل ترکیبی کم است که در درمان بیماری آلزایمر متوسط تا شدید به کار می‌رود. تاکنون تاثیر این دارو بر سیستم استرسی بررسی نشده است. در مطالعه‌ی حاضر اثر تجویز ممانتین داخل صفاقی و داخل هسته اکومبیس بر میزان کورتیکوسترون پلازما در موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده بررسی شد. **روش بررسی:** چهار گروه از موش‌ها ($n=6$ در هر گروه) دوزهای متفاوت ممانتین (۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم در کیلوگرم) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند. در این گروه از موش‌ها ابتدا کانول گذاری یک طرفه و دوطرفه‌ی هسته‌ی اکومبیس به کمک دستگاه استریوتکس انجام شد. پس از یک هفته بهبودی، ممانتین به صورت داخل هسته اکومبیس (۰/۱، ۰/۵ و ۱ میکروگرم بر کیلوگرم) به موش‌ها تجویز شد. سپس از سینوس رترواوبیتال تمامی موش‌ها (گروه‌های داخل صفاقی ۳۰ دقیقه و داخل هسته اکومبیس ۵ دقیقه بعد از تجویز دارو) به منظور سنجش میزان کورتیکوسترون پلازما خون‌گیری شد.

یافته‌ها: تجویز داخل صفاقی ممانتین باعث افزایش غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون خون در حیوانات به صورت غیر وابسته به دوز گردید. از سوی دیگر، تجویز داخل هسته‌ی اکومبیس باعث افزایش معنی‌داری ($P < 0/001$) در میزان کورتیکوسترون پلازما به صورت وابسته به دوز و همچنین، وابسته به محل تزریق گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که ممانتین ممکن است اثرات شدیدی بر سیستم استرسی داشته باشد و این یافته ممکن است نشان دهنده‌ی عوارض جانبی دارو باشد.

واژگان کلیدی: ممانتین، هسته اکومبیس، کورتیکوسترون پلازما، استرس

مقدمه

یکی از زیر گروه‌های گیرنده‌های گلوتاماتی هستند که به عنوان یک هدف برای هورمون‌های استرسی در دستگاه عصبی محسوب می‌شوند (۲). همچنین گلوتامات در سیستم عصبی

گلوتامات به عنوان مهم ترین نوروترانسمیتر تحریکی مغز، نقش مهمی در میانجیگری اثرات استرس در مغز ایفا می‌کند (۱). گیرنده‌های NMDA (N-Methyl-D-Aspartate)

۱- دکترای فیزیولوژی انسانی، دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

۲- دانشجوی دکترای علوم اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران

۳- دکترای علوم اعصاب، استاد مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران

۴- کارشناس ارشد علوم اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران

(۱۳). از آن جایی که مکانیسم عمل ممانتین وابسته به ولتاژ است بنابراین دپولاریزاسیون غشا می‌تواند عملکرد آن را مهار کند (۱۴). تحقیقات نشان داده اند که ممانتین نه تنها بر روی عوامل دوپامینرژیک موثر است بلکه همچنین انتقال نوروترنسمیترهای نورآدرنرژیک و سروتونرژیک را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۵). مکانیسم درمانی عمل ممانتین به دلیل اثر آنتاگونیستی غیر رقابتی گیرنده‌های NMDA است. این گیرنده یک کانال یونی است که ورود یون سدیم و یون کلسیم را به داخل سلول و خروج یون پتاسیم را از سلول تسهیل می‌کند (۱۶).

هسته‌ی اکومبیس به‌طور مستقیم ادامه‌ی بخش اصلی استریاتوم پشتی (Caudate putamen) محسوب می‌شود. با این حال هسته‌ی اکومبیس دارای ویژگی‌های منحصر به فردی در مقایسه با بقیه‌ی بخش‌های مجموعه استریاتال است (۱۷). مطالعات ایمونوهیستوشیمی، فارماکولوژیک و آناتومیک نشان داده است که این هسته از دو بخش مهم پوسته و مرکز تشکیل می‌شود (۱۸). بخش پوسته‌ی این هسته را جزء سیستم آمیگدال گسترش یافته می‌دانند که نقش مهمی را برای این سیستم در تعادل پاسخدهی هیجانی به استرس بازی می‌کند (۱۹). به دلیل اینکه گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی در هر دو بخش هسته اکومبیس پراکندگی بالایی دارند، و از سوی دیگر، گزارش شده است که انواع استرس‌ها ره‌ایش دوپامین (و احتمالاً سایر نوروترانسمیترها) را در هسته‌ی اکومبیس تحت تاثیر قرار داده و به این ترتیب متابولیسم انرژی را در قسمت پوسته آن افزایش می‌دهند (۱۹). به نظر می‌رسد که ممکن است ممانتین به‌عنوان یک مهارگر گیرنده‌های NMDA در تنظیم فعالیت سیستم استرسی هم نقش داشته باشد. در کارهای قبلی انجام شده توسط این گروه اهمیت تزریق ممانتین به‌صورت حاد به داخل هسته اکومبیس بر تغییرات متابولیک ناشی از استرس و همچنین تغییرات حجم و وزن مغز به حجم و وزن غده فوق کلیه در موش‌های

مرکزی در تنظیم بسیاری از عملکردهای مهم فیزیولوژیکی، از جمله یادگیری، حافظه، و رفتار شرکت می‌کند (۳). افزایش غیرطبیعی گلوتامات خارج سلولی موجب آسیب نورون‌های هدف از طریق تحریک بیش از حد گیرنده‌های گلوتاماتی می‌شود (۴و۵). آسیب‌های عصبی ناشی از این امر در بروز بسیاری از اختلالات عصبی حاد تا مزمن مانند آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون، اسکروزیس جانبی آمیوتروفیک (به دلیل بروز پدیده "سمیت تحریکی") موثر اعلام شده است (۶و۷). مکانیسم اصلی پدیده‌ی سمیت تحریکی ممکن است به دلیل ورود بیش از حد یون کلسیم به نورون و بروز فرایندهای مختلفی مانند آسیب دندریتی و یا سیناپسی و نکروز یا آپوپتوزیس سلول باشد (۸). در همین ارتباط، محققان ثابت کردند که داروهایی مانند ممانتین که گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی را مسدود می‌کنند موجب محافظت نورونی نیز می‌شوند (۹). ممانتین یک دی متیل اشتقاق یافته از آمانتادین است که به‌صورت گسترده برای درمان بیماری پارکینسون، آلزایمر و دیگر اشکال زوال عقل استفاده می‌شود (۱۰). این دارو مسدود کننده‌ی گیرنده‌های NMDA در حالت باز بودن کانال اما با میل ترکیبی کم است که به‌صورت غیر رقابتی عمل می‌کند. همچنین فعالیت این مسدود کننده باعث به هم خوردن انتقال سیناپسی نرمال نمی‌شود (۱۱و۱۲). ممانتین یک آنتاگونیست به‌سرعت باند شونده است که با کانال خود در همان مرحله اول باند می‌شود، با این حال به سرعت هم می‌تواند از گیرنده‌اش با شیوه‌ای مستقل از غلظت جدا شود (۱۳). ممانتین در مقایسه با دیگر آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی NMDA گلوتاماتی بسیار سریع‌تر عمل می‌کند. بنابراین اثر کمی بر مکانیسم‌های فیزیولوژیک ناشی از گیرنده‌های NMDA گلوتامات دارد (۱۱). با این حال هنوز عوارض جانبی آن به‌طور کامل مشخص نشده است. هرچند محققین معتقدند که ممانتین در غلظت‌های درمانی مورد کاربرد در درمان زوال عقل عوارض جانبی چندانی ندارد

(۵ تا ۷ میلی گرم در کیلوگرم) هیدرو کلراید به صورت داخل صفاقی جهت بی هوشی استفاده شد. ممانتین هیدروکلراید در نرمال سالین حل و آماده‌ی تزریق شد. شرکت سازنده‌ی تمامی داروهای مصرفی سیگما- آمریکا بود.

روش جراحی: گروه‌های تزریق داخل اکومبسنی پس از بیهوشی در دستگاه استریوتکس قرار گرفتند و ایجاد یک شکاف یک سانتی‌متری در سر و مشاهده نقاط برگما و لامپدا مختصات هسته اکومبسن ($AP=1$, $ML=\pm 1/5$, $DV=4/5$) توسط اطلسس پاکسینو (۲۳) تعیین شد سپس اکومبسن به صورت یک طرفه راست و یا چپ و دو طرفه کانول گذاری شد. کانول راهنما از جنس استیل زنگ نزن (سرسوزن شماره ۲۳) (۵۰۰ میکرون) بالاتر از هسته‌ی اکومبسن در سر حیوان قرار داده شد و توسط یک عدد پیچ عینک و سیمان دندانپزشکی در جای خود ثابت شد. پس از طی یک هفته دوره‌ی بهبودی حیوانات کانول گذاری شده دوزهای مختلف ممانتین ($0.1 \mu\text{g}/\text{Mouse}$ ، 0.5 و 1) را به صورت درون هسته اکومبسنی توسط سرنگ هامیلتون ۱۰ میکرولیتری و سوزن تزریق (سرسوزن شماره ۳۰ دندانپزشکی) با حجم تزریق 0.25 میکرولیتر به صورت دو طرفه و 0.5 میکرولیتر به صورت یک طرفه دریافت کردند. همچنین گروهی از حیوانات نیز ممانتین را به صورت داخل صفاقی (0.1 ، 0.5 و 1 میلی گرم در کیلوگرم) دریافت کردند. سپس از سینوس رترواوربیتال واقع در گوشه‌ی چشم تمامی حیوانات گروه کنترل و آزمایش خونگیری شد. لازم به ذکر است در گروه‌هایی که دارو به صورت داخل صفاقی تجویز شد ۳۰ دقیقه و در گروه‌هایی که به صورت داخل اکومبسنی تجویز شد ۵ دقیقه پس از تزریق دارو خونگیری انجام شد. این زمان‌ها بر اساس تحقیقات قبلی و همین‌طور فارماکوکینتیک دارو انتخاب گردید و به‌طور حتم با تغییر این زمان‌ها نتایج تغییر خواهد کرد (۲۴ و ۲۵). (0.5 میلی لیتر خون در 0.5 میلی لیتر EDTA ۳ درصد) و با دور ۱۴۰۰ گرم به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴

کوچک آزمایشگاهی ماده مورد بررسی قرار گرفت (۲۱ و ۲۰)، با توجه به این که واسط اصلی این تغییرات به خوبی در تحقیقات قبلی مشخص نشده است در این تحقیق به تغییرات پلاسمایی هورمون کورتیکوسترون به‌عنوان مهم ترین هورمون بدن در پاسخ به استرس پرداخته شده است از سویی دیگر، همان طور که گفته شد هورمون کورتیکوسترون یکی از مهم ترین هورمون‌هایی است که در حین استرس از غدد فوق کلیوی در موش‌ها ترشح می‌شود و اکومبسن هم یکی از مهم ترین مناطق مغزی فعال شده در حین استرس می‌باشد، در این تحقیق سعی بر آن شد با مهار گیرنده‌های گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی موجود در هسته‌ی اکومبسن با تجویز ممانتین تغییر فعالیت سیستم استرسی هیپوتالاموس- هیپوفیز- فوق کلیه مورد بررسی قرار گیرد.

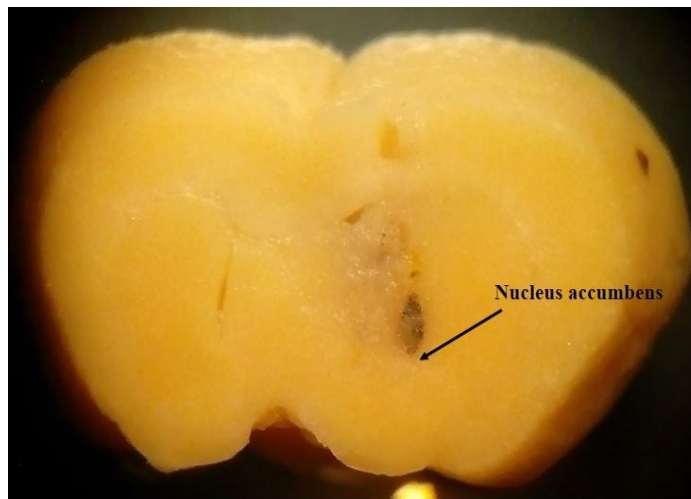
روش بررسی

در این مطالعه از موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده با محدوده‌ی وزنی 26 ± 3 گرم استفاده شد که در قفس‌های ۶ تایی با دوره تاریکی- روشنایی ۱۲ ساعته و در دمای ۲۳ تا ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. علت انتخاب جنس ماده، تاثیرپذیری بیشتر جنس ماده از استرس بود (۲۲).

گروه بندی: حیوانات در ۱۳ گروه ۶ تایی به صورت تصادفی قرار گرفتند. گروهی از حیوانات دارو را به صورت داخل صفاقی با دوزهای متفاوت دریافت کردند و گروه‌های تجویز درون اکومبسنی، ممانتین را به صورت یک طرفه در اکومبسنی راست و یا چپ و یا به صورت دو طرفه درون اکومبسنی دریافت کردند. قبل از شروع آزمایش‌ها به‌منظور بررسی سیکل جنسی از تمامی حیوانات گروه آزمایش و کنترل، اسمیر واژینال گرفته شد و تمامی حیوانات در فاز پرواستروس مورد آزمایش قرار گرفتند.

داروها: از کتامین (۵۰ تا ۷۵ میلی گرم در کیلوگرم) و ديازپام

اطمینان از محل قرارگیری کانول راهنما در هسته‌ی اکومبیس پس از اتمام آزمایش‌ها به حیوانات بیهوشی عمیق داده شد و مغز آن‌ها خارج و محل قرارگیری کانول راهنما بررسی گردید (شکل ۱).



شکل ۱: محل قرارگیری کانول راهنما در هسته‌ی اکومبیس در موش کوچک آزمایشگاهی

درجه‌ی سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد. پلاسما‌ی رویی جهت سنجش میزان کورتیکوسترون جمع‌آوری شد و توسط کیت سنجش هورمون کورتیکوسترون (کیت الیزا کورتیکوسترون موش بزرگ آزمایشگاهی از شرکت DRG-Germany) با روش الیزا در طول موج ۴۵۰ نانومتر سنجیده شد. برای

(شکل ۲). هرچند که این افزایش در دوزهای به کار رفته وابسته به دوز نبود.

$$[F(1,8,3) = 4/2 \quad P < 0/001]$$

- اثر تجویز داخل هسته‌ی اکومبیس ممانتین بر میزان کورتیکوسترون پلاسما: حیوانات دوزهای مختلف ممانتین (۱ و ۵ و ۱۰ $\mu\text{g}/\text{Mouse}$) را به صورت یک طرفه یا دوطرفه در داخل هسته‌ی اکومبیس ۵ دقیقه قبل از خونگیری دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز حاد ممانتین به داخل هسته‌ی اکومبیس طرف راست باعث افزایش وابسته به دوز کورتیکوسترون و تجویز این دارو به هسته‌ی اکومبیس سمت چپ باعث افزایش و کاهش وابسته به دوز کورتیکوسترون گردید (شکل ۳).

[Two-way Anova; memantine effect: $F(9,54)=2.1$, $P<0.01$, side effect: $F(9,54)=2.41$, $P<0.01$, side memantine effects: $F(1,1)= 1.98$, $P<0.01$]

روش تجزیه آماری: اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد متغیرها ($\text{Mean} \pm \text{S.E.M}$) بیان شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات به کمک نرم افزار SPSS 16 و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (تزیقات درون صفایی) و یا دوطرفه (تزیقات داخل هسته‌ی اکومبیس) و به دنبال آن تست توکی انجام پذیرفت. $P < 0/05$ معیار معنی‌دار بودن اختلافات در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

- اثر تجویز داخل صفایی ممانتین بر میزان کورتیکوسترون پلاسما: حیوانات دوزهای مختلف ممانتین را به صورت داخل صفایی (۱، ۵، و ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) دریافت کردند. پس از گذشت ۳۰ دقیقه از حیوانات خونگیری شد. نتایج نشان دادند که تجویز حاد ممانتین در هر سه دوز باعث افزایش چشمگیری در میزان کورتیکوسترون پلاسما گردید

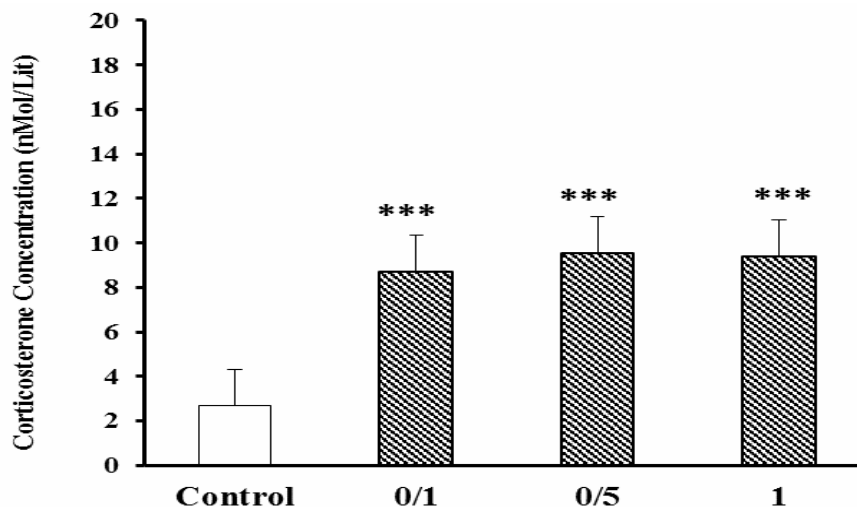


Fig 2

Memantine (mg/kg)

شکل ۲. تاثیر تجویز داخل صفاقی ممانتین بر میزان کورتیکوسترون پلاسما. حیوانات دوزهای مختلف ممانتین (۰/۱، ۰/۵، ۱ میلی گرم در کیلوگرم) را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. اطلاعات مربوط به تغییرات مزبور در ۶ سر حیوان می باشد. $P < 0.001$ اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل می باشد.

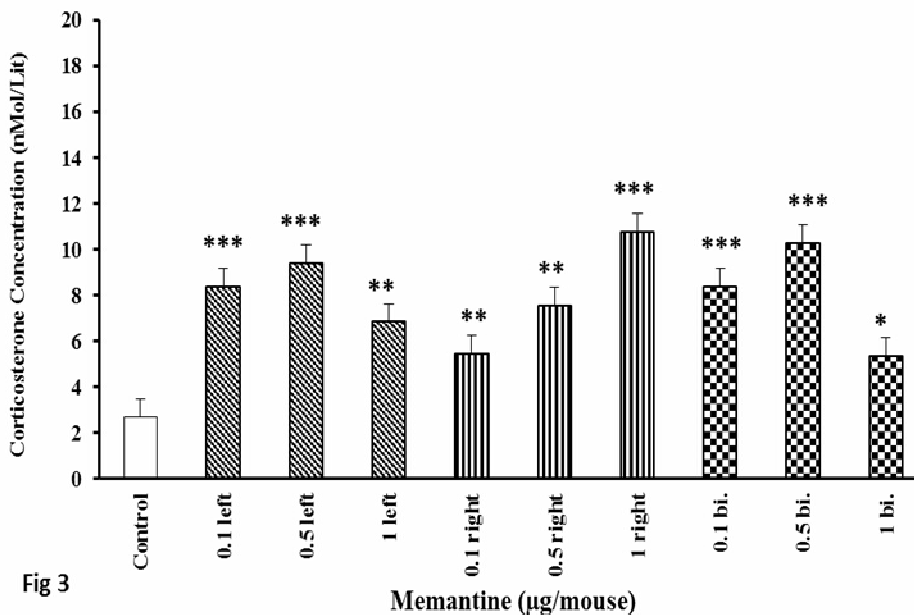


Fig 3

Memantine (µg/mouse)

شکل ۳. اثر تجویز ممانتین به داخل هسته اکومبیس بر میزان کورتیکوسترون پلاسما دوزهای مختلف ممانتین (۰/۱ µg/Mouse، ۰/۵ و ۱) به صورت یک طرفه (چپ و یا راست) و یا دوطرفه (Bi= Bilateral) پنج دقیقه قبل از خونگیری به داخل هسته اکومبیس تزریق شد. اطلاعات مربوط به تغییرات مزبور در ۶ سر حیوان می باشد. $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.001$ اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل می باشد.

بحث

تحقیق ما نشان داد که تجویز ممانتین هم به صورت محیطی و هم به صورت داخل هسته‌ی اکومبسن باعث افزایش غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون در موش‌های ماده گردید. بایستی اشاره شود که امروزه مشخص شده است که در پستانداران ماده، حساسیت سیستم استرسی مغز از موش‌های نر بیشتر است (۲۲) و به همین دلیل در تحقیق حاضر از موش‌های ماده استفاده شد.

افزایش غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون در هنگام تزریق محیطی ممانتین قبلاً هم گزارش شده بود (۲۶). نصیحت کن و همکاران در ۲۰۱۴ نشان دادند که تجویز محیطی ممانتین می‌تواند باعث افزایش غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون در موش بزرگ آزمایشگاهی نر گردد (۲۶). در این زمینه محققان مذکور دو دلیل ارایه کرده‌اند و عنوان شده که به دلیل وجود گیرنده‌های NMDA بر روی غشاء سلولی سلول‌های ناحیه فاسیکوله فوق کلیه و نقش این گیرنده‌ها در تنظیم تولید و ترشح کورتیکوسترون ممکن است که ممانتین از این طریق اثر خود را اعمال کرده باشد یعنی مهار این گیرنده‌ها موجب افزایش رهایی کورتیکوسترون پلازما شده باشد. همچنین با توجه به اینکه گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی در مناطق مختلف مغزی نقش عمده‌ای در کنترل پاسخ‌های مغز به استرس دارند و ممانتین به راحتی می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کرده و خود را به نواحی مختلف مغز برساند ممکن است که پاسخ دیده شده یک پاسخ مرکزی باشد. در تحقیق ما نیز همین دو استدلال می‌تواند کاربرد داشته باشد. در کنار آن بایستی عنوان شود که تجویز ممانتین وابسته به دوز نبود. این گفته می‌تواند به این معنی باشد که ممانتین ممکن است اثر خود را به صورت غیرمستقیم اعمال کرده باشد. یعنی این دارو با مهار مکانیسم‌های گلوتاماتی وابسته به گیرنده‌های NMDA در نواحی که با سیستم استرسی ارتباط

دارند به نحوی به فعالیت این سیستم کمک کرده باشد. در همین ارتباط تحقیقات قبلی نشان داده است که ممانتین می‌تواند فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه را با تحریک نورون‌های ترشح کننده CRF (Corticotropin-Releasing-Factor) در هسته‌ی جانبی بطنی هیپوتالاموس تحریک کند (۲۷)، که در تحقیق ما هم همین مکانیسم احتمالاً نقشی داشته است. همچنین، مطالعات بالینی نشان داده‌اند که ممانتین می‌تواند در درمان بیماری پارکینسون نیز کاربرد داشته باشد. محققان دریافتند که بیمارانی که دوزهای کم ممانتین را دریافت کرده‌اند، کمتر به بیماری پارکینسون دچار می‌شوند و یا بهبود حرکتی در بیماران پارکینسونی که ممانتین را دریافت کرده بودند، بیشتر بود. به علاوه، شواهد زیادی از تاثیر ممانتین با سیستم‌های سروتونرژیک و کولینرژیک وجود دارد (۲۸). جالب است که برخی تحقیقات نشان داده‌اند که حساسیت گیرنده‌های کولینرژیک به ممانتین بیشتر از گیرنده‌های NMDA می‌باشد (۲۹). این یافته‌ها نیز می‌تواند در توضیح ترشح غیروابسته به دوز کورتیکوسترون توسط ممانتین موثر باشد.

قسمت مهم تحقیقات ما به بخشی مربوط است که تاثیر این دارو را در هسته اکومبسن بررسی کرده‌ایم. تحقیق ما نشان داد که تجویز ممانتین به داخل هسته اکومبسن سمت چپ باعث بروز پاسخ دوگانه در ترشح کورتیکوسترون می‌شود. از یک سو در دوزهای کم و زیاد دارو نسبت به دوز متوسط دارو کاهش ترشح دیده شد و از سوی دیگر، هر سه دوز اثر تحرکی بر ترشح ممانتین داشتند. تجویز دارو به قسمت راست هسته باعث افزایش ترشح کورتیکوسترون به صورت وابسته به دوز گردید. این تفاوت در نحوه ترشح کورتیکوسترون در قسمت راست و چپ هسته، می‌تواند نشان دهنده عدم تقارن نواحی زیر قشری در مغز حیوانات باشد، امری که در تحقیقات قبلی در مورد هسته اکومبسن مورد

ممانتین می‌تواند گیرنده‌های سروتونینی و کولینرژیکی را نیز تحت تاثیر قرار دهد و باعث تحریک و یا مهار این گیرنده‌ها شود، شاید بتوان گفت که ممکن است اثرات دیده شده مربوط به تاثیر ممانتین بر این گیرنده‌ها بوده و تاثیرات گفته شده در مورد اثر ممانتین بر گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی صحیح نیست. در هر حال، از آنجایی ما هر یک از بخش‌های هسته و پوسته اکومبسن را به‌طور جداگانه بررسی نکردیم امکان اظهار نظر قطعی در این موارد وجود ندارد و تحقیقات بیشتر باید در زمینه هر یک از این بخش‌های پوسته و هسته صورت گیرد، شاید نتایج دقیق‌تری در این زمینه بدست آید. در بخش مربوط به تزریق دوطرفه ممانتین هم بایستی عنوان شود که نتایج دیده شده حاصل برهم کنش دارو با دو بخش چپ و راست هسته اکومبسن بود که بطور شگفت‌آوری نسبت به نتایج هر بخش به تنهایی متفاوت و غیر قابل ارتباط با آنها بود. به همین دلیل، می‌توان اظهار کرد که این بخش از تحقیق نشان دهنده برهم کنش پیچیده بین هسته اکومبسن سمت چپ و راست است و چون این هسته‌ها با بخش‌های دیگر مغز ارتباطات مجزایی دارند، اثرات دیده شده بیش از این قابل توضیح نیست.

نتیجه‌گیری

در یک نگاه کلی بایستی گفت که تحقیق ما نشان داد که اثر داروی ممانتین بر سیستم استرسی می‌تواند بسیار بیشتر از چیزی باشد که قبلاً تصور می‌شد. همچنین، همان‌طور که قبلاً توضیح داده شده است، بین هسته اکومبسن چپ و راست تفاوت زیادی از نظر عملکردی (و احتمالاً ساختاری) وجود دارد که بایستی بیشتر مد نظر قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با حمایت مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه بقیه الله (عج) انجام شد.

تاکید قرار گرفته است. به عنوان مثال: اسماعیلی و همکاران نشان دادند که در مورد اثرات مورفین بین قسمت چپ و راست هسته اکومبسن در روش ترجیح مکان شرطی شده در موش‌های نر بزرگ تفاوت وجود دارد (۳۰). همچنین، محققان نشان داده‌اند که توزیع و پراکندگی نورون‌ها و گیرنده‌های کوله سیستوکینینی در سمت راست و چپ هسته اکومبسن یکسان نمی‌باشد (۳۱). چون در تحقیق حاضر نیز اثر داروی ممانتین در سمت راست و چپ هسته اکومبسن یکسان نبود، و از سوی دیگر، عملکرد غیر یکسان نشان از توزیع غیر یکسان گیرنده‌ها می‌باشد، به راحتی می‌توان نتیجه گرفت که تحقیق ما نشان داد که احتمالاً توزیع گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA در هسته اکومبسن چپ و راست یکسان نیست. با توجه به اینکه بیشترین تراکم گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی در هسته اکومبسن در بخش مرکزی می‌باشد و تراکم کمی و ناچیزی از این گیرنده‌ها در بخش پوسته وجود دارد، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که احتمالاً گفته فوق در مورد تراکم گیرنده‌های NMDA در هسته اکومبسن در مورد قسمت مغز هسته صحت دارد. از سوی دیگر، بایستی در نظر داشت که هسته اکومبسن را قسمتی از مغز تصور می‌کردند که بیشتر با عملکردهای احساسی مانند پاداش طبیعی و غیرطبیعی یا دارویی و نیز حرکت ناشی از پاداش یا تنفر ارتباط دارد (۳۲). اما تحقیقات بعدی نشان دهنده آن است که بخشی از این هسته که به ناحیه پوسته اکومبسن معروف است در فرآیندهای انگیزشی ناشی از استرس و نیز داروهای اعتیادآور دخالت دارد (۳۳). این بخش از هسته اکومبسن را قسمتی از سیستم آمیگدال گسترش یافته می‌دانند که در پاسخ‌های یاد شده فوق دخالت می‌کند (۳۳). این بخش از هسته اکومبسن همچنین محل ختم ورودی‌های دوپامینی ناحیه تگمنتوم شکمی است که تاثیر مهمی در روندهای پاداش دارویی دارد (۳۳). در این بخش از هسته اکومبسن همچنین گیرنده‌های سروتونینی و کولینرژیک فراوانی وجود دارند (۳۴). با توجه به اینکه

Referenses

- 1- Michaelis EK. Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Prog Neurobiol.* 1998; 54: 369-415.
- 2- Zelena D, Mergl Z, Makara GB. Glutamate agonists activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis through hypothalamic paraventricular nucleus but not through vasopressinergic neurons. *Brain Res.* 2005; 1031: 185-93.
- 3- Dobrek L, Thor P. Glutamate NMDA receptors in pathophysiology and pharmacotherapy of selected nervous system diseases. *Postepy Hig Med Dosw.* 2011; 65: 338-46.
- 4- Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron.* 1988; 1: 623-34.
- 5- Prehn JH, Lippert K, Krieglstein J. Are NMDA or AMPA/kainate receptor antagonists more efficacious in the delayed treatment of excitotoxic neuronal injury? *Eur J Pharmacol.* 1995; 292: 179-89.
- 6- Joo IS, Hwang DH, Seok JI, Shin SK, Kim SU. Oral administration of memantine prolongs survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurol.* 2007; 3: 181-6.
- 7- Lipton SA. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5: 160-70.
- 8- Dobrek L, Thor P. Glutamate NMDA receptors in pathophysiology and pharmacotherapy of selected nervous system diseases. *Postepy Hig Med Dosw.* 2011; 65: 338-46.
- 9- Ferreira M, Valenti VE, Cisternas JR, et al. Memantine effects on liver and adrenal gland of rats exposed to cold stress. *Int Arch Med.* 2011; 4: 5-10.
- 10- Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittelforschung.* 1991; 41: 773-80.
- 11- Chen HS, Pellegrini JW, Aggarwal SK, et al. Open-channel block of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J Neurosci.* 1992; 12: 4427-36.
- 12- Chen HS, Lipton SA. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J Neurochem.* 2006; 97: 1611-26.
- 13- Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist--a review of preclinical data. *Neuropharmacology.* 1999; 38: 735-6.
- 14- Bresink I, Benke TA, Collett VJ, et al. Effects of memantine on recombinant rat NMDA receptors expressed in HEK 293 cells. *Br J Pharmacol.* 1996; 119: 195-204.
- 15- Babic S, Ondrejckova M, Bakos J, Racekova E, Jezova D. Cell proliferation in the hippocampus and in the heart is modified by exposure to repeated stress and treatment with

- memantine. *Psychiatric Research*. 2012; 46: 526-32.
- 16- Parsons C, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: A review of preclinical data. *Neuropharmacology*. 1999; 38: 735-67.
- 17- Roberts DC, Koob GF, Klonoff P, Fibiger HC. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav*. 1980; 12: 781-87.
- 18- Heimer L, Aiheid GF, Olmos JS, et al. The accumbens: beyond the core-shell dichotomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997; 9: 354-81.
- 19- Timmermans W, Xiong H, Hoogenraad CC, Krugers HJ. Stress and excitatory synapses: from health to disease. *Neuroscience*. 2013; 248: 626-36.
- 20- Sarahian N, Sahraei H, Zardooz H, et al. Comparative effect of memantine intraperitoneal and intra accumbal on responding to acute stress in female NMRI mice. *Phypha*. 2014; 18: 383-96.
- 21- Sarahian N, Sahraei H, Zardooz H, Alibeik H, Sadeghi B. Effect of intra-accumbens memantine administration on brain and adrenal weight and volume changes following chronic stress in female NMRI mice. *Modares J Med Sci Pathobiology*. 2014; 17: 71-82.
- 22- Figueiredo HF, Dolgas CM, Herman JP. Stress activation of cortex and hippocampus is modulated by sex and stage of estrus. *Endocrinology*. 2002; 143: 2534-40.
- 23- Paxinos G, Franklin KBJ. The mouse brain in stereotaxic coordinates. Second Ed 2001, San Diego, Academic Press.
- 24- Réus GZ, Stringari RB, Kirsch TR, et al. Neurochemical and behavioural effects of acute and chronic memantine administration in rats: Further support for NMDA as a new pharmacological target for the treatment of depression?. *Brain Res Bull*. 2010; 81: 585-9.
- 25- Réus GZ, Abelaira HM, Stringari RB, Fries GR, Kapczinski F, Quevedo J. Memantine treatment reverses anhedonia, normalizes corticosterone levels and increases BDNF levels in the prefrontal cortex induced by chronic mild stress in rats. *Metab Brain Dis*. 2012; 27: 175-82.
- 26- Nasihatkon ZS, Khosravi M, Bourbour Z, et al. Inhibitory effect of NMDA receptors in the ventral tegmental area on hormonal and eating behavior responses to stress in rats. *Behav Neurol*. 2014; 2014: 294149.
- 27- Zhou Y, Yuferov VP, Spangler R, Maggos CE, Ho A, Kreek MJ. Effects of memantine alone and with acute 'binge' cocaine on hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat. *Eur J Pharmacol*. 1998; 352: 65-71.
- 28- Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J. Aminoamantadines as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents: preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 1997; 21: 455-68.
- 29- Aracava Y, Pereira EFR, Maelicke A, Albuquerque EX. Memantine blocks $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors more potently than *N*-

methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 312: 1195-205.

30- Esmaeili MH, Sahraei H, Ali-Beig H, et al. Transient inactivation of the nucleus accumbens reduces both the expression and acquisition of morphine-induced conditioned place preference in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012; 102: 249-56.

31- Belcheva I, Belcheva S, Petkov VV, Petkov VD. Asymmetry in behavioral responses to cholecystokinin microinjected into rat nucleus accumbens and amygdala. *Neuropharmacology.* 1994; 33: 995-1002.

32- Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron.* 2008; 59: 11-34.

33- Koob GF. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003; 13: 442-52.

34- Huang M, Panos JJ, Kwon S, Oyamada Y, Rajagopal L, Meltzer HY. Comparative effect of lurasidone and blonanserin on cortical glutamate, dopamine, and acetylcholine efflux: role of relative serotonin (5-HT) 2A and DA D2 antagonism and 5-HT1A partial agonism. *J. Neurochem.* 2014; 128: 938-49.

Injection of Memantine into the Nucleus Accumbens Increases Plasma Corticosterone Release in Female NMRI Mice

Zardooz H¹, Sarahian N², Sahraei H², Sadeghi B²

¹Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

²Neuroscience Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Corresponding Author: Sarahian N, Neuroscience Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

E-mail: sarahiannahid@yahoo.com

Received: 22 Nov 2014 **Accepted:** 12 Jul 2015

Background and Objective: Memantine is a glutamate N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor antagonist with low receptor binding affinity which is currently used in moderate to severe Alzheimer's disease. So far, the effect of memantine on stress system has not been investigated. This study focused on the effects of both peripheral and intra-accumbal memantine administration on plasma corticosterone concentration in female NMRI mice.

Materials and Methods: Four groups of mice (n=6/group) received different doses of memantine (1, 0.5 and 0.1 mg/kg) intraperitoneally. In this groups were cannulated bi- or unilaterally in the nucleus accumbens by stereotaxic instrument. After a week of recovery, memantine (1, 0.5 and 0.1 µg/kg mouse) was administered to the animals intra-accumbally. Blood samples were taken from retro-orbital sinus of all animals 30 min (intraperitoneally administration) or 5 min (intra-accumbally) following memantine injection for the evaluation of plasma corticosterone.

Results: Intraperitoneal memantine injection led to a dramatic increase in plasma corticosterone concentration in a dose-independent manner. On the other hand, intra-accumbal memantine administrations increased plasma corticosterone level significantly (P<0.001) in a dose and site-dependent manner.

Conclusion: Memantine may have a severe effect on stress system by virtue of plasma corticosterone level increment which may be the side effect of this medication.

Keywords: Memantine, Nucleus Accumbens, Plasma Corticosterone, Stress