Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 30, No.2, Summer 2020 ORIGINAL ARTICLE

The effect of agonist and antagonist of Nociceptine/Orphanin FQ receptor on seizure and cognitive dysfunction in experimental model of temporal lobe epilepsy in male rat

***Nida Jamali-Raeufy*[1], *Motahareh Zeinivand*[2], *Mina Goudarzi*[3], *Sobhan Haghani*[3]**
[1] *Assistant Professor, Department of physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[2] *Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran*
[3] *MSc, Department of physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Abstract
Background: Temporal lobe epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by spontaneous seizures, learning and memory deficiency, loss of neurons, mossy fiber sprouting and tissue apoptosis. This study was to investigate the effect of NOP receptor agonist (MCOPPB) and antagonist (SB612111) on seizure and cognitive dysfunction and histological studies in experimental model of temporal lobe epilepsy in male rat.
Materials and methods: in this study, 50 male rats were divided into six groups, including sham, epileptic, valperoic treated epileptic, NOP receptor agonist and antagonist treated epileptic. Finally, seizure behavior, short-term (Y-maze) and long-term (shuttle box) memory, GFAP value and also histologic finding (Nissel, Tim and Apoptosis staining) were evaluated.
Results: Kinic acid induced seizures associated with significant seizure behavior, impairment of learning and memory and tissue damage. Pretreated epileptic rats with NOP receptor agonist decreased seizure attacks, but did not improve memory. Administration of NOP antagonist was not effective on the seizure behavior, but contribute to improve the memory and learning abilities following treatment. Also, administration of NOP agonist and antagonist increased neuron count, reduced increased sprouting of mossy fibers, cell death and the activity of astrocytes in the hippocampus.
Conclusion: pre-treatment of epileptic rets with NOP receptor agonist and antagonist reduced seizures attacks and improved short-term spatial memory and tissue damage in rats.
Keywords: *Temporal lobe epilepsy, Kainic acid, NOP agonist, NOP antagonist, Learning and memory, Histological studies.*

Cited as: Jamali-Raeufy N, Zeinivand M, Goudarzi M, Haghani S. The effect of agonist and antagonist of Nociceptine/Orphanin FQ receptor on seizure and cognitive dysfunction in experimental model of temporal lobe epilepsy in male rat. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(2): **107-119.**

Correspondence to: Nida Jamali-Raeufy
Tel: *88622709-021*
E-mail: jamali.n@iums.ac.ir
ORCID ID: 0000-0003-2416-0335
Received: 3 Nov 2019; **Accepted:** 4 Jun 2020

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۰، شماره ۲، تابستان ۹۹، صفحات ۱۰۷ تا ۱۱۹

Original Article

بررسی اثر تجویز آگونیست و یا آنتاگونیست گیرنده Orphanin/FQ Nociceptive بر وضعیت تشنجی و اختلال رفتاری در مدل تجربی صرع کاینیکی در موش صحرایی نر

نیدا جمالی رئوفی[۱]، مطهره زینی وند[۲]، مینا گودرزی[۳]، سبحان حقانی[۳]

[۱] استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
[۲] استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
[۳] کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

چکیده

سابقه و هدف: *صرع لوب گیجگاهی نوعی اختلال مزمن نورولوژیک است که ویژگی اصلی آن تشنجات خودبخودی، اختلال در روندهای حافظه و یادگیری، تحلیل رفتن نورون، جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای و آپوپتوز بافتی است. دراین مطالعه، اثرات آگونیست (MCOPPB) و آنتاگونیست (SB612111) گیرنده NOP بر مدل تجربی صرع وعوارض شناختی و بافتی ناشی از آن بررسی شد.*

روش بررسی: *تعداد ۵۰ سر موش صحرایی نر به شش گروه شم، گروه صرعی، گروه صرعی تحت تیمار با والپروئیک، گروه صرعی تحت تیمار با آگونیست و آنتاگونیست گیرنده NOP تقسیم شدند. در پایان کار، رفتار تشنجی، حافظه کوتاه (Y-maze) و بلند مدت (شاتل باکس)، میزان GFAP و مطالعات بافتی (رنگ آمیزی نیسل، تیم و آپوپتوز) انجام شد.*

یافته‌ها: *القای صرع توسط اسید کاینیک با رفتار تشنجی بارز، اختلال در حافظه و یادگیری و آسیب بافتی همراه بود. تیمار موش‌های صرعی با آگونیست NOP، تشنجات حاصل از اسیدکاینیک را کاهش داد، ولی بر بهبود حافظه تاثیری نداشت. تجویز آنتاگونیست گیرنده NOP برروی رفتار تشنجی موثر نبود، اما موجب بهبود حافظه شد. هر دو آگونیست و آنتاگونیست گیرنده NOP موجب افزایش تراکم نورون‌های هیپوکمپ، کاهش شدت جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای، کاهش میزان GFAP و آپوپتوز سلول‌های هیپوکمپ شد.*

نتیجه‌گیری: *پیش درمان حیوانات صرعی با آگونیست و آنتاگونیست گیرنده NO علاوه بر کاهش وقوع تشنجات موجب بهبود حافظه فضایی کوتاه مدت و آسیب های بافتی هیپوکمپ می‌شود.*

واژگان کلیدی: *صرع لب گیجگاهی، آگونیست و آنتاگونیست NOP، حافظه و یادگیری، مطالعات بافتی.*

مقدمه

صرع لب گیجگاهی (TLE) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نورودژنراتیو است که با تشنج‌های خودبه خودی به علت افزایش تحریک پذیری نورون‌ها در مغز خود را نشان می‌دهد (۱). صرع به صورت حملات ناگهانی به دنبال تحریک پذیری زیاد در گروهی از سلول‌های عصبی بروز می‌کند. این افزایش تحریک پذیری سلولهای عصبی به دنبال بر هم خوردن تعادل در ترشح واسطه های مهاری و تحریکی بروز می‌کند (۲). بنابراین هر عاملی که باعث انتقال تحریکات تسهیل شده و یا مانع انتقال فاکتورهای مهاری شود، منجر به ایجاد صرع می‌گردد (۳). علاوه بر آن، به طورکلی در صرع، افزایش جریان‌های تحریکی به خصوص گلوتامینرژیکی و یا کاهش جریان‌های مهاری گاباارژیکی و یا بهم خوردن تعادل جریان‌های یونی نیز رخ می‌دهد (۴).

بنابراین نقش تنظیمی و تداخلی نوروپپتیدها در صرع اهمیت ویژه ای پیدا می‌کند، به طوری که در مطالعات گذشته بیان شده

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی ، نیدا جمالی (email: jamali.n@iums.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0003-2416-0335
تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۸/۱۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۱۰/۱۴

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]

است در انسان و مدل های حیوانی صرع بیان نوروپپتیدها تغییر می‌کند (۵, ۶). همچنین در مواردی نوروپپتیدهایی مانند ماده P و CRF به عنوان پپتیدهای صرع زا (۷, ۸) و نوروپپتیدهایی مانند نوروپپتید Y، گالانین، سوماتواستاتین و دینورفین را به عنوان پپتیدهای ضد صرع مطرح می‌کنند (۹, ۱۰).

گیرنده اورفان (NOP) از جمله گیرنده‌های وابسته به G پروتئین است که جزو گیرنده‌های شبه اوپیوئیدی (Opioid Receptor Like1) محسوب می‌شود (۱۱) که علاوه بر نقش بر روی درد و احساس (۱۲)، با اتصال پپتید اندوژن خویش یعنی N/OFQ، اعمال فیزیولوژیک فراوانی دیگری را واسطه گری می‌کند (۱۳). در سیستم اعصاب مرکزی، عملکرد این گیرنده و پپتید N/OFQ آن بر مسیر گاباارژیکی منجر به کاهش اضطراب (۱۴, ۱۵) و افزایش اشتها می‌شود (۱۶). یافته‌ها نشان داده‌اندکه مقدار و بیان ژن N/OFQ پس از القاء صرع کاینیکی افزایش می‌یابد (۱۷, ۱۸). البته با اینکه مکانیسم این موضوع مشخص نیست (۱۳, ۱۴)، اما با این حال اثر N/OFQ در مهار ترشح گلوتامات و بلاک کانال نوع T کلسیمی اثبات شده است (۱۱، ۱۹). N/OFQ همچنین منجر به افزایش آستانه تشنج‌های ناشی از پنی سیلین (۲۰)، بیکوکولین، pentylenetetrazole و NMDA می‌شود (۲۱). از سویی دیگر آنتاگونیست این گیرنده استعداد ایجاد مدل صرع ناشی از اسید کاینیک را کاهش می‌دهد و به نوعی دارای اثرات حفاظتی در برابر TLE در رت است (۱۸). knock out شدن پپتید N/OFQ (۱۱) و نقص در آن (۲۲) نیز دارای چنین اثری است، با این حال مکانیسم اثر این آنتاگونیست نیز نامشخص است (۱۸). لذا در این مطالعه، اثرات حفاظتی N/OFQ بر مدل صرع القا شده به وسیله اسید کاینیک با ارزیابی شدت وقوع تشنجات، شاخص‌های بافت شناسی در هیپوکمپ و حافظه کوتاه مدت و بلند مدت در موش‌های صحرایی بررسی شد.

مواد و روشها

در این تحقیق از ۵۰ سر موش صحرایی نر، نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در دمای ۲۱ تا ۲۲ درجه سانتی گراد، دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص نگهداری شدند. مطالعه بر اساس قوانین و دستورالعمل‌های توصیه شده توسط انستیتوی ملی بهداشت آمریکا (NIH) انجام شد. همچنین مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد اخلاق IR.IUMS.REC, 1394.26822 تایید شد.

حیوانات به طور تصادفی به پنج گروه شم (جراحی کاذب)، کنترل مثبت (صرعی شده و دریافت کننده اسید والپروئیک اسید)، صرعی، صرعی دریافت کننده آگونیست گیرنده NOP و صرعی دریافت کننده آنتاگونیست گیرنده NOP تقسیم شدند. برای صرعی کردن حیوانات از اسید کاینیک (سیگما، آمریکا) به میزان ۴ میکروگرم/ وزن هر موش، حل شده در نرمال سالین و تزریق شده به داخل ناحیه CA3 هیپوکمپ سمت راست با مختصات قدامی خلفی ۴/۱ میلی متر، جانبی ۴ میلی متر و ونترال ۴/۲ میلی متر زیر سطح جمجمه با استفاده از سرنگ همیلتون و به روش استریوتاکسی استفاده شد. گروه کنترل نیز فقط محلول سالین را با همان حجم دریافت کردند. اسید والپروئیک به میزان ۲۰۰ میلی گرم/ کیلوگرم به صورت داخل صفاقی و از یک هفته قبل از جراحی به طور روزانه به حیوان تجویز شد. آگونیست (۱۰ میکرومول) و آنتاگونیست (۱۰۰ میکرومول) گیرنده NOP نیز ۵ دقیقه قبل از صرعی کردن حیوانات به صورت داخل بطنی و با مختصات قدامی خلفی۸/۰ میلی متر، جانبی ۱/۲ میلی متر و ونترال ۶/۳ میلی متر زیر سطح جمجمه با استفاده از سرنگ همیلتون و به روش استریوتاکسی تجویز شد. طی ۲۴ ساعت اول بعد از جراحی، رفتار تشنجی حیوانات بر اساس تقسیم بندی راسین (رتبه بندی از ۰ تا ۵) مورد بررسی قرار گرفت که به صورت زیر است: صفر (بدون هیچگونه واکنش)، مرحله ۱ (مانتینگ کلیشه‌ای و چشمک زدن)، مرحله ۲ (تکان دادن سر و یا کلونوس صورت)، مرحله ۳ (پرش‌های میوکلونیک در اندام حرکتی جلویی)، مرحله ۴ (تشنجات کلونیک در اندام حرکتی جلویی و بلند شدن بر روی پاها)، و مرحله ۵ (تشنجات کولونیک عمومی همراه با از دست رفتن تعادل).

در پایان دوره تیمار، برای ارزیابی یادگیری و حافظه حیوانات از روش استاندارد ماز Y و رفتار اجتنابی غیر فعال به شرح زیر استفاده شد.

آزمون مازY

این آزمون دو تا سه روز قبل از تست رفتار اجتنابی انجام شد. در این آزمون، میزان عملکرد حیوانات از نظر حافظه کاری از طریق مشاهده و اندازه گیری کردن رفتار متناوب خوبخودی حیوان مورد بررسی قرار گرفت. ماز مربوط به این آزمون از جنس پلکسی گلاس و هر بازو دارای ابعاد ۱۵×۳۰×۴۰ سانتی متر بود که بازوها از طریق یک محوطه مرکزی به هم متصل می‌شدند. برای انجام آزمون، حیوان در قسمت انتهایی یک بازو قرار داده می‌شد و امکان دسترسی

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]

آزاد آن به تمام نواحی ماز در یک دوره زمانی ۸ دقیقه‌ای فراهم می‌شد. تعداد دفعات ورود حیوان به داخل هر بازو (ورود کامل پاهای عقبی به داخل بازو) مشاهده و ثبت می-شد. رفتار تناوب به عنوان ورودهای موفق و پشت سر هم به داخل تمام بازو ها در مجموعه سه تایی در نظر گرفته شد. به این ترتیب، درصد تناوب، از نسبت تناوب مشاهده شده به حداکثر تناوب (۲-تعداد کل بازوهای وارد شده)×۱۰۰ محاسبه شد.

آزمون رفتار اجتنابی غیر فعال

برای بررسی رفتار اجتنابی غیر فعال، از یک دستگاه با ابعاد ۲۰×۸۰×۲۰ سانتی متر (شاتل باکس) دارای یک محفظه روشن و یک محفظه تاریک استفاده شد. میله‌های فلزی موجود در کف محفظه تاریک برای شوک دادن به پای حیوان به کار گرفته شدند. برای اعمال تحریک از یک دستگاه استیمولاتور استفاده شد که تک تحریکی با شدت ۱ میلی آمپر و به مدت ۱ ثانیه اعمال می‌کرد. در این مطالعه روش بررسی رفتار اجتنابی غیر فعال به شرح زیر بود.

الف) سازش: در این مرحله، قبل از آغاز آزمایش، هر حیوان برای دو روز متوالی و دست کم به مدت ۵ دقیقه در داخل دستگاه قرار داده شد. ب) اکتساب: در این مرحله (روز سوم)، حیوان در محفظه روشن قرار داده می‌شد. درب گیلوتینی (ارتباط دهنده محفظه روشن و تاریک) باز می شد، به محض باز کردن در کورنومتر به کار انداخته می شد و مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان از محفظه روشن به محفظه تاریک برود، یادداشت می‌شد که مدت زمان این تاخیر اولیه، به عنوان تاخیر اولیه یا IL نامیده می‌شود. بعد از آن در گیوتینی پایین آورده می‌شد و یک تک شوک به حیوان وارد می آمد. در پایان کار پس از ۱ دقیقه حیوان به قفس منتقل می شد. در این مرحله موش های دارای تاخیر اولیه بیشتر از ۶۰ ثانیه از آزمایش حذف شدند.

ج) نگهداری اطلاعات: این مرحله ۲۴ ساعت پس از مرحله دوم در روز چهارم انجام شد. این مرحله مشابه مرحله پیشین بود با این تفاوت که وقتی حیوان به محفظه تاریک وارد می‌شد، هیچ گونه شوکی دریافت نمی کرد. در این مرحله تاخیر در حین عبور یا STL (مدت زمانی که طول می‌کشد که حیوان وارد محفظه تاریک شود) اندازه گیری شد. زمان قطع آزمایش (Cut off) نیز ۳۶۰ ثانیه در نظر گرفته شد.

در ادامه موش‌ها با کتامین بیهوش شدند و عمل پرفیوژن انجام شد. معز از جمجمه خارج شد و به مدت دو تا سه روز در محلول فیکساتیو قرار داده شد. پس از فیکس شدن بافت مغز، از نمونه‌ها بلوک مغزی تهیه شد. سپس با استفاده از دستگاه کرایوسکشن (لایکا، آلمان) برش گیری از ناحیه هیپوکمپی که تزریقات در آن سمت انجام شده بود با ضخامت ۳۰ میکرون انجام شد. پس از قرار گرفتن تعداد مناسب از هر نمونه بر روی لام، لام‌ها در دمای آزمایشگاه خشک شده و آماده رنگ آمیزی شدند. لام‌ها در محیطی به دور از گرد و غبار و نور شدید نگهداری شدند.

رنگ آمیزی نیسل

مراحل رنگ آمیزی شامل آبدهی، قرار دادن نمونه‌ها در رنگ کرزیل ویوله (سیگما) ۱ درصد به مدت ۳-۵ دقیقه، آبگیری و شفاف سازی بودند. پس از طی این مراحل، لامل گذاری با استفاده از چسب انتلان (مرک، آلمان) انجام شد.

شمارش نورونی

برای شمارش نورونی، برش‌های ناحیه هیپوکمپ در محدوده ۴/۴ تا ۶/۲ میلی متر اینتراورال اطلس پاکسینوز و واتسون، مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد نورون‌های واقع در بخش CA3 هیپوکمپ در واحد سطح در بزرگنمایی ۴۰۰× شمارش شدند. در مورد هر حیوان، شمارش برای ۴ برش انجام شد و نورون‌های نیسل با محدوده سیتوپلاسمی واضح شمارش شدند.

رنگ آمیزی تیم

مراحل رنگ آمیزی شامل آبدهی، قرار دادن نمونه‌ها در محلول کاری تیم حاوی صمغ عربی ۵۰ درصد (۱۸۰ میلی لیتر)، ۳۰ میلی لیتر بافر سدیم سیترات ۲ مولار، ۹۰ میلی لیتر هیدروکینون ۵/۶ درصد، محلول نیترات نقره ۱۷٪، شستشو و آبگیری، شفاف سازی و لامل گذاری بودند.

اندیس تیم

برای محاسبه این اندیس، مساحت ناحیه دندانه‌دار حاوی گرانول‌های تیم، اندازه گیری و بر طول این ناحیه تقسیم شد و پاسخ حاصل بدو بیان واحد به صورت مطلق گزارش شد. در مورد هر حیوان، شمارش دست کم دو برش انجام گرفت.

تهیه هموژن از بافت هیپوکامپ

برای تهیه هموژن بافتی سر تعدادی از حیوانات با گیوتین جدا شد و مغز با دقت از حفره جمجمه خارج شد و به فریزر ۸۰- درجه تا هنگام آزمایشات منتقل شد. برای تهیه بافت هموژن پس از جداسازی بخش هیپوکامپ، آنها را توزین کردیم و ده برابر وزن، محلول بافر نمکی تریس (TBS) به آن افزوده شد و با استفاده از دستگاه هموژنایزر(۵۰۰۰دور بر دقیقه) و بر روی یخ هموژنیزه شد و محلول حاصله

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]

سانتریفیوژ شد. پس از انجام سانتریفیوژ، محلول رویی شفاف از بقیه محلول جدا شده و بخش رسوب کرده زیرین دور ریخته شد. از محلول شفاف رویی برای سنجش استفاده شد.

اندازه گیری میزان پروتئین اسیدی سایتواسکلتی آستروسیتها یاGFAP

اندازه گیری غلظت GFAP با تکنیک الایزا (ELISA) و با آنتی بادی و استاندارد های شرکت (Zellbio) انجام شد. سنجش‌ها طبق دستورالعمل های کارخانه سازنده انجام شد و جذب در طول موج ۴۵۰ نانومتر خوانده شد.

سنجش فراگمانتاسیون DNA توسط کیت الایزا

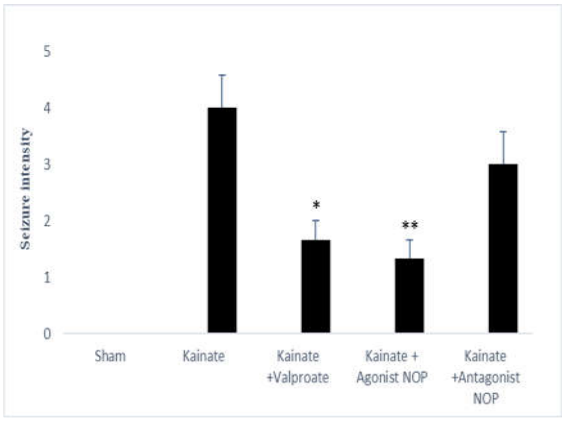
شناسایی قطعات DNA مرتبط با هیستون توسط کیت الایزا شناساگر مرگ سلول (به عنوان نشانگر آپوپتوز) بود و بر اساس پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. آزمایش بر مبنای اصول ایمنی سنجی آنزیمی- ساندویچی کمی و با استفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونال موش که در مقابل DNA و هیستون‌ها هدایت می‌شوند، انجام شد. این امر، امکان شناسایی ویژه مونو و اولیگو نوکلئوزوم‌ها (قطعات DNA وابسته به هیستون) را در بخشی از بافت لیز شده میسر می-سازد. میزان نوکلئوزوم نشان دهنده تجزیه DNA است که توسط پراکسیدازهای (POD) باقی مانده در کمپلکس ایمنی کمی سازی شد. POD توسط روش‌های نورسنجی در ۴۰۵ نانومتر و توسط ۲،۲'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) بعنوان سوبسترا در دستگاه میکروپلیت ریدر و پس از ۱۵ دقیقه واکنش با سوبسترا تعیین شد و مقادیر آن با واحد جذب نوری (OD) بیان شد.

تحلیل آماری

نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. پس از مشخص کردن توزیع داده‌ها، از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و توکی برای مقایسه بین گروه‌ها استفاده شد و آزمون کای اسکوئر برای آنالیز رفتار تشنجی به کار رفت. در تمام آزمون‌ها مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شدند.

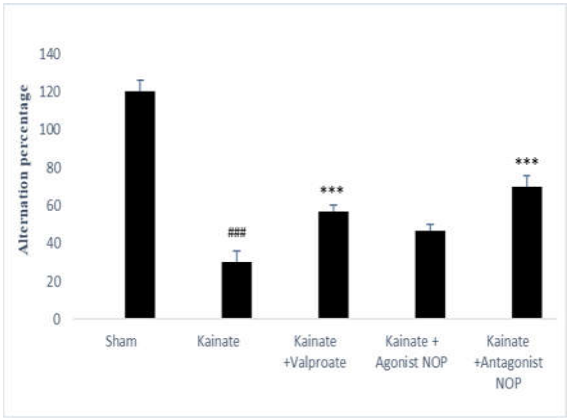
یافته‌ها

نمودار ۱، نتایج مربوط به کمیت رفتار تشنجی حیوان را بر اساس تقسیم بندی راسین (رتبه بندی از ۰ تا ۵) در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. در گروه شم، هیچ گونه رفتار تشنجی در حیوانات مشاهده نشد. در گروه صرعی شده با اسید کاینیک، رفتار تشنجی بارزی مشاهده شد، در حالی که تیمار با آگونیست NOP (MCOPPB)، باعث کاهش معنی‌دار رفتار تشنجی شد (P<۰/۰۱).



نمودار ۱. شدت رفتار تشنجی بر اساس تقسیم بندی راسین در موش‌های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با والپروئیک، آگونیست NOP (MCOPPB) (P<۰/۰۰۱) و آنتاگونیست NOP (SB612111) طی ۲۴ ساعت اول پس از جراحی در مقایسه با گروه صرعی شده. *P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه صرعی شده

نمودار ۲، نحوه عملکرد موش‌های گروه‌های مختلف را در آزمون ماز Y نشان می‌دهد. این آزمون برای بررسی حافظه فضایی از نوع بازشناختی استفاده می‌شود.



نمودار ۲. میانگین درصد تناوب در آزمون ماز Y در موش‌های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با والپروئیک، آگونیست NOP (MCOPPB) (P<۰/۰۰۱) و آنتاگونیست NOP (SB612111).

در مقایسه با گروه شم P<۰/۰۰۱

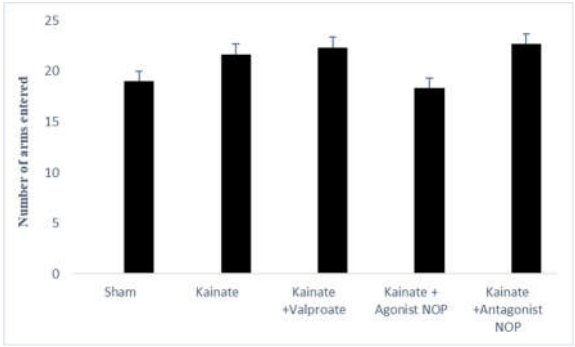
*** در مقایسه با گروه صرع P< ۰/۰۰۱

درصد تناوب در گروه صرعی شده با اسید کاینیک به طور معنی‌داری از گروه شم کمتر بود (P<۰/۰۰۱)، در حالی که در گروه صرعی تحت تیمار با آنتاگونیست NOP (SB612111)، این مولفه نسبت به گروه صرعی شده در حد معنی‌داری بیشتر بود (P<۰/۰۰۱)، به علاوه تفاوت موجود میان دو گروه صرعی

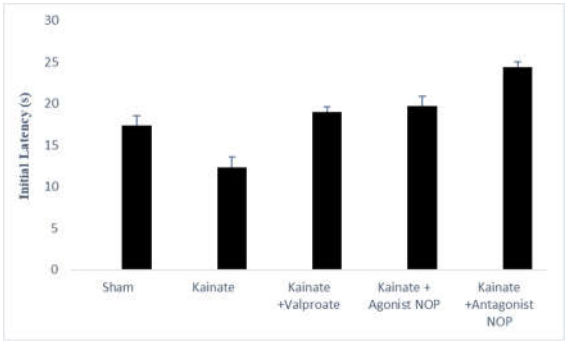
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]

و صرعی تحت تیمار با والپروئیک به طور معنی‌داری بالا بود (P<۰/۰۰۱).

نمودار ۳، نتایج مربوط به میزان تحرک حیوان را در آزمون ماز Y در موش‌های گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. برای این منظور، تعداد کل بازوهای وارد شده در هر جلسه به عنوان شاخصی از میزان تحرک حیوان لحاظ شدند. در عمل تفاوت معنی‌داری در میان گروه‌های مختلف مشاهده نشد که نشان دهنده آن است که طی این روند رفتار حرکتی حیوان تغییر محسوسی نداشته است.



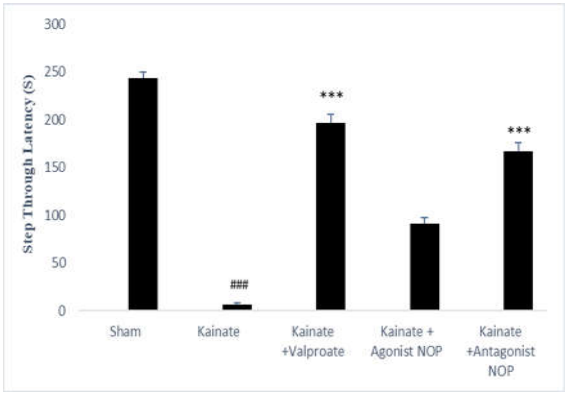
نمودار ۳. میانگین رفتار حرکتی حیوان به صورت تعداد کل بازوی وارد شده در آزمون ماز Y در موش های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با والپروئیک، آگونیست NOP (MCOPPB) (P<۰/۰۰۱) و آنتاگونیست NOP (SB612111).



نمودار ۴. میزان تاخیر اولیه در آزمون اجتنابی غیر فعال در موشهای صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با والپروئیک، آگونیست NOP (MCOPPB) (P<۰/۰۰۱) و آنتاگونیست NOP (SB612111)

نمودار۴، نتایج مربوط به اندازه گیری تاخیر اولیه را در آزمون رفتار اجتنابی غیرفعال در موش‌های گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. تاخیر اولیه که خود نشان دهنده توانایی حیوان برای اکتساب این رفتار است که در گروه‌های مختلف در مقایسه با گروه شم تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.

نمودار۵، نتایج مربوط به اندازه گیری تاخیر در حین عبور را نشان می‌دهد که به عنوان شاخصی از توانایی حیوان برای تثبیت اطلاعات در حافظه و به یاد آوردن آنهاست. این مولفه، در گروه صرعی شده با اسید کاینیک به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه شم کمتر بود (P<۰/۰۰۱) و در گروه صرعی تحت درمان با آنتاگونیست NOP (SB612111) نیز کاهش معنی‌داری مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). تاخیر در حین عبور در گروه صرعی تحت تیمار با والپروئیک نیز افزایش معنی‌داری نسبت به گروه صرعی شده داشت (P<۰/۰۰۱).



نمودار ۵. میانگین تاخیر در حین عبور در آزمون اجتنابی غیر فعال در موش های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با والپروئیک، آگونیست NOP (MCOPPB) (P<۰/۰۰۱) و آنتاگونیست NOP (SB612111)

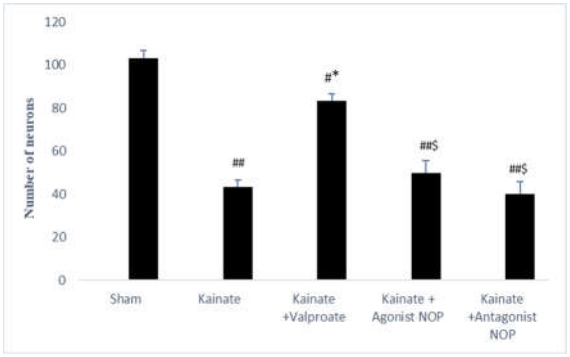
در مقایسه با گروه شم P<۰/۰۰۱

*** در مقایسه با گروه صرع P<۰/۰۰۱

در بررسی هیستولوژیک با روش رنگ آمیزی نیسل، تراکم نورون های هرمی ناحیه CA3 هیپوکمپ در گروه های مختلف مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه صرعی شده با اسید کاینیک کاهش قابل توجه و معنی‌داری در تراکم نورونی در ناحیه هیپوکمپ ناحیه CA3 در مقایسه با گروه شم مشاهده شد (P<۰/۰۰۱) (شکل ۶). تیمار گروه‌های صرعی با والپروئیک (P<۰/۰۰۱)، آگونیست NOP (MCOPPB) (P<۰/۰۰۱) و آنتاگونیست NOP (SB612111) (P<۰/۰۰۱) موجب بیشتر بودن تراکم نورونی در ناحیه CA3 در مقایسه با گروه کاینیک شد. همچنین در مقایسه با گروه تحت تیمار با والپروئیک، تیمار با آگونیست NOP (MCOPPB) و آنتاگونیست NOP (SB612111)، تراکم نورونی کمتری را نشان دادند (P<۰/۰۵).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]

در مطالعه حاضر برای بررسی شدت جوانه زدن فیبرهای خزه-ای در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ، رنگ آمیزی تیم انجام شد (نمودار ۷).

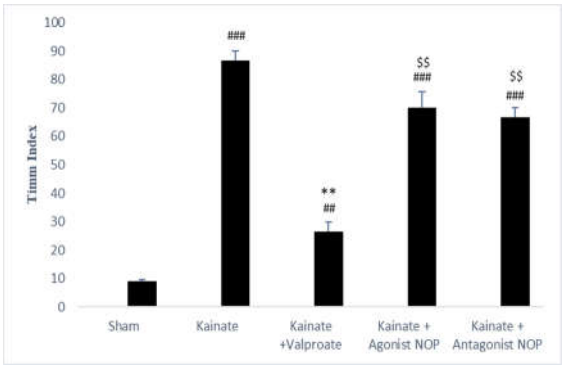


نمودار ۶. تراکم نورون‌ها در نواحی CA3 هیپوکمپ در موش‌های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با والپروئیک، آگونیست NOP (MCOPPB) و آنتاگونیست NOP (SB612111).

در مقایسه با گروه شم ## P<۰/۰۱، # P<۰/۰۵

در مقایسه با گروه صرع * P<۰/۰۵

در مقایسه با گروه والپروئیک $ P<۰/۰۵



نمودار ۷. اندیس تیم در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ در موش‌های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با والپروئیک، آگونیست NOP (MCOPPB) و آنتاگونیست NOP (SB612111).

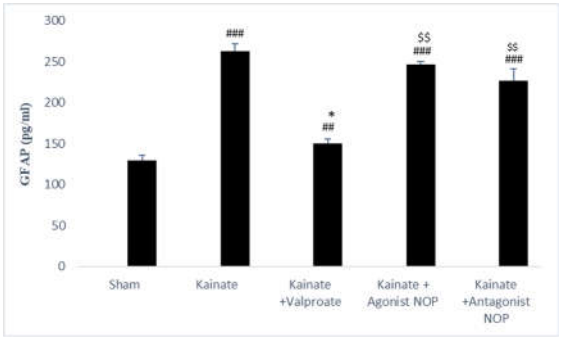
در مقایسه با گروه شم### P< ۰/۰۰۱ ###

در مقایسه با گروه صرع** P<۰/۰۱ **

در مقایسه با گروه والپروئیک $$ P<۰/۰۱

در این خصوص، در گروه صرعی شده با اسید کاینیک افزایش معنی‌دار این اندیس در مقایسه با گروه شم مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). مقایسه این اندیس در گروه تیمار با والپروئیک با گروه اسید کاینیک کاهش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۰۱)، اما همچنان در مقایسه با گروه شم این اختلاف همچنان بالا بود (P<۰/۰۱). مقایسه این اندیس در گروه‌های صرعی تیمار شده با آگونیست NOP (MCOPPB) و آنتاگونیست NOP (SB612111) با گروه شم (P<۰/۰۰۱) و گروه تیمار با والپروئیک (P<۰/۰۱) نیز افزایش معنی داری مشاهده شد.

در مطالعه حاضر اندازه گیری GFAP به عنوان مارکر اختصاصی برای بررسی تغییرات آستروسیت‌ها و آستروگلیوزیس در بافت هیپوکامپ انجام شد (نمودار ۸).

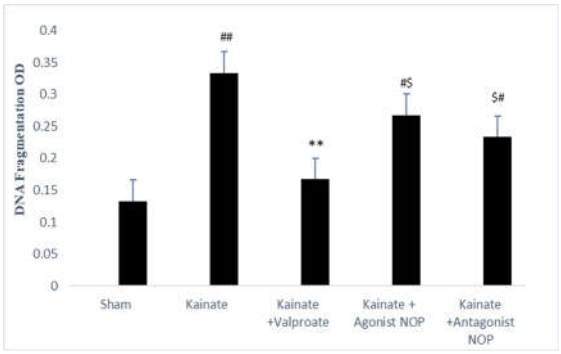


نمودار ۸. میانگین غلظت GFAP اندازه گیری شده در موش‌های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با والپروئیک، آگونیست NOP (MCOPPB) و آنتاگونیست NOP (SB612111).

در مقایسه با گروه شم### P< ۰/۰۰۱

در مقایسه با گروه صرع*** P<۰/۰۰۱

در مقایسه با گروه والپروئیک $$ P<۰/۰۱



نمودار ۹. میزان آپوپتوز (فراگمنته شدن DNA) بافتی در موش‌های صحرایی کنترل و صرعی تیمار شده با والپروئیک، آگونیست NOP (MCOPPB) و آنتاگونیست NOP (SB612111)

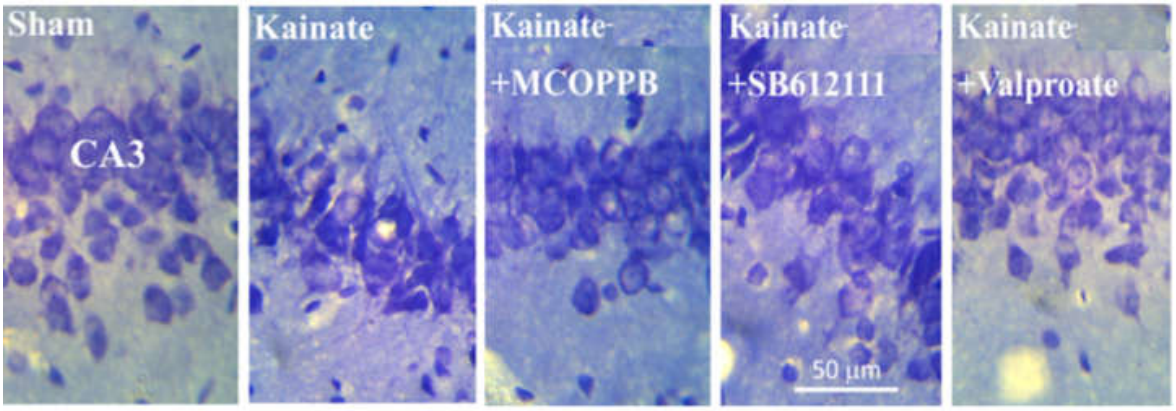
در مقایسه با گروه شم ## P<۰/۰۱، # P<۰/۰۵

در مقایسه با گروه صرع ** P< ۰/۰۱

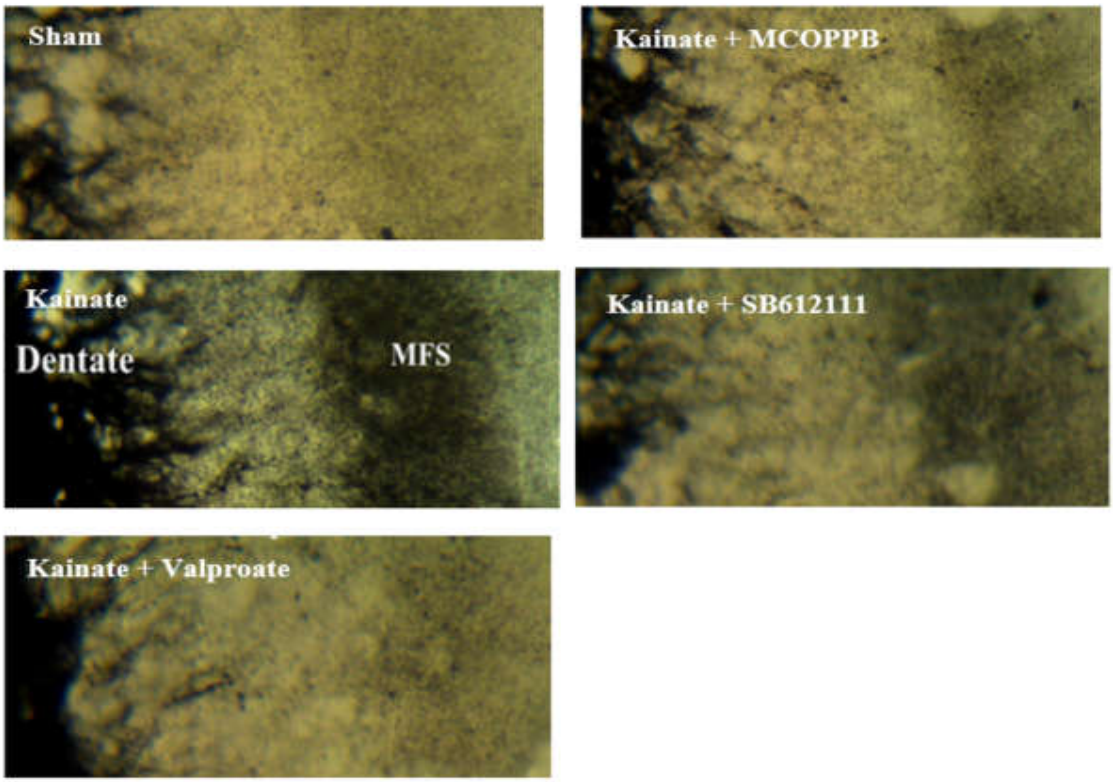
در مقایسه با گروه والپروئیک $ P<۰/۰۵

در این خصوص در گروه صرعی شده با اسید کاینیک، در مقایسه با گروه شم، غلظت GFAP به طور قابل توجهی افزایش یافت (P<۰/۰۵)؛ به علاوه در گروه صرعی تحت درمان با آگونیست NOP (MCOPPB) و آنتاگونیست NOP (SB612111) نیز افزایش معنی‌داری در میزان GFAP نسبت به گروه شم مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). همچنین مقایسه

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]



شکل ۱. عکس میکروسکوپ نوری از ناحیه CA3 هپوکمپ گروه های مختاف رنگ آمیزی شده با کریزیل ویوله (خط مقیاس=50µm).



شکل ۲. عکس میکروسکوپ نوری از ناحیه دندانه دار هیپوکمپ گروه های مختلف رنگ آمیزی شده با روش تیم (خط مقیاس=50µm).

غلظت GFAP در این دو گروه در مقایسه با گروه صرعی تحت تیمار با والپروئیک، به عنوان درمان رایج صرع، نیز تفاوت معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۰۱). قابل ذکر است که مقایسه این پارامتر در گروه تیمار با والپروئیک و گروه صرعی شده با کاینیک اسید کاهش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۱). این کاهش در مقایسه با گروه شم همچنان تفاوت معنی‌داری نشان را می‌داد (P<۰/۰۵).

نمودار ۹، بررسی میزان فراگنته شدن DNA در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. صرعی شدن با تزریق کاینیک اسید موجب افزایش معنی‌دار این پارامتر در مقایسه با گروه شم شد (P<۰/۰۱). در مقایسه گروه‌های تیمار شده با آگونیست NOP (MCOPPB) و آنتاگونیست NOP (SB612111) با گروه شم (P<۰/۰۵) و گروه صرعی تیمار شده با والپروئیک (P<۰/۰۵) افزایش معنی‌دار در میزان آپوپتوز در ناحیه CA3 هیپوکمپ مشاهده شد. در مقایسه گروه صرعی تیمار شده با والپروئیک

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]

با گروه صرعی نیز کاهش معنی‌داری در میزان این پارامتر مشاهده شد (P<۰/۰۱).

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که تزریق اسید کاینیک موجب آسیب و کاهش شدید نورونی در ناحیه‌ی CA3 هیپوکامپ به همراه جوانه زدن نابجای فیبرهای خزه‌ای می‌شود که با نتایج گزارشات پیشین منطبق است (۲۳, ۲۴). در مطالعه حاضر، تزریق داخل هیپوکامپی اسید کاینیک همچنین منجر به افزایش تخریب DNA و افزایش میزان مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوز) در گروه‌های دریافت کننده اسید کاینیک شد که این نتیجه نیز در منطبق با مطالعات پیشین در این زمینه است (۲۵, ۲۶).

در مطالعه حاضر همچنین نشان داده شد که استفاده از آگونیست اختصاصی گیرندهی NOP (MCOPPB) و آنتاگونیست اختصاصی این گیرنده (SB-612111)، بر اساس میزان GFAP، نتوانست میزان فعال شدن آستروسیت‌ها در ناحیه CA3 را پس از دریافت اسید کاینیک کاهش دهد. مطالعه Sakori و همکارانش نشان داد که در موش‌هایی که ژن گیرنده NOP آنها knock out شد، میزان GFAP در استریاتوم آنها بالا رفت (۲۷). این نتیجه با یافته‌های ما از آنتاگونیست NOP مطابقت دارد. در مورد افزایش GFAP متعاقب استفاده از آگونیست NOP، مطالعات نشانگر آن است که آزاد سازی هورمون تحریک کننده ترشح گلکوکورتیکوئیدها (ACTH) که نقش عمده‌ای در تحریک پروتئین GFAP دارد (۲۸)، به واسطه اثر آگونیست NOP افزایش می‌یابد (۲۹). به عبارتی آگونیست می‌تواند با اثر غیرمستقیم GFAP را افزایش دهد که این نتیجه نیز با نتایج ما کاملا منطبق است.

همچنین در مطالعه حاضر، استفاده از آگونیست و آنتاگونیست گیرنده NOP نتوانست تخریب DNA ناشی از تزریق اسید کاینیک را کاهش دهد و تقریبا در آن بی اثر بود. البته مطالعه Guo در زمینه اثر گیرندهی NOP بر آپوپتوز نشانگر آن است که N/OFQ به عنوان آگونیست این گیرنده به صورت وابسته به زمان منجر به القای آپوپتوز و مهار پرولیفراسیون می‌شود (۳۰). همچنین در مطالعه حاضر استفاده از آگونیست و آنتاگونیست گیرنده NOP توانست تغییر محسوسی در کاهش تراکم نورونی به دلیل اسید کاینیک ایجاد کند. بررسی اندیس تیم نیز در این پژوهش نشانگر آن است که استفاده از آگونیست و یا آنتاگونیست گیرنده NOP توانست کاهشی در جوانه زدن فیبرهای خزه‌ای نسبت به گروه اسید کاینیک ایجاد کند.

اولین مطالعه پیرامون نقش احتمالی N/OFQ در صرع توسط Beregola در سال ۱۹۹۹ انجام گرفت. در این مطالعه، سطح mRNA گیرنده NOP پس از ایجاد مدل صرع توسط اسیدکاینیک، به صورت چشمگیری افزایش یافت. همچنین برخی از مطالعات نیز نشانگر تاثیر N/OFQ در کاهش ایجاد پتانسیل پیش سیناپسی تحریکی یا EPSP در فیبرهای خزه‌ای هستند (۳۱). Beregola در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۰۲، علاوه بر اندازه گیری مجدد سطوح mRNA پیش ساز N/OFQ و mRNA گیرنده NOP پس از القا صرع، میزان استعداد ابتلا به صرع را در miceهایی که آنتاگونیست NOP (J-113397) دریافت کرده بودند با miceهایی که ژن pro N/OFQ آنها Knock out شده بود را مقایسه کردند. درنهایت نتایج این مطالعه نشان داد که پس از تزریق اسیدکاینیک، بیان ژنpro N/OFQ در هسته مشبک تالاموس و در هسته-های میانی آمیگدال افزایش می‌یابد. در عوض، سطح mRNA گیرندهی NOP و نیز تراکم این گیرنده در هیپوکامپ، تالاموس و قشر مغز کاهش پیدا می‌کند. از سویی نیز در miceهایی که آنتاگونیست NOP (J-113397) را دریافت کرده بودند، کاهش محسوسی در میزان استعداد ابتلا به تشنج‌های القا شده به وسیله اسید کاینیک مشاهده شد. در miceهایی که ژن pro N/OFQ آنها Knock out شده بود، میزان استعداد ابتلا به تشنج‌های القایی، نسبت به سایرmiceها، کمتر شد، مرگ ومیر آنها کاهش یافت، زمان شروع اولین تشنج نیز طولانی شد و نمره بندی رفتارهای صرعی نیز بهبود رفتارهای تشنجی را نشان داد (۱۸). Binaschi و همکارانش در سال ۲۰۰۴ در تحقیقی با استفاده از روش الکترود میکرودیالیز، نشان دادند که القا تشنج به وسیله اسیدکاینیک، آزادسازی N/OFQ را افزایش داد. این افزایش گذرا و موقتی، در نواحی خاصی همچون هیپوکامپ و تالاموس رخ داد (۱۷). همان طور که پیشتر هم دیده شد، مطالعات پیرامون اثر صرع ناشی از اسیدکاینیک بر سطح mRNA گیرنده NOP متناقض هستند. دسته‌ای نشان دادند که تزریق اسیدکاینیک باعث کاهش سطح mRNA گیرنده NOP می‌شود. این کاهش سطح با استفاده از آنتاگونیست گیرنده‌های AMPA/Kainate (بنام CNQX) متوقف شد. این نتیجه تاییدی بر اثر متقابل میان گلوتامات و N/OFQ است (۳۲). گروهی دیگر از مطالعات نیز نشان دادند که تزریق اسیدکاینیک، منجر به افزایش چشمگیر

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]

در سطح mRNA گیرندهی NOP و سایر گیرنده‌های اوپیوئیدی در هیپوکامپ می‌شود (۳۳). در زمینه سایر مدل‌های ایجاد کننده صرع، مطالعات نشان داده‌اند که N/OFQ باعث بالا رفتن آستانه تشنجات در صرع‌های القا شده به وسیله PTZ، NMDA، بیکوکولین (۲۱) و پنی سیلین می‌شود (۲۰)، اما اثری بر تشنجات ناشی از شوک الکتریکی ندارد (۲۱).

در زمینه رفتار صرعی ناشی از تزریق اسید کاینیک، مطالعات نشانگر آن است که تزریق اسید کاینیک منجر به بروز تشنج‌های ناشی از اسید کاینیک به صورت اولیه در ۴ الی ۵ ساعت ابتدایی القا می‌شود که از طریق نمره بندی ریسین قابل ارزیابی است (۳۴). مطالعه حاضر ما نیز نشان داد که تزریق اسید کاینیک موجب بروز تشنج‌های کاینیکی در ۴ ساعت اولیه پس از القا مدل شد. در مطالعه حاضر، استفاده از آگونیست گیرنده NOP منجر به کاهش چشمگیر در نمره بندی ریسین شد. گرچه مطالعات پیشین نشانگر بالا رفتن آستانه بروز تشنجات به دنبال تزریق N/OFQ (آگونیست NOP) بود (۲۱). بر اساس نتایج ما به نظر می‌رسد با توجه به اثر آگونیست NOP بر کاهش ترشح گلوتامات (۳۵)، استفاده از آگونیست توانسته است میزان بروز تشنج های ناشی از اسید کاینیک را کاهش دهد. البته استفاده ما از آنتاگونیست NOP نتوانست به صورت معنی‌داری تشنج‌های ناشی از اسید کاینیک را مهار کند و این با نتیجه مطالعه Bregula که نشان داد تزریق آنتاگونیست NOP می‌تواند بروز تشنج‌های کاینیکی را کاهش دهد، مطابقت ندارد (۱۸).

اختلال حافظه در بیماری‌های نورودژنرتیو همانند صرع، همواره به عنوان چالشی جدی مطرح بوده است، چرا که فراموشی و مشکل در یادگیری شایع‌ترین علائم اختلالات شناختی است که سبب ایجاد افسردگی در این بیماران می‌شود (۳۶). کاهش حافظه فضایی وابسته به هیپوکامپ در مطالعات پیشین نیز گزارش شده است (۳۷). موش‌هایی که اسید کاینیک را به صورت داخل هیپوکامپی دریافت کرده بودند، در یادگیری فضایی، حافظه کوتاه و بلند مدت بر اساس تست ماز آبی موریس (MWM)، دچار اختلال شدند (۳۸). اختلال در حافظه بر اساس Y-maze که در مطالعه ما دیده شد، در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است (۴۰).

در موش‌های بالغ، تزریق یک طرفه اسیدکاینیک به هیپوکامپ، منجر به بروز اختلال در ایجاد و نگهداری حافظه می‌شود (۳۸). اختلال در فرآیندهای شناختی در رت‌های صرعی، با اختلالات نورونی در ساختارهای مغزی شامل نواحی هیپوکامپ، هیپرتروفی آستروسیت‌ها (۴۱) و جوانه ارتباطات جدید (۴۲) مرتبط است. در مطالعه ما، حفظ و یادآوری اطلاعات ذخیره شده (که به وسیله STL تعیین و ارزیابی می‌شوند) در رت‌های دریافت کننده اسید کاینیک دچار اختلال شدید شده بود که این نتیجه با مطالعات قبلی که از همین روش برای ارزیابی یادگیری فضایی استفاده کردند (۲۳) و یا از سایر روش‌های ارزیابی بهره بردند؛ کاملا منطبق است (۳۸). در مطالعه ما، استفاده از آنتاگونیست گیرنده NOP توانست اختلات حافظه ناشی از اسید کاینیک را به صورت چشمگیری بهبود ببخشد. در حالی که استفاده از آگونیست اختصاصی گیرنده NOP نتوانست تغییر خاصی در تخریب حافظه ناشی از اسیدکاینیک ایجاد کند. نتایج مطالعات پیشین نشان داده است که تزریق داخل هیپوکامپی یا داخل آمیگدالی آگونیست NOP، منجر به اختلال حافظه در موش می‌شود (۴۳, ۴۴). همچنین فعال شدن این گیرنده منجر به تخریب و اختلال در تثبیت یادگیری اجتنابی غیر فعال شد (۴۵). مطالعه Malimo نیز نشان داد که تزریق داخل بطنی N/OFQ منجر به اختلال شدید در یادگیری اجتنابی غیر فعال می‌شود (۴۶). همچنین مطابق یافته‌های مطالعه ما، مطالعه پیشین نیز نشان داده‌اند که تزریق آنتاگونیست NOP می‌تواند به بهبود حافظه رت منجر شود (۴۷, ۴۸).

در زمینه نحوه اثر گیرنده NOP بر حافظه و یادگیری، گروهی از مطالعات نشانگر اثر سیستم NOP بر حافظه و یادگیری از طریق پلاستیسیتی سیناپسی است (۴۹). از سوی دیگر برخی مطالعات نشانگر آن است که اثر سیستم NOP بر حافظه، با تداخل در مسیر سیستم موسکارینرژیک، گاباارژیکی و اوپیوئیدی است. به نحوی که تزریق آتروپین (آنتاگونیست موسکارینی)، بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده GABA) و نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی) می‌توانند به صورت جداگانه، تخریب یادگیری اجتنابی غیرفعال ناشی از آگونیست NOP را کاملا تضعیف کنند (۴۵). البته در مقابل، J.Sandin بر این عقیده است که N/OFQ به عنوان آگونیست NOP نقش دو فازی وابسته به دوز بر حافظه دارد؛ به این معنا که دوز بالای آن در صورت تزریق به داخل هیپوکامپ منجر به تخریب حافظه شده، در حالی که تزریق داخل هیپوکامپی دوز پایین آن باعث تسهیل در حافظه اکتسابی می‌شود. در ضمن آنتاگونیست NOP می‌تواند هر دو اثر را بلاک کند (۴۷).

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر، حاصل پایان نامه دانشجویی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه ایران است و با حمایت مالی این دانشگاه به انجام رسیده است.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]

REFERENCES

1. Prince DA, Connors BW. Mechanisms of interictal epileptogenesis. Adv Neurol 1986;44:275-99.

2. Loscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov 2013;12:757-76.

3. Jefferys JG. Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures. Seizure 2010;19:638-46.

4. Katzung B, Trevor A, Editors. Basic and clinical pharmacology. 13th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2014. P.1216.

5. Mazarati AM, Liu H, Soomets U, Sankar R, Shin D, Katsumori H, et al. Galanin modulation of seizures and seizure modulation of hippocampal galanin in animal models of status epilepticus. J Neurosci 1998;18:10070-7.

6. de Lanerolle NC, Kim JH, Robbins RJ, Spencer DD. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. Brain Res 1989;495:387-95.

7. Liu H, Mazarati AM, Katsumori H, Sankar R, Wasterlain CG. Substance P is expressed in hippocampal principal neurons during status epilepticus and plays a critical role in the maintenance of status epilepticus. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:5286-91.

8.Marrosu F, Mereu G, Fratta W, Carcangiu P, Camarri F, Gessa GL. Different epileptogenic activities of murine and ovine corticotropin-releasing factor. Brain Res 1987;408:394-8.

9.Tallent MK, Siggins GR. Somatostatin depresses excitatory but not inhibitory neurotransmission in rat CA1 hippocampus. J Nneurophysiol 1997;78:3008-18.

10.Bausch SB, Esteb TM, Terman GW, Chavkin C. Administered and endogenously released kappa opioids decrease pilocarpine-induced seizures and seizure-induced histopathology. J Pharmacol Exp Ther 1998;284:1147-55.

11.Civelli O, Zhou Q, Editors. Orphan G protein-coupled receptors and novel neuropeptides. 1st ed. Switzerland: Springers; 2008.

12.Naydenova E, Todorov P. Nociceptin/orphanin (N/OFQ) analogues: Chemistry and biology. J Univ Chem Technol Metallurgy 2011; 2011:334.

13.Donica CL, Awwad HO, Thakker DR, Standifer KM. Cellular mechanisms of nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) peptide (NOP) receptor regulation and heterologous regulation by N/OFQ. Mol Pharmacol 2013;83:907-18.

14.Gavioli EC, Duarte FS, Guerrini R, Calo G, Rae GA, TC MDL. GABA(A) signalling is involved in N/OFQ anxiolytic-like effects but not in nocistatin anxiogenic-like action as evaluated in the mouse elevated plus maze. Peptides 2008;29:1404-12.

15.Witkin JM, Statnick MA, Rorick-Kehn LM, Pintar JE, Ansonoff M, Chen Y, et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. Pharmacol therap 2014;141:283-99.

16.Tajalli S, Jonaidi H, Abbasnejad M, Denbow DM. Interaction between nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) and GABA in response to feeding. Physiol Behav 2006;89:410-3.

17.Aparicio LC, Candeletti S, Binaschi A, Mazzuferi M, Mantovani S, Di Benedetto M, et al. Kainate seizures increase nociceptin/orphanin FQ release in the rat hippocampus and thalamus: a microdialysis study. J Neurochem 2004;91:30-7.

18.Bregola G, Zucchini S, Rodi D, Binaschi A, D'Addario C, Landuzzi D, et al. Involvement of the neuropeptide nociceptin/orphanin FQ in kainate seizures. J Neurosci 2002;22:10030-8.

19.Calo G, Guerrini R, Rizzi A, Salvadori S, Regoli D. Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target. Br J Pharmacol 2000;129:1261-83.

20.Feng Y, Chao DM, Li WM, Cao YX, Wang YQ, Wu GC. Inhibition of nociceptin/orphanin FQ on penicillin-induced seizures in rats. Brain Res 2004;1020:214-9.

21.Rubaj A, Zgodzinski W, Gustaw K, Sieklucka-Dziuba M. Nociceptin, OP4 receptor ligand in different models of experimental epilepsy. Peptides 2002;23:497-505.

22.Binaschi A, Zucchini S, Bregola G, Rodi D, Mazzuferi M, Reinscheid RK, et al. Delayed epileptogenesis in nociceptin/orphanin FQ-deficient mice. Neuroreport 2003;14:825-7.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]
[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]

23.Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Coenzyme q10 ameliorates neurodegeneration, mossy fiber sprouting, and oxidative stress in intrahippocampal kainate model of temporal lobe epilepsy in rat. J Mol Neurosci 2013;49:194-201.

24.Shen H, Liu L, Huo Z, Lin Z. Hippocampal stem cell grafting-mediated recovery of injured hippocampus in the rat model of temporal lobe epilepsy. Int J Neurosci 2010;120:647-54.

25.Liao ZJ, Liang RS, Shi SS, Wang CH, Yang WZ. Effect of baicalin on hippocampal damage in kainic acid-induced epileptic mice. Exp Ther Med 2016;12:1405-11.

26.Hu K, Li SY, Xiao B, Bi FF, Lu XQ, Wu XM. Protective effects of quercetin against status epilepticus induced hippocampal neuronal injury in rats: involvement of X-linked inhibitor of apoptosis protein. Acta Neurol Belg 2011;111:205-12.

27.Sakoori K, Murphy NP. Reduced degeneration of dopaminergic terminals and accentuated astrocyte activation by high dose methamphetamine administration in nociceptin receptor knock out mice. Neurosci Lett 2010;469:309-13.

28.Jauregui-Huerta F, Ruvalcaba-Delgadillo Y, Gonzalez-Castaneda R, Garcia-Estrada J, Gonzalez-Perez O, Luquin S. Responses of glial cells to stress and glucocorticoids. Curr Immunol Rev 2010;6:195-204.

29.Leggett JD, Harbuz MS, Jessop DS, Fulford AJ. The nociceptin receptor antagonist [Nphe1,Arg14,Lys15]nociceptin/orphanin FQ-NH2 blocks the stimulatory effects of nociceptin/orphanin FQ on the HPA axis in rats. Neuroscience 2006;141:2051-7.

30.Guo H, Zhao L, Zhang BH, Li J, Chen X. Apoptosis of K562 cells induced by nociceptin/orphanin FQ. Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi. 2006;14:1116-9. [In Chinese]

31.Bregola G, Candeletti S, Romualdi P, Simonato M. Limbic seizures increase pronociceptin mRNA levels in the thalamic reticular nucleus. Neuroreport 1999;10:541-6.

32.Tallent MK, Madamba SG, Siggins GR. Nociceptin reduces epileptiform events in CA3 hippocampus via presynaptic and postsynaptic mechanisms. J Neurosci 2001;21:6940-8.

33.Armagan G, Bojnik E, Turunc E, Kanit L, Gunduz Cinar O, Benyhe S, et al. Kainic acid-induced changes in the opioid/nociceptin system and the stress/toxicity pathways in the rat hippocampus. Neurochem Int 2012;60:555-64.

34.Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. I. After-discharge threshold. Clin Neurophysiol 1972;32:269-79.

35.Nicol B, Lambert DG, Rowbotham DJ, Okuda-Ashitaka E, Ito S, Smart D, et al. Nocistatin reverses nociceptin inhibition of glutamate release from rat brain slices. Eur J Pharmacol 1998;356::R1-3.

36.Jalili C, Salahshoor MR, Moradi S, Pourmotabbed A, Motaghi M. The therapeutic effect of the aqueous extract of boswellia serrata on the learning deficit in kindled rats. Int J Prev Med 2014;5:563-8.

37.Chauviere L, Rafrafi N, Thinus-Blanc C, Bartolomei F, Esclapez M, Bernard C. Early deficits in spatial memory and theta rhythm in experimental temporal lobe epilepsy. J Neurosci 2009;29:5402-10.

38.Miltiadous P, Stamatakis A, Koutsoudaki PN, Tiniakos DG, Stylianopoulou F. IGF-I ameliorates hippocampal neurodegeneration and protects against cognitive deficits in an animal model of temporal lobe epilepsy. Exp Nneurol 2011;231:223-35.

39.Duarte JM, Agostinho PM, Carvalho RA, Cunha RA. Caffeine consumption prevents diabetes-induced memory impairment and synaptotoxicity in the hippocampus of NONcZNO10/LTJ mice. PloS One 2012;7:e21899.

40.Tourandokht Baluchnejadmojarad, Roghani M, Kamran M, Karimi N. The Effect of Alpha-Lipoic Acid on Learning and Memory Deficit in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy. Basic Clin Neurosci 2012; 3: 58-66

41.Shapiro LA, Wang L, Ribak CE. Rapid astrocyte and microglial activation following pilocarpine-induced seizures in rats. Epilepsia 2008;49:33-41.

42.Mansouri Z, Sabetkasaei M, Moradi F, Masoudnia F, Ataie A. Curcumin has neuroprotection effect on homocysteine rat model of Parkinson. J Mol Neurosci 2012;47:234-42.

43.Roozendaal B, Lengvilas R, McGaugh JL, Civelli O, Reinscheid RK. Orphanin FQ/nociceptin interacts with the basolateral amygdala noradrenergic system in memory consolidation. Learn Mem 2007;14:29-35.

44.Sandin J, Georgieva J, Schott PA, Ogren SO, Terenius L. Nociceptin/orphanin FQ microinjected into hippocampus impairs spatial learning in rats. Eur J Neurosci 1997;9:194-7.

45.Palotai M, Adamik A, Telegdy G. Involvement of neurotransmitters in the action of the nociceptin/orphanin FQ peptide-receptor system on passive avoidance learning in rats. Neurochem Res 2014;39:1477-83.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]

[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]

46.Mallimo EM, Kusnecov AW. The role of orphanin FQ/nociceptin in neuroplasticity: relationship to stress, anxiety and neuroinflammation. Front Cell Neurosci 2013;7:173.

47.Sandin J, Ogren SO, Terenius L. Nociceptin/orphanin FQ modulates spatial learning via ORL-1 receptors in the dorsal hippocampus of the rat. Brain Res 2004;997:222-33.

48.Nabeshima T, Noda Y, Mamiya T. The role of nociceptin in cognition. Brain Res 1999;848:167-73.

49.Hiramatsu M, Inoue K. Effects of nocistatin on nociceptin-induced impairment of learning and memory in mice. Eur J Pharmacol 1999;367:151-5.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.2.1.4]

[DOI: 10.29252/iau.30.2.107]