



اثر بربرین هیدروکلراید بر اختلالات شناختی، یادگیری، حافظه و عملکرد حرکتی در موش‌های صحرایی با اعتیاد به مت‌آمفتامین

مهناز مصری‌پور علویجه^۱، غلامحسین واعظی^{۲*}، مهدی خاکساری^۳، ویدا حجتی^۴

۱- دانشجوی دکتری تخصصی - گروه زیست‌شناسی - واحد دامغان - دانشگاه آزاد اسلامی - دامغان - ایران.

۲- استاد - گروه زیست‌شناسی - واحد دامغان - دانشگاه آزاد اسلامی - دامغان - ایران.

۳- دانشیار - گروه فیزیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شاهرود - شاهرود - ایران.

۴- استادیار - گروه زیست‌شناسی - واحد دامغان - دانشگاه آزاد اسلامی - دامغان - ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۱۵

چکیده

مقدمه: مت‌آمفتامین (METH) یک محرک قوی دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد که عملکرد نوروترنسمیترهای خاصی در مغز را تقلید می‌کند و باعث آزادسازی دوپامین و سروتونین و افزایش مقدار گلوتامات در مغز می‌شود. سوء مصرف آن باعث اختلالات حرکتی می‌شود و هیچ دارویی برای درمان وجود ندارد. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر بربرین بر اختلالات شناختی - حرکتی ناشی از اعتیاد مت‌آمفتامین در موش صحرایی صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۳۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار انتخاب و به‌طور تصادفی به سه گروه مساوی تقسیم شدند که شامل: شاهد، دارای اعتیاد به مت‌آمفتامین، دارای اعتیاد به مت‌آمفتامین که در دوره سه هفته‌ای خروج، بربرین هیدروکلراید را (10 mg/kg/day) دریافت کردند. دو گروه اعتیادی، مت‌آمفتامین را برای دو هفته تا دوز (12 mg/kg/day) دریافت کرده بودند. سپس در پایان سه هفته ترک با آزمون‌های رفتاری ماز ۷ و ماز آبی موریس مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج: دو هفته اعتیاد به مت‌آمفتامین، اختلال عملکرد شناختی - حرکتی در موش‌ها ایجاد کرد و درمان سه هفته‌ای با بربرین هیدروکلراید سبب افزایش معنی‌داری در ماز ۷ از جهت درصد ورود به بازوی ناشناخته و درصد تناوب حرکت نسبت به گروه فاقد درمان ($P < 0.05$) گردید. همچنین این گروه افزایش معنی‌داری در میزان تحرک و درصد زمان و فرکانس حرکت موش‌ها در محدوده سکو در روز پروب در ماز آبی موریس نسبت به گروه فاقد درمان نشان داد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: تجویز بربرین هیدروکلراید به مدت ۳ هفته در دوره ترک، باعث بهبود اختلال عملکرد شناختی - حرکتی در معتادان مت‌آمفتامین می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اعتیاد، مت‌آمفتامین، اختلالات شناختی - حرکتی، یادگیری و حافظه فضایی.

*نویسنده مسئول: دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، تلفن: ۰۹۱۲۹۱۷۸۶۴۴، نمابر: ۰۲۳۳۲۳۹۵۰۹، Email: gh.vaezi@yahoo.com

ارجاع: مصری‌پور علویجه مهناز، واعظی غلامحسین، خاکساری مهدی، حجتی ویدا. اثر بربرین هیدروکلراید بر اختلالات شناختی، یادگیری، حافظه و عملکرد حرکتی در موش‌های صحرایی با اعتیاد به مت‌آمفتامین. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۳:۱۳۹۷ (۴): ۳۲-۴۶.

مقدمه

مت‌آمفتامین یا در واقع متیل‌آمفتامین یک ماده محرک بسیار اعتیادآور است که سیستم عصبی مرکزی را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد و اولین بار در سال ۱۸۹۳ در کشور ژاپن از افرین استخراج شده از گیاه Ma huang ساخته شد (۱). مت‌آمفتامین دومین مخدر بعد از حشیش، است که در سراسر جهان به‌طور گسترده استفاده می‌شود (۲). اسامی خیابانی مثل کرانک، چاک، مت، آیس، تینا، اسپید دارد (۴) و (۳). مت‌آمفتامین که کریستالیزه آن در ایران با نام شیشه رواج یافته است، به شکل دانه‌های کریستالی شفاف به‌صورت پودر سفید یا بلوری و بی‌بو با مزه تلخ عرضه می‌گردد که به سادگی در آب و الکل و فرمالین و متیل سولفوکسید حل می‌گردد (۶ و ۵). این داروی محرک و توهم‌زا، بر روی تمام بدن به ویژه سیستم عصبی مرکزی تأثیر گذار است، در طول سال‌های اخیر به دلیل خواص تحریکی، توهم، احساس لذت و سرخوشی مورد توجه مردم به ویژه جوانان و نوجوانان بوده است (۷). امروزه مت‌آمفتامین در درمان بسیاری از اختلالات از جمله اختلال بیش‌فعالی، حمله خواب (نارکولپسی) و چاقی استفاده می‌شود (۱). مت‌آمفتامین مقلد سمپاتیک بوده و با تقلید دو نوروترنسمیتر کاتکول آمینی، نظیر دوپامین و نوراپی نفرین و نوروترنسمیتر ایندول آمینی، نظیر سروتونین بر روی سیستم عصبی مرکزی اثر می‌گذارد. مت‌آمفتامین آنزیم مونوآمینواکسیداز را مهار می‌کند و در نتیجه میزان بیشتری نوروترنسمیتر مونوآمین در دسترس قرار می‌گیرد (۸). سیستم‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک در فعالیت‌های شناختی و عملکرد حرکتی نقش مهمی را ایفاء می‌کنند و اختلال در عملکرد این سیستم‌ها و گیرنده‌های آن‌ها با اختلالات شناختی و حرکتی همراه است (۹ و ۱۰).

مصرف مزمن مت‌آمفتامین منجر به کاهش انعطاف‌پذیری سیناپسی ناحیه هیپوکامپ می‌شود و نقص در حافظه کوتاه مدت و حافظه فضایی بعد از ترک دیده می‌شود (۱۱). مت‌آمفتامین به دلیل شباهت ساختاری با دوپامین، از طریق اتصال به ترانسپورتر دوپامینی، وارد پایانه‌های دوپامینرژیک می‌شود و سبب آزادسازی دوپامین به داخل سیتوزل می‌گردد. ضمن تجزیه دوپامین در داخل سیتوزل ترکیبات فعال اکسیژن و هیدروژن پراکسیداز نیز تولید می‌شود که سبب استرس اکسیداتیو می‌شود (۱۲).

افزایش آزادسازی گلوتامات سبب تحریک رسپتورهای NMDA بر پایانه‌های دوپامینرژیک شده و باعث آزاد شدن یون کلسیم در فضای داخل سلول می‌شود، که منجر به افزایش تولید نیتریک اکساید شده و با ترکیب شدن با سوپر اکساید، پر اکسید نیتريت را تولید می‌کند که از طریق مسیرهای وابسته به رتیکیلوم آندوپلاستیک و میتوکندری سبب آپوپتوز و مرگ نورونی می‌شود (۱۶-۱۳).

نتایج متعددی بیانگر نقش نوروترنسمیترهای مختلف از جمله دوپامین، سروتونین و گلوتامات در ایجاد مشکلات شناختی می‌باشند (۱۷). مصرف مکرر مت‌آمفتامین سبب کاهش تعداد انتقال‌دهنده‌های دوپامینی در سیناپس‌های دوپامینرژیک هیپوکامپ شده، غلظت سیناپسی دوپامین را افزایش داده و متعاقب آن، گیرنده‌های پس سیناپسی مدت زمان طولانی تری فعال می‌مانند (۱۸). گیرنده‌های دوپامینی می‌توانند توانایی یادگیری و ذخیره اطلاعات را تغییر دهند (۱۹). از طرفی مت‌آمفتامین در مهار آنزیم مونوآمین اکسیداز نقش داشته و سبب افزایش دوپامین در پایانه عصبی می‌شود (۲۰). اختلال در توجه انتخابی و کنترل شناختی در افراد وابسته به مت‌آمفتامین با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه مغزی فرونتواستریاتال نظیر استریاتوم و قشر سینگولای قدامی مرتبط بوده (۲۱) و از طرفی بین مشکلات شناختی و آسیب‌های نواحی استریاتال قدامی و سیستم لیمبیک رابطه وجود دارد (۲۲).

مصرف مزمن مت‌آمفتامین سبب کاهش میزان سروتونین و متابولیت‌های آنها در نواحی مختلف مغزی و نیز دوپامین به ویژه در ناحیه استریاتال قدامی می‌شود که سبب اختلال در عملکرد یادگیری احترازی غیرفعال می‌شود (۲۳)، هرچند دوزهای پایین و کوتاه مدت مت‌آمفتامین، نیز تغییراتی پایدار در عملکرد دوپامین و اختلالاتی در حافظه کاری ایجاد می‌کند (۲۴). کاهش دوپامین و سروتونین در لوب پیشانی افراد وابسته به مت‌آمفتامین حافظه آینده نگر را تضعیف می‌کند (۲۵، ۲۶). ممکن است نقایص شناختی ناشی از سوءمصرف مت‌آمفتامین به علت نوروتوکسیسیته باشد که مت‌آمفتامین بر روی هیپوکامپ ایجاد می‌کند (۲۷). مهار نورون زایی هیپوکامپ به علت مصرف مت‌آمفتامین منجر به بروز نقایصی در فرایندهای شناختی وابسته به هیپوکامپ شود (۲۸) و مصرف این محرک موجب اختلال در حافظه انسان‌ها شده و این گونه اختلالات به دلیل آسیب مت‌آمفتامین به شبکه فرونتواستریاتال می‌باشد (۲۷).

اگرچه مکانیسم‌های تخریب نورونی مت‌آمفتامین در ایجاد بیماری‌های تحلیل برنده عصبی ناشناخته است، اما مشخص شده که استرس اکسیداتیو، تغییر در عملکرد گیرنده‌های ان-متیل دی اسپارتات (NMDA، القای آپوپتوز، فعال سازی میکروگلیا، هیپرترمی در آن نقش دارند (۲۹). استرس اکسیداتیو به دنبال مصرف مت‌آمفتامین در نهایت موجب مرگ نورونی (۳۰) شده و متعاقب آن احتمال ابتلا به بیماری پارکینسون را افزایش می‌دهد (۳۱) همچنین آپوپتوز یکی از علل اصلی تغییرات دژنراتیو ناشی از مصرف مزمن مت‌آمفتامین می‌باشد که با کلیواژ DNA و فعال شدن کاسپاز ۳ و ژن‌های پیش آپوپتوزی همراه است (۳۲).

سلول‌ها را از آسیب استرس اکسیداتیو با تحریک سنتز GSH و ارتقای فعالیت آنزیم‌های مختلف آنتی‌اکسیدان، از جمله GSH-Px محافظت می‌کند، (۵۳ و ۵۴). بربرین می‌تواند سنتز NO را تنظیم کند و سطوح نیتریک اکساید سینتا (iNOS) را افزایش می‌دهد و دارای اثر مهاری روی آنزیم‌های سیکلواکسیژناز می‌باشد (۵۵)، بربرین سبب بهبود اختلال حافظه فضایی در مدل موش‌های صحرایی آلزایمری از طریق افزایش بیان دو عامل التهابی، اینترلوکین $\beta 1$ (IL-1 β) و iNOS شده است (۵۶).

خواص ضدالتهابی و حفاظت نورونی بربرین ممکن است ناشی از ایجاد تعادل در سیستم NO باشد (۵۷ و ۵۸). بربرین از سد خون مغزی عبور کرده و پس از انتقال به سلول‌های عصبی، با سرعت آرام دفع شود که نشان از اثر مستقیم آن روی سلول‌های عصبی و تجمع در هیپوکامپ است. بربرین با اثر مهاری بر فعالیت آنزیم منوآکسیداز باعث افزایش نورایی نفرین و سروتونین در هیپوکامپ و قشر فرونتال مغز می‌شود (۴۳). از طرفی با خاصیت آنتاگونیستی برگیرنده‌های $\alpha 2$ آدرنژیک از طریق گیرنده‌های سیگما ۱ می‌تواند سبب آثار ضد افسردگی گردد (۴۱).

باتوجه به شواهد متعدد که نشان‌دهنده نقش مؤثر بربرین هیدروکلراید در افزایش عملکرد شناختی حرکتی به نظر می‌رسد بربرین هیدروکلراید می‌تواند در دوز فارماکولوژیک به‌طور دراز مدت اختلالات شناختی - حرکتی ناشی از مت‌آمفتامین را بهبود بخشد که این فرضیه در این مطالعه مورد آزمون قرار گرفت.

عده ای از محققین نشان دادند که بربرین قادر است انتقال گلوکز از عرض غشای اپیتلیال روده کوچک را کاهش دهد (۵۹). بربرین قادر است به‌عنوان یک مهارکننده فعالیت آنزیم‌های دی ساکاریداز (۶۰) و آلفا گلوکوزیداز عمل کند (۶۱). لذا مهار این آنزیم‌ها منجر به تضعیف جذب کربوهیدرات‌های رژیم غذایی می‌شود. که منجر به کاهش وزن بدن می‌شود (۶۱ و ۶۲) که می‌تواند نقش بربرین را در کنترل وزن توجیه کند.

مواد و روش‌ها

جهت انجام این مطالعه تجربی از ۳۰ سر موش صحرایی نر، نژاد ویستار با وزن متوسط 20 ± 245 گرم خریداری شده از دانشگاه علوم پزشکی شاهرود استفاده شد. نمونه‌ها به‌منظور انطباق با محیط، از یک هفته قبل از شروع آزمایش، در محیط آزمایشگاه با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد قرار گرفته و به‌طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. قابل ذکر است که نکات اخلاقی در رابطه با نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی در تمام مدت کار رعایت گردید. موش‌های صحرایی به طور تصادفی به سه گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند: گروه شاهد، گروه

مصرف مت‌آمفتامین سبب فعال شدن میکروگلیاها می‌شود و فعالیت بیش از اندازه میکروگلیا می‌تواند باعث تولید رادیکال‌های فعال اکسیژن و نیتروژن و پروستاگلاندین شود و از طریق ایجاد واکنش‌های التهابی فرآیند تخریب نورونی را پیش ببرد (۳۳).

هایپرترمی، از مکانیسم‌های مهم نوروتوکسیسیته ناشی از مت‌آمفتامین در سیستم عصبی مرکزی است (۳۴). به دنبال مصرف مت‌آمفتامین، بین شدت تغییرات ساختاری ایجاد شده با میزان هایپرترمیای بدن و مغز رابطه مستقیمی وجود دارد (۳۵). با استفاده تصویر برداری با تشدید مغناطیسی (MRI) مشاهده شد که حجم قشر مغزی و ساب کورتیکال در اثر دوز بالای مت‌آمفتامین افزایش چشمگیری یافت (۳۶) و مصرف دوز بالای مت‌آمفتامین منجر به افزایش نفوذپذیری سد خونی - مغزی در مناطقی از مغز شده و انواع سموم به راحتی وارد مغز می‌شوند (۳۷). استفاده طولانی مدت و بی‌رویه مت‌آمفتامین می‌تواند با اثر بر مسیرهای دوپامینرژیک و سروتونرژیک، منجر به بیماری روانی شبیه اسکیزوفرنی شود (۳۸). تاکنون بررسی‌های کیفی و کمی زیادی پیرامون اثر مت‌آمفتامین بر روی ساختار نواحی مختلف مغز انسان و حیوان صورت گرفته است. در مطالعه ای در موش‌های نر، با استفاده از روش استریولوژی، افزایش حجم زیر لایه‌های شاخ آمون هیپوکامپ مغز گزارش شده است (۳۹) که در نهایت می‌توان دریافت که سوء مصرف مت‌آمفتامین باعث ایجاد عوارض جدی بر بافت مغز می‌شود.

بربرین آلکالوئید ایزوکوئینولین است که دارای آثار ضد اضطرابی، ضد دردی، ضد التهابی، آنتی سایکوتیکی، ضد افسردگی و نیز دارای آثار محافظتی بر حافظه است (۴۰ و ۴۱). بربرین فعالیت آنزیم استیل کولین استراز را مهار کرده و نقش مهمی در سندرم متابولیک دارد (۴۲). اثر ضد فراموشی بربرین مربوط به افزایش فعالیت کولینرژیک سیستم عصبی مرکزی و محیطی است (۴۳).

بربرین از تجمع گونه‌های اکسیژن فعال جلوگیری می‌کند (۴۴) و اثر مهاری بر لیپو اکسیژناز (۴۵) و گزانتین اکسیداز (۴۶) دارد. این آنزیم‌ها، منابع مهم ایجادکننده ROS می‌باشند. بربرین با مهار کردن مونو آمینو اکسیداز، باعث افزایش غلظت نورایی نفرین، سروتونین و دوپامین در مغز شده و سبب بروز آثار ضدافسردگی می‌گردد (۴۷) همچنین با اثر مهاری که بر آنزیم استیل کولین استراز و منو آمینو اکسیداز (۴۸) سطح نورایی نفرین، سروتونین، دوپامین مغز را به ویژه در هیپوکامپ و قشر فرونتال افزایش می‌دهد (۴۳) اما در دوز زیاد (۱۰۰ تا ۵۰۰ mg/kg) سطح سروتونین، دوپامین و نورایی نفرین را در ساقه مغزی را کاهش می‌دهد (۴۹).

بربرین اثرات مفیدی بر روی سلامت و عملکرد سیستم عصبی داشته و دارای خصوصیات آنتی‌اکسیدانی و حذف‌کنندگی رادیکال‌های آزاد می‌باشد (۵۲-۵۰) و به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان مستقیم و غیرمستقیم

مخزن آب استوانه‌ای سیاه رنگ با قطر ۱۴۲ سانتی‌متر و ارتفاع ۸۰ سانتی‌متر بود که کمی بیشتر از نصف ارتفاع آن، با آب 2 ± 20 درجه سانتی‌گراد پر گردید. یک سکوی سیاه رنگ از جنس فلز با قطر ۱۵ سانتی‌متر در مرکز یکی از ربع‌های دایره و در عمق ۱ سانتی‌متری زیر آب قرار داده می‌شد. این سکو فقط برای فرار حیوان از آب می‌باشد و روی یک پایه در کف مخزن قرار گرفته بود. اتافی که ماز در آن قرار داشت دارای اجسام و علامت‌های اضافی تعبیه شده از قبیل علامت و پوستر و قفسه و ... بود. اتاق کاملاً تاریک شد و تنها نور کمی برای تسهیل ردیابی ویدئویی و دید محدود برای تشخیص علائم توسط موش، فضا را روشن می‌ساخت.

هر موش طی چهار روز تحت چهار کارآزمایی، قرار گرفت. برای یادگیری جای سکو از محدوده‌ای که به‌طور تصادفی توسط برنامه کامپیوتر مشخص می‌شد، موش به‌صورتی که صورتش رو به دیواره باشد، وارد مخزن می‌شد و یک دقیقه به موش فرصت برای یافتن سکو داده می‌شد. در غیر این صورت به سمت سکو راهنمایی می‌شد. پس از هر بار کارآزمایی که موش سکو را پیدا می‌کرد، ۳۰ ثانیه اجازه داده می‌شد تا موش روی سکو بماند و محیط اطراف را بررسی کند. سپس کارآزمایی بعدی آغاز می‌شد. در فاصله هر کارآزمایی حیوان به مدت ۳۰ ثانیه به قفس بازگردانده می‌شد. یک دوربین ویدئویی در بالای مخزن نصب شده بود که در طول مدت آزمون از حیوان فیلم برداری می‌کرد (شکل ۱). اطلاعات حاصل به کامپیوتر منتقل شده و توسط سیستم نرم‌افزاری ردیاب مورد تحلیل قرار می‌گرفت. در هر کارآزمایی شاخص‌های مختلفی از جمله مدت زمان یافتن سکو بر حسب ثانیه، مسافت طی شده بر حسب سانتی‌متر، سرعت شنا بر حسب سانتی متر بر ثانیه و مدت زمان حضور در هر ربع دایره مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. هر روز پس از اتمام آزمون موش‌ها، به آرامی با حوله خشک و مدتی گرم نگه داشته شده و سپس به قفس خود بازگردانده می‌شدند. بعد از دوره چهار روزه آموزش در روز پنجم سکو را برداشته و طی مدت یک دقیقه به موش‌ها اجازه داده شد تا در مخزن، محل سکو را جستجو کنند. درصد مسافت و مدت زمانی را که طی این یک دقیقه در محدوده سکو شنا می‌کند و تعداد دفعاتی را که به محدوده سکو وارد می‌شود اندازه‌گیری می‌گردد.

برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها، آزمون یک طرفه واریانس طرفه، مورد استفاده قرار گرفت. سپس برای بررسی جفت گروه‌ها از Tukey Post test استفاده شد، در نهایت داده‌ها به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SEM) برای هر یک از گروه‌ها در نظر گرفته شد و در تمام موارد $P < 0.05$ به‌عنوان سطح معنا بودن محاسبه گردید.

دارای اعتیاد به مت‌آمفتامین و گروه دارای اعتیاد به مت‌آمفتامین که در دوره سه هفته‌ای ترک، بربرین هیدروکلراید (100 mg/kg/day) را دریافت کردند. داروهای به کار رفته در این آزمایش نیز شامل: بربرین هیدروکلراید و مت‌آمفتامین بودند، که همگی از شرکت سیگما خریداری شدند.

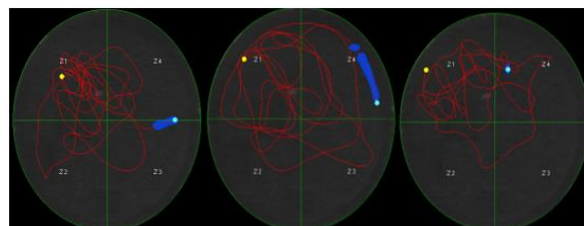
برای ایجاد اعتیاد در هفته اول با روند افزایشی مت‌آمفتامین با دوزهای ۱، ۴، ۸ و 12 mg/kg و در هفته دوم با دوز ثابت 12 mg/kg در اختیار دو گروه قرار گرفت. سپس سه هفته دوره ترک برای این دو گروه در نظر گرفته شد، که یکی از این دو گروه داروی بربرین هیدروکلراید را با دوز 100 mg/kg روزانه به‌صورت گاوژ دریافت کرد. سپس هر یک از موش‌ها از نظر درصد ورود به بازوی جدید و نیز درصد تناوب حرکت در ماز Y و از نظر زمان و مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در طی ۴ روز آموزش در ماز آبی موریس و نیز میزان تحرک و زمان گذرانده شده و فرکانس رفت و آمد در محدوده سکو در روز پنجم مورد آزمون قرار گرفتند. از زمان شروع اعتیاد تا انتهای دوره ترک هر روز، وزن موش‌ها و میزان غذای مصرفی نیز اندازه‌گیری شد. ماز Y: حافظه فضایی موش‌ها با استفاده از ماز Y سنجیده شد. جنس ماز از پلکسی گلاس سیاه رنگ بود که طول و عرض و ارتفاع هر بازوی ماز Y به ترتیب ۴۰ در ۱۵ در ۳۰ سانتی‌متر بود. هر سه بازو از طریق یک محوطه مثلثی شکل با اضلاع ۱۵ سانتی‌متر، به هم متصل شده بودند. ابتدا اجازه داده شد تا حیوان برای مدت ۵ دقیقه در بین دو بازو از سه بازو رفت و آمد کند. سپس بعد از گذشت ۳۰ دقیقه بازوی دیگر نیز باز شد تا حیوان برای مدت ۵ دقیقه دیگر در هر سه بازو رفت و آمد کند. تمام این مدت حرکت جانور، فیلم‌برداری شد. پس از فیلم برداری، درصد تعداد دفعات ورود به بازوی ناشناخته نسبت به کل دفعات ورود به بازوها مورد ارزیابی قرار گرفت. زمانی ورود به بازو کامل محسوب می‌شد که انتهای دم حیوان به‌طور کامل در بازو قرار می‌گرفت. در پایان، بازوهایی که حیوان به آنها وارد شده بود، بدون احتساب بازوی شروع، در توالی‌های سه تایی بدون تکرار دسته‌بندی شدند. درصد تناوب که شاخصی از حافظه کوتاه مدت فضایی از نوع بازشناختی است از طریق فرمول: $\text{Alternation Percentage} = \frac{\text{Actual Alternation}}{(\text{Maximal Alternation} \times 2) - 1} \times 100$ محاسبه گردید. در این فرمول Actual Alternation، به معنی حداکثر تعداد حرکت در سه بازوی به‌طور متوالی که در آن سه حرکت، موش حرکت تکراری نداشته باشد و منظور از Maximal Alternation تعداد کل وارد شدن‌های موش به بازوها طی مدت ۵ دقیقه می‌باشد.

ماز آبی موریس: به‌منظور بررسی میزان یادگیری و حافظه فضایی موش‌ها، ماز آبی موریس مورد استفاده قرار گرفت. ماز آبی از یک

اختلاف معنی‌داری بین گروه اعتیادی و اعتیادی تحت درمان در زمان ترک وجود داشت و این دو گروه دارای اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد در روزهای ۱۰ تا ۱۷ سال بودند. گروه اعتیادی تحت درمان در زمان ترک روند افزایش وزن کندتری نسبت به گروه فاقد درمان را نشان دادند (نمودار ۱).

۲- مصرف غذا

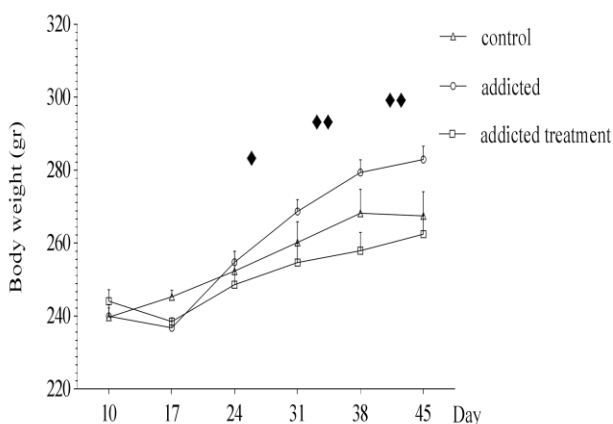
تجزیه و تحلیل مصرف غذا در طول آزمایش در شکل ۱ نشان داده شده است. در روزهای ۱ تا ۱۰ و ۱۰ تا ۱۷ مصرف غذا بین دو گروه اعتیادی و اعتیادی تحت درمان تفاوت معنی‌داری نشان نداد و هر دو گروه با گروه شاهد در روزهای ۱۰ تا ۱۷ تفاوت معنی‌داری را نشان دادند. پس از ترک مت‌آمفتامین گروه بدون درمان در روز ۱۷ تا ۲۴ و روزهای ۲۴ تا ۳۱ و روزهای ۳۱ تا ۳۸، اختلاف معنی‌داری با گروه تحت درمان و شاهد نشان داد و گروه تحت درمان با برترین از نظر میزان مصرف غذای مشابه با گروه کنترل عمل کرد (نمودار ۲).



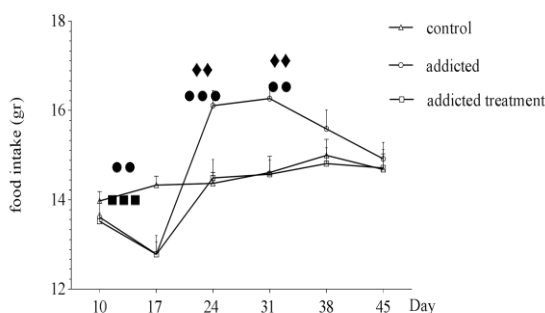
شکل ۱- مسیر حرکت ثبت شده یک موش از هر گروه کنترل و اعتیادی بدون تیمار و اعتیادی با تیمار برترین در ماز آبی موریس

نتایج

۱- تجزیه و تحلیل وزن بدن در طول آزمون: بین وزن موش‌های دو گروه اعتیادی و اعتیادی تحت درمان در روزهای ۱ تا ۱۰ و ۱۰ تا ۱۷ و پس از قطع مت‌آمفتامین در روزهای ۱۷ تا ۲۴ و روزهای ۲۴ تا ۳۱ تفاوت معنی‌داری نداشت. اما در روزهای ۳۱ تا ۳۸ و نیز ۳۸ تا ۴۵،



نمودار ۱- مقایسه وزن بین گروه کنترل و اعتیادی بدون تیمار و اعتیادی با تیمار برترین. تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی بدون تیمار با کنترل در سطح $P < 0.01$ (**). تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی تحت تیمار با کنترل در سطح $P < 0.01$ (**). تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی تحت تیمار با فاقد آن در سطح $P < 0.05$ (♦) در سطح $P < 0.01$ (♦♦).

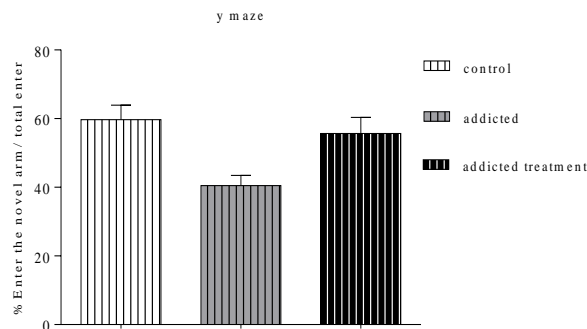


نمودار ۲- مقایسه مصرف غذا بین گروه کنترل و اعتیادی بدون تیمار و اعتیادی با تیمار برترین. تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی بدون تیمار با کنترل در سطح $P < 0.01$ (**). تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی تحت تیمار با کنترل در سطح $P < 0.01$ (***). تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی تحت تیمار با فاقد آن در سطح $P < 0.01$ (♦♦).

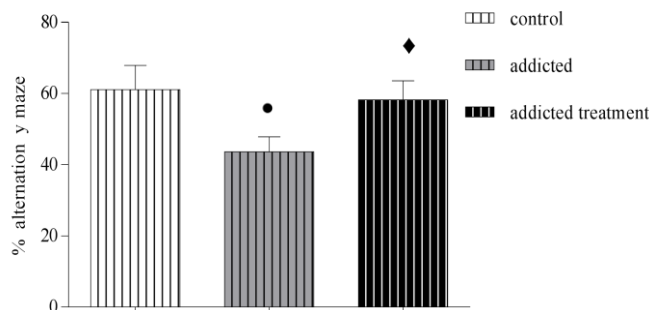
۳- ماز Y

تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین گروه اعتیادی فاقد درمان از نظر درصد ورود به بازوی ناشناخته نسبت به کل بازوهای وارد شده، در ماز Y پس از هفته سوم خروج از مت‌آفتامین با گروه کنترل $P < 0.01$ و نیز گروه اعتیادی تحت درمان با بربرین هیدروکلراید $P < 0.05$ وجود دارد اما بین گروه اعتیادی تحت درمان با گروه کنترل در این زمان تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (نمودار ۳). نیز از جهت درصد تناوب ورود به

بازوها در ماز Y پس از هفته سوم خروج از مت‌آفتامین تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین گروه اعتیادی فاقد درمان با گروه کنترل و نیز گروه اعتیادی تحت درمان با بربرین هیدروکلراید $P < 0.05$ وجود دارد اما بین گروه اعتیادی تحت درمان با گروه کنترل در این زمان تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (نمودار ۴).



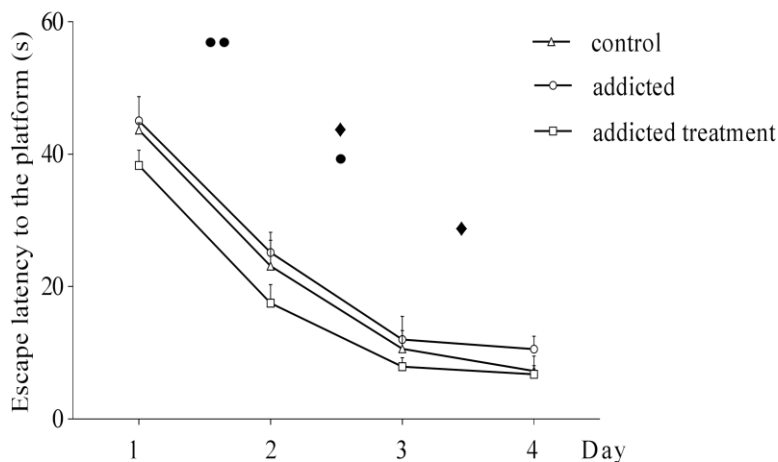
نمودار ۳- مقایسه درصد ورود به بازوی ناشناخته به کل بازوها در ماز Y بین گروه کنترل و اعتیادی بدون تیمار و اعتیادی با تیمار بربرین. تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی بدون تیمار با کنترل در سطح $P < 0.01$ (**). تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی تحت تیمار با فاقد آن در سطح $P < 0.05$ (♦).



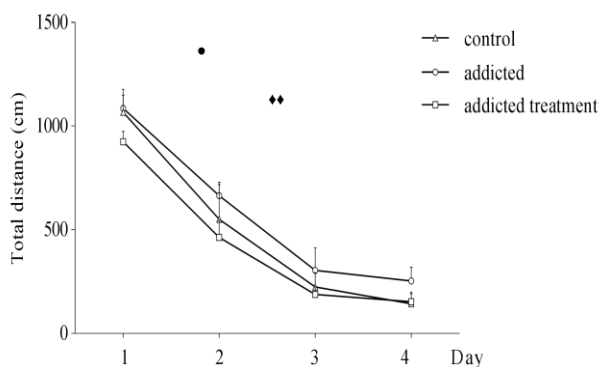
نمودار ۴- مقایسه درصد تناوب حرکت در ماز Y بین گروه کنترل و اعتیادی بدون تیمار و اعتیادی با تیمار بربرین. تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی بدون تیمار با کنترل در سطح $P < 0.05$ (*). تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی تحت تیمار با فاقد آن در سطح $P < 0.05$ (♦).

نظر برای پیدا کردن سکو طی چهار روز آموزش تفاوت معنی‌داری بین با گروه کنترل در روز دوم ($P < 0.05$) و با گروه اعتیادی تحت درمان در روز سوم آموزش وجود دارد ($P < 0.01$) (نمودار ۶). تفاوت معنی‌داری بین هر دو گروه اعتیادی تحت درمان و فاقد آن با گروه کنترل در روز دوم و سوم و چهارم آموزش از نظر سرعت برای پیدا کردن سکو طی چهار روز آموزش وجود دارد (نمودار ۷).

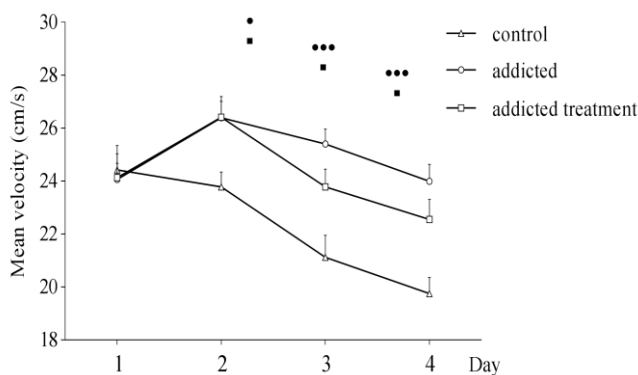
۴. ماز آبی موریس: از نظر تأخیر زمان در پیدا کردن سکو طی چهار روز آموزش پس از هفته سوم خروج از مت‌آفتامین تفاوت معنی‌داری بین گروه اعتیادی فاقد درمان با گروه کنترل در روز اول ($P < 0.01$) و با هر دو گروه اعتیادی تحت درمان و کنترل در روز دوم آموزش وجود دارد ($P < 0.05$) (نمودار ۵). گروه اعتیادی فاقد درمان مسافت طی شده از



نمودار ۵- مقایسه زمان تأخیر برای رسیدن به سکو طی ۴ روز آموزش در ماز آبی موریس بین گروه کنترل و اعتیادی بدون تیمار و اعتیادی با تیمار برترین. تفاوت معنی دار گروه اعتیادی بدون تیمار با کنترل در سطح $P < 0.05$ (*) و در سطح $P < 0.05$ (**). تفاوت معنی دار گروه اعتیادی تحت تیمار با فاقد آن در سطح $P < 0.05$ (♦).



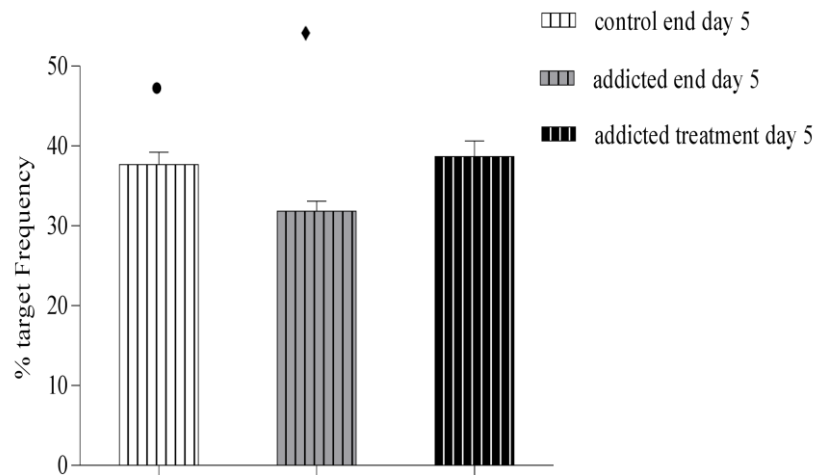
نمودار ۶- مقایسه مسافت طی شده برای رسیدن به سکو طی ۴ روز آموزش در ماز آبی موریس بین گروه کنترل و اعتیادی بدون تیمار و اعتیادی با تیمار برترین. تفاوت معنی دار گروه اعتیادی بدون تیمار با کنترل در سطح $P < 0.05$ (*). تفاوت معنی دار گروه اعتیادی تحت تیمار با فاقد آن در سطح $P < 0.01$ (♦♦).



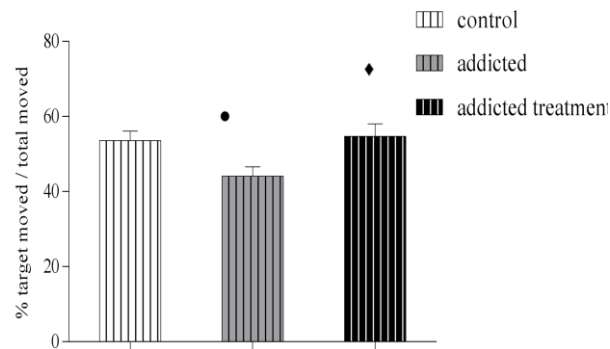
نمودار ۷- مقایسه سرعت رسیدن به سکو طی ۴ روز آموزش در ماز آبی موریس بین گروه کنترل و اعتیادی بدون تیمار و اعتیادی با تیمار برترین. تفاوت معنی دار گروه اعتیادی بدون تیمار با کنترل در سطح $P < 0.05$ (*) و در سطح $P < 0.01$ (***)). تفاوت معنی دار گروه اعتیادی تحت تیمار با کنترل در سطح $P < 0.05$ (*).

کنترل ($P < 0.05$) و با اعتیادی تحت درمان مشاهده می‌شود ($P < 0.05$) (نمودار ۸).

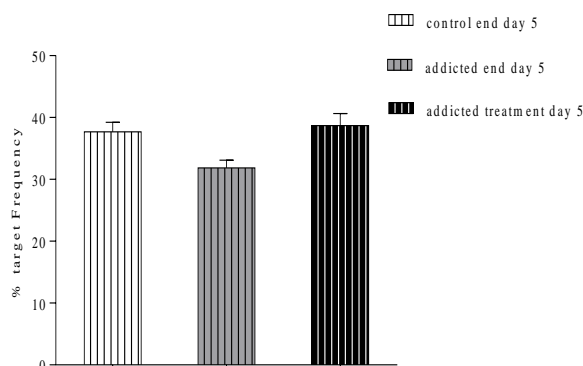
تفاوت معنی‌داری بین گروه اعتیادی فاقد درمان از نظر میزان زمان حضور در محدوده سکو در روز پنجم که سکو برداشته شده بود با گروه



نمودار ۸- مقایسه درصد مدت حرکت در محدوده سکو به کل در روز پروب در ماز آبی موریس بین گروه کنترل و اعتیادی بدون تیمار و اعتیادی با تیمار بربرین. تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی بدون تیمار با کنترل در سطح $P < 0.05$ (*). تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی تحت تیمار با فاقد آن در سطح $P < 0.01$ (♦♦).
 بین گروه اعتیادی فاقد درمان از نظر نسبت مسافت طی شده در محدوده سکو به کل مسافت طی شده در روز پنجم تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل مشاهده می‌شود ($P < 0.05$) و تفاوتی بین گروه کنترل با گروه اعتیادی تحت درمان مشاهده نمی‌شود (نمودار ۹).



نمودار ۹- مقایسه درصد مسافت طی شده در محدوده سکو به کل در روز پروب در ماز آبی موریس بین گروه کنترل و اعتیادی بدون تیمار و اعتیادی با تیمار بربرین. تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی بدون تیمار با کنترل در سطح $P < 0.05$ (*). تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی تحت تیمار با فاقد آن در سطح $P < 0.05$ (♦).



نمودار ۱۰- مقایسه فرکانس رفت و آمد در ناحیه هدف در روز پروب. تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی بدون تیمار با کنترل در سطح $P < 0.05$ (۰). تفاوت معنی‌دار گروه اعتیادی تحت تیمار با فاقد آن در سطح $P < 0.05$ (۰).

هیدروژن پراکسیداز تولید می‌کند که این ترکیبات باعث آسیب لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک می‌شود (۱۲).

مت‌آمفتامین می‌تواند سبب افزایش آزادسازی گلوتامات و تحریک رسپتورهای NMDA در پایانه‌های دوپامینرژیک شده و باعث آزاد شدن یون کلسیم در فضای داخل سلول می‌شود، که منجر به افزایش تولید نیتریک اکساید شده که با سوپر اکساید ترکیب شده و پر اکسید نیتریت تولید کند. این ترکیب از طریق مسیرهای وابسته به رتیکولوم آندوپلاستیک و میتوکندری سبب آپوپتوز و مرگ نورونی می‌شود (۱۳، ۱۴). افزایش تعداد این کانال‌ها و افزایش ورود یون کلسیم به داخل سلول می‌گردد و به هم خوردن هم‌مستسازی کلسیم داخل سلولی می‌تواند منجر به مرگ سلولی گردد (۱۶-۱۴).

مصرف مکرر مت‌آمفتامین سبب کاهش تعداد انتقال دهنده‌های دوپامینی در سیناپس‌های دوپامینرژیک هیپوکامپ شده، غلظت سیناپسی دوپامین را افزایش داده و متعاقب آن، گیرنده‌های پس سیناپسی مدت زمان طولانی‌تری فعال می‌مانند (۱۸). از طرفی مت‌آمفتامین در مهار آنزیم مونوآمین اکسیداز نقش داشته و سبب افزایش دوپامین در پایانه‌ی عصبی می‌شود و ممکن است مت‌آمفتامین از طریق اثر برگیرنده‌های دوپامینرژیک منجر به اختلال در حافظه شده باشد (۲۰). مصرف مزمن مت‌آمفتامین می‌تواند باعث کاهش در میزان سروتونین و متابولیت‌های آنها در نواحی مختلف مغزی و نیز دوپامین به‌ویژه در ناحیه استریاتال قدامی شود و به‌دنبال آن اختلال در عملکرد یادگیری احترازی غیرفعال به‌وجود آید (۲۳) اگرچه مشاهده شده که حتی استفاده از دوزهای پایین و کوتاه مدت مت‌آمفتامین، نیز می‌تواند تغییرات پایدار در عملکرد دوپامین و اختلالاتی در حافظه کاری ایجاد کند (۲۴). پژوهشگران نشان دادند که در نتیجه کاهش دوپامین و سروتونین در لوب پیشانی افراد وابسته به مت‌آمفتامین حافظه آینده نگر تضعیف می‌شود (۲۵ و ۲۶). نقایص شناختی ممکن است ناشی از سوءمصرف مت‌آمفتامین و آسیب‌پذیری هیپوکامپ به علت

گروه اعتیادی فاقد درمان از نظر فرکانس رفت و آمد به محدوده سکو در روز پنجم تفاوت معنی‌داری بین با گروه کنترل و گروه تحت درمان مشاهده می‌شود ($P < 0.05$) اما تفاوتی بین گروه کنترل با گروه اعتیادی تحت درمان مشاهده نمی‌شود (نمودار ۱۰).

بحث

هدف از این مطالعه بررسی اثر بربرین هیدروکلراید بر اختلالات شناختی و عملکرد حرکتی در موش‌های صحرایی معتاد به مت‌آمفتامین بود. توسط آزمون‌های رفتاری در ماز Y و ماز آبی موریس نشان داده شد که موش‌های صحرایی معتاد به مت‌آمفتامین دچار اختلال شناختی و عملکرد حرکتی (حافظه و یادگیری و رفتار جستجوگرانه) و تجویز طولانی سه هفته‌ای بربرین هیدروکلراید در طی مدت ترک، سبب بهبود قابل توجه در اختلالات رفتاری ناشی از اعتیاد در مقایسه با گروه تحت درمان شد. بربرین به‌صورت یک داروی خوراکی در چین تجویز می‌شود و ایمنی و اثربخشی بربرین این حالت تجویز به‌طور کلی پذیرفته شده است. در این مطالعه، دوز 100 mg/kg را به علت نزدیک بودن به دوز خوراکی و حالت تجویز را انتخاب کردیم (۴۰).

گزارش شده که مصرف مزمن مت‌آمفتامین منجر به کاهش انعطاف‌پذیری سیناپسی ناحیه هیپوکامپ می‌شود و نقص در حافظه کوتاه مدت را به دنبال دارد و بعد از ترک نیز نقص در حافظه فضایی دیده می‌شود که با کاهش انعطاف‌پذیری هیپوکامپ همراه است (۱۱). مت‌آمفتامین به دلیل شباهت ساختاری با دوپامین و از طریق اتصال به ترانسپورتر دوپامینی از طریق انتشار وارد پایانه‌های دوپامینرژیک می‌شود و با اتصال به ناقل‌های وزیکولی به داخل وزیکول‌ها انتشار یافته و تجمع پیدا می‌کند و سبب به هم خوردن اسیدیته وزیکول‌ها و در نتیجه آزادسازی دوپامین به داخل سیتوزل می‌گردد. همچنین آنزیم مونوآمین اکسیداز را مهار می‌کند و دوپامین بیشتری در دسترس قرار می‌گیرد. دوپامین در داخل سیتوزل تجزیه می‌گردد و ترکیبات فعال اکسیژن و

هیپوکامپ، تالاموس، هیپوتالاموس، آمیگدال و استریاتوم شده و انواع سموم به راحتی وارد مغز شوند (۳۷). استفاده طولانی مدت و بی‌رویه مت‌آفتامین می‌تواند با اثر بر مسیرهای دوپامینرژیک و سروتونرژیک، منجر به بیماری روانی شبیه اسکیزوفرنی شود (۳۸). در نتیجه می‌توان دریافت که سوء مصرف مت‌آفتامین باعث ایجاد عوارض جدی بر بافت مغز می‌شود که با نتایج ما همراه است.

در این مطالعه نشان داده شده که تجویز بربرین هیدروکلراید (۱۰۰ mg/kg/day) باعث افزایش معنی‌دار در شناخت بازوی ناشناخته و درصد تناوب در ماز V و کاهش زمان و مسافت در یافتن سکو در طی روزهای آموزش و افزایش زمان و مسافت و فرکانس حضور در محدوده سکو در روز پروب طی آزمایش ماز آبی موریس شد. این عملکرد بربرین می‌تواند مربوط به افزایش فعالیت کولینرژیک سیستم عصبی مرکزی و محیطی است (۴۳).

بربرین به‌عنوان یک رونده رادیکال‌های آزاد عمل کرده، از تجمع گونه‌های اکسیژن فعال جلوگیری می‌کند (۴۴). بربرین هیدروکلراید با اثر مهاری که بر آنزیم استیل کولین استراز و منو آمینو اکسیداز دارد (۴۸) سطح نوراپینفرین، سروتونین، دوپامین مغز را به ویژه در هیپوکامپ و قشر فرونتال افزایش می‌دهد (۴۳) اما در دوز زیاد (۱۰۰ mg/kg) تا ۵۰۰ kg سطح سروتونین، دوپامین و نوراپینفرین را در ساقه مغزی را کاهش می‌دهد (۴۹). همچنین مشخص شده که اثر ضد فراموشی بربرین مربوط به افزایش فعالیت کولینرژیک سیستم عصبی مرکزی و محیطی است (۴۳). ممکن است نقش بربرین در پیشگیری از آثار مخرب ناشی از اعتیاد در مطالعه ما، به تعدیل عملکرد نوروترانسمیترها مربوط باشد.

همچنین گزارش شده که بربرین اثرات مفیدی بر روی سلامت و عملکرد سیستم عصبی داشته و نیز می‌تواند نوروپاتی‌ها را از آسیب‌های مختلف مغز حفاظت کند (۵۰). تحقیقاتی نشان داده است که بربرین دارای خصوصیات آنتی‌اکسیدانی و حذف‌کنندگی رادیکال‌های آزاد می‌باشد (۵۱ و ۵۲) و به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان مستقیم و غیرمستقیم انواع گونه‌های اکسیدکننده را خنثی می‌کند و سلول‌ها را از آسیب استرس اکسیداتیو با تحریک سنتز GSH و ارتقای فعالیت آنزیم‌های مختلف آنتی‌اکسیدان، از جمله GSH-Px محافظت می‌کند (۵۳ و ۵۴)، شواهدی وجود دارد که بربرین می‌تواند سنتز NO را تنظیم کند. هم چنین بربرین سطوح نیتریک اکساید سینتا (iNOS) را افزایش می‌دهد و دارای اثر مهاری روی آنزیم‌های سیکلوکسیژناز می‌باشد (۵۵)، بربرین اختلال حافظه فضایی را در مدل موش‌های صحرایی آلزایمری از طریق افزایش بیان دو عامل التهابی، اینترلوکین (IL-1 β) و B1 NOS بهبود می‌بخشد (۵۶).

نوروتوکسیسیتی باشد که یک عامل مهم برای شروع زودتر یا شدیدتر نقایص شناختی در سال‌های بعد از مصرف باشد. آثار نوروتوکسیسیتی مت‌آفتامین بر روی هیپوکامپ بیانگر آتروفی هیپوکامپ و نقص در حافظه است (۲۷). یک مطالعه حیوانی نشان داد که مهار نوروپاتی هیپوکامپ به خاطر مصرف مت‌آفتامین منجر به بروز نقایصی در فرآیندهای شناختی وابسته به هیپوکامپ شود (۲۸).

مطالعات نشان دادند که مت‌آفتامین سبب القای بیماری‌های تحلیل برنده عصبی می‌گردد. هر چند مکانیسم‌های تخریب سلول‌های عصبی به‌طور دقیق مشخص نشده است اما تحقیقات نشان داده که استرس اکسیداتیو تغییر در عملکرد گیرنده‌های ان-متیل دی اسپاراتات (NMDA)، القای آپوپتوز، فعال‌سازی میکروگلیا، هیپرترمی در این امر دخیل می‌باشند (۲۹). استرس اکسیداتیو به علت سنتز مقدار زیادی رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و یا گونه‌های فعال نیتروژن (RNS) ایجاد می‌شود و افزایش استرس اکسیداتیو به دنبال مصرف مت‌آفتامین با کاهش در فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های اندروژن نظیر گلوتاتیون همراه می‌گردد. مت‌آفتامین از طریق بهم ریختن سیستم آنتی‌اکسیدانی سلول‌های عصبی منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و در نهایت مرگ سلولی (۳۰) و آسیب بافتی می‌شود و متعاقب آن احتمال ابتلا به بیماری پارکینسون را افزایش می‌دهد (۳۱). از طرف دیگر آپوپتوز یکی از علل اصلی تغییرات دژنراتیو مزمن در مت‌آفتامین است که با شکافته شدن یا کلیواژ DNA و فعال شدن کاسپاز ۳ و ژن‌های پیش آپوپتوزی همراه است (۳۲).

یکی از اولین وقایع بعد از مصرف مت‌آفتامین فعال شدن میکروگلیاها و بروز آسیب‌های نورودژنراتیو ناشی از عملکرد آنهاست. با وجود اینکه فعال شدن میکروگلیاها برای ایجاد پاسخ ایمنی مناسب لازم است اما فعال شدن بیش از اندازه آنها می‌تواند باعث آسیب‌های توکسیک از طریق چندین مسیر اعمال می‌شوند که شامل تولید سیتوکین‌های پیش التهابی مثل اینترلوکین‌ها (IL-1 β , IL-6) و تومور نکروز آلفا (TNF- α) است. این سیتوکین‌ها موجب تحریک میکروگلیا و آزاد شدن گلوتامات و مهار بازجذب آن می‌شوند. این فرایند منجر به تولید رادیکال‌های آزاد نیتریک اکساید (NO) و سایر رادیکال‌های مشتق از نیتروژن می‌گردد. در مجموع، فعالیت بیش از اندازه میکروگلیا می‌تواند باعث تولید رادیکال‌های فعال اکسیژن و نیتروژن و پروستاگلاندین شود و از طریق ایجاد واکنش‌های التهابی فرایند نورودژنراتیو را پیش ببرد (۳۳).

از دیگر مکانیسم‌های مهم نوروتوکسیسیتی ناشی از مت‌آفتامین در سیستم عصبی مرکزی هایپرترمی است که منجر به ایجاد آسیب‌های نوروپاتی در مغز می‌شود (۳۴). مصرف دوز بالای مت‌آفتامین منجر به افزایش نفوذپذیری سد خونی-مغزی در مناطقی از مغز از جمله قشر،

9. Moszczynska A, Callan SP. Molecular, behavioral, and physiological consequences of methamphetamine neurotoxicity: implications for treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2017;362:474-88. doi:10.1124/jpet.116.238501
10. Mumane KS, Perrine SA, Finton BJ, Galloway MP, Howell LL, Fantegrossi WE. Effects of exposure to amphetamine derivatives on passive avoidance performance and the central levels of monoamines and their metabolites in mice: Correlations between behavior and neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;220:495-508. doi:10.1007/s00213-011-2504-0
11. North A, Swant J, Salvatore MF, Gamble-George J, Prins P, Butler B, et al. Chronic methamphetamine exposure produces a delayed long-lasting memory deficit. *Synapse* 2013;67:245-57. doi:10.1002/syn.21635
12. Cubells JF, Rayport S, Rajendran G, Sulzer D. Methamphetamine neurotoxicity involves vacuolation of endocytic organelles and dopamine-dependent intracellular oxidative stress. *J Neurosci* 1994;14:2260-71.
13. Kuhn D, Francescutti-Verbeem D, Thomas D. Dopamine quinones activate microglia and induce a neurotoxic gene expression profile: relationship to methamphetamine-induced nerve ending damage. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1074:31-41. doi:10.1196/annals.1369.003
14. Tata DA, Yamamoto BK. Interactions between methamphetamine and environmental stress: role of oxidative stress, glutamate and mitochondrial dysfunction. *Addiction* 2007;102:49-60. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.01770.x
15. Andres MA, Cooke IM, Bellinger FP, Berry MJ, Zaportea MM, Rueli RH, et al. Methamphetamine acutely inhibits voltage-gated calcium channels but chronically up-regulates L-type channels. *J Neurochem* 2015;134:56-65. doi:10.1111/jnc.13104
16. Andres MA, Cooke IM, Bellinger FP, Berry MJ, Zaportea MM, Rueli RH, et al. Methamphetamine acutely inhibits voltage-gated calcium channels but chronically up-regulates L-type channels. *J Neurochem* 2015;134:56-65. doi:10.1111/jnc.13104
17. Kaushal N, Matsumoto RR. Role of sigma receptors in methamphetamine-induced neurotoxicity. *Curr Neuropharmacol* 2011;9:54-7. doi:10.2174/157015911795016930
18. Hart CL, Marvin CB, Silver R, Smith EE. Is cognitive functioning impaired in methamphetamine users? a critical review. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:586-608. doi:10.1038/npp.2011.276
19. Adriani W, Felici A, Sargolini F, Roullet P, Usiello A, Oliverio A, et al. N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. *Exp Brain Res* 1998;123:52-9.
20. Thanos PK, Kim R, Delis F, Rocco MJ, Cho J, Volkow ND. Effects of chronic methamphetamine on psychomotor and cognitive functions and dopamine signaling in the brain. *Behav Brain Res* 2017;320:282-90. doi:10.1016/j.bbr.2016.12.010
21. Simon SL, Domier C, Carnell J, Brethen P, Rawson R, Ling W. Cognitive impairment in individuals currently using methamphetamine. *Am J Addict* 2000;9:222-31.
22. Scott JC, Woods SP, Matt GE, Meyer RA, Heaton RK, Atkinson JH, et al. Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2007;17:275-97. doi:10.1007/s11065-007-9031-0
23. Mumane KS, Perrine SA, Finton BJ, Galloway MP, Howell LL, Fantegrossi WE. Effects of exposure to amphetamine derivatives on passive avoidance performance and the central levels of monoamines and their metabolites in mice: correlations between behavior and neurochemistry. *Psychopharmacology* 2012;220:495-508. doi:10.1007/s00213-011-2504-0
24. Roussotte FF, Bramen JE, Nunez SC, Quandt LC, Smith L, O'Connor MJ, et al. Abnormal brain activation during working memory in children with prenatal exposure to drugs of abuse: the effects of methamphetamine, alcohol, and polydrug exposure. *Neuroimage* 2011;54:3067-75. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.072

بدین ترتیب، ممکن است خواص حفاظت نورونی بربرین، ناشی از ایجاد تعادل در سیستم NO باشد (۵۷ و ۵۸).

اعتیاد به مت‌آمفتامین سبب کاهش وزن و مصرف غذا می‌شود که مشاهدات ما نیز آن را تأیید می‌کند (۶۳)، اما در دوره سه هفته‌ای ترک مت‌آمفتامین افزایش وزن و مصرف غذا مشاهده شد که در گروه تحت تیمار با بربرین، به علت اثر مهاری بربرین روی فعالیت آنزیم‌های دی ساکاریداز (۶۰) و آلفا گلوکوزیداز (۶۱) با روند ملایم‌تری افزایش نشان داد که تأییدکننده اثر تعدیل‌کنندگی بربرین هیدروکلراید بر وزن و میزان مصرف غذا می‌باشد.

به نظر می‌رسد که اساساً بربرین از فعالیت مکانیسم‌های مخربی که سبب کاهش انعطاف‌پذیری سیناپسی و افزایش اختلالات شناختی حرکتی توسط مت‌آمفتامین می‌شوند، جلوگیری کرده و تجویز بربرین هیدروکلراید به مدت ۳ هفته در دوره ترک سبب بهبود اختلالات شناختی و عملکرد حرکتی در موش‌های صحرایی معتاد به مت‌آمفتامین می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات سرکار خانم پیراسته نوروزی، کارشناس مسئول آزمایشگاه جامع تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی شاهرود و دیگر عزیزانی که ما را در این مطالعه یاری نمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

References

1. Rusyniak DE. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. *Psychiatr Clin North Am* 2013;36:261-75. doi:10.1016/j.psc.2013.02.005
2. Won S, Hong RA, Shohet RV, Seto TB, Parikh NI. Methamphetamine-associated cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2013;36:737-42. doi:10.1002/clc.22195
3. Allerton M, Blake W. The "Party Drug" crystal methamphetamine: risk factor for the acquisition of HIV. *Perm J* 2008;12:56-8.
4. Santos AP, Wilson AK, Hornung CA, Polk HC Jr, Rodriguez JL, Franklin GA. Methamphetamine laboratory explosions: a new and emerging burn injury. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:228-32.
5. Alam-Mehrjerdi Z, Mokri A, Dolan K. Methamphetamine use and treatment in Iran: a systematic review from the most populated Persian Gulf country. *Asian J Psychiatr* 2015;16:17-25. doi:10.1016/j.ajp.2015.05.036
6. Ciccarone D. Stimulant abuse: pharmacology, cocaine, methamphetamine, treatment, attempts at pharmacotherapy. *Prim care* 2011;38:41-58. doi:10.1016/j.pop.2010.11.004
7. Herman-Stahl MA, Krebs CP, Kroutil LA, Heller DC. Risk and protective factors for nonmedical use of prescription stimulants and methamphetamine among adolescents. *J Adolesc Health* 2006;39:374-80. doi:10.1016/j.jadohealth.2006.01.006
8. Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Futatsubashi M, Okada H, Minabe Y, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Tsukada H, Iyo M, Mori N. Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:90-100.

25. Henry BL, Minassian A, Perry W. Effect of methamphetamine dependence on everyday functional ability. *Addict Behav* 2010;35:593-8. doi:10.1016/j.addbeh.2010.01.013
26. Paulus MP, Hozack NE, Zauscher BE, Frank L, Brown GG, Braff DL, et al. Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:53-63. doi:10.1016/S0893-133X(01)00334-7
27. Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, et al. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci* 2004;24:6028-36. doi:10.1523/JNEUROSCI.0713-04.2004
28. Recinto P, Samant AR, Chavez G, Kim A, Yuan CJ, Soleiman M, et al. Levels of neural progenitors in the hippocampus predict memory impairment and relapse to drug seeking as a function of excessive methamphetamine self-administration. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1275-87. doi:10.1038/npp.2011.315
29. Panenka WJ, Procyshyn RM, Lecomte T, MacEwan GW, Flynn SW, Honer WG, et al. Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug Alcohol Depend* 2013;129:167-79. doi:10.1016/j.drugaldep.2012.11.016
30. Cadet JL, Krasnova IN. Molecular bases of methamphetamine-induced neurodegeneration. *Int Rev Neurobiol* 2009;88:101-19. doi:10.1016/S0074-7742(09)88005-7
31. Wang SF, Yen JC, Yin PH, Chi CW, Lee HC. Involvement of oxidative stress-activated JNK signaling in the methamphetamine-induced cell death of human SH-SY5Y cells. *Toxicology* 2008;246:234-41. doi:10.1016/j.tox.2008.01.020
32. Cadet JL, Jayanthi S, Deng X. Methamphetamine-induced neuronal apoptosis involves the activation of multiple death pathways. *Review. Neurotox Res* 2005;8:199-206.
33. Sekine Y, Ouchi Y, Sugihara G, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, et al. Methamphetamine causes microglial activation in the brains of human abusers. *J Neurosci* 2008;28:5756-61. doi:10.1523/JNEUROSCI.1179-08.2008
34. Johnson-Davis KL, Fleckenstein AE, Wilkins DG. The role of hyperthermia and metabolism as mechanisms of tolerance to methamphetamine neurotoxicity. *Eur J Pharmacol* 2003;482:151-4.
35. Sharma HS, Kiyatkin EA. Rapid morphological brain abnormalities during acute methamphetamine intoxication in the rat: an experimental study using light and electron microscopy. *J Chem Neuroanat* 2009;37:18-32. doi:10.1016/j.jchemneu.2008.08.002
36. Thanos PK, Kim R, Delis F, Ananth M, Chachati G, Rocco MJ, et al. Chronic methamphetamine effects on brain structure and function in rats. *PLoS One* 2016;11:e0155457. doi:10.1371/journal.pone.0155457
37. Martins T, Baptista S, Gonçalves J, Leal E, Milhazes N, Borges F, et al. Methamphetamine transiently increases the blood-brain barrier permeability in the hippocampus: role of tight junction proteins and matrix metalloproteinase-9. *Brain Res* 2011;1411:28-40. doi:10.1016/j.brainres.2011.07.013
38. Hsieh JH, Stein DJ, Howells FM. The neurobiology of methamphetamine induced psychosis. *Front Hum Neurosci* 2014;8:537. doi:10.3389/fnhum.2014.00537
39. Hadzade Asar S, Hosseini-Sharifabad M, Yadegari M. A stereological study on hippocampal subfields following administration of methamphetamine in male mice. *IJML* 2016;3:270-81.
40. Kulkarni SK, Dhir A. Berberine: a plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders. *Phytother Res* 2010;24:317-24. doi:10.1002/ptr.2968
41. Kulkarni SK, Dhir A. On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride. *Eur J Pharmacol* 2008;589:163-72. doi:10.1016/j.ejphar.2008.05.043
42. Huang L, Shi A, He F, Li X. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of berberine derivatives as potent acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorgan Med Chem* 2010;18:1244-51. doi:10.1016/j.bmc.2009.12.035
43. Peng WH, Lo KL, Lee YH, Hung TH, Lin YC. Berberine produces antidepressant-like effects in the forced swim test and in the tail suspension test in mice. *Life Sci* 2007;81:933-8. doi:10.1016/j.lfs.2007.08.003
44. Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, Tawari S, Patil S, Dixit P, et al. Protection of cholinergic and antioxidant system contributes to the effect of berberine ameliorating memory dysfunction in rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Behav Brain Res* 2011;220:30-41. doi:10.1016/j.bbr.2011.01.022
45. Sharma B, Salunke R, Balomajumder C, Daniel S, Roy P. Anti-diabetic potential of alkaloid rich fraction from Capparis decidua on diabetic mice. *J Ethnopharmacol* 2010;127:457-62. doi:10.1016/j.jep.2009.10.013
46. Wang HD, Lu DX, Qi RB. Therapeutic strategies targeting the LPS signaling and cytokines. *Pathophysiology* 2009;16:291-6. doi:10.1016/j.pathophys.2009.02.006
47. Bryant SG, Brown CS. Current concepts in clinical therapeutics: major affective disorders, Part 2. *Clin Pharm* 1986;5:385-95
48. Kuznetsova LP, Sochilina EE, Faddeeva MD, Iagodina OV. Effect of some isoquinoline alkaloids on enzymatic activity of acetylcholinesterase and monoamine oxidase. *Ukr Biokhim Zh (1999) 2005;77:147-53.*
49. Peng WH, Wu CR, Chen CS, Chen CF, Leu ZC, Hsieh MT. Anxiolytic effect of berberine on exploratory activity of the mouse in two experimental anxiety models: interaction with drugs acting at 5-HT receptors. *Life Sci* 2004;75:2451-62. doi:10.1016/j.lfs.2004.04.032
50. Xu D, Yang W, Zhou C, Liu Y, Xu B. Preventive effects of berberine on glucocorticoid-induced osteoporosis in rats. *Planta Med* 2010;76:1809-13. doi:10.1055/s-0030-1250040
51. Nakamura, J. [Metabolic factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy]. *Nihon Rinsho* 2010;68:556-61.
52. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011;7:573-83. doi:10.1038/nrneurol.2011.137
53. Ashby DM, Habib D, Dringenberg HC, Reynolds JN, Beninger RJ. Subchronic MK-801 treatment and post-weaning social isolation in rats: differential effects on locomotor activity and hippocampal long-term potentiation. *Behav Brain Res* 2010;212:64-70. doi:10.1016/j.bbr.2010.03.041
54. Baydas G, Reiter RJ, Yasar A, Tuzcu M, Akdemir I, Nedzvetskii VS. Melatonin reduces glial reactivity in the hippocampus, cortex, and cerebellum of streptozotocin-induced diabetic rats. *Free Radical Bio Med* 2003;35:797-804.
55. Yoo HJ, Kang HJ, Jung HJ, Kim K, Lim CJ, Park EH. Anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-nociceptive activities of *Saururus chinensis* extract. *J Ethnopharmacol* 2008;120:282-6. doi:10.1016/j.jep.2008.08.016
56. Zhu F, Qian C. Berberine chloride can ameliorate the spatial memory impairment and increase the expression of interleukin-1beta and inducible nitric oxide synthase in the rat model of Alzheimer's disease. *BMC Neurosci* 2006;7:78. doi:10.1186/1471-2202-7-78
57. Kulkarni SK, Dhir A. Possible involvement of l-arginine-nitric oxide (NO)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling pathway in the antidepressant activity of berberine chloride. *Eur J Pharmacol* 2007;569:77-83. doi:10.1016/j.ejphar.2007.05.002
58. Inkaninan K, Phengpa P, Yuenyongsawad S, Khorana N. Acetylcholinesterase inhibitors from *Stephania venosa* tuber. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:695-700. doi:10.1211/jpp.58.5.0015
59. Pan GY, Huang ZJ, Wang GJ, Fawcett JP, Liu XD, Zhao XC, et al. The antihyperglycaemic activity of berberine arises from a decrease of glucose absorption. *Planta Med* 2003;69:632-6. doi:10.1055/s-2003-41121

60. Li ZQ, Zuo DY, Qie XD, Qi H, Zhao MQ, Wu YL. Berberine acutely inhibits the digestion of maltose in the intestine. *J Ethnopharmacol* 2012;142:474-80. doi:10.1016/j.jep.2012.05.022
61. Liu L, Deng Y, Yu S, Lu S, Xie L, Liu X. Berberine attenuates intestinal disaccharidases in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmazie* 2008;63:384-8.
62. Pan GY, Wang GJ, Sun JG, Huang ZJ, Zhao XC, Gu Y, et al. [Inhibitory action of berberine on glucose absorption]. *Yao Xue Xue Bao* 2003;38:911-4.
63. Bittner SE, Wagner GC, Aigner TG, Seiden LS. Effects of a high-dose treatment of methamphetamine on caudate dopamine and anorexia in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1981;14:481-6.



The Effect of Berberine Hydrochloride on Cognitive, Learning, Memory Impairments and Motor Dysfunction in Methamphetamine Withdrawn Rats

Mahnaz Mesripour Alavijeh (Ph.D. Student)¹, Gholamhassan Vaezi (Ph.D.)^{1*}, Mehdi Khaksari (Ph.D.)², Vida Hojati (Ph.D.)¹

1- Dept. of Biology, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran.

2- Dept. of Basic Sciences, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 5 January 2019, Accepted: 5 February 2019

Abstract:

Introduction: Meth-amphetamine (METH) is a potent stimulant of the central nervous system that imitates the function of certain neurotransmitters in the brain, releasing dopamine and serotonin and increasing the amount of glutamate in the brain a use causes movement disorders and there is no medication for treatment. The aim of this study was to evaluate the effect of berberic on cognitive and motor disorders induced by methamphetamine addiction in rats.

Methods: In this study, 30 Wistar rats were selected and randomly divided into three equal groups: control, methamphetamine addiction and methamphetamine addiction, with Berberine Hydrochloride (100 mg / kg / day) during the three-week period of withdrawal. Two groups received free methamphetamine solutions for two weeks (up to 12 mg/kg). Then, at the end of three weeks of drug withdrawal was evaluated with behavioral Y maze test and Morris water maze (MWM). Finally, for one week, two bottles of one water and one methamphetamine were provided to all groups to assess the rate of relapse of the rats in the use of methamphetamine.

Results: Two weeks of methamphetamine addiction caused cognitive-motor function impairment in rat and three weeks treatment with Berberine Hydrochloride significantly increased the percentage of entry into the unknown arm and alternation percentage versus the untreated group in y maze ($P < 0.05$).

Also, this group showed a significant increase in percentage of distance and time and frequency of motion to the platform on the probe day in Morris water maze compared to the non-treated group ($P < 0.05$). The results showed that Berberine-treated addicted groups (100 mg/kg/day) has significant improvement rather than addicted groups in y maze task and Morris water maze (MWM) task during withdrawal and decreased relapse rates in rats.

Conclusion: Berberine hydrochloride administration for 3 weeks improves cognition and Motor Function impairment in methamphetamine addiction.

Keywords: Addiction, Methamphetamine, Cognitive and motor function impairments, Spatial learning and memory.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: GH. Vaezi, Email: gh.vaezi@yahoo.com

Citation: Mesripour Alavijeh M, Vaezi GH, Khaksari M, Hojati V. The effect of berberine hydrochloride on cognitive, learning, memory impairments and Motor dysfunction in methamphetamine withdrawn rats. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2019;13(4):32-46.