

بررسی اثر تجویز دی‌پپتید Noopept بر بهبود حافظه فضایی و درد طی التهاب محیطی پایدار در موش‌های صحرایی نر

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۱

دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۷

مولا محمدی^۱، جلال زرین قلم^۲، مهتا میرخانی^۳، ویدا علی پور^۴

۱. استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایرانشهر، ایران. ۲. استاد گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. ۳. پژوهشکار عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. ۴. دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

چکیده

مقدمه و هدف: درد با ناهنجاری‌های نورولوژیکی و اختلالات شناخت در ارتباط می‌باشد. داروی Noopept از طریق تأثیر بر روند آسیب و ترمیم نورونی در کاهش و تعديل درد منجر به بهبود حافظه فضایی مختل شده، می‌شود. بنابراین در این مطالعه تغییرات حافظه فضایی در طی درد التهابی محیطی مزمن و همچنین اثر داروی Noopept در این تغییرات بررسی شد.

روش کار: موش‌های صحرایی شامل ۲ گروه اصلی (CFA و Noopept) هستند که برحسب زمان مطالعه هر گروه به ۳ زیرگروه (روزهای صفر، ۷ و ۲۱) تقسیم شدند. در گروه اول، التهاب با تزریق ۱۰۰ µL CFA به صورت زیر جلدی در روز صفر ایجاد شد در گروه دوم علاوه بر القای التهاب، حیوانات ۵ day/mg/kg داروی Noopept را دریافت کردند. میزان هایپرآلزی (پردردی) و حافظه فضایی در روزهای صفر (کنترل)، ۷ و ۲۱، سنجیده شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه نشان داد که هایپرآلزی در روز ۷ پس از تزریق CFA در مقایسه با روز صفر به طور معنی‌داری ($p < 0.001$) افزایش یافت که تزریق روزانه Noopept باعث کاهش معنی‌دار ($p < 0.01$) هایپرآلزی افزایش یافته، گردید. در حالی که هایپرآلزی در روز ۲۱ نسبت به روز ۷ به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0.01$). همچنین در روز ۷ مطالعه باعث اختلال در حافظه فضایی و یادگیری حیوانات مورد آزمایش گردید ($p < 0.01$) استفاده روزانه داروی Noopept منجر به بهبود عملکرد حافظه فضایی مختل شده و یادگیری گردید ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد درد التهابی محیطی حاد و مزمن منجر به اختلال حافظه فضایی و یادگیری می‌گردد. تزریق روزانه داروی Noopept می‌تواند منجر به بهبود علائم رفتاری درد، حافظه فضایی و یادگیری شود.

کلیدواژه‌ها: درد التهابی، حافظه فضایی، دی‌پپتید Noopept، هایپرآلزی، یادگیری

* نویسنده مسئول: دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

نامبر: -

تلفن: ۰۹۱۶۳۰۲۸۴۸۷

ایمیل: alipoor.vida@yahoo.com

مقدمه

Noopept از طریق تأثیر بر روند آسیب و ترمیم نورونی در کاهش و تعدیل درد منجر به بهبود حافظه فضایی مختل شده می‌شود. به نظر می‌رسد ارتباطی بین پاسخ‌های حافظه فضایی و یادگیری و پاسخ‌های رفتاری درد طی التهابی وجود داشته باشد. بنابراین ما در این مطالعه به بررسی تأثیر تجویز دی پیتید Noopept بر بهبود حافظه فضایی و درد طی التهاب محيطی پایدار پرداخته‌ایم.

روش کار

مطالعه بر روی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۲۰ گرم انجام شد. موش‌ها در شرایط استاندارد آب، غذا و نور (با سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) در دمای تقریباً ثابت (22°C) و رطوبت $60\%-70\%$ نگهداری شدند و به استثنای زمان آزمایش به غذا و آب دسترسی داشتند.

مطالعه طی یک دوره ۲۱ روزه (روز صفر، ۷ و ۲۱) انجام شد. حیوانات شامل ۲ گروه اصلی CFA و CFA+Noopept بعلاوه دارو بودند که بر حسب زمان مطالعه هر گروه به ۳ زیرگروه (روزهای صفر، ۷ و ۲۱) تقسیم شدند و در هر زیرگروه ۸ موش صحرایی نژاد ویستار قرار گرفت. نمونه‌گیری بصورت تصادفی و با استناد به مطالعات دیگر انجام گرفت که تعداد ۸ نمونه به ازای هر گروه برای مطالعات رفتاری قرار گرفت.

گروه ۱/۰ ml CFA از ml ۱/۰ آب مقتدر گروه CFA+Noopept: Noopept حل شده در سالین با دوز ۵ mg/kg به صورت داخل صفاقی (IP)

القای التهاب

التهاب بهوسیله‌ی تزریق زیر جلدی $100\mu\text{l}$ از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ضعیف شده با نام تجاری CFA و (Sigma, St Louis, MO) حل شده در روغن معدنی استریل، USA به صورت تک دوز به همراه $100\mu\text{l}$ آب مقتدر کف پای راست حیوان در روز صفر ایجاد شد. مدل التهابی القا شده با CFA، یک مدل دوفازی است، هفته‌ی اول به عنوان فاز التهابی و هفته‌ی دوم و سوم به عنوان فاز آرتیتی در نظر گرفته می‌شود (۱۳). در موش‌های صحرایی گروه کنترل تنها روغن معدنی استریل ($100\mu\text{l}$) تزریق شد.

مطالعات رفتاری

مطالعات رفتاری حیوان شامل هایپرآلزی حرارتی و موریس واتر میز (MWM)، با رعایت کامل اصول و پروتکل-

درد التهابی به عنوان یک دردی که به واسطه آسیب بافتی و پردازش‌های التهابی تعریف می‌شود. در با ناهنجاری‌های نورولوژیکی و تغییرات رفتاری مانند اضطراب افسردگی و اختلال در حافظه فضایی همراه است (۱). بطوريکه مطالعات کلینیکی تصویربرداری عصبی در طی تحريكات آسیب‌رسان نشان دادند که فعالیت نواحی مهمی از مغز، دخیل در حافظه و یادگیری افزایش می‌یابد (۲). هیپوکامپ یکی از نواحی مهم دخیل در شناخت، پردازش حافظه و یادگیری است که در تعدیل درد نیز دخالت دارد (۳) مطالعات بالینی بیماران مبتلا به درد مزمن است (۳). عملکردی در هیپوکامپ بیماران مبتلا به درد مزمن است (۴). همچنین مطالعات حیوانی اخیر نشان دادند که درد، منجر به اختلال در پردازش‌های مختلف شناختی می‌شود. برخی از این اختلالات شناختی درد، در حافظه‌ی فضایی، اکتساب اطلاعات فضایی، حافظه‌ی شناختی، تصمیم‌گیری‌های هیجانی و عملکردهای توجیهی نشان داده شده است (۴). مطالعات بالینی بیانگر تغییرات ساختاری و عملکردی در هیپوکامپ بیماران مبتلا به درد مزمن است (۳). بطوريکه تزریق کاراگینان ۱٪ به عنوان عامل التهاب در زمان تولد، منجر به نقص در حافظه فضایی در موش‌های صحرایی بالغ می‌شود (۵). همچنین نشان داده شده است که حجم هیپوکامپ در بیماران مبتلا به کمردرد و سندروم درد complex regional pain syndrome بطور قابل توجهی کاهش یافت و آنکه اختلالات حافظه‌ی کاری در مدل درد نوروپاتیک SNI همراه با کاهش تعداد سیناپس‌های تحریکی در هیپوکامپ و در کانکشن هیپوکامپ-کورتکس پری فرونتال موش‌های صحرایی بود (۶). در همین راستا مطالعه‌ای نشان داد که ۱۴ روز پس از نوروپاتی ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) حافظه فضایی و یادگیری کاهش پیدا می‌کند (۴).

Noopept یکی از نوتروپیک‌های صناعی است که در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در مورد اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی آن صورت گرفته است (۷، ۸). مطالعات نشان داده‌اند که Noopept به واسطه فعالیت آنتی‌اکسیدانی (۱۰) و ضدالتهابی و توانایی آن برای مهار اثرات نوروتوکسیک یون‌های کلسیم و گلوتامات و مهار رهایش گلوتامات می‌تواند باعث مهار پیشرفت روند مرگ نورونی و باعث افزایش بقای نورونی می‌شود (۱۱). همچنین مطالعات متعددی حاکی از اثرات تقویت شناختی و نوروپروتکتیو Noopept در مدل‌های پاتولوژیکی مغز نظیر آلزایمر صورت گرفته است (۹، ۱۲). بنابراین ممکن است

وسیله تایمر دیجیتال که به یک منبع حرارتی متصل است ثبت شد. برای هر پا ۳ بار آزمایش پس کشیدن پا (PWL) در فاصله زمانی ۵-۱۰ دقیقه صورت گرفته و مقدار میانگین محاسبه شد.

مقدار زمان محاسبه شده پای تزریق شده از مقدار محاسبه شده مربوط به پای دیگر کم شده و مقدار به دست آمده در صورت منفی بودن نشان دهنده هایپرآلرژی در پای موردنظر است.

$$H=((Rt1 + Lt2 + Lt3))/3 - ((Lt1 + Lt2 + Lt3))/3$$

H: تفاوت زمانی پاسخ بین پای راست و پای چپ (هایپرآلرژیا):
پس کشیدن پای چپ: Lt
پس کشیدن پای راست: Rt

روش تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد (SEM) بیان شدند. آزمون آماری مورد استفاده آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعمیی توکی می‌باشد و برای مقایسه دقیق‌تر میزان تغییرات بین گروه‌ها در روزهای یکسان از آزمون تی تست جفت نشده استفاده شد. نرم‌افزار مورد استفاده Prism بوده و در تمامی موارد $p < 0.05$ به عنوان معنی‌دار بودن اختلاف از نظر آماری در نظر گرفته شد.

نتایج

بررسی تغییرات هایپرآلرژی طی مراحل مختلف مطالعه تزریق کف پایی CFA باعث القا و تغییر هایپرآلرژی در پای تزریق شده طی مراحل مختلف مطالعه گردید. نتایج رفتاری حاصل از تست هایپرآلرژی حرارتی بیانگر افزایش معنی‌دار هایپرآلرژی حرارتی در روز ۷ پس از تزریق CFA در مقایسه با روز صفر بود ($p < 0.01$). اگرچه هایپرآلرژیا به صورت معناداری در روز ۲۱ در مقایسه با روز ۷ گروه CFA کاهش یافت ($p < 0.01$ ، اما مقادیر هایپرآلرژیا در روز ۲۱ گروه CFA همچنان بیشتر از روز صفر مشاهده شد ($p < 0.01$)). از سوی دیگر نتایج مطالعه ما نشان داد که تزریق طولانی مدت داروی CFA+Noopepet در گروه Noopepet سبب کاهش معنادار هایپرآلرژی حرارتی در مقایسه با گروه CFA در روز ۲۱ ($p < 0.05$) مطالعه شد.

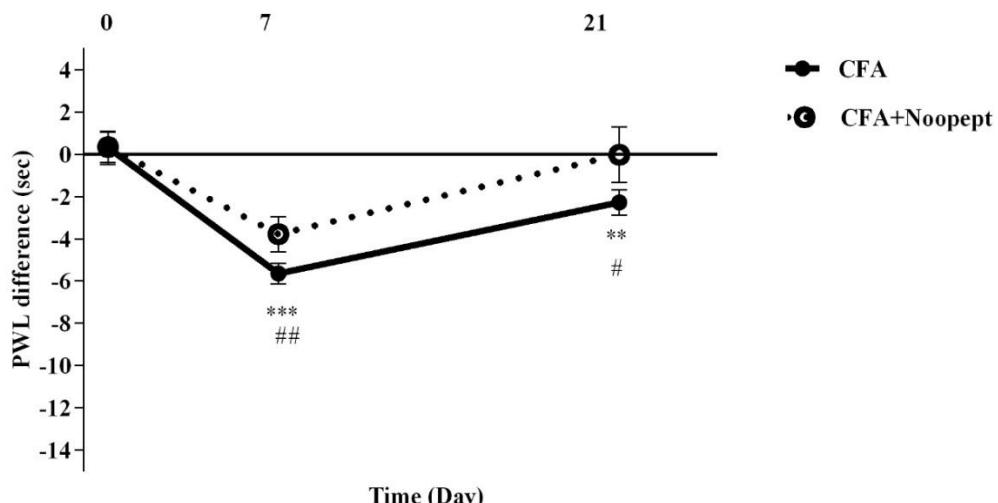
های کار با حیوانات آزمایشگاهی و قوانین رفتار با حیوانات آزمایشگاهی IASP در روزهای صفر (قبل از تزریق CFA، ۷ و ۲۱ بعد از تزریق صورت گرفت).

روش کار در تست MWM

موش‌های صحرایی نر بر طبق پروتکل آموزش ۳ روز آموزش دیدند. در سه روز اول یک سکوی غیر قابل روئیت در ربع جنوب غربی تانک و حدود ۱/۵ سانتی‌متر زیر سطح آب قرار داده شد و در این سه روز جایگاه آن ثابت نگه داشته شد. هر بلاک یادگیری از ۴ کارآزمایی، تشکیل شده بود. در هر کارآزمایی حیوان به‌طوری که صورتش به‌طرف دیوار حوضجه باشد، از یکی از چهار منطقه شروع (شمال، جنوب، شرق و غرب) در آب رها شد و به حیوان ۹۰ ثانیه اجازه داده می‌شود شنا کند و سکوی پنهان شده را بیابد. پس از یافتن سکو به حیوان اجازه داده شد مدت ۲۰ ثانیه در روی آن باقی بماند و سپس کارآزمایی بعدی شروع شد. پس از اتمام یادگیری حیوان با حوله خشک و به قفس خود بازگردانده شد. پس از سه روز یادگیری سکوی پنهان در تست MWM، در روز چهارم تست به خاطر آوری یا پروب انجام گرفت. در این تست سکو از حوضجه خارج شد و پس از آن حیوان در داخل حوضجه بدون سکو قرار گرفت و ۶۰ ثانیه به حیوان اجازه شنا کردن و جستجو برای یافتن سکو داده شد. پس از ۶۰ ثانیه حیوان از داخل حوضجه خارج شد. موقعیت حیوان در طول تست توسط دوربینی که در بالای تانک قرار گرفته بود ثبت و سیگنال دوربین به رایانه منتقل و پارامتر مدت زمان تأخیر برای رسیدن اولین بار حیوان به محل سکو ثبت شد. پارامتر فوق توسط نرم‌افزار اتوویژن به دست آمد.

بررسی هایپرآلرژیا حرارتی

اندازه‌گیری هایپرآلرژی حرارتی به کمک دستگاه رادیان هیت صورت گرفت. در این آزمایش، موش‌های صحرایی در اتفاق‌های پلکسی گلاس به مدت ۱۰-۱۵ دقیقه قبل از آزمایش قرار گرفته تا به محیط آزمایش عادت کنند. این آزمایش با تاباندن اشعه مادون قرمز به طور نقطه‌ای از میان سطح پلاکسی گلاس به کف پای سالم و آسیب‌دیده حیوان مورد سنجش قرار گرفت. عقب کشیدن پا به‌طور اتوماتیک به



شکل ۱. تغییرات هایپرآلزی حرارتی پای آسیبدیده در مراحل مختلف مطالعه. تزریق طولانی مدت داروی Noopept در گروه CFA+Noopepet سبب کاهش معنادار هایپرآلزی حرارتی در مقایسه با گروه CFA طی دوره ۲۱ روزه مطالعه شد. نتایج به صورت mean \pm SEM بیان می‌شوند.

*** p<0.001 برای مقایسه تغییرات هایپرآلزی در روزهای ۷ و ۲۱ در گروه CFA در مقایسه با روز صفر.

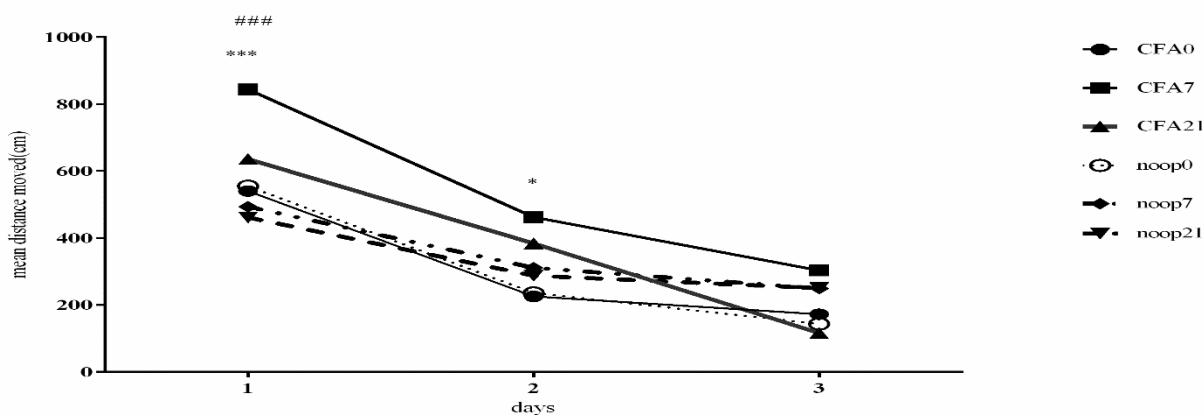
p<0.001 برای مقایسه تغییرات هایپرآلزی بین گروههای CFA و CFA+Noopept در روزهای ۷ و ۲۱ مطالعه.

میزان مسافت پیموده شده برای رسیدن به سکو در روز اول آموزش (p<0.001) در گروه CFA7 نسبت به گروه CFA0 به طور معنی‌داری افزایش یافت که تزریق Noopept سبب بهبود معنی‌دار عملکرد آن در این روز (p<0.001) شد. همچنین در روز دوم آموزش تقاضوت معنی‌داری در میزان مسافت پیموده شده برای رسیدن به سکو بین گروه CFA0 با CFA7 مشاهده شد که تزریق Noopept موجب بهبود عملکرد آنها گردید.

آزمون رفتاری حافظه فضایی (تست MWM)

میزان مسافت پیموده شده

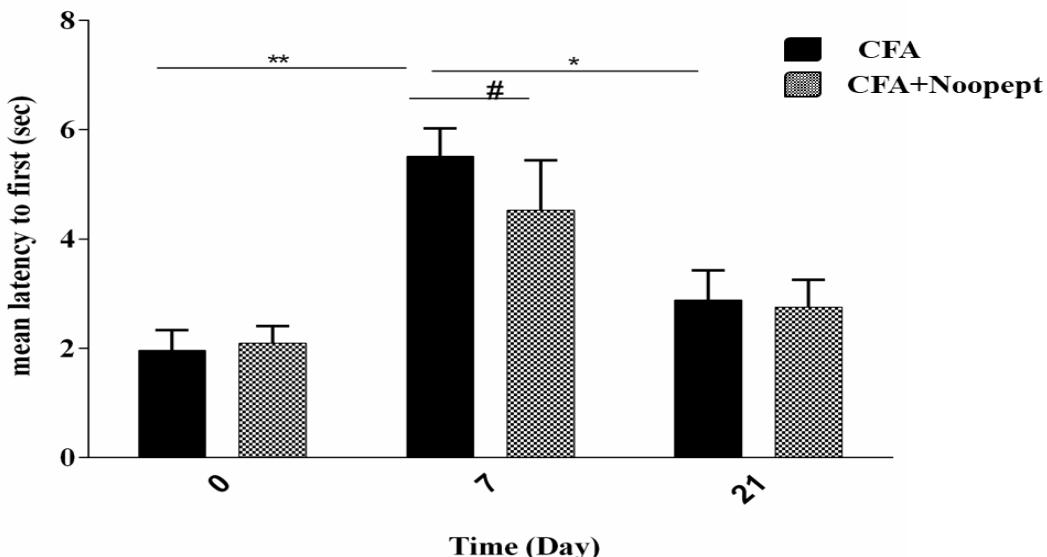
برای بررسی اثرات درد التهابی محيطی در هفته‌های مختلف بر روی حافظه فضایی و یادگیری در موش‌های صحرایی میانگین مدت‌زمان رسیدن به سکو در روزهای مختلف آموزش در گروههای مختلف به وسیله آزمون آنوای دو طرفه با اندازه‌گیری مکرر مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که



شکل ۲. نمایش اثر CFA و Noopept روی میزان مسافت پیموده شده برای رسیدن به سکو در سه روز آموزش تست MWM. * نشان‌دهنده اختلاف بین گروه CFA7 با CFA0. ### p<0.001 و ** p<0.05 نشان‌دهنده اختلاف بین گروه CFA7 با Noopept7.

حیوان به محل سکو در روز به خاطر آوری در گروهی که CFA دریافت نموده بودند در روز ۷ و ۲۱ نسبت به روز صفر (گروه کنترل) بیشتر بود که تزریق Noopept منجر بهبودی عملکرد گروه دریافت کننده CFA گردید.

مدت زمان تأخیر برای رسیدن اولین بار حیوان به محل سکو در روز به خاطر آوری آنالیز آماری آنواز یک طرفه (One-way ANOVA) بر روی داده‌ها نشان داد که مدت زمان تأخیر برای رسیدن اولین بار



شکل ۳. نمایش اثر CFA و Noopept روی مدت زمان تأخیر برای رسیدن اولین بار حیوان به محل سکو در روز به خاطر آوری. $p < 0.01$ نشان دهنده اختلاف بین گروه CFA با گروه کنترل. $# p < 0.05$ نشان دهنده اختلاف بین گروه CFA با گروه CFA+Noopept.

انجام شده نشان می‌دهد که درد مزمن با دامنه وسیعی از اختلالات شناختی شامل حافظه کاری، حافظه شناختی، و توجه و دقت در ارتباط باشد (۱۸، ۱۹). همچنین تحقیقات نشان می‌دهد که اختلال شناختی در انواع دردهای میگرنی، دیابتی و فیبرومیالژیا مشاهده می‌شود (۲۱-۱۹). هیپوکامپ یک ناحیه اساسی در پردازش حافظه می‌باشد که در مدولاسیون درد نیز دخالت دارد (۴). چندین مطالعه نشان داده است که پلاستیسیتی ساختارهای هیپوکامپ تحت تأثیر درد مزمن قرار می‌گیرد بطوریکه حجم هیپوکامپ در افاده مسن با درد مزمن کاهش می‌یابد (۲۲) در مدل‌های حیوانی استفاده از CFA منجر به کاهش معنی‌داری در نوروزنوسیز ناحیه شکنج دندانه‌دار شد درصورتی که استفاده از فرمالین تأثیری بر نوروزنوسیز این ناحیه نداشت (۲۳، ۲۴). همچنین برخی مطالعات نشان داده‌اند که درد نوروباتی منجر به کاهش بیان برخی فاکتورهای دخیل در حافظه و یادگیری و کاهش نوروزنوسیز در هیپوکامپ می‌شود (۶). در از مسیرهای متفاوتی در تشکیل حافظه اختلال ایجاد می‌کند (۲۵) التهاب عصبی مهمترین عاملی است که اختلال حافظه و درد مزمن را میانجی‌گری می‌کند به ویژه سایتوکین-

بحث

مطالعه حاضر جهت بررسی تغییرات رفتارهای درد و حافظه فضایی و یادگیری صورت گرفته است. همچنین تأثیر تجویز دی‌پیتید Noopept بر بهبود عملکرد شناختی در مدل درد التهابی محيطی مورد بررسی قرار گرفته است.

نتایج ما در بخش اول مطالعه نشان داد که نقص حافظه فضایی همسو با هایپرآلزیای حرارتی در گروه CFA در روز ۷ (فاز التهابی) افزایش یافت و در روز ۲۱ (فاز آرتربیتی) مطالعه کاهش یافت. یافته‌های فوق الذکر با تجویز روزانه دی‌پیتید Noopept سبب کاهش هایپرآلزیای حرارتی در طی فازهای حاد و مزمن درد التهابی شد که منجر به بهبود عملکرد حافظه فضایی مختلف شده، گردید. هم‌راستا با نتایج ما، تعدادی از مطالعات نشان دادند که درد مزمن منجر به اختلال در تشکیل حافظه وابسته به هیپوکامپ در آزمایش‌های بالینی و حیوانی می‌گرددند (۴، ۱۵، ۱۶). همچنین در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است که درد نوروباتیک مزمن منجر به اختلال حافظه فضایی و یادگیری در موش‌های صحرایی نر گردید (۱۷). گزارش‌های گرفته شده از بیماران با درد مزمن و تحقیقات

Noopept با دوز ۵mg/kg به صورت داخل صفاقی سبب سرکوب قابل ملاحظه پاسخ‌های التهابی در مدل carrageenan می‌شود. Noopept با دوز ذکر شده به طور قابل ملاحظه‌ای باعث کاهش سطح IL6 و کاهش ۵۰٪ سطح TNF α می‌شود (۲۹).

نتیجه‌گیری

مطالعه ما نشان داد که درد التهابی محیطی حاد و مزمن می‌تواند منجر به اختلال حافظه فضایی و یادگیری گردد. تزریق روزانه دی پیتید Noopept می‌تواند منجر به بهبود علائم رفتاری درد، حافظه فضایی و یادگیری شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بر گرفته از پایان نامه دکترای تخصصی فیزیولوژی است. بدین وسیله از تمامی شرکت کنندگان در این تحقیق که صمیمانه ما را در اجرای این پژوهش یاری کردند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافعی بین نویسندهان وجود ندارد.

حمایت مالی

حامی مالی این طرح، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بوده است.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر بر اساس قوانین رفتار با حیوانات آزمایشگاهی IASP و قوانین اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق IR.SBMU.MSP.REC.1396.695 انجام شد.

مشارکت نویسندهان

مولا محمدی، جلال زرین قلم؛ طراحی و انجام مطالعه ویدا علی پور، مهتا میرخانی؛ نگارش مقاله و آنالیز آماری

References

1. Forkmann K, Schmidt K, Schultz H, Sommer T, Bingel U. Experimental pain impairs recognition memory irrespective of pain predictability. European Journal of Pain. 2016;20(6):977-88.
2. Landrø NI, Fors EA, Våpenstad LL, Holte Ø, Stiles TC, Borchgrevink PC. The extent of
3. DeLeo JA, Yezierski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. Pain. 2001;90(1-2):1-6.

های پیش التهابی نظیر TNF-a و IL-1 β و فعال‌سازی سلول‌های گلیال نقش حیاتی در پاتوژن نقص حافظه و درد مزمن بازی می‌کنند (۲۶، ۲۷).

یافته‌های ما در بخش دوم مطالعه نشان داد که تزریق طولانی‌مدت Noopept سبب کاهش هایپرآلزیای حرارتی در طی فازهای حاد و مزمن درد التهابی شد که آن‌هم بهنوبه‌ی خود منجر به بهبود عملکرد حافظه فضایی مختل شده، گردید. مطالعات متعددی حاکی از اثرات تقویت شناختی و نوروپروتکتیو Noopept در مدل‌های پاتولوژیکی مغز نظری آزالیم صورت گرفته‌است (۹). از طرفی طبق مطالعه Pelsman و همکارانش، تزریق طولانی‌مدت Noopept سبب ارتقای حافظه در موش-های صحرایی سالم شده است اما فاقد اثر بر روندهای شناختی در مدل سندرم داون بوده است (۲۸). Ostrovskaya و همکارانش نشان دادند که Noopept باعث افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک (BDNF و NGF) در هیپوکامپ در مدل آزالیم می‌شود (۱۰). در مطالعه‌ای اثرات نوروپروتکتیوی و بازیابی حافظه Noopept در سه مدل مختلف نیز مورد بررسی قرار گرفته است. آسیب‌های نوروپی در این مدل‌ها با علائمی نظیر رهایش مقادیر زیاد گلوتامات، افزایش کلسیم داخل سلولی و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد همراه هستند که همگی این ویژگی‌ها در بیماری‌های نورودئرایتو نظری آزالیم و پارکینسون وجود دارد. که Noopept بر موارد ذکر شده فوق اثرات مؤثری داشته و باعث مهار کانال‌های کلسیمی و لتانزی و مهار تجمع Noopept مخصوصات اکسیدانی در خون مغز موش می‌شود. به صورت وابسته به دوز اثرات نوروپروتکشن خود را اعمال کرده و اثرات نوروپروتکشن این ترکیب به اثرات آنتی‌اکسیدانی آن مرتبط است (۱۲). از طرفی Noopept باعث افزایش بقای نورون‌های گرانولار در محیط نورون‌های گرانولار مخچه در نوپکت پاسخ به عملکرد سیتوکسیک گلوتامات می‌شود. به طور ویژه و به صورت وابسته به دوز باعث کاهش سطوح رهایش خودبه‌خودی و القایی گلوتامات می‌شود. این دارو سبب مهار کانال‌های وابسته به ولتاژ کلسیمی و پتانسیمی شده و از این طریق باعث مهار رهایش گلوتامات می‌شود (۱۱). اما از طرفی Alekseeva و همکارانش نشان داد که تزریق neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? Pain®. 2013;154(7):972-7.

4. Saffarpour S, Shaabani M, Naghdi N, Farahmandfar M, Janzadeh A, Nasirinezhad F. In vivo evaluation of the hippocampal glutamate, GABA and the BDNF levels associated with spatial memory performance in a rodent model of neuropathic pain. *Physiology & Behavior*. 2017;175:97-103.
5. Henderson YO, Victoria NC, Inoue K, Murphy AZ, Parent MB. Early life inflammatory pain induces long-lasting deficits in hippocampal-dependent spatial memory in male and female rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2015;118:30-41.
6. Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, Huang L, Banisadr G, Centeno MV, et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(17):5747-56.
7. Liu Y, Zhou LJ, Wang J, Li D, Ren WJ, Peng J, et al. TNF- α differentially regulates synaptic plasticity in the hippocampus and spinal cord by microglia-dependent mechanisms after peripheral nerve injury. *Journal of Neuroscience*. 2017;37(4):871-81.
8. Suliman NA, Taib M, Norma C, Moklas M, Aris M, Adenan MI, et al. Establishing natural nootropics: recent molecular enhancement influenced by natural nootropic. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016.
9. Kondratenko RV, Derevyagin VI, Skrebetsky VG. Novel nootropic dipeptide Noopept increases inhibitory synaptic transmission in CA1 pyramidal cells. *Neuroscience Letter*. 2010;476(2):70-3.
10. Ostrovskaya R, Gudasheva T, Zaplina A, Vahitova JV, Salimgareeva M, Jamidanov R, et al. Noopept stimulates the expression of NGF and BDNF in rat hippocampus. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008;146(3):334-7.
11. Us K, Klodt P, Kudrin V, Sapronova AY, Ostrovskaya R, Ugryumov M, et al. The effect of the synthetic neuroprotective dipeptide noopept on glutamate release from rat brain cortex slices. *Neurochemical Journal*. 2007;1(2):138-42.
12. Ostrovskaya RU, Vakhitova YV, Kuzmina US, Salimgareeva MK, Zainullina LF, Gudasheva TA, et al. Neuroprotective effect of novel cognitive enhancer noopept on AD-related cellular model involves the attenuation of apoptosis and tau hyperphosphorylation. *Journal of Biomedical Science*. 2014;21:1-9.
13. Zaringhalam J, Manaheji H, Mghsoodi N, Farokhi B, Mirzaee V. Spinal μ -opioid receptor expression and hyperalgesia with dexamethasone in chronic adjuvant-induced arthritis in rats. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology*. 2008;35(11):1309-15.
14. Rezazadeh S, Zaringhalam J, Manaheji H, Kebryaeenezadeh A. Anti-inflammatory and antihyperalgesic activities of Stachys athorecalyx extracts on CFA-induced inflammation. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2009;3(5):368-76.
15. Tajerian M, Hung V, Nguyen H, Lee G, Joubert L-M, Malkovskiy AV, et al. The hippocampal extracellular matrix regulates pain and memory after injury. *Molecular Psychiatry*. 2018;23(12):2302-13.
16. Xia S-H, Hu S-W, Ge D-G, Liu D, Wang D, Zhang S, et al. Chronic pain impairs memory formation via disruption of neurogenesis mediated by mesohippocampal brain-derived neurotrophic factor signaling. *Biological Psychiatry*. 2020;88(8):597-610.
17. Yao R, Man Y, Lu Y, Su Y, Zhou M, Wang S, et al. Infliximab alleviates memory impairment in rats with chronic pain by suppressing neuroinflammation and restoring hippocampal neurogenesis. *Neuropharmacology*. 2024;245:109813.
18. Berryman C, Stanton TR, Bowering KJ, Tabor A, McFarlane A, Moseley GL. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain®*. 2013;154(8):1181-96.
19. Moriarty O, Ruane N, O'Gorman D, Maharaj CH, Mitchell C, Sarma KM, et al. Cognitive impairment in patients with chronic neuropathic or radicular pain: an interaction of pain and age. *Frontiers In Behavioral Neuroscience*. 2017;11:100.
20. Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain*. 2008;131(12):3222-31.
21. Mongini F, Keller R, Deregibus A, Barbalonga E, Mongini T. Frontal lobe dysfunction in patients

- with chronic migraine: a clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Research.* 2005;133(1):101-6.
22. Zimmerman ME, Pan JW, Hetherington HP, Lipton ML, Baigi K, Lipton RB. Hippocampal correlates of pain in healthy elderly adults a pilot study. *Neurology.* 2009;73(19):1567-70.
23. Kim W, Kim SK. Neural circuit remodeling and structural plasticity in the cortex during chronic pain. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology.* 2016;20(1):1-8.
24. Duric V, McCarson KE. Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression. *The Journal of Pain.* 2006;7(8):544-55.
25. Price TJ, Inyang KE. Commonalities between pain and memory mechanisms and their meaning for understanding chronic pain. *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* 2015;131:409-34.
26. Mai C-L, Tan Z, Xu Y-N, Zhang J-J, Huang Z-H, Wang D, et al. CXCL12-mediated monocyte transmigration into brain perivascular space leads to neuroinflammation and memory deficit in neuropathic pain. *Theranostics.* 2021;11(3):1059.
27. Mai C-L, Wei X, Gui W-S, Xu Y-N, Zhang J, Lin Z-J, et al. Differential regulation of GSK-3 β in spinal dorsal horn and in hippocampus mediated by interleukin-1 β contributes to pain hypersensitivity and memory deficits following peripheral nerve injury. *Molecular Pain.* 2019;15:1744806919826789.
28. Pelsman A, Hoyo-Vadillo C, Gudasheva TA, Seredenin SB, Ostrovskaya RU, Busciglio J. GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons. *International Journal of Developmental Neuroscience.* 2003;21(3):117-24.
29. Alekseeva S, Kovalenko L, Tallerova A, Gudasheva T, Durnev A. An experimental study of the anti-inflammatory action of noopept and its effect on the level of cytokines. *Eksperimental'naia i Klinicheskaiia Farmakologiiia.* 2012;75(9):25-7.

Effect of Noopept Dipeptide Administration on Improving Spatial Memory and Pain during Persistent Peripheral Inflammation in Male Rats

Received: 7 Sep 2024

Accepted: 11 Nov 2024

Mola Mohammadi¹, Jalal Zaringhalam ², Mahta Amirkhani ³, Vida Alipour ^{2*}

1. Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Iranshahr University of Medical Science, Iranshahr, Iran 2. Professor, Department of Physiology, Neurophysiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran 3. General Practitioner, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran 4. Ph.D, Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Cognition impairments are commonly associated with pain experiences. Noopept drug leads to impaired spatial memory improvement by affecting the process of neuronal damage and repair in reducing and modulating pain. Therefore, in this study, changes in spatial learning and memory performance during chronic peripheral inflammatory pain and also, the effect of Noopept on these changes were investigated.

Materials and Methods: Rats were divided two into main groups (CFA and CFA+Noopept), namely CFA group which received 100 µL CFA and CFA+Noopept group which received 100 µL CFA+5mg/kg/day Noopept. After that, each group was divided into three subgroups (0, 7 and 21days) based on different time points of the study. Thermal hyperalgesia and learning and spatial memory assessed at 0, 7, 21 days of study after Persistent inflammation induction by CFA.

Results: Our finding indicated that thermal hyperalgesia significantly increased on day 7 following CFA injection in comparison to day 0 ($p<0.001$) that is, administration of Noopept decreased thermal hyperalgesia on day 7($p<0.01$). However, a significant decrease was observed in thermal hyperalgesia on day 21 in comparison to day 7 in CFA group ($p<0.01$). In addition, we indicated that CFA-induced pain impaired spatial learning and memory functions on day 7 ($p<0.01$). Daily administration of Noopept improved spatial memory and learning impairments on day 7($p<0.05$).

Conclusion: It seems that acute and chronic peripheral inflammatory pain impairs spatial learning and memory. Daily administration of Noopept can improve behavioral impairments of pain, spatial learning and memory.

Keywords: Inflammatory pain, Spatial memory, Noopept, Hyperalgesia and learning

***Corresponding Author:** Ph.D, Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Email: alipoor.vida@yahoo.com

Tel: +989163028486

Fax: -