

بررسی اثر تجویز دی پپتید Noopept بر بهبود حافظه فضایی و درد طی التهاب محیطی پایدار در موش های 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 ایران، تهران، ایران ۲. استاد گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران ۳. پزشک 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 ناهنجاری های نورولوژیکی و اختلالات شناخت در ارتباط می باشد. داروی Noopept از طریق تأثیر بر روند آسیب و ترمیم نورونی در کاهش و تعدیل درد منجر به بهبود حافظه فضایی مختل شده، می شود. 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: موش های صحرایی شامل ۲ گروه اصلی (CFA و CFA+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 هایپرآلژزی (پردردی) و حافظه فضایی در روزهای صفر (کنترل)، ۷ و ۲۱، سنجیده شد.

یافته ها: نتایج مطالعه نشان داد که هایپرآلژزی در روز ۷ پس از تزریق CFA در مقایسه با روز صفر به طور معنی داری ($p < 0.001$) افزایش یافت که تزریق روزانه Noopept باعث کاهش معنی دار ($p < 0.01$) هایپرآلژزی افزایش یافته، گردید. در حالی که هایپرآلژزی در روز ۲۱ نسبت به روز ۷ به طور معنی داری کاهش یافت ($p < 0.01$). همچنین درد 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 ($p < 0.05$).

نتیجه گیری: به نظر می رسد درد التهابی محیطی حاد و مزمن منجر به اختلال حافظه فضایی و یادگیری می گردد. تزریق روزانه داروی Noopept می تواند منجر به بهبود علائم رفتاری درد، حافظه فضایی و یادگیری شود.

کلیدواژه ها: درد التهابی، حافظه فضایی، دی پپتید Noopept، هایپرآلژزی، یادگیری

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

نمابر: -

تلفن: ۰۹۱۶۳۰۲۸۴۸۶

ایمیل: alipoor.vida@yahoo.com

مقدمه

درد التهابی به عنوان یک دردی که به واسطه آسیب بافتی و پردازش های التهابی تعریف می شود. درد با ناهنجاری های نورولوژیکی و تغییرات رفتاری مانند اضطراب افسردگی و اختلال در حافظه فضایی همراه است (۱). بطوریکه مطالعات کلینیکی تصویربرداری عصبی در طی تحریکات آسیب رسان نشان دادند که فعالیت نواحی مهمی از مغز، دخیل در حافظه و یادگیری افزایش می یابد (۲). هیپوکامپ یکی از نواحی مهم دخیل در شناخت، پردازش حافظه و یادگیری است که در تعدیل درد نیز دخالت دارد (۳) مطالعات بالینی بیانگر تغییرات ساختاری و عملکردی در هیپوکامپ بیماران مبتلا به درد مزمن است (۳). همچنین مطالعات حیوانی اخیر نشان دادند که درد، منجر به اختلال در پردازش های مختلف شناختی می شود. برخی از این اختلالات شناختی درد، در حافظه فضایی، اکتساب اطلاعات فضایی، حافظه ی شناختی، تصمیم گیری های هیجانی و عملکردهای توجهی نشان داده شده است (۲، ۴). مطالعات بالینی بیانگر تغییرات ساختاری و عملکردی در هیپوکامپ بیماران مبتلا به درد مزمن است (۳). بطوریکه تزریق کاراگینان ۱٪ به عنوان عامل التهاب در زمان تولد، منجر به نقص در حافظه فضایی در موش های صحرایی بالغ می شود (۵). همچنین نشان داده شده است که حجم هیپوکامپ در بیماران مبتلا به کمردرد و سندرم درد complex regional بطور قابل توجهی کاهش یافت و آنکه اختلالات حافظه ی کاری در مدل درد نوروپاتیک SNI همراه با کاهش تعداد سیناپس های تحریکی در هیپوکامپ و در کانکشن هیپوکامپ-کورتکس پری فرونتال موش های صحرایی بود (۶، ۷). در همین راستا مطالعاتی نشان داد که ۱۴ روز پس از نوروپاتی ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) حافظه فضایی و یادگیری کاهش پیدا می کند (۴).

Nootpept یکی از نوتروپیک های صناعی است که در سال های اخیر مطالعات زیادی در مورد اثرات ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی آن صورت گرفته است (۸، ۹). مطالعات نشان داده اند که Nootpept به واسطه فعالیت آنتی اکسیدانی (۱۰) و ضدالتهابی و توانایی آن برای مهار اثرات نوروتوکسیک یون های کلسیم و گلوتامات و مهار رهایش گلوتامات می تواند باعث مهار پیشرفت روند مرگ نورونی و باعث افزایش بقای نورونی می شود (۱۱). همچنین مطالعات متعددی حاکی از اثرات تقویت شناختی و نوروپروتکتیو Nootpept در مدل های پاتولوژیکی مغز نظیر آلزایمر صورت گرفته است (۹، ۱۲). بنابراین ممکن است

Nootpept از طریق تأثیر بر روند آسیب و ترمیم نورونی در کاهش و تعدیل درد منجر به بهبود حافظه فضایی مختل شده می شود. به نظر می رسد ارتباطی بین پاسخ های حافظه فضایی و یادگیری و پاسخ های رفتاری درد طی التهابی وجود داشته باشد. بنابراین ما در این مطالعه به بررسی تأثیر تجویز دی پتید Nootpept بر بهبود حافظه فضایی و درد طی التهاب محیطی پایدار پرداخته ایم.

روش کار

مطالعه بر روی موش های صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده ی وزنی ۲۲۰-۱۸۰ گرم انجام شد. موش ها در شرایط استاندارد آب، غذا و نور (با سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) در دمای تقریباً ثابت ($22 \pm 2^\circ C$) و رطوبت ۶۰-۷۰٪ 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 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. نمونه گیری 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 : CFA از ۱/۰ ml آب مقطر

گروه Nootpept: CFA+Nootpept حل شده در سالیان با دوز ۵ mg/kg به صورت داخل صفاقی (IP)

القای التهاب

التهاب به وسیله ی تزریق زیر جلدی ۱۰۰ μl از مایکوباکتریوم توپرکلوزیس ضعیف شده با نام تجاری CFA و حل شده در روغن معدنی استریل (Sigma, St Louis, MO) (۱۰ mg/ml USA 10) به صورت تک دوز به همراه ۱۰۰ μl آب مقطر کف پای راست حیوان در روز صفر ایجاد شد. مدل التهابی القا شده با CFA، یک مدل دوفازی است، هفته ی اول به عنوان فاز التهابی و هفته ی دوم و سوم به عنوان فاز آرتریتی در نظر گرفته می شود (۱۳). در موش های صحرایی گروه کنترل تنها روغن معدنی استریل (۱۰۰ μl) تزریق شد.

مطالعات رفتاری

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

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 رؤیت 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 حوضچه 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 حوضچه خارج شد و پس از آن حیوان در داخل حوضچه 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 حوضچه 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 نرم-افزار اتوویژن به دست آمد.

بررسی هایپرآلژزی حرارتی

اندازه‌گیری هایپرآلژزی حرارتی به کمک دستگاه رادیان هیت صورت گرفت. در این آزمایش، موش‌های صحرایی در اتاقک‌های پلاستیکی گلاس به مدت ۱۵-۱۰ 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 پلاستیکی گلاس به کف پای سالم و آسیب‌دیده حیوان مورد سنجش قرار گرفت. عقب کشیدن پا به‌طور اتوماتیک به

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 هایپرآلژزی در پای موردنظر است.

$$H = ((Rt1 + Rt2 + Rt3) / 3) - ((Lt1 + Lt2 + Lt3) / 3)$$

H: تفاوت زمانی پاسخ بین پای راست و پای چپ (هایپرآلژزی)

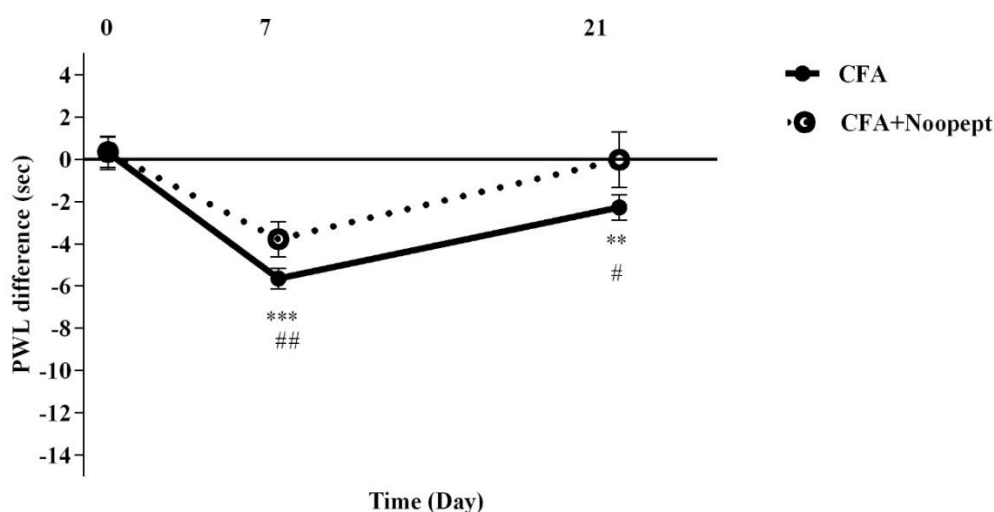
Rt: پس کشیدن پای راست Lt: پس کشیدن پای چپ

روش تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد (SEM) بیان شدند. آزمون آماری مورد استفاده آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی 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 $p < 0.05$ به‌عنوان معنی‌دار بودن اختلاف از نظر آماری در نظر گرفته شد.

نتایج

بررسی تغییرات هایپرآلژزی طی مراحل مختلف مطالعه تزریق کف پای CFA باعث القا و تغییر هایپرآلژزی در پای تزریق شده طی مراحل مختلف مطالعه گردید. نتایج رفتاری حاصل از تست هایپرآلژزی حرارتی بیانگر افزایش معنی‌دار هایپرآلژزی حرارتی در روز ۷ پس از تزریق CFA در مقایسه با روز صفر بود ($p < 0.001$). اگرچه هایپرآلژزی به صورت معناداری در روز ۲۱ در مقایسه با روز ۷ گروه CFA کاهش یافت ($p < 0.001$)، اما مقادیر هایپرآلژزی در روز ۲۱ گروه CFA همچنان بیشتر از روز صفر مشاهده شد ($p < 0.001$). از سوی دیگر نتایج مطالعه ما نشان داد که تزریق طولانی‌مدت داروی Nootpept در گروه CFA+Nootpept سبب کاهش معنادار هایپرآلژزی حرارتی در مقایسه با گروه CFA در روز ۲۱ ($p < 0.05$) مطالعه شد.



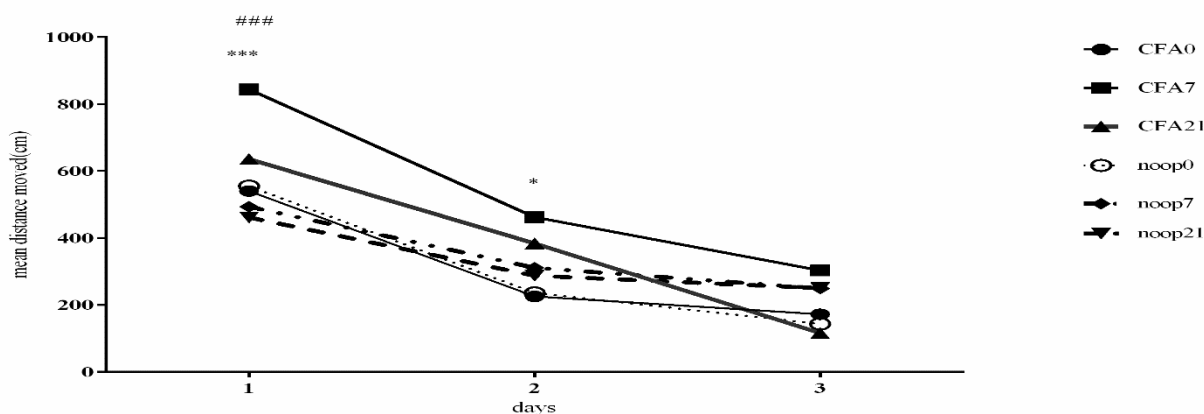
شکل ۱. تغییرات هایپرآلژی حرارتی پای آسیب دیده در مراحل مختلف مطالعه. تزریق طولانی مدت داروی Noopept در گروه CFA+Noopept سبب کاهش معنادار هایپرآلژی حرارتی در مقایسه با گروه CFA طی دوره ۲۱ روزه مطالعه شد. نتایج به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ بیان می شوند. *** $p < 0.001$ برای مقایسه تغییرات هایپرآلژی در روزهای ۷ و ۲۱ در گروه CFA در مقایسه با روز صفر. ### $p < 0.001$ برای مقایسه تغییرات هایپرآلژی بین گروه های CFA و CFA+Noopept در روزهای ۷ و ۲۱ مطالعه.

آزمون رفتاری حافظه فضایی (تست MWM)

میزان مسافت پیموده شده

برای بررسی اثرات درد التهابی محیطی در هفته های متفاوت بر روی حافظه فضایی و یادگیری در موش های صحرایی میانگین مدت زمان رسیدن به سکو در روزهای مختلف آموزش در گروه های مختلف به وسیله آزمون آنوای دو طرفه با اندازه گیری مکرر مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که

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

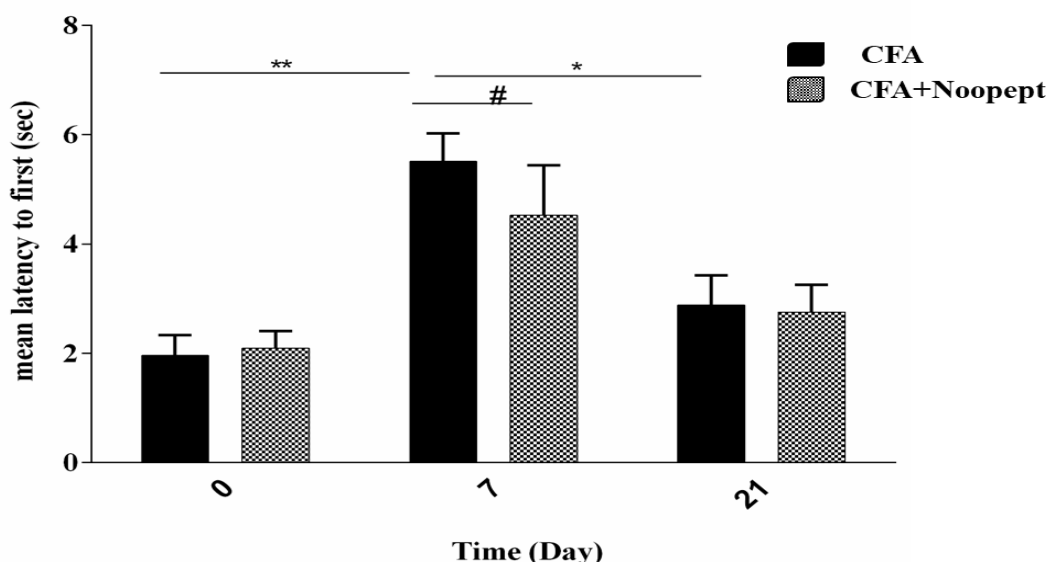


شکل ۲. نمایش اثر CFA و Noopept روی میزان مسافت پیموده شده برای رسیدن به سکو در سه روز آموزش تست MWM. * $p < 0.05$ و *** $p < 0.001$ نشان دهنده اختلاف بین گروه CFA7 با CFA0. ### $p < 0.001$ نشان دهنده اختلاف بین گروه CFA7 با Noopept7.

مدت زمان تأخیر برای رسیدن اولین بار حیوان به محل سکو در روز به خاطر آوری

آنالیز آماری آنوای یک طرفه (One-way ANOVA) بر روی داده‌ها نشان داد که مدت زمان تأخیر برای رسیدن اولین بار

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 به بهبودی عملکرد گروه دریافت کننده CFA گردید.



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

بحث

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

نتایج ما در بخش اول مطالعه نشان داد که نقص حافظه فضایی همسو با هایپرآلژیای حرارتی در گروه CFA در روز ۷ (فاز التهابی) افزایش یافت و در روز ۲۱ (فاز آرتریتی) مطالعه کاهش یافت. یافته‌های فوق الذکر با تجویز روزانه دی پپتید Noopept سبب کاهش هایپرآلژیای حرارتی در طی فازهای حاد و مزمن درد التهابی شد که منجر به بهبود عملکرد حافظه فضایی مختل 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 می‌گردند (۴، ۱۵، ۱۶). همچنین در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است که درد نوروپاتی مزمن منجر به اختلال حافظه فضایی و یادگیری در موش‌های صحرایی نر گردید (۱۷). گزارش‌های گرفته شده از بیماران با درد مزمن و تحقیقات

انجام شده نشان می‌دهد که درد مزمن با دامنه‌ی وسیعی از اختلالات شناختی شامل حافظه‌ی 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 (۱۹-۲۱). هیپوکامپ یک ناحیه اساسی در پردازش حافظه می‌باشد که در مدولاسیون درد نیز دخالت دارد (۴). چندین مطالعه نشان داده است که پلاستیسیته ساختارهای هیپوکامپ تحت تأثیر درد مزمن قرار می‌گیرد بطوریکه حجم هیپوکامپ در افراد مسن با درد مزمن کاهش می‌یابد (۲۲، ۲۳) در مدل‌های حیوانی استفاده از CFA منجر به کاهش معنی‌داری در نورونوسیز ناحیه شکنج دنداندار شد در صورتی‌که استفاده از فرمالین تأثیری بر نورونوسیز این ناحیه نداشت (۲۳، ۲۴). همچنین برخی مطالعات نشان داده‌اند که درد نورپاتی منجر به کاهش بیان برخی فاکتورهای دخیل در حافظه و یادگیری و کاهش نورونوسیز در هیپوکامپ می‌شود (۶). درد از مسیرهای متفاوتی در تشکیل حافظه اختلال ایجاد می‌کند (۲۵) التهاب عصبی مهم‌ترین عاملی است که اختلال حافظه و درد مزمن را میانجی‌گری می‌کند به‌ویژه سایتوکین-

Nootpept با دوز 5mg/kg به صورت داخل صفاقي سبب سرکوب قابل ملاحظه پاسخ های التهابی در مدل carrageenan می شود. Nootpept با دوز ذکر شده به طور قابل ملاحظه ای باعث کاهش سطح IL6 و کاهش 50٪ سطح TNF α می شود (29).

نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد که درد التهابی محیطی حاد و مزمن می تواند منجر به اختلال حافظه فضایی و یادگیری گردد. تزریق روزانه دی پپتید Nootpept می تواند 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 می نمایم.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافی بین نویسندگان 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 نویسندگان

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, Holthe Ø, Stiles TC, Borchgrevink PC. The extent of

های پیش التهابی نظیر TNF-a و IL-1 β و فعال سازی سلول های گلیال نقش حیاتی در پاتوژنز نقص حافظه و درد مزمن بازی می کنند (26، 27).

یافته های ما در بخش دوم مطالعه نشان داد که تزریق طولانی مدت Nootpept سبب کاهش هایپرآلژزیای حرارتی در طی فازهای حاد و مزمن درد التهابی شد که آن هم به نوبه ای خود منجر به بهبود عملکرد حافظه فضایی مختل شده، گردید. مطالعات متعددی حاکی از اثرات تقویت شناختی و نوروپروتکتیو Nootpept در مدل های پاتولوژیکی مغز نظیر آلزایمر صورت گرفته است (9). از طرفی طبق مطالعه Pelsman و همکارانش، تزریق طولانی مدت Nootpept سبب ارتقای حافظه در موش های صحرایی سالم شده است اما فاقد اثر بر روندهای شناختی در مدل سندرم داون بوده است (28). Ostrovskaya و همکارانش نشان دادند که Nootpept باعث افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک (BDNF و NGF) در هیپوکامپ در مدل آلزایمر می شود (10). در مطالعه ای اثرات نوروپروتکتیوی و بازایی حافظه Nootpept در سه مدل مختلف نیز مورد بررسی قرار گرفته است. آسیب های نورونی در این مدل ها با علائمی نظیر رهایش مقادیر زیاد گلوتامات، افزایش کلسیم داخل سلولی و افزایش تولید رادیکال های آزاد همراه هستند که همگی این ویژگی ها در بیماری های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر و پارکینسون وجود دارد. که Nootpept بر موارد ذکر شده فوق اثرات مؤثری داشته و باعث مهار کانال های کلسیمی ولتاژی و مهار تجمع محصولات اکسیدانی در خون مغز موش می شود. Nootpept به صورت وابسته به دوز اثرات نوروپروتکشن خود را اعمال کرده و اثرات نوروپروتکشن این ترکیب به اثرات آنتی اکسیدانی آن مرتبط است (12). از طرفی Nootpept باعث افزایش بقای نورون های گرانولار در محیط نورون های گرانولار مخچه در پاسخ به عملکرد سیتوتوکسیک گلوتامات می شود. Nootpept به طور ویژه و به صورت وابسته به دوز باعث کاهش سطوح رهایش خودبه خودی و القایی گلوتامات می شود. این دارو سبب مهار کانال های وابسته به ولتاژ کلسیمی و پتاسیمی شده و از این طریق باعث مهار رهایش گلوتامات می شود (11). 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.
- 3. DeLeo JA, Yezierski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain*. 2001;90(1-2):1-6.

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, Skrebitsky 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, Mirzaiee 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, Kebryaezadeh 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, Tallero 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 Klinicheskaia Farmakologiya*. 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 Zaringhalam², Mahta Amirkhani³, 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 μ L CFA and CFA+Noopept group which received 100 μ L 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: -