

بررسی اثر مهار کننده فسفودی استراز ۵ (سیلدنافیل) بر اختلال حافظه ناشی از مورفین در موش کوچک آزمایشگاهی نر

عادلہ ملکی^{۱،۲}، احمد رضا دهبور^{۱،۲}

۱- دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات طب تجربی

۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

عادلہ ملکی: a_maleki84@yahoo.com

چکیده

هدف: سیلدنافیل مهارکننده آنزیم فسفودی استراز ۵ می باشد. این دسته از مهارکننده ها می توانند با کمبود حافظه بلند مدت ناشی از عوامل دارویی یا افزایش سن مقابله کنند. بنابراین مطالعه ی حاضر با هدف عملکرد سیلدنافیل در اختلال حافظه ی ناشی از مورفین بررسی گردید.

مواد و روش ها: مورفین (۳ و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از مرحله acquisition جهت القا اختلال حافظه در موش ها در مدل های حیوانی Y-maze و Passive avoidance تزریق و سیلدنافیل ۱۵ دقیقه پس از دریافت مورفین، در گروه های درمان به صورت داخل صفاقی تجویز شد. جهت بررسی نقش گیرنده های اپیوئیدی و دخالت مسیر نیتریک اکساید (NO) در مکانیسم اثر داروها و عملکرد حافظه، به ترتیب از نالتروکسان (۳ میلی گرم/کیلوگرم) و L-NAME (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) استفاده گردید. یافته ها: نتایج نشان داد سیلدنافیل با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم، اختلال در حافظه تشخیص فضایی ناشی از مورفین (۳ میلی گرم/کیلوگرم) در آزمون Y-maze و یادگیری مختل شده به وسیله مورفین (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) در آزمون Passive avoidance را بهبود بخشید. اگرچه سیلدنافیل (۵ میلی گرم/کیلوگرم) تاثیر معنی داری بر اختلال حافظه ناشی از مورفین (۳ میلی گرم/کیلوگرم) نداشت اما با تجویز نالتروکسان به این گروه حافظه تشخیص فضایی در آزمون Y-maze افزایش و میزان نیتریک اکساید پس از دریافت L-NAME در مقایسه با گروه مشابه کاهش یافت. همچنین مطالعات بیوشیمیایی بر روی هیپوکمپ حیوانات نشان داد سطوح NO و سیتوکین التهابی TNF- α که به وسیله مورفین (۳ میلی گرم/کیلوگرم) افزایش یافته بودند با تجویز سیلدنافیل (۱ میلی گرم/کیلوگرم) معکوس گردید. علاوه بر این اختلال حافظه ناشی از مورفین (۳ میلی گرم/کیلوگرم) بیان پروتئین p-ERK را در هیپوکمپ حیوانات کاهش داده بود، در حالی که پس از درمان با سیلدنافیل (۱ میلی گرم/کیلوگرم) افزایش معنی داری در سطح این پروتئین مشاهده گردید.

نتیجه گیری: مطالعه حاضر نشان داد سیلدنافیل در دوز پایین حافظه تشخیص فضایی و یادگیری را بهبود می بخشد و نالتروکسان و L-NAME با معکوس کردن اثر مورفین عملکرد حافظه کوتاه مدت را افزایش می دهند.

واژه های کلیدی: سیلدنافیل، مورفین، هیپوکمپ



The effect of PDE5 inhibitor (sildenafil) on morphine-induced memory impairment in male mice

Adeleh Maleki^{1,2*} (M.Sc), Ahmad Reza Dehpour^{1,2} (Ph.D)

1- Experimental Medicine Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Adeleh Maleki: a_maleki84@yahoo.com

Introduction: Sildenafil is an inhibitor of the phosphodiesterase 5 enzyme. These inhibitors can counteract with long-term memory deficiency caused by pharmacological agents or aging. Therefore, the present study aimed to evaluate the function of sildenafil in morphine-induced memory impairment.

Methods and Materials: Morphine (3, 10 mg/kg; i.p.) was injected 30 minutes before the acquisition phase to induce memory impairment in mice, and in the treatment groups, sildenafil was administered intraperitoneally 15 minutes after morphine in Y-maze and passive avoidance behavioral tests. Also, naltrexone (3 mg/kg; i.p.) and L-NAME (10 mg/kg; i.p.) were used to investigate the role of opioid receptors and the involvement of the nitric oxide (NO) pathway in the mechanism of drugs action and memory function.

Results: The results showed that sildenafil at a dose of 1 mg/kg improved spatial recognition memory impairment caused by morphine (3 mg/kg) in Y-maze and learning impaired by morphine (10 mg/kg) in passive avoidance. Although sildenafil (5 mg/kg) had no significant effect on morphine-induced (3 mg/kg) memory impairment. Administration of naltrexone to this group increased spatial recognition memory in the Y-maze test and NO levels decreased after receiving L-NAME compared to the same group. Also, biochemical studies on animal hippocampus showed that levels of NO and inflammatory cytokine TNF- α , which were increased by morphine (3 mg/kg), were reversed by sildenafil (1 mg/kg). In addition, morphine-induced (3 mg/kg) memory impairment decreased the expression of the p-ERK protein in the animal hippocampus, while after treatment with sildenafil (1 mg/kg) a significant increase in the level of this protein was observed.

Conclusions: Our study showed that sildenafil at a low dose improves spatial recognition memory and learning, and naltrexone and L-NAME increase short-term memory function by reversing the effect of morphine.

Keywords: Sildenafil; Morphine; Hippocampus

