

The effect of Intraventricular Injection of Kisspeptin-13 on Social Memory Deficits Induced by Methamphetamine Administration in Male Rats

Mobina Gheibi¹

Somayeh Nazari²

Hamed Ghazvini³

Raheleh Rafeiee³

Mohammad Saleh Ranaiy²

Seyedeh Masoumeh Seyedhosseini Tamijani³

¹ Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Student Research Committee, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Department of Neuroscience, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 23, 2023; Accepted March 3, 2024)

Abstract

Background and purpose: Methamphetamine is a stimulant of the central nervous system, which is now increasingly abused. Long-term use of this psychoactive drug is associated with many cognitive disorders, including learning and memory impairment. Kisspeptin-13 is one of the endogenous neuropeptides, whose neuroprotective role on cognitive functions, especially memory, was investigated in several studies. In the present study, the role of kisspeptin-13 in mitigating social memory impairment induced by methamphetamine was investigated.

Materials and methods: This experimental study was carried out on 40 adult male Wistar rats weighing (200-270 g). This study was conducted with the code of ethics (IR.MAZUMS.REC.1398.6037) at the Neuroscience Research Center of Mazandaran University of Medical Sciences. In this study, the animals were randomly divided into four groups: control, methamphetamine, kisspeptin-13+ methamphetamine, and kisspeptin-13 groups. First, pretreatment with kisspeptin-13 was done intraventricularly for three days at a dose of 1.5 µg/µL in the respective groups. Specifically, on the initial day, the subjects were given a dose of 1 mg/kg twice, with a 4-hour interval. On the following day, the dosage was raised to 2 mg/kg, and this incrementally increased on subsequent days throughout the week. Thus, on the third day, the dose was 3 mg/kg, on the fourth day, the dose was 4 mg/kg, and on the fifth, sixth, and seventh days, the doses were 5 mg/kg, 6 mg/kg, and 7 mg/kg, respectively. After the injections, the social interaction behavioral test evaluates social memory and sociability. This test was carried out in a three-chambered device for ten minutes in a rectangular space that was divided into three parts. In the side chambers, there were two wire chambers in which stranger and familiar rats were placed. On the test day, the time spent in each room was monitored.

Results: The results of this investigation, which examined the effect of kisspeptin-13 on sociability and social memory in two stages, were as follows. The effect of kisspeptin -13 on sociability showed that the duration of exploration in the chamber where the first stranger mouse was placed was longer than the duration of exploration in the empty chamber in all experimental groups. Results indicated that sociability in these animals was not affected by the administration of methamphetamine, as well as kisspeptin -13, and all animals in the groups receiving the drug responded similarly to the control group. Statistical analysis regarding the effect of kisspeptin -13 on social memory showed that there is a significant statistical difference in the time spent for the first stranger mouse and the second stranger mouse, and the animals in the group receiving methamphetamine spent more time in social interaction with the first stranger mouse, which indicates damage to social memory, and the administration of kisspeptin -13 in animals receiving methamphetamine also failed to improve social memory. In the group receiving kisspeptin -13, social memory was not significantly different from the control group, which indicated that the administration of kisspeptin -13 alone does not lead to damage to social memory.

Conclusion: This study showed that methamphetamine can lead to serious impairment of social memory without causing a change in social interaction, and pretreatment with kisspeptin-13 could not compensate for the damage to social memory caused by the administration of methamphetamine.

Keywords: Social memory, Social interaction, Methamphetamine, Kisspeptin-13, Intraventricular injection

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (231): 1-10 (Persian).

Corresponding Author: Seyedeh Masoumeh Seyedhosseini Tamijani - Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: seyedhoseini_sm@yahoo.com)

اثر تزریق داخل بطنی کیس پپتین-۱۳ بر نقص عملکرد حافظه اجتماعی القا شده با مت آمفتامین در موش صحرایی نر

مبینا غیبی^۱

سمیه نظری^۲

حامد قزوینی^۳

راحله رفائی^۳

محمد صالح رعنائی^۲

سیده معصومه سیدحسینی تمیجانی^۳

چکیده

سابقه و هدف: مت آمفتامین یک محرک سیستم عصبی مرکزی است که در حال حاضر سوء مصرف آن به طور فزاینده‌ای رو به افزایش است. استفاده طولانی مدت از این روان گردان با اختلالات شناختی عديده‌ای منجمله آسیب در عملکرد یادگیری و حافظه همراه است. کیس پپتین-۱۳ (Kisspeptin-13) یکی از نوروپپتیدهای درون‌زا است که پیش‌تر نقش محافظت عصبی آن بر عملکردهای شناختی به ویژه حافظه در مطالعات متعدد بررسی شده بود. این مطالعه با هدف بررسی نقش کیس پپتین-۱۳ بر کاهش آسیب حافظه اجتماعی ناشی از مصرف مت آمفتامین، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی، بر روی تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ، نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۷۰-۲۰۰ گرم انجام گرفت. این مطالعه با کد اخلاق (IR.MAZUMS.REC.1398.6037) در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد. در این مطالعه حیوانات به‌طور تصادفی به چهار گروه، گروه کنترل، گروه مت آمفتامین، گروه کیس پپتین-۱۳+ مت آمفتامین و گروه کیس پپتین-۱۳ تقسیم می‌شدند. ابتدا پیش‌درمانی با کیس پپتین-۱۳ به مدت سه روز به صورت داخل بطنی با دوز ۱/۵ میکروگرم بر میکرولیتر در گروه‌های مربوطه انجام شد. سپس برای ایجاد مدل اعتیاد، تزریق دوز افزایشی مت آمفتامین صورت پذیرفت، به این ترتیب که حیوانات ابتدا در روز اول دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم را دو بار با فاصله ۴ ساعت دریافت کردند و در روز دوم دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم را به طریق ذکر شده دریافت کردند. این دوز به‌طور فزاینده در روزهای دیگر به مدت یک هفته ادامه پیدا کرد به طوری که در روز سوم دوز ۳ و در روز چهارم دوز ۴ و در روز پنجم، ششم و هفتم به ترتیب دوز ۵، ۶ و ۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم را دریافت کردند. پس از پایان تزریقات، از تست رفتاری تعامل اجتماعی برای بررسی حافظه اجتماعی و تعامل اجتماعی استفاده شد. این تست در دستگاه سه اتاقه به مدت ده دقیقه در فضای مستطیل شکلی که به سه قسمت تقسیم شده بود، انجام گرفت. در اتاقک‌های جانبی دو محفظه سیمی وجود داشت که موش غریبه و آشنا در آن قرار داشت. در روز آزمون مدت زمان گذرانده شده در هر اتاقک مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: یافته‌های این مطالعه در دو مرحله بررسی اثر کیس پپتین-۱۳ بر تعامل اجتماعی و حافظه اجتماعی به ترتیب زیر بود. اثر کیس پپتین-۱۳ بر تعامل اجتماعی نشان داد که مدت زمان کاوش در اتاقکی که در آن موش غریبه اول قرار گرفته است در همه گروه‌های آزمایشی بیش‌تر از مدت زمان جستجو در اتاقک خالی است. این نتایج بیانگر این است که جامعه‌پذیری در این حیوانات تحت تاثیر تجویز مت آمفتامین و همین‌طور کیس پپتین-۱۳ قرار نگرفته است و تمام حیوانات در گروه‌های دریافت کننده دارو همانند گروه کنترل پاسخ داده‌اند. نتایج آنالیز آماری در خصوص اثر کیس پپتین-۱۳ بر حافظه اجتماعی نشان داد که اختلاف آماری معنی‌داری در مدت زمان صرف شده برای موش غریبه اول و موش غریبه دوم وجود دارد و حیوانات گروه دریافت کننده مت آمفتامین مدت زمان بیش‌تری را صرف تعامل اجتماعی با موش غریبه قدیمی کردند که بیانگر آسیب به حافظه اجتماعی است و تجویز کیس پپتین-۱۳ در حیوانات دریافت کننده مت آمفتامین نیز نتوانست حافظه اجتماعی را بهبود بخشد. در گروه دریافت کننده کیس پپتین-۱۳ نیز حافظه اجتماعی تفاوت چندانی با گروه کنترل نداشت که نشان دهنده این مطلب بود که تجویز کیس پپتین-۱۳ به تنهایی منجر به آسیب حافظه اجتماعی نمی‌شود.

استنتاج: این مطالعه نشان داد که مت آمفتامین می‌تواند بدون این که تغییری در تعامل اجتماعی ایجاد کند منجر به آسیب جدی به حافظه اجتماعی شود و پیش‌درمانی با کیس پپتین-۱۳ نیز نتوانست آسیب حافظه اجتماعی ناشی از تجویز مت آمفتامین را جبران کند.

واژه‌های کلیدی: حافظه اجتماعی، تعامل اجتماعی، مت آمفتامین، کیس پپتین-۱۳، تزریق داخل بطنی

مؤلف مسئول: سیده معصومه سیدحسینی تمیجانی - ساری، کیلومتر ۱۷ جاده فرح‌آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی E-mail: seyedhoseini_sm@yahoo.com

۱. دانشجو علوم آزمایشگاهی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشجو دکتری علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۸/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۹/۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۱۲/۱۳

مقدمه

در یک دسته‌بندی کلی مواد مخدر به دو گروه صنعتی و سنتی تقسیم می‌شوند. امروزه تغییر الگوی مصرف مواد مخدر از مواد سنتی به مواد صنعتی و شیمیایی و استفاده از مواد محرک و روان‌گردان، به عنوان یک مشکل جدی به شمار می‌رود (۱). مت‌آمفتامین یک محرک سیستم عصبی مرکزی است که به‌طور مصنوعی تولید می‌شود و جزو پرمصرف‌ترین مواد مخدر می‌باشد و مصرف آن چه به‌صورت حاد و چه به‌صورت مزمن می‌تواند با عوارض قابل توجهی همراه باشد. تصویربرداری مغز معتادان به مت‌آمفتامین تغییرات مورفولوژیک پایداری شامل کاهش ماده خاکستری در قشر لیمبیک و پارالیمبیک و سینگولیت، چروک‌شدگی چشمگیر هیپوکامپ و هیپرتروفی ماده سفید را نشان می‌دهد (۲). مصرف مزمن آن با درگیرسازی مدارهای فرونتواستریاتال و نواحی نئوکورتکس و لیمبیک موجب آسیب در حافظه، عملکردهای اجرایی، نقص کارکردهای سایکوموتور و قابلیت توجه و تمرکز می‌شوند. این علائم حتی تا مدت‌ها پس از قطع مصرف نیز می‌توانند تداوم یابند (۳-۵). در حال حاضر هیچ داروی تایید شده‌ای برای درمان وابستگی به مت‌آمفتامین وجود ندارد (۶). علاوه بر این گسترش انفجاری مصرف مواد محرک خصوصاً در قشر جوان، خود برانگیزاننده قوی برای اجرای پروژه‌های مطالعاتی در این خصوص بوده است، لذا لزوم استفاده از راهکارهای جدید درمانی ضروری به نظر می‌رسد.

کیس پپتین یک نوروپپتید است که پیش‌تر به عنوان متاستاتین شناخته می‌شد این نوروپپتید توسط ژن Kiss 1 کدگذاری شده و با اثر بر هیپوتالاموس بر ترشح GnRH اثر می‌گذارد، لذا نقش کلیدی در تولید مثل و بلوغ دارد. Kiss 1 یک پروپپتید ۱۴۵ آمینو اسیدی را رمزگذاری می‌کند که کیس پپتین-۵۴ (Kp-54) از آن جدا می‌شود. برش پروتئولیتیکی این پپتید ۵۴ آمینو اسیدی منجر به تولید محصولات فعال بیولوژیکی کوتاه‌تر تحت عنوان کیس پپتین-۱۴، کیس پپتین-۱۳ و

کیس پپتین-۱۰ می‌شود (۷، ۸). رسپتور کیس پپتین علاوه بر هیپوتالاموس در نواحی از مغز که در کنترل رفتار و حافظه نیز نقش دارند، مانند آمیگدال و هیپوکامپ کشف شده است (۹، ۱۰). مطالعات اخیر نقش محافظت عصبی کیس پپتین-۱۳ را در اختلالاتی که همراه با نقص عملکردهای شناختی منجمله آسیب به حافظه و همین‌طور در تنظیم رفتارهای اجتماعی مرتبط با خلق و خو، ترس، تجمع و اضطراب مربوط به تولید مثل را گزارش کرده‌اند (۹، ۱۱، ۱۲). با توجه به توزیع رسپتور کیس پپتین در نواحی مرتبط با عملکردهای شناختی، این مطالعه به بررسی نقش کیس پپتین-۱۳ بر آسیب عملکرد حافظه اجتماعی ناشی از تجویز مت‌آمفتامین در موش صحرایی نر می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی بر روی تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ، نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۷۰-۲۰۰ گرم انجام گرفت. این موش‌ها در انستیتو حیوانات دانشگاه علوم پزشکی مازندران با دسترسی آزاد به آب و غذا، در درجه حرارت 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد و در یک سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. این مطالعه با کد اخلاق (IR.MAZUMS.REC.1398.6037) در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد. در این مطالعه حیوانات به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم می‌شدند. این چهار گروه شامل، گروه اول (نرمال سالین + نرمال سالین)، دریافت سالین به مدت سه روز به صورت داخل بطنی سپس در روز بعد، دریافت سالین به مدت یک هفته به صورت داخل صفاقی و دو بار در روز، گروه دوم (نرمال سالین + مت‌آمفتامین)، دریافت سالین به مدت سه روز به صورت داخل بطنی سپس در روز بعد، دریافت دوز افزایشی (۷-۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مت‌آمفتامین به مدت یک هفته به صورت داخل صفاقی و دو بار در روز، گروه سوم (مت‌آمفتامین +

کیس پیتین-۱۳)، دریافت کیس پیتین-۱۳ به مدت سه روز به صورت داخل بطنی با دوز ۱/۵ میکروگرم بر میکرولیتر و سپس در روز بعد، دریافت دوز افزایشی (۷-۱ میلی گرم بر کیلوگرم) مت‌آفتامین به مدت یک هفته به صورت داخل صفاقی و دو بار در روز و گروه چهارم (کیس پیتین-۱۳+ نرمال سالین)، دریافت کیس پیتین-۱۳ به مدت سه روز به صورت داخل بطنی با دوز ۱/۵ میکروگرم بر میکرولیتر و سپس در روز بعد، دریافت نرمال سالین به مدت یک هفته به صورت داخل صفاقی و دو بار در روز، بوده است.

روش القاء نقص حافظه اجتماعی

تزریق دوز افزایشی مت‌آفتامین به این ترتیب صورت گرفت که حیوانات ابتدا در روز اول دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم را دو بار با فاصله ۴ ساعت دریافت کردند و در روز دوم دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم را به طریق ذکر شده دریافت کردند این دوز به طور افزایشی در روزهای دیگر به مدت یک هفته ادامه پیدا کرد به طوری که در روز هفتم دوز ۷ میلی گرم بر کیلوگرم را دریافت کردند. شکل شماتیک طراحی آزمایش در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است.



تصویر شماره ۱: طراحی آزمایش

جراحی استریوتاکسی و تزریق داخل بطنی

برای تزریق داخل بطنی، ابتدا حیوانات با مخلوطی از کتامین ۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلازین ۵ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس با دستگاه استریوتاکس ناحیه بطن‌های راست و چپ با مختصات (AP: -۰/۸mm)، (L: ±۱/۵mm)، (V: -۳/۴mm) بر اساس اطلس پاکسینوس کانول گذاری شد (۱۳). یک هفته پس از

کانول گذاری تزریق داخل بطنی سالین و کیس پیتین-۱۳ در گروه‌های مرتبط با استفاده از سرنگ هاملتون در حجم ۲ میکرولیتر طی مدت ۳ دقیقه انجام شد. پس از اتمام تزریق محل جراحی توسط سیمان دندانپزشکی با مونومر اکریل پوشانده شد. پس از خشک شدن سیمان، رت‌ها از دستگاه استریوتاکس خارج و در قفس‌های جداگانه در محیط گرم نگهداری شدند. یک روز پس از پایان تزریقات داخل بطنی، تزریق مت‌آفتامین به روش ذکر شده به مدت یک هفته انجام شد. پس از پایان تزریق مت‌آفتامین، تست رفتاری سه اتاقکی تعامل اجتماعی (Three Chamber Paradigm Test) انجام شد.

تست سه اتاقکی تعامل اجتماعی

در این تست از جعبه مستطیل شکلی از جنس پلکسی گلس استفاده شد که به سه اتاق با اندازه مساوی (۴۰*۴۰*۴۰ سانتی متر) با درهای کشویی تقسیم شده بود. همان طور که در تصویر شماره ۲ نشان داده شده است، هر یک از دو محفظه جانبی حاوی یک استوانه یا سیلندر بود. روش آزمایشی شامل سه مرحله متوالی، عادت کردن، تعامل اجتماعی و حافظه اجتماعی بود (۱۴).

عادت کردن

ابتدا موش به مدت ۱۰ دقیقه در اتاقک میانی قرار داده می‌شد و پس از باز شدن درهای کشویی موش اجازه می‌یافت هر سه اتاقک را کاوش کند.

تعامل اجتماعی

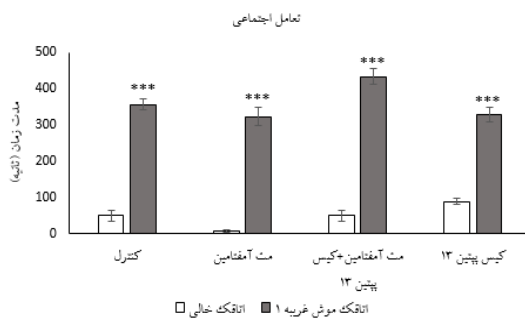
پس از دوره عادت، درهای کشویی بسته می‌شد و موش مورد آزمایش در اتاقک میانی محصور شده در حالی که یک موش غریبه تحت عنوان موش غریبه ۱، در یکی از استوانه‌های اتاقک‌های کناری قرار داده شد. سپس درها باز و موش مورد آزمایش به هر سه اتاق دسترسی پیدا کرد. مدت زمان کاوش در این اتاقک‌ها توسط دوربین ثبت شد. مدت زمان این مرحله ۱۰ دقیقه بود.

در صورت نرمال بودن داده‌ها جهت مقایسه میانگین در گروه‌ها از آنالیز Student's t test استفاده شد. تمام مقایسه‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ نشان داده شد و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر کیس پپتین-۱۳ بر تعامل اجتماعی

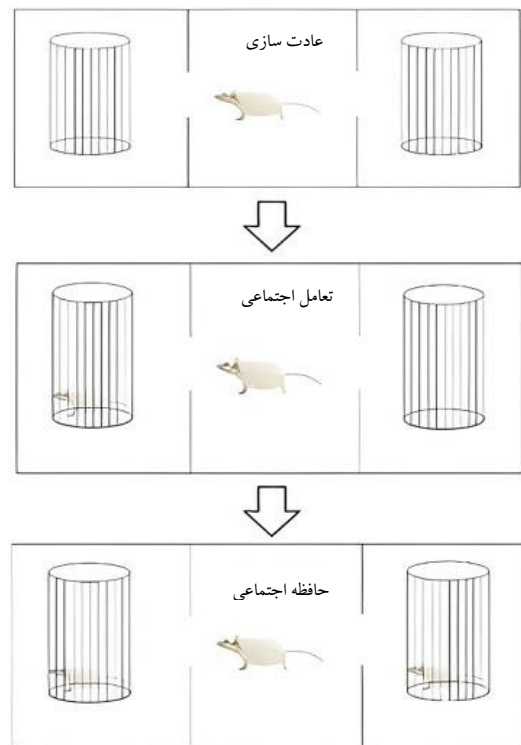
همان‌طور که در تصویر شماره ۳ مشاهده می‌شود، نتایج آماری آنالیز T-test نشان داد که مدت زمان کاوش در اتاقکی که در آن موش غریبه ۱ قرار گرفته است در همه گروه‌های آزمایشی بیش‌تر از مدت زمان جستجو در اتاقک خالی است ($P < 0.001$). این نتایج بیانگر این است که جامعه‌پذیری در این حیوانات تحت تاثیر تجویز مت آمفتامین و همین‌طور کیس پپتین-۱۳ قرار نگرفته است و تمام حیوانات در گروه‌های دریافت کننده دارو همانند گروه کنترل پاسخ داده‌اند.



تصویر شماره ۳: اثر مت آمفتامین و کیس پپتین-۱۳ بر تعامل اجتماعی

اثر کیس پپتین-۱۳ بر حافظه اجتماعی

نتایج آنالیز آماری در این مرحله نشان داد که اختلاف آماری معنی‌داری در مدت زمان صرف شده برای موش غریبه ۱ و موش غریبه ۲ وجود دارد و حیوانات گروه دریافت کننده مت آمفتامین مدت زمان بیش‌تری را صرف تعامل اجتماعی با موش غریبه قدیمی کردند که بیانگر آسیب به حافظه اجتماعی بود (تصویر شماره ۴) ($P < 0.001$). تجویز کیس پپتین-۱۳ در



تصویر شماره ۲: تست سه اتاقکی تعامل اجتماعی

حافظه اجتماعی

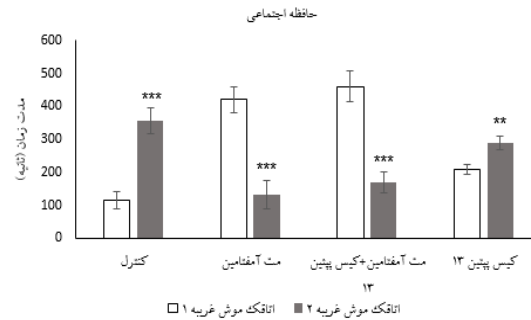
موش مورد آزمایش در اتاق میانی قرار گرفت. یک موش غریبه جدید تحت عنوان موش غریبه ۲ در استوانه‌ای که در تست تعامل اجتماعی خالی بود قرار داده شد. غریبه ۱ در سیلندر و محفظه خود درموقعیت خود باقی ماند. سپس درهای کشویی باز شده و موش مورد آزمایش به محفظه‌های جانبی دسترسی پیدا کردند و زمان کاوش در این محفظه به مدت ۱۰ دقیقه ثبت شد. لازم به ذکر است موش‌های غریبه در مقایسه با موش‌های تحت درمان از نظر جنس، وزن و سن یکسان بودند و همین‌طور مکان برای موش غریبه به‌طور متناوب، یا در اتاق چپ یا راست جعبه آزمون اجتماعی تغییر می‌کرد (۱۵).

تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. در ابتدا نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون توزیع نرمال Kolmogorov-Smirnov Test بررسی گشته و

هستند، تغییرات شناختی و رفتاری، مانند افزایش اضطراب و تغییر عملکرد اجرایی، از جمله اختلال در تصمیم‌گیری و نقص توجه را نشان می‌دهند (۲۱-۱۸). به‌طور مشابه، جوندگانی که در معرض دوز تکرار شونده مت‌آمفتامین قرار می‌گیرند، علاوه بر اختلال در حافظه زمانی و اپیزودیک، در انعطاف‌پذیری شناختی نیز اختلالاتی را نشان می‌دهند (۲۲، ۲۳). برخی از نقایص شناختی ناشی از استفاده از مت‌آمفتامین پس از پرهیز باقی می‌ماند، و ممکن است احتمال عود را افزایش دهند (۲۱، ۲۲، ۲۶-۲۴). با این حال، مشخص نیست که رفتارهای اجتماعی پس از استفاده حاد یا مکرر MA چه تغییری می‌کند. در این خصوص مطالعات محدودی وجود دارد. به‌طور مثال، Janetsian و همکارانش گزارش کردند که تزریق دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مت‌آمفتامین و انجام تست تعامل اجتماعی نیم ساعت بعد بیانگر آسیب در تمایل ذاتی حیوان برای تعامل با حیوان جدید پس از تزریق شد در حالی که ۲۴ ساعت بعد نتوانست تعامل اجتماعی را مختل کند (۲۷). بروز رفتارهای اجتنابی و همین‌طور اضطراب در حیوان تحت تزریق دوز حاد می‌تواند توجه‌گر عدم تمایل حیوان در تست تعامل اجتماعی با هم‌نوع باشد. به‌طوری‌که این رفتار بعد از ۲۴ ساعت تا میزان بسیاری فروکش می‌کند. این نتایج همسو با نتایج به دست آمده توسط Šlamberová و همکاران بود. این محققین اثر مت‌آمفتامین بر تعامل اجتماعی را با دوز، وضعیت استرس، سن و جنس جوندگان مرتبط دانسته‌اند (۲۹-۲۷). علاوه بر این، Janetsian و همکاران مشاهده کردند که تجویز دوز تکرار شونده ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مت‌آمفتامین به صورت یک در میان و انجام تست تعامل اجتماعی یک و سیزده روز بعد آسیبی ایجاد نکرد (۲۷). نتایج این تیم تحقیقاتی همسو با نتایج مطالعه حاضر بود چرا که در مطالعه حاضر نیز تجویز دوز تکرار شونده مت‌آمفتامین آسیبی در تمایل حیوانات برای تعامل با هم‌نوع ایجاد نکرد. در توجه این عدم تغییر در تعامل اجتماعی پس

حیوانات دریافت‌کننده مت‌آمفتامین نیز نتوانست حافظه اجتماعی را بهبود بخشد ($P < 0/001$). در گروه دریافت‌کننده کیس پپتین-۱۳ نیز حافظه اجتماعی تفاوت چندانی با گروه کنترل نداشت که نشان‌دهنده این مطلب بود که تجویز کیس پپتین-۱۳ به تنهایی منجر به آسیب حافظه اجتماعی نمی‌شود ($P < 0/001$).



تصویر شماره ۴: اثر مت‌آمفتامین و کیس پپتین-۱۳ بر حافظه اجتماعی

بحث

این پژوهش با هدف بررسی اثر تزریق داخل بطنی کیس پپتین-۱۳ بر نقص عملکرد تعامل و حافظه اجتماعی پس از تجویز مت‌آمفتامین در موش صحرایی انجام شد. نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان داد که تعامل اجتماعی در گروه‌های مورد مطالعه تحت تاثیر تجویز مت‌آمفتامین و همین‌طور KP-13 قرار نگرفته است و تمام حیوانات در گروه‌های دریافت‌کننده دارو همانند گروه کنترل پاسخ داده‌اند. از طرف دیگر تجویز کیس پپتین-۱۳ نیز نتوانست آسیب حافظه اجتماعی را در حیوانات دریافت‌کننده مت‌آمفتامین بهبود بخشد. مطالعات نشان داده‌اند که تغییراتی که در سطح عملکردهای شناختی و رفتاری در افرادی که مصرف مزمن مت‌آمفتامین دارند با افرادی که دوز حاد آن را مصرف کرده‌اند، متفاوت است. مصرف مزمن مت‌آمفتامین منجر به تغییر در ریزش شبکه‌های عصبی می‌شود که در عملکردهای فوق‌الذکر نقش کلیدی دارند (۱۶، ۱۷). افرادی که به‌طور مزمن دچار سوء مصرف مت‌آمفتامین

از مطالعات مرتبط نشان داد که حذف رسپتور کیس پپتین در هیپوکامپ باعث می شود که این موش ها دو برابر زمان بیش تری در بازوی باز تست ماز به علاوه ای شکل در مقایسه با موش های کنترل بگذرانند (۳۶). لذا دست نخورده بودن مسیر سیگنالینگ کیس پپتین برای بروز رفتارهای شبه اضطرابی طبیعی در حیوان ضروری به نظر می رسد. در حالی که در مطالعه دیگری تزریق داخل مغزی کیس پپتین در زبرا فیش رفتارهای شبه اضطرابی را کاهش داد (۳۷). در مطالعه حاضر کیس پپتین-۱۳ نتوانست مانع آسیب حافظه شود که البته مکانیسم این اثر می تواند مربوط به دوز انتخابی در این مطالعه باشد که از طرفی یکی از محدودیت های مطالعه نیز محسوب می شود. از طرف دیگر طیف انواع مختلف حافظه وجود دارد، که در این مطالعه به بررسی حافظه اجتماعی پرداخته شد. به نظر می رسد که کیس پپتین حافظه احترازی غیر فعال و حافظه بازشناختی شی جدید و همین طور حافظه فضایی را بهبود می بخشد، اما اثر آن بر حافظه اجتماعی نیاز به مطالعه بیش تر با دوزهای مختلف دیگر دارد.

سپاسگزاری

این مقاله مستخرج از طرح تحقیقاتی با کد مصوب ۶۰۳۷ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأمین اعتبار گردیده است. بدین وسیله از همکاری معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و پژوهشکده اعتیاد قدردانی می گردد.

References

1. Won S, Hong RA, Shohet RV, Seto TB, Parikh NI. Methamphetamine-associated cardiomyopathy. Clin Cardiol 2013; 36(12): 737-742.
2. 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(26): 6028-6036.
3. 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(3): 275-297.

تجویز دوز مزمن و تکرار شونده مت آمفتامین می توان این گونه استنتاج کرد که شبکه های عصبی که در گیر در رفتار اجتماعی هستند در مغز بسیار توزیع وسیع و پیچیده ای دارند لذا در برابر آسیب با توکسین ها ممکن است مقاوم تر باشند (۳۰). مطالعه دیگری که توسط خدامرادی و همکاران انجام شد نشان داد که تجویز دوز نورتوکیسک مت آمفتامین منجر به آسیب حافظه اجتماعی یک هفته بعد از قطع تجویز دارو گردید (۳۱). در فاز دوم تست رفتاری نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز کیس پپتین-۱۳ نتوانست مانع آسیب به حافظه اجتماعی شود. پیش از این در مطالعات متعدد اثر این نوروپپتید بر عواطف و احساسات مانند اضطراب و همین طور عملکردهای شناختی مانند حافظه بررسی شده بود. به طور مثال Jiang و همکاران گزارش کردند که تزریق دوز ۲ میکرو گرم کیس پپتین-۱۳ به داخل بطن منجر به بهبود حافظه در تست بازشناختی شی جدید در مدل حیوان آلزایمری شد (۳۲). علاوه بر این، Telegdy و همکاران نتایج مشابهی در بهبود حافظه احترازی در مدل حیوان آلزایمری مشاهده کردند (۳۳). در دو مطالعه دیگر که توسط Pourmir و همکاران و همین طور Khonacha و همکاران انجام شد نشان داد که پیش درمانی با کیس پپتین-۱۳ باعث بهبود یادگیری و عملکرد حافظه فضایی در مدل آلزایمری شد (۳۴،۳۵). نتایج تست های رفتاری در خصوص اثر کیس پپتین بر اضطراب حاوی نتایج ضد و نقیض بود. اضطراب یکی از فاکتورهای اثر گذار بر رفتارهای اجتماعی در جانداران محسوب می شود. یکی

4. Eghtedari A, Shariat V, Farahani H. The comparison of cognitive functions in patients with methamphetamine induced psychosis and control group. *Adv Cogn Sci* 2012; 13(4): 19-26 (Persian).
5. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom res* 2002; 53(2): 647-654.
6. Peters MMS, Park CHJ, Turner A, Guerin AA, Kim JH. Past and current drug repurposing clinical trials to treat cognition in methamphetamine use: a scoping review of pharmacotherapy candidates. *Addiction Neuroscience* 2023; 5(12): 100064.
7. Hu KL, Chen Z, Li X, Cai E, Yang H, Chen Y, et al. Advances in clinical applications of kisspeptin-GnRH pathway in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2022; 20(1): 81.
8. Harihar S, Welch DR. KISS1 metastasis suppressor in tumor dormancy: a potential therapeutic target for metastatic cancers? *Cancer Metastasis Rev* 2023; 42(1): 183-196.
9. Mills EG, Yang L, Abbara A, Dhillon WS, Cominos AN. Current perspectives on kisspeptins role in behaviour. *Front Endocrinol* 2022; 13: 928143.
10. Melka N, Psczcolinska A, Klejbor I, Ludkiewicz B, Kowiański P, Moryś J. Can the kisspeptin help us in the understanding of pathology of some neurodegenerative brain diseases? *Folia Morphol* 2021; 80(4): 756-765.
11. Adekunbi D, Li X, Lass G, Shetty K, Adegoke O, Yeo S, et al. Kisspeptin neurones in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice. *J Neuroendocrinol* 2018; 30(3): e12572.
12. ills EG, O'Byrne KT, Cominos AN. Kisspeptin as a behavioral hormone. *Semin Reprod Med* 2019; 37(2): 56-63.
13. Khaksar S, Bigdeli M, Samiee A, Shirazi-Zand Z. Antioxidant anti-apoptotic effects of cannabidiol in model of ischemic stroke in rats. *Brain Res Bull* 2022; 180: 118-130.
14. Mahdavi MS, Nasehi M, Vaseghi S, Mousavi Z, Zarrindast MR. The effect of alpha lipoic acid on passive avoidance and social interaction memory ,pain perception, and locomotor activity in REM sleep-deprived rats. *Pharmacol Rep* 2021; 73(1): 102-110.
15. Azimi Sanavi M, Ghazvini H, Zargari M, Ghalehnoei H, Hosseini-Khah Z. Effects of clozapine and risperidone antipsychotic drugs on the expression of CACNA1C and behavioral changes in rat 'Ketamine model of schizophrenia. *Neurosci Lett* 2022; 770: 136354.
16. Chen T, Su H, Zhong N, Tan H, Li X, Meng Y, et al. Disrupted brain network dynamics and cognitive functions in methamphetamine use disorder: insights from EEG microstates. *BMC Psychiatry* 2020; 20(1): 334.
17. Jan RK, Kydd RR, Russell BR. Functional and structural brain changes associated with methamphetamine abuse. *Brain Sci* 2012; 2(4): 434-482.
18. Rawson RA. Current research on the epidemiology, medical and psychiatric effects, and treatment of methamphetamine use. *J Food Drug Anal* 2013; 21(4): S77-S81.
19. Ghalehnoei H, Ghazvini H, Mellati A, Seyedhosseini Tamijani SM, Rafeaie R, Elyasi L, et al. Effects of Estrogen and Progesterone on Behavioral Impairment and Neuronal Death in Ovariectomized Rats Induced by Methamphetamine. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2020; 30(186): 1-12 (Persian).
20. Paulus MP, Hozack N, Frank L, Brown GG, Schuckit MA. Decision making by methamphetamine-dependent subjects is

- associated with error-rate-independent decrease in prefrontal and parietal activation. *Biol Psychiatry* 2003; 53(1): 65-74.
21. Salo R, Nordahl TE, Galloway GP, Moore CD, Waters C, Leamon MH. Drug abstinence and cognitive control in methamphetamine-dependent individuals. *J Subst Abuse Treat* 2009; 37(3): 292-297.
 22. Janetsian SS, Linsenbardt DN, Lapish CC. Memory impairment and alterations in prefrontal cortex gamma band activity following methamphetamine sensitization. *Psychopharmacology* 2015; 232(12): 2083-2095.
 23. Belcher AM, O'Dell SJ, Marshall JF. A sensitizing regimen of methamphetamine causes impairments in a novelty preference task of object recognition. *Behav Brain Res* 2006; 170(1): 167-172.
 24. Salo R, Fassbender C. Structural, functional and spectroscopic MRI studies of methamphetamine addiction. *Curr Top Behav Neurosci* 2012; 11: 321-364.
 25. Tapert SF, Ozyurt SS, Myers MG, Brown SA. Neurocognitive ability in adults coping with alcohol and drug relapse temptations. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2004; 30(2): 445-460.
 26. Reichel CM, Schwendt M, McGinty JF, Olive MF, See RE. Loss of object recognition memory produced by extended access to methamphetamine self-administration is reversed by positive allosteric modulation of metabotropic glutamate receptor 5. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36(4): 782-792.
 27. Janetsian SS, McCane AM, Linsenbardt DN, Lapish CC. Methamphetamine-induced deficits in social interaction are not observed following abstinence from single or repeated exposures. *Behav pharmacol* 2015; 26(8): 786-797.
 28. Šlamberová R, Mikulecká A, Pometlová M, Schutová B, Hrubá L, Deykun K. The effect of methamphetamine on social interaction of adult male rats. *Behav Brain Res* 2010; 214(2): 423-427.
 29. Šlamberová R, Mikulecká A, Pometlová M, Schutová B, Hrubá L, Deykun K. Sex differences in social interaction of methamphetamine-treated rats. *Behav Pharmacol* 2011; 22(7): 617-623.
 30. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11(2): 231-239.
 31. Khodamoradi M, Tirgar F, Ghazvini H, Rafeie R, Tamijani SMS, Karimi N, et al. Role of the cannabinoid CB1 receptor in methamphetamine-induced social and recognition memory impairment. *Neurosci Lett* 2022; 779: 136634.
 32. Jiang J, He Z, Peng Y, Jin W, Wang Z, Han R, et al. Kisspeptin-13 enhances memory and mitigates memory impairment induced by A β 1-42 in mice novel object and object location recognition tasks. *Neurobiol Learn Memory* 2015; 123: 187-195.
 33. Telegdy G, Adamik Á. The action of kisspeptin-13 on passive avoidance learning in mice. Involvement of transmitters. *Behav Brain Res* 2013; 243: 300-305.
 34. Pourmir M, Babaei P, Soltani TB. Kisspeptin-13 ameliorates memory impairment induced by streptozotocin in male rats via cholinergic system. *Physiol Pharmacol* 2016; 20(1): 38-47.
 35. Khonacha SE, Janahmadi M, Motamedi F. Kisspeptin-13 improves spatial memory consolidation and retrieval against amyloid- β pathology. *Iran J Pharm Res* 2019; 18(Suppl1): 169-181.

36. Delmas S, Porteous R, Bergin DH, Herbison AE. Altered aspects of anxiety-related behavior in kisspeptin receptor-deleted male mice. *Sci Rep* 2018; 8(1): 2794.
37. Ogawa S, Nathan FM, Parhar IS. Habenular kisspeptin modulates fear in the zebrafish. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2014; 111(10): 3841-3846.