

## اثر تجویز طولانی مدت پرگابالین بر حافظه‌ی شناختی کوتاه مدت Rat با استفاده از مدل آزمون تشخیص شیء جدید

علی حسینی شریف‌آباد<sup>۱</sup>، محمد ربانی<sup>۲</sup>، علی شیخ دارانی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** پرگابالین، به عنوان یک داروی کمکی در صرع پارشیال، فیبرومیالژی، دردهای نوروپاتی و اختلال اضطراب عمومی کاربرد دارد. این مطالعه، با هدف تعیین اثرات پرگابالین بر روی حافظه‌ی Rat با استفاده از روش Object Recognition Task (ORT) طراحی شد.

**روش‌ها:** این مطالعه، یک مطالعه‌ی حیوانی تجربی است. Rat‌های نر نژاد Wistar در ۴ گروه ۷تایی تقسیم شدند و به مدت ۲۸ روز ۱۰، ۳۰ و یا ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین و یا همان حجم نرمال سالیین به آن‌ها تزریق شد. سپس، حیوانات برای ارزیابی حافظه‌ی فضایی در عرصه‌ی ORT و طی دو دوره‌ی ۳ دقیقه‌ای با فاصله‌ی ۱ ساعت در مواجهه با اشیای مشابه و یا متفاوت قرار گرفتند. شاخص‌های (R) Recognition، (d') Discrimination و فرکانس لمس شیء جدید (f)، در دوره‌ی دوم مواجهه با اشیا (T2)، با هم مقایسه شدند.  $P < 0.05$  به عنوان معیار معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** تجویز دزهای ۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت ۲۸ روز، به طور قابل توجهی شاخص d' (به ترتیب  $P < 0.05$ ،  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$ )، R (به ترتیب  $P < 0.01$ ،  $P < 0.001$  و  $P < 0.001$ ) و فرکانس اکتشاف (به ترتیب  $P > 0.05$ ،  $P < 0.05$  و  $P < 0.001$ ) را در دوره‌ی T2 نسبت به گروه شاهد کاهش داد. ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین باعث کاهش بیشتری در عوامل بالا نسبت به ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم دارو شد (به ترتیب  $P < 0.05$  و  $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد تجویز طولانی مدت دزهای مختلف پرگابالین، حافظه‌ی شناختی Rat را در تشخیص شیء جدید مختل می‌کند. این کاهش حافظه، از الگوی وابسته به دز پیروی می‌کند.

**واژگان کلیدی:** پرگابالین؛ حافظه؛ Rat

**ارجاع:** حسینی شریف‌آباد علی، ربانی محمد، شیخ دارانی علی. اثر تجویز طولانی مدت پرگابالین بر حافظه‌ی شناختی کوتاه مدت Rat با استفاده از مدل آزمون تشخیص شیء جدید. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۷۵): ۳۳۱-۳۲۵.

جدید، پرگابالین یکی از محبوب‌ترین داروهایی است که در بسیاری

از اختلالات عصبی مختلف استفاده می‌شود.

پرگابالین، با مهار انتخابی کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ

(Voltage gated calcium channel یا VGCCs) حاوی زیرواحد

آلفا-۲-دلتا-۱ باعث خاصیت ضد صرع و ضد درد شده است (۸).

این مکانیزم، به طور مداوم در آزمایش‌های انجام شده روی جوندگان

و انسان مشاهده شده است (۹). پرگابالین، با اتصال به زیرواحد

آلفا-۲-دلتا-۱ در کانال‌های کلسیم نرون‌های پیش سیناپسی موجب

### مقدمه

پرگابالین، یک داروی ضد صرع جدید مورد استفاده در اروپا است و

از سال ۲۰۰۴ در ایالات متحده به عنوان درمان کمکی برای تشنج در

بیماران بالای ۱۸ سال استفاده می‌شود (۱-۲). در ماه ژولای سال

۲۰۰۴، استفاده از پرگابالین (Lyrica; Pfizer) توسط

Food and Drug Administration (FDA) آمریکا برای کنترل درد

نوروپاتی در ارتباط با نوروپاتی محیطی دیابتی و نورالژی بعد از زونا

مورد تأیید قرار گرفت (۷-۱). امروزه، در میان داروهای ضد صرع

۱- استادیار، گروه فارماکولوژی-سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه فارماکولوژی-سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی داروسازی، گروه فارماکولوژی-سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: علی حسینی شریف‌آباد؛ استادیار، گروه فارماکولوژی-سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: hosseini\_a@pharm.mui.ac.ir

مختلف Rat‌های مورد مطالعه شامل موارد زیر بود:

**گروه شاهد:** این گروه به عنوان شاهد یک بار در روز و به مدت ۲۸ روز به صورت داخل صفاقی نرمال سالین (شرکت ثامن، ایران) به حجم ۰/۵ سی سی دریافت کردند.

گروه‌های تحت درمان با پراگابالین: به طور مشابه، گروه‌های دیگر حیوانات تحت درمان با پراگابالین (سیگما، آلمان) قرار گرفتند. به آن‌ها با توجه به گروه مربوط، دزهای ۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز پراگابالین به مدت ۲۸ روز، تجویز شد. دزهای انتخابی برگرفته از مطالعات قبلی (۲۰-۱۹) و با توجه به دز رایج مصرفی انسان در درمان دردهای نوروپاتی (۲۱) و این واقعیت که برای ردیابی اثری در حیوانات آزمایشگاهی نیاز به تجویز دزهای به نسبت بالاتری از ماده در مقایسه با دز انسانی است (۲۲)، انتخاب گردیدند.

**دستگاه‌ها و اشیاء:** برای بررسی حافظه در این مطالعه، از آزمون ORT یا آزمون تشخیص شیء جدید استفاده شد که بر مبنای میل طبیعی حیوان به لمس شیء جدید در مقابل شیء آشنا است. آزمون تشخیص شیء جدید در یک دستگاه با عرصه‌ی دایره‌ای شکل به قطر ۸۳ سانتی متر انجام می‌پذیرد که دیواری با ارتفاع ۴۰ سانتی متر دارد و از پلی وینیل کلراید سفید ساخته شده است. این آزمون، با حضور دو شیء در دستگاه انجام می‌پذیرد که موقعیت آن‌ها به صورت متقارن و در فاصله‌ی ۲۲ سانتی متری از دیواره می‌باشد. از دو مجموعه‌ی متفاوت اشیاء استفاده می‌شود. اشیاء باید به گونه‌ای باشند که Rat، توانایی حرکت دادن یا جابه‌جا کردن آن‌ها را نداشته باشد (۲۴-۲۳).

**روش کار:** آزمون حافظه از دو مرحله تشکیل شده است که مدت زمان هر مرحله، ۳ دقیقه و بین هر مرحله یک ساعت فاصله است (۲۴). ارزیابی حیوان ۱ ساعت پس از دوره‌ی آموزش، نشان دهنده‌ی حافظه‌ی کوتاه مدت او به اشیاء است (۲۴).

در مرحله‌ی اول (T1) که ۳۰ دقیقه پس از تجویز آخرین دز پراگابالین یا نرمال سالین انجام می‌شود، دو شیء یکسان در دستگاه گذاشته و به حیوان اجازه داده می‌شود که اشیاء را لمس کند. حیوان پس از کاوش اولیه به قفس بازگردانده می‌شود. بعد از گذشت یک ساعت از مرحله‌ی اول، Rat برای مرحله‌ی دوم (T2) وارد دستگاه و با دو شیء متفاوت که یکی «آشنا» و دیگری شیء جدید بود، مواجه می‌شود. به حیوان اجازه داده می‌شود که بار دیگر اشیاء را کاوش کند. سپس، مراحل T1 و T2 ضبط می‌شود و فرکانس لمس اشیاء و همچنین، مدت زمان سپری شده جهت اکتشاف آن‌ها در مرحله‌ی دوم آزمایش محاسبه می‌گردد. اکتشاف یا لمس شیء به این صورت تعریف می‌شود که Rat، شیء را با بینی خود لمس کند و یا بینی خود را به آن نزدیک کند؛ در حالی که فاصله‌ی آن تا شیء، کمتر یا برابر

کاهش آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی می‌شود (۲). نتایج حاصل از مطالعات نشان می‌دهد که تراکم این گیرنده‌ها در برخی از مناطق Central nervous system (CNS) از جمله شاخ نخاعی پشتی، هسته‌ی بویایی قدامی، آمیگدال قدامی، Basolateral (شکمی) آمیگدال و آمیگدال قشر مغز، هیپوکامپ و قشر انتورینال بیشتر است (۱۰). پراگابالین، به راحتی می‌تواند از سد مغزی-خونی عبور کند و به خصوص در مصرف مزمن به غلظت قابل توجهی در مناطق مربوط به حافظه دست پیدا کند (۱۱). به خوبی نشان داده شده است هیپوکامپ، آمیگدال و قشر مغز، نقش مهمی در فرایندهای رفتاری مانند یادگیری و حافظه بازی می‌کنند (۱۳-۱۲).

برخی از محققان پیشنهاد می‌کنند که این دارو، می‌تواند باعث تولید GABA یا Gama amino butyric acid (GABA) شود و یا گیرنده‌های GABA را در CNS فعال کند (۱۴). گابا، به عنوان یک انتقال دهنده‌ی عصبی بازدارنده، موجب سرکوب فرایندهای مختلف در مغز نظیر یادگیری و حافظه می‌شود (۱۵-۱۴). بر اساس مطالعات صورت گرفته در کارآزمایی‌های انسانی و یا حیوانی، تجویز طولانی ضد صرع‌هایی مانند فنوباریتال، باعث فراموشی و کاهش توانایی تشخیص موضوعات مختلف و اختلالات حافظه می‌شود (۱۸-۱۶).

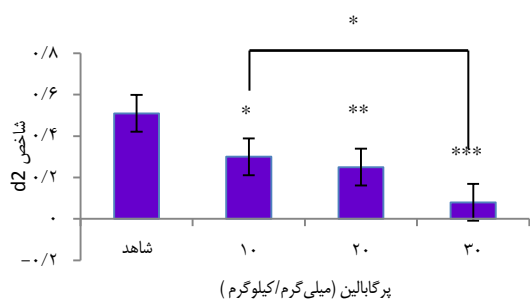
تغییر در فعالیت کانال‌های کلسیم و تنوع نوروترانسمیترهای دخیل در مکانیسم عمل پراگابالین، باعث شده است این دارو به عنوان یک گزینه‌ی مهم در تغییر توانایی یادگیری و حافظه مطرح شود. پراگابالین برای طیف وسیعی از اختلالات عصبی به طور روزافزون تجویز می‌شود و پتانسیل بالایی برای تغییر در حافظه دارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی علمی اثر تجویز طولانی مدت پراگابالین روی حافظه‌ی شناختی Rat با استفاده از روش Object recognition task (ORT) طراحی و اجرا شد.

## روش‌ها

**حیوانات:** این مطالعه، یک مطالعه‌ی تجربی حیوانی بود که بر روی ۲۸ سر Rat نر بالغ نژاد Wistar با وزن  $200 \pm 20$  گرم انجام شد. Rat‌ها از لانه‌ی حیوانات دانشکده‌ی داروسازی اصفهان خریداری و به شکل تصادفی در چهار گروه ۷-تایی قرار گرفتند. حیوانات در قفس‌های پلی‌کربناتی تمیز نگهداری شدند. روزانه، آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار داده شد. دما و رطوبت اتاق در حد ۲۵-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۶۰ درصد نگه داشته شد و حیوانات در معرض روشنایی کافی به صورت ۱۲ ساعت روشنایی (ساعت ۷-۱۹) و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. حیوانات با توجه به دستورالعمل کمیته‌ی اخلاق در علوم زیستی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد اخلاق IR.MUI.REC.1394.3.707 مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه‌های

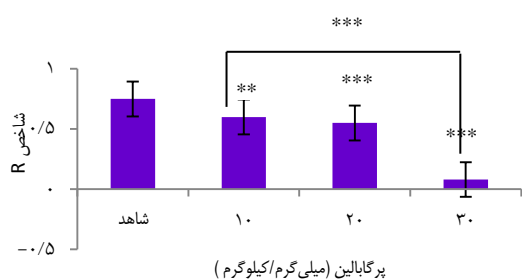
## یافته‌ها

اثر تجویز دزهای مختلف پرگابالین بر شاخص  $d_2$  در دوره  $T_2$ : تزریق پرگابالین در دزهای ۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به طور قابل توجهی باعث کاهش شاخص  $d_2$  در  $T_2$  در مقایسه با گروه شاهد شد. (به ترتیب  $P < 0/05$ ،  $P < 0/01$  و  $P < 0/001$ ) (شکل ۱). ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین، باعث کاهش بیشتری در شاخص  $d_2$  در مقایسه با ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از دارو گردید ( $P < 0/05$ ) (شکل ۱).



شکل ۱. بررسی اثر تجویز دزهای مختلف پرگابالین بر شاخص  $d_2$  در دوره  $T_2$  داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است. نتایج با استفاده از آزمون One-way ANOVA با هم مقایسه شده است. \*، \*\*، \*\*\* به ترتیب بیانگر  $P < 0/05$ ،  $P < 0/01$  و  $P < 0/001$  نشان دهنده معنی‌داری تفاوت‌ها در مقایسه با گروه شاهد می‌باشند. مقایسه‌ی گروه‌های ۱۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین با خط مشخص شده است.

اثر تجویز دزهای مختلف پرگابالین بر شاخص  $R$  در دوره  $T_2$ : تجویز درازمدت پرگابالین به میزان ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت ۲۸ روز، باعث کاهش قابل توجه در شاخص  $R$  در  $T_2$  در مقایسه با گروه شاهد شد ( $P < 0/01$ ). دزهای ۳۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم نیز کاهش قابل توجهی در شاخص  $R$  نسبت به گروه شاهد نشان دادند ( $P < 0/001$ ). ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین، کاهش بیشتری در شاخص  $R$  در مقایسه با ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین نشان داد (شکل ۲). ( $P < 0/001$ )



شکل ۲. بررسی اثر تجویز دزهای مختلف پرگابالین بر شاخص  $R$  در دوره  $T_2$  داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است. نتایج با استفاده از آزمون One-way ANOVA با هم مقایسه شده است. \*، \*\*، \*\*\* به ترتیب بیانگر  $P < 0/05$ ،  $P < 0/01$  و  $P < 0/001$  نشانگر معنی‌داری تفاوت‌ها در مقایسه با گروه شاهد می‌باشند. مقایسه‌ی گروه‌های ۱۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین با خط مشخص شده است.

۲ سانتی‌متر باشد. اندازه‌گیری‌های اولیه بر اساس زمان صرف شده برای کاوش اشیا در  $T_1$  و  $T_2$  بود. در نهایت، شاخص تشخیص ( $d_2$ ) که معیاری از سنجش حافظه‌ی حیوان است، محاسبه گردید و با گروه‌های دیگر مقایسه شد.

در ادامه، معیارهای مورد نظر در آزمون تشخیص شیء جدید شرح داده می‌شوند:

$e_1$  مجموع زمانی که صرف اکتشاف (Exploration) شیء مشابه  $T_1$  شده و برابر است با  $e_1 = a_1 + a_2$

$e_2$  مجموع زمان صرف شده برای اکتشاف شیء مشابه (a) و شیء جدید (b) در  $T_2$  برابر است با  $e_2 = a + b$

$d_2$  شاخص تمایز (Discrimination) برابر با نسبت زمان صرف شده برای کشف شیء جدید در  $T_2$  منهای زمان صرف شده برای کاوش شیء آشنا در  $T_2$  به مجموع زمان صرف شده برای اکتشاف هر دو شیء در  $T_2$  است. این شاخص، یک اندازه‌گیری نسبی برای بررسی تفاوت در اکتشاف شیء جدید نسبت به شیء قدیم می‌باشد (۲۴).

$$[d_2 = (b - a)/e_2]$$

$R$ : شاخص تشخیص (Recognition) است که نسبت زمان اکتشاف شیء جدید به کل زمان صرف شده برای اکتشاف دو شیء است. این شاخص نشان دهنده‌ی تمایل حیوان به جستجوی شیء جدید است که متأثر از شیء قدیم نمی‌باشد؛ به طوری که حیوان ممکن است شیء قدیم را نیز به میزان زیاد جستجو کند (۲۵).

$$[R = b/e_2]$$

فرکانس کاوش: تعداد دفعات جستجوی شیء جدید در  $T_2$ . این شاخص دفعات بازگشت حیوان برای جستجوی ابعاد و اشکال شیء جدید را نشان می‌دهد (۲۳).

در آزمایش تشخیص شیء جدید در صورتی که مجموع مدت زمان اکتشاف برای ۲ شیء کمتر از ۱۵ ثانیه باشد؛ یعنی  $e_2$  کمتر از ۱۵ ثانیه باشد، Rat از روال آزمایش حذف می‌شود (۲۴-۲۳). پس از اندازه‌گیری  $d_2$  و فرکانس کاوش اشیا توسط هر حیوان، این عوامل در بین گروه‌های مختلف مقایسه می‌شود و بدین طریق، تضعیف و یا تقویت حافظه توسط مواد تجویزی مشخص می‌شود. در ضمن، توزین حیوانات به صورت هفتگی برای تمام گروه‌ها انجام شد.

تحلیل آماری داده‌ها: داده‌های حاصل از مطالعه، از توزیع طبیعی پیروی می‌کردند. از این رو، نتایج حاصل از آزمایش شامل تفاوت عوامل  $d_2$ ،  $R$  و فرکانس لمس شیء جدید در گروه‌های مختلف به روش One-way ANOVA با هم مقایسه شدند. سپس، گروه‌های با اختلاف معنی‌دار با آزمون تعقیبی Tukey دو به دو با هم مقایسه شدند.  $P < 0/05$  به عنوان معیار معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

حیوان ممکن است که با دور شدن از شیء جدید، آن را ناآشنا قلمداد کند و دوباره جهت اکتشاف آن به سمت شیء برگردد و یا این که زمان بیشتری را در اطراف این شیء ناآشنا سپری کند که در این صورت، ممکن است دفعات اکتشاف با حالت طبیعی و یا در مقایسه با شیء قدیم تغییر نکند.

مجموع این داده‌ها، بیان کننده‌ی این واقعیت است که پرگابالین، می‌تواند بر روی حافظه‌ی شناختی حیوان اثرات منفی بر جای بگذارد. تجویز ۳۰ و یا ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین به مدت ۲۸ روز، باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای در شاخص‌های  $d_2$ ،  $R$  و  $f$  در مقایسه با گروه شاهد شد. این امر نشان دهنده‌ی اثرات منفی دزهای پیش گفته‌ی پرگابالین بر حافظه و یادگیری حیوان می‌باشد. این اثرات تخریبی، توسط دز متوسط و بالای به کار رفته‌ی پرگابالین در این مطالعه نسبت به دز پایین در مقایسه با گروه شاهد، بیشتر بود.

همچنین، از نتایج برداشت می‌شود که ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین به کاهش قابل توجه تری در حافظه و یادگیری نسبت به ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم منجر می‌شود. این داده‌ها، ثابت می‌کند تخریب حافظه به دنبال مصرف طولانی مدت پرگابالین، به صورت وابسته به دز عمل می‌کند. نتایج، همچنین نشان دهنده‌ی این واقعیت هستند که با افزایش دز تجویزی، مقادیر بیشتری از ماده به محل اثر خود می‌رسد و احتمال می‌رود مکانیسم‌های درگیر در شکل‌گیری حافظه را به شکل شدیدتری مهار کند.

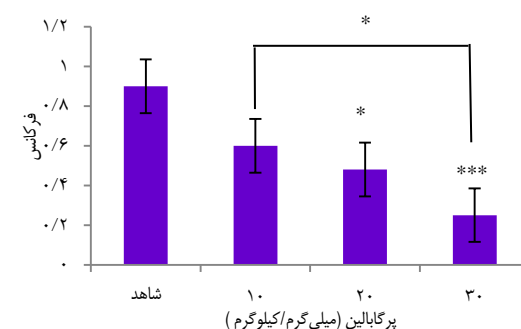
مطالعات زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد مصرف داروهای ضد صرع قدیمی نظیر فنی توئین، کاربامازپین، والپروات سدیم و فنوباریتال، انواع مختلفی از حافظه را مختل می‌کند (۲۷-۲۶). در یک مطالعه‌ی کوتاه مدت در بیماران بالغ با صرع مقاوم به درمان، تجویز پرگابالین باعث اختلالات قابل توجهی در اطلاعات کلامی و بصری مربوط به حافظه‌ی اپیزودیک شد (۲۸). در مطالعه‌ی دیگری، نشان داده شد که افراد سالم مصرف کننده‌ی پرگابالین، تغییرات منفی در فعالیت شناختی خود نشان می‌دهند (۱۸).

نتایج حاصل از تحقیق حاضر، همسو و تأیید کننده‌ی یافته‌های این مطالعات است. مطالعه‌ی حاضر بر روی حیوانات سالم از نظر فعالیت سیستم عصبی مرکزی انجام گرفت؛ چرا که یکی از کاربردهای روزافزون پرگابالین در درمان دردهای نوروپاتی، در افرادی است که از نظر فعالیت CNS مشکلی ندارند و پرگابالین، ممکن است در درازمدت این فعالیت را تغییر دهد. برخی از مطالعات نشان می‌دهد تجویز پرگابالین می‌تواند هموستاز کلسیم را در سلول‌های عصبی مهار کند (۸).

همچنین، برخی از متون نشان داده‌اند که پرگابالین، می‌تواند انتشار طیف وسیعی از انتقال دهنده‌های عصبی درگیر در حافظه نظیر گلوتامات، استیل کولین، نوراپی نفرین، سروتونین و دوپامین را مختل

### اثر تجویز دزهای مختلف پرگابالین بر روی فرکانس اکتشاف

شیء جدید در دوره‌ی T۲: فرکانس اکتشاف شیء جدید در T۲ پس از تجویز پرگابالین چه در دز کم ( $P < 0/050$ ) و چه در دز بالا ( $P < 0/001$ )، کاهش یافته است. ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین، باعث کاهش بیشتری در فرکانس اکتشاف شیء جدید نسبت به ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین می‌شود ( $P < 0/050$ ) (شکل ۳).



شکل ۳. بررسی اثر تجویز دزهای مختلف پرگابالین بر فرکانس اکتشاف شیء جدید در دوره‌ی T۲

داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است. نتایج با استفاده از آزمون One-way ANOVA با هم مقایسه شده است. \* و \*\*\* به ترتیب بیانگر  $P < 0/050$  و  $P < 0/001$  نشانگر معنی‌داری تفاوت‌ها در مقایسه با گروه شاهد می‌باشند. مقایسه‌ی گروه‌های ۱۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پرگابالین با خط مشخص شده است.

### بحث

مطالعه‌ی حاضر به بررسی اثر دزهای مختلف پرگابالین به عنوان یک دارو با مصرف رو به رشد در درمان دردهای نوروپاتی به صورت مزمن پرداخته است. نتایج به دست آمده، نشان داد که تجویز طولانی مدت پرگابالین حتی به میزان ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم که در این مطالعه دز پایین به حساب می‌آید، باعث بروز کاهش معنی‌دار در تمایز بین اجسام آشنا و جدید ( $d_2$ ) توسط حیوان نسبت به گروه شاهد شد. همچنین، این میزان از پرگابالین، باعث افت قابل توجه شاخص تشخیص شیء جدید ( $R$ ) نسبت به گروه شاهد شد، اما تفاوتی در میزان دفعات اکتشاف شیء جدید در مقایسه با گروه شاهد دیده نشد.

شاخص تمایز ( $d_2$ ) بیان کننده‌ی به خاطر آوری شیء قدیم توسط حیوان است و یا به عبارتی، نشان می‌دهد که حیوان نسبت به شیء قدیم، حافظه دارد. کاهش این شاخص به دنبال دریافت درازمدت پرگابالین توسط حیوان، نشان دهنده‌ی عدم به خاطر آوری شیء آشنا توسط حیوان و یا تخریب حافظه‌ی او نسبت به آن شیء می‌باشد.

شاخص تشخیص ( $R$ )، تلاش برای یادگیری را نشان می‌دهد. کاهش آن توسط پرگابالین در حیوان، نشان دهنده‌ی کاهش یادگیری حیوان در مورد شیء جدید است. در مورد فرکانس اکتشاف (f)،

فعالیت شناختی در این مطالعات در نظر گرفته شوند.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی حاضر مشاهده شد که تجویز طولانی مدت پרגابالین در دزهای پایین و یا بالا به صورت وابسته به دز، عملکرد شناختی را در Rat مختل می‌کند. این یافته‌ها، می‌تواند هشداری در مقابله با مصرف رو به رشد پרגابالین به حساب آید و این اثر، باید به عنوان عامل مهمی در هنگام انتخاب و درمان طولانی مدت با پרגابالین در نظر گرفته شود.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای داروسازی با شماره‌ی طرح ۳۹۴۷۰۷ است. این مطالعه در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی داروسازی علوم پزشکی اصفهان، تصویب و تحت حمایت‌های مالی این مرکز انجام شده است. از این رو، نویسندگان از زحمات این معاونت تشکر و قدردانی می‌نمایند.

کند (۲۹-۳۵). انتقال دهنده‌های عصبی پیش‌گفته، به خصوص در سیستم لیمبیک مغز نقش مهمی در شکل‌گیری حافظه و شکل‌پذیری سیناپسی بازی می‌کنند (۳۰). تمامی این یافته‌ها، هم‌راستا با نتایج مشاهده شده در این مطالعه می‌باشد و می‌تواند اثرات مشاهده شده‌ی ناشی از پרגابالین را توجیه کند.

از سوی دیگر، Hindmarch و همکاران، نشان دادند که تجویز پרגابالین در دواطلبین سالم، تنها باعث اختلالاتی ناچیز و گذرا در فعالیت‌های شناختی آن‌ها می‌شود (۳۶). به علاوه، در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که دزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پרגابالین در موش سوری بر روی حافظه‌ی کوتاه مدت آن‌ها در Y-Maze تأثیری ندارد (۳۷). همچنین، نشان داده شد که پרגابالین در موش‌های مبتلا به دیابت، اختلال حافظه را بدتر نمی‌کند (۳۸). این یافته‌ها، نتایجی متفاوت و گاهی متضاد با داده‌های حاصل از مطالعه‌ی حاضر بیان می‌کنند. دز تجویزی ناکافی و اثرات آنتی‌اکسیدانی پרגابالین در موش‌های مبتلا به دیابت (۳۸)، می‌تواند به عنوان عللی در رابطه با پاسخ‌های متفاوت پרגابالین بر

### References

- French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60(10): 1631-7.
- Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel  $\alpha$  2- $\delta$  (alpha 2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007; 73(2): 137-50.
- Dworkin RH, Kirkpatrick P. Pregabalin. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(6): 455-6.
- Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* 2004; 64(24): 2813-20.
- Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, Colini BG, Reale C. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61(3): 129-37.
- Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6(4): 253-60.
- Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008; 9(9): 792-805.
- Belliotti TR, Capiris T, Ekhatov IV, Kinsora JJ, Field MJ, Heffner TG, et al. Structure-activity relationships of pregabalin and analogues that target the alpha (2)-delta protein. *J Med Chem* 2005; 48(7): 2294-307.
- Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6(1): 108-13.
- Kenney JW, Gould TJ. Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Mol Neurobiol* 2008; 38(1): 101-21.
- Salih L, Al-Mahdawi F, Al-Salihi A. Teratological effect of pregabalin drug on the prenatal development of the cerebellum in the albino rats. *International Journal of Recent Scientific Research* 2013; 5(7): 1381-5.
- Mack ML, Love BC, Preston AR. Building concepts one episode at a time: The hippocampus and concept formation. *Neurosci Lett* 2018; 680: 31-8.
- Yang T, Bavley RL, Fomalont K, Blomstrom KJ, Mitz AR, Turchi J, et al. Contributions of the hippocampus and entorhinal cortex to rapid visuomotor learning in rhesus monkeys. *Hippocampus* 2014; 24(9): 1102-11.
- Bateson AN. Further potential of the GABA receptor in the treatment of insomnia. *Sleep Medicine* 2006; 7: S3-S9.
- Majewska MD. Neuronal actions of dehydroepiandrosterone. Possible roles in brain development, aging, memory, and affect. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 774: 111-20.
- White KG, Harper DN, Watson JE. Effects of chronic phenobarbital administration on forgetting functions in pigeons. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49(2): 427-31.
- Camfield CS, Chaplin S, Doyle AB, Shapiro SH, Cummings C, Camfield PR. Side effects of phenobarbital in toddlers: behavioral and cognitive aspects. *J Pediatr* 1979; 95(3): 361-5.
- Salinsky M, Storzbach D, Munoz S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010; 74(9): 755-61.

19. Kumar N, Laferriere A, Yu JS, Leavitt A, Coderre TJ. Evidence that pregabalin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *J Neurochem* 2010; 113(2): 552-61.
20. Yokoyama T, Maeda Y, Audette KM, Sluka KA. Pregabalin reduces muscle and cutaneous hyperalgesia in two models of chronic muscle pain in rats. *J Pain* 2007; 8(5): 422-9.
21. Brayfield A. Martindale: The complete drug reference. 38<sup>th</sup> ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2014. p. 545-7.
22. Klaassen C. Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons. 8<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2013. p. 32.
23. Hosseini-Sharifabad A, Rabbani M, Sharifzadeh M, Bagheri N. Acute and chronic tramadol administration impair spatial memory in rat. *Res Pharm Sci* 2016; 11(1): 49-57.
24. Akkerman S, Blokland A, Reneerkens O, van Goethem NP, Bollen E, Gijssels HJ, et al. Object recognition testing: methodological considerations on exploration and discrimination measures. *Behav Brain Res* 2012; 232(2): 335-47.
25. Akkerman S, Prickaerts J, Steinbusch HW, Blokland A. Object recognition testing: statistical considerations. *Behav Brain Res* 2012; 232(2): 317-22.
26. Bergin PS, Thompson PJ, Baxendale SA, Fish DR, Shorvon SD. Remote memory in epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(2): 231-9.
27. West PJ, Saunders GW, Remigio GJ, Wilcox KS, White HS. Antiseizure drugs differentially modulate theta-burst induced long-term potentiation in C57BL/6 mice. *Epilepsia* 2014; 55(2): 214-23.
28. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008; 4(3): 99-106.
29. Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus-dependent modulation of [(3)H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295(3): 1086-93.
30. Borroni AM, Fichtenholtz H, Woodside BL, Teyler TJ. Role of voltage-dependent calcium channel long-term potentiation (LTP) and NMDA LTP in spatial memory. *J Neurosci* 2000; 20(24): 9272-6.
31. Van Harreveld A, Fifkova E. Involvement of glutamate in memory formation. *Brain Res* 1974; 81(3): 455-67.
32. Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res* 2003; 140(1-2): 1-47.
33. McEntee WJ, Crook TH. Glutamate: its role in learning, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 111(4): 391-401.
34. Klinkenberg I, Sambeth A, Blokland A. Acetylcholine and attention. *Behav Brain Res* 2011; 221(2): 430-42.
35. Warburton EC, Koder T, Cho K, Massey PV, Duguid G, Barker GR, et al. Cholinergic neurotransmission is essential for perirhinal cortical plasticity and recognition memory. *Neuron* 2003; 38(6): 987-96.
36. Hindmarch I, Trick L, Ridout F. A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 183(2): 133-43.
37. Liliana MT, Lacramioara O, Catalina EL, Andra Sabina NV, Gabriela R, Gratiela P. The effects of pregabalin on psycho-motor abilities and cognitive processes in mice. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015; 119(1): 185-92.
38. Salat K, Gdula-Argasinska J, Malikowska N, Podkowa A, Lipkowska A, Librowski T. Effect of pregabalin on contextual memory deficits and inflammatory state-related protein expression in streptozotocin-induced diabetic mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2016; 389(6): 613-23.

## The Effect of Long-Term Pregabalin Administration on Memory of Rat in Object Recognition Task

Ali Hosseini-Sharifabad<sup>1</sup>, Mohammad Rabbani<sup>2</sup>, Ali Sheikh-Darani<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Pregabalin is used as an adjunctive therapy in partial seizure, fibromyalgia, neuropathic pain, and generalized anxiety disorders. This study was designed to determine the effects of pregabalin on memory of rat using object recognition task (ORT) method.

**Methods:** Male wistar rats were divided into 4 groups (n = 7), and were injected 10, 30, or 100 mg/kg/day of pregabalin or normal saline for 28 days. For evaluation of memory, animals underwent ORT during two 3-minute trials with an one-hour interval to explore similar and similar or different objects. For this reason, the discrimination (d2) and recognition (R) indices, as well as the frequency of new object exploration (f), were compared in the second period of exposure (T2). The P-values of less than 0.05 were considered as statistically significant.

**Findings:** Administration of pregabalin with the dose of 10, 30, or 100 mg/kg/day for 28 days significantly reduced the d2 (P < 0.050, P < 0.010, and P < 0.001, respectively) and R (P < 0.010, P < 0.001, and P < 0.001, respectively) indices, and frequency of exploration (P < 0.050, P < 0.050, and P < 0.001, respectively) in the T2 trials compared to the control group. 100 mg/kg of pregabalin showed more decrease in these factors compared to the dose of 10 mg/kg (P < 0.050, P < 0.001, and P < 0.050, respectively).

**Conclusion:** The findings of this study indicate that long-term administration of different doses of pregabalin disrupts cognitive memory to new object in rats. The memory decline follows a dose-dependent pattern.

**Keywords:** Pregabalin; Memory; Rats

**Citation:** Hosseini-Sharifabad A, Rabbani M, Sheikh-Darani A. **The Effect of Long-Term Pregabalin Administration on Memory of Rat in Object Recognition Task.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(575): 325-31.

1- Assistant Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Pharmacy, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Ali Hosseini-Sharifabad, Assistant Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Email: hosseini\_a@pharm.mui.ac.ir