

Effects of chronic administration of norharman on spatial learning and memory in female rats

MH. Esmaeili*

M. Hasani**

M. Ashorea aghababaei**

R. Amaniea gorgi**

F. Mosavi***

*Associate Professor of Physiology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

**Student of Midwifery, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

***Student of Anesthesia, Student Research Committee, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

*Abstract

Background: The exogenous and endogenous β -carbolines, and some of their metabolites have a stimulating effect on the dopaminergic system. β -carbolines can also improve learning and memory while increase hippocampal dopamine levels and dendritic and synaptic proliferation.

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of chronic administration of norharman on spatial learning and memory in rats.

Methods: In this experimental study, 48 female wistar rats were randomly divided into control, alcohol and 4 norharmane groups. The control group were received no treatment. In alcohol and norharman groups, rats were received 0.2 ml alcohol or 1, 2, 3 or 4 mg/kg norharman intraperitoneally for 5 days before tests and 5 days during tests. All rates were tested for spatial learning and memory in the Morris water maze. Data were analyzed using student T-test, one way ANOVA and LSD as post hoc test.

Findings: Norharman improved spatial learning in a dose dependent manner. The difference between the 4 mg/kg norharman group and the control group was statistically significant in the 2nd day. Norharman also improved spatial memory in which lower doses improved spatial memory more than higher doses. The difference between the 2 mg/kg and 4 mg/kg norharman groups was statistically significant.

Conclusion: With regards to the results, norharman as an endogenous bioactive molecule, might have a key role in the modulation of learning and memory functions.

Keywords: Norharman, Learning, Memory

Corresponding Address: Mohammad Hossein Esmaeili, Department of Physiology, Qazvin University of Medical Sciences, Shahid Bahonar Blvd., Qazvin, Iran

Email: esmail66@yahoo.com

Tel: +98-281-3336001-2

Received: 20 Jul 2013

Accepted: 24 Nov2013

تأثیر دریافت مزمن نورهارمان بر یادگیری و حافظه فضایی موش صحرائی ماده

فائزه موسوی***

ربابه امانی گورجی**

مریم آشوری آقابابائی**

منا حسنی**

دکتر محمدحسین اسماعیلی*

* دانشیار فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

** دانشجوی مامایی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

*** دانشجوی هوشبری کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، گروه فیزیولوژی، تلفن ۰۲۸۱-۲۳۳۶۰۰۱-۲

Email: esmail66@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۲/۹/۳

تاریخ دریافت: ۹۲/۴/۲۹

* چکیده

زمینه: بتاکاربالین‌های داخلی و خارجی و برخی از متابولیت‌های آن‌ها بر روی سیستم دوپامینرژیک اثر تحرکی دارند و ضمن افزایش سطح دوپامین، تکثیر دندریت‌ها و سیناپس‌ها در هیپوکامپ باعث بهبود یادگیری و حافظه می‌شوند.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثرات تزریق مزمن نورهارمان (به عنوان یک بتاکاربالین) بر یادگیری و حافظه فضایی موش انجام شد

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۸ موش صحرائی ماده ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرمی به گروه‌های زیر تقسیم شدند: شاهد، الکل (حلال) و ۴ گروه نورهارمان. گروه شاهد هیچ درمانی دریافت نکرد. گروه‌های الکل و نورهارمان به مدت ۵ روز قبل از آزمون و ۵ روز در طول آزمون الکل اتانول (۰/۲ میلی‌لیتر) و نورهارمان (۱، ۲، ۳ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی دریافت کردند و تمام موش‌ها به کمک ماز آبی تحت آزمون یادگیری و حافظه فضایی قرار گرفتند. داده‌ها با آزمون‌های آماری تی مستقل، آنوای یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD تحلیل شدند.

یافته‌ها: نورهارمان به صورت وابسته به دوز یادگیری فضایی را در موش‌ها بهبود بخشید. اختلاف گروه نورهارمان ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه شاهد در روز دوم معنی‌دار بود. همچنین نورهارمان باعث بهبود حافظه فضایی شد، دوزهای کم آن حافظه را بیش از دوزهای بالا، بهبود بخشید. اختلاف گروه‌های نورهارمان (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها، نورهارمان به عنوان یک ماده درون‌زای فعال، ممکن است در تعدیل یادگیری و حافظه نقش مهمی داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: نورهارمان، یادگیری، حافظه

* مقدمه

سیگاری، هروئینی، بیماران دچار لرزش عضلانی و همچنین پارکینسونی شناسایی شده است، تصور می‌شود در پاتوفیزیولوژی برخی از اختلال‌های سیستم عصبی مرکزی از جمله پارکینسون نقش مهمی داشته باشند.^(۲) بتاکاربالین‌ها از طریق اتصال به جایگاه عمل بنزودیازپین‌ها بر روی گیرنده‌های گابا اعمال اثر می‌کنند. بعضی از آن‌ها مثل هارمالین درست مشابه آگونیست‌های بنزودیازپینی عمل آگونیستی دارند، ولی بقیه آن‌ها به صورت واضح به عنوان آگونیست معکوس بنزودیازپینی عمل می‌کنند؛ یعنی خاصیتی مشابه خاصیت آنتاگونیست‌های بنزودیازپینی

بتاکاربالین‌ها (هارمان، هارمالین و نورهارمان) آلکالوئیدهای هتروسیکلیکی هستند که در بدن انسان، گوشت کباب شده، نوشابه‌های الکلی و دود سیگار وجود دارند. این ترکیب‌ها در پلاسما، قلب، کلیه، کبد و همچنین بافت‌های مغزی شناسایی شده‌اند و تصور می‌شود گیرنده‌های بنزودیازپینی و ایمیدازولین را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این ترکیب‌ها همچنین می‌توانند گیرنده‌های سروتونین را فعال و آنزیم مونوآمینوآکسیداز و مبادله‌گر سدیم و هیدروژن را مهار کنند.^(۳) به دلیل آن که سطوح بالای پلاسمایی از این ترکیب‌ها در افراد

درمانی دریافتی نمی‌کردند، گروه الکل که به مدت ۱۰ روز و روزی یک مرتبه حلال نورهارمون (۰/۲ میلی‌لیتر الکل اتانول) به صورت درون صفاقی از ۵ روز قبل از شروع آزمون یادگیری و در طول آزمون یادگیری فضایی (۲۰ دقیقه قبل از آزمون) دریافت می‌کردند و چهار گروه نورهارمان مزمن که به مدت ۱۰ روز و روزی یک مرتبه نورهارمون (۱، ۲، ۳ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت درون صفاقی مشابه گروه الکل دریافت می‌کردند. برای ارزیابی حافظه فضایی حیوان از ماز آبی موریس استفاده شد که یک تانک آب با قطر ۱۸۰ و عمق ۶۰ سانتی‌متر است و تا نیمه از آب پر می‌شود و یک سکوی نجات با قطر ۱۰ سانتی‌متر که در یکی از چهار ربع آن و ۱ سانتی‌متر زیر سطح آب قرار گرفته است. این مجموعه مجهز به دوربین ردیاب است و اطلاعات مربوط به آزمایش آزمایش در کامپیوتر ذخیره و تحلیل می‌شود. حداکثر زمانی که حیوان جهت پیدا کردن سکو در اختیار دارد ۱۲۰ ثانیه است. در صورتی که حیوان در طول این مدت سکو را پیدا نکند با دست به سمت سکو هدایت می‌شود و به مدت ۱۰ ثانیه روی آن قرار می‌گیرد تا موقعیت سکو نسبت به علائم نصب شده در آزمایشگاه را به خاطر بسپارد. در صورتی که حیوان سکو را پیدا کند همزمان با قرارگیری حیوان روی سکو، عمل ضبط دوربین متوقف می‌شود. این آزمایش به مدت ۵ روز و هر روز ۴ بار با فاصله ۱۰ دقیقه تکرار می‌شود. در این مراحل روند یادگیری حیوان براساس مدت زمان سپری شده، مسافت طی شده و سرعت حرکت حیوان جهت یافتن سکو سنجیده می‌شود. در پایان روز پنجم مرحله پروب (probe) انجام می‌شود؛ بدین صورت که پس از برداشتن سکو حیوان از یکی از جهات درون ماز رها می‌شود. این آزمایش براساس این فرض است که حیوان محل سکو را به خاطر سپرده باشد و باید بیش‌ترین زمان و مسافت را در ناحیه هدف طی کند. این مرحله برای هر حیوان یک بار تکرار می‌شود که مدت آن ۶۰ ثانیه است. مدت زمان و مسافت طی شده در ناحیه هدف، معیار و میزان سنجش

از خود نشان می‌دهند.^(۳) آگونیست‌های معکوس بنزودیازپینی باعث مهار گیرنده گابا می‌شوند و نتیجه عمل آن‌ها بروز اضطراب و تشنج است. بتاکاربالین‌هایی که به عنوان آگونیست معکوس بنزودیازپینی گیرنده‌های گابا عمل می‌کنند در دوز بالا تشنج‌زا و در دوز متوسط اضطراب‌زا و در دوز کم تقویت‌کننده یادگیری هستند.^(۴) از بنزودیازپین‌ها برای درمان اضطراب استفاده زیادی می‌شود، اما به خوبی نشان داده شده است که این ترکیب‌های دارویی عوارض جانبی زیادی از جمله اختلال در یادگیری، حافظه و توجه دارند. گزارش شده است که بنزودیازپین‌ها باعث هر دو نوع فراموشی قبلی و بعدی می‌شوند و برعکس آنتاگونیست‌های بنزودیازپینی از قبیل فلومازیل اختلال حافظه و یادگیری ایجاد شده توسط داروهای بنزودیازپینی را بهبود می‌بخشند.^(۵) بنابراین بتاکاربالین‌ها، به عنوان آگونیست‌های معکوس داروهای بنزودیازپینی نیز باید بتواند حافظه و یادگیری را بهبود بخشد. شواهد تحقیقاتی جدید این پیش‌بینی را تا حدود زیادی تأیید می‌کنند.^(۶) از آنجا که خانم‌ها به علت داشتن استروژن، بسیار کم‌تر از آقایان دچار بیماری فراموشی پیری (آلزایمر) می‌شوند^(۸) و اثرات بسیاری از داروها وابسته به جنس است، این تحقیق با هدف تعیین اثرات تزریق مزمن نورهارمان بر یادگیری و حافظه فضایی موش انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

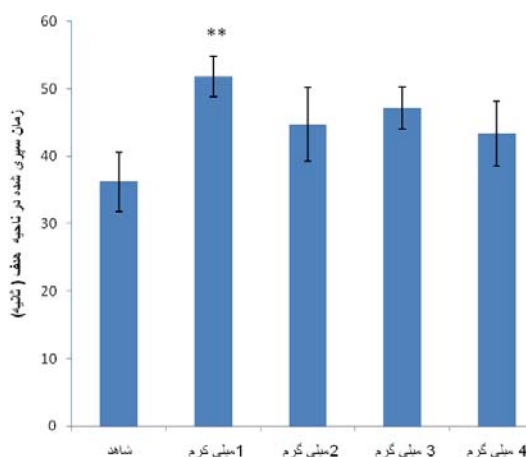
این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۱ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. تعداد ۴۸ موش ماده نژاد ویستار (تهیه شده از مؤسسه رازی) با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم (با اختلاف سنی ۱ تا ۳ روز) در ۶ گروه (۸ موش در هر گروه) تقسیم شدند. موش‌ها در ۶ قفس جداگانه در شرایط استاندارد از نظر دما (23 ± 2 درجه سانتی‌گراد) و نور نگهداری شدند. در طول مدت آزمایش موش‌ها آب و غذای طبیعی خود را آزادانه دریافت می‌کردند. گروه‌های مورد آزمایش به شرح زیر بودند: گروه شاهد که هیچ

حافظه است.^(۸)

مشابه نتایج مربوط به زمان رسیدن به سکو، موش‌های گروه نورهارمان مسافت کم‌تری برای رسیدن به سکو در مقایسه با گروه شاهد طی کردند. سرعت حرکت موش‌ها جهت یافتن سکو، به تدریج از روز اول تا روز پنجم در تمام گروه‌ها افزایش یافت، ولی اختلاف بین گروه‌ها معنی‌دار نبود.

نورهارمان حافظه فضایی موش‌ها را نیز بهبود بخشید؛ به گونه‌ای که موش‌های گروه‌های نورهارمان مدت زمان بیش‌تری را نسبت به گروه شاهد در ناحیه هدف طی کردند. مسافت طی شده و درصد زمان طی شده در ناحیه هدف نیز در این گروه‌ها بیش‌تر از گروه شاهد بود، ولی این بهبود حافظه فضایی (برخلاف یادگیری فضایی) وابسته به دوز نبود و دوزهای کم (۱ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) حافظه را بیش از دوزهای زیاد (۳ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بهبود بخشید. به گونه‌ای که نورهارمان تا دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم درصد زمان طی شده در ناحیه هدف و درصد مسافت طی شده در ربع هدف را افزایش داد، ولی از دوز ۳ به بعد هر دوی آن‌ها را کاهش داد. (نمودارهای شماره ۲ تا ۴).

نمودار ۲- مقایسه مدت زمان طی شده در ناحیه هدف بین گروه‌های مورد مطالعه



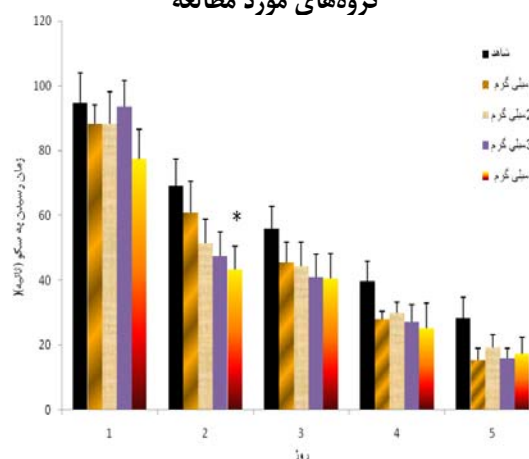
** $P < 0.01$ فقط بین گروه نورهارمان ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه شاهد

برای بررسی یادگیری، مدت زمان رسیدن به سکو (هدف)، مسافت طی شده و سرعت حرکت حیوان جهت یافتن سکو در مدت ۵ روز یادگیری در بین گروه‌ها با هم مقایسه شد. برای بررسی حافظه مدت زمان حضور در ناحیه هدف و مسافت طی شده در ناحیه هدف در روز ششم در بین گروه‌ها با هم مقایسه شد. در تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آماری تی مستقل، آنوای یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد.

* یافته‌ها:

با توجه به این که بین گروه شاهد و گروه الکل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد، گروه الکل به عنوان گروه شاهد استفاده شد و بقیه گروه‌ها با این گروه مقایسه شدند. نورهارمان تقریباً به صورت وابسته به دوز یادگیری فضایی حیوان را بهبود بخشید؛ به گونه‌ای که موش‌های گروه نورهارمان ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم در چهار روز اول سریع‌تر از بقیه گروه‌ها مکان سکو را پیدا کردند و زودتر از بقیه گروه‌ها به سکو رسیدند و در روز دوم آزمون، اختلاف این گروه با گروه شاهد معنی‌دار شد ($P < 0.05$) (نمودار شماره ۱).

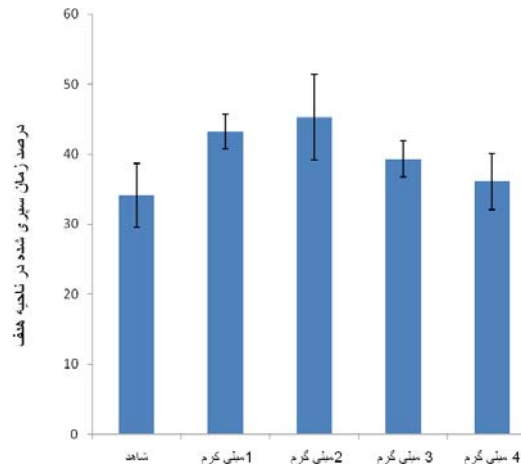
نمودار ۱- مقایسه مدت زمان رسیدن به سکو در گروه‌های مورد مطالعه



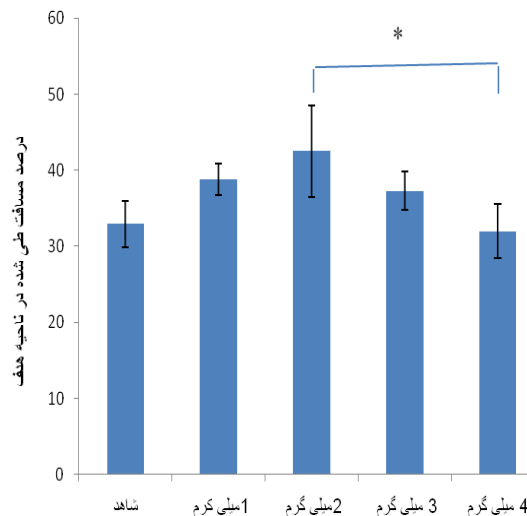
* $P < 0.05$ بین گروه نورهارمان ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه شاهد

میلی گرم بر کیلوگرم) بهبود بخشید و در دوزهای بالاتر (۳ و ۴ میلی گرم بر کیلوگرم) مختل کرد. این یافته با نتایج محققینی که نشان داده‌اند بتاکاربالین‌ها در دوز کم باعث بهبود یادگیری و حافظه می‌شوند، همخوانی داشت.^(۴) اگر حافظه به معنای یادآوردن اطلاعات باشد باید این اطلاعات ابتدا دریافت شوند و دریافت اطلاعات تحت تأثیر سطح هوشیاری (arousal level) است و فعالیت طبیعی سیستم‌های واسطه‌های عصبی مغز برای این امر لازم است. می‌توان پیش‌بینی کرد هر ماده‌ای که سطح هوشیاری را کاهش دهد، سبب اختلال در روند طبیعی یادگیری و حافظه خواهد شد و برعکس هر ماده‌ای که سبب افزایش سطح هوشیاری شود سبب بهبود یادگیری و حافظه نیز خواهد شد. در این رابطه محققین نشان داده‌اند داروهای بنزودیازپینی (از جمله دیازپام) که سطح هوشیاری را کاهش می‌دهند، موجب اختلال در یادگیری و حافظه و همچنین هر دو نوع فراموشی قبلی و بعدی می‌شوند. برعکس، آنتاگونیست‌های بنزودیازپینی از قبیل فلومازپیل که باعث افزایش سطح هوشیاری می‌شوند، اختلال حافظه و یادگیری ایجاد شده توسط داروهای بنزودیازپینی را بهبود می‌بخشند.^(۹۶) بنابراین می‌توان انتظار داشت که نورهارمان به عنوان آنتاگونیست معکوس بنزودیازپین ضمن افزایش سطح هوشیاری، حافظه و یادگیری را بهبود بخشد. از این نظر نتایج مطالعه حاضر با نتایج محققینی که نشان داده‌اند داروهای بنزودیازپینی موجب اختلال در یادگیری و حافظه می‌شوند و برعکس آنتاگونیست‌های بنزودیازپینی باعث بهبود یادگیری و حافظه می‌شوند، همخوانی داشت.^(۹۶) نتایج مطالعه حاضر همچنین با نتایج گراس و همکاران مطابقت داشت. آن‌ها نشان دادند ۹- متیل کاربولین (برخلاف بسیاری از بتاکاربالین‌های دیگر که اثرات نوروتوکسیک از خود نشان می‌دهند) بر نورون‌های دوپامینرژیک در محیط کشت سلولی اثر تحریکی داشت و تزریق زیرجلدی مزمن ۱۰ روزه این دارو در موش‌ها ضمن بهبود یادگیری فضایی باعث افزایش سطح دوپامین و افزایش میزان تکثیر دندریتها و

نمودار ۳- مقایسه درصد مدت زمان طی شده در ناحیه هدف بین گروه‌های مورد مطالعه



نمودار ۴- مقایسه درصد مسافت طی شده در ناحیه هدف بین گروه‌های مورد مطالعه



* $P < 0.05$ بین گروه نورهارمان ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه نورهارمان ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم

* بحث و نتیجه‌گیری:

این مطالعه نشان داد که نورهارمان تقریباً به صورت وابسته به دوز یادگیری فضایی موش‌های صحرایی را بهبود بخشید، ولی حافظه فضایی را در دوزهای کم (۱ و ۲

سیناپس‌ها در هیپوکامپ شد.^(۱۰)

در مطالعه حاضر نورهارمان در دوز بالا یعنی ۳ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم، حافظه را تا حدودی مختل کرد که با مطالعه‌های زیر مطابقت داشت. این مطالعه‌ها نشان داده‌اند تحریک مسیر اولیووسربلار مخچه توسط هارمالین (یکی دیگر از بتاکاربولین‌ها) باعث اختلال در یادگیری و حافظه فضایی می‌شود. به عقیده آن‌ها مسیر اولیووسربلار باید فعالیت طبیعی خود را داشته باشد تا یادگیری و حافظه روند طبیعی و مطلوبی را داشته باشند و چنانچه این مسیر تحریک یا مهار شود، حافظه و یادگیری مختل می‌شود.^(۱۱) مطالعه دیگری نشان داد هارمالین در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از طریق فعال کردن زیتون تحتانی موجب اختلال در زمان بستن پلک (rabbit's nictitating) می‌شود.^(۱۱) همچنین با نتایج محققینی که نشان داده‌اند هارمان از طریق اختلال در سیستم دوپامینرژیک و کولینرژیک باعث اختلال در حافظه و فراموشی می‌شود، همخوانی داشت.^(۱۲و۱۳) احتمالاً نورهارمان در دوز کم با اثر ضد التهابی و محافظت‌کنندگی که برای نورون‌ها دارد، باعث افزایش سطح دوپامین و افزایش میزان تکثیر دندریت‌ها و سیناپس‌ها در هیپوکامپ می‌شود (مشابه ۹- متیل کاربولین) و حافظه را بهبود می‌بخشد. این دارو در دوز بالا با اثر سمیتی که برای نورون‌ها دارد (مشابه هارمالین در دوز ۱۰) باعث اختلال در حافظه فضایی موش‌ها می‌شود. از طرف دیگر، اخیراً نشان داده شده است که بتاکاربالین‌ها از طریق کاهش وابسته به دوز سطح آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز باعث کاهش سطح میزان نیتریک اکساید پلازما می‌شوند.^(۱۴) نیتریک اکساید به عنوان یک پیام‌بر ثانویه در سیستم عصبی، در ایجاد تقویت طولانی مدت (LTP) نقش دارد.^(۱۵و۱۶) مطالعه‌های زیادی نشان داده‌اند که نیتریک اکساید در یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ دخالت دارد. شاید نورهارمان در غلظت بالا از طریق اختلال در عمل سیستم نیتریک اکساید باعث اختلال در حافظه شده باشد.

* سپاس‌گزاری:

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی قزوین است. بدین‌وسیله از مسؤولین دانشکده پیراپزشکی قدردانی می‌شود.

* مراجع:

1. Miralles A, Esteban S, Sastre-Coll A, et al. High-affinity binding of beta-carbolines to imidazoline I2B receptors and MAO-A in rat tissues: norharman blocks the effect of morphine withdrawal on DOPA/noradrenaline synthesis in the brain. *Eur J Pharmacol* 2005 Aug 22; 518 (2-3): 234-42
2. Spletstoesser F, Bonnet U, Wiemann M, et al. Modulation of voltage-gated channel currents by harmaline and harmane. *Br J Pharmacol* 2005 Jan; 144 (1): 52-8
3. Hilber P, Chapillon P. Effects of harmaline on anxiety-related behavior in mice. *Physiol Behav* 2005 Sep 15; 86 (1-2): 164-7
4. Venault P, Chapouthier G. From the behavioral pharmacology of beta-carbolines to seizures, anxiety, and memory. *Scientific World Journal* 2007 Feb 19; 7: 204-23
5. Timić T, Joksimović S, Milić M, et al. Midazolam impairs acquisition and retrieval, but not consolidation of reference memory in the Morris water maze. *Behav Brain Res* 2013 Mar 15; 241: 198-205
6. Rinehart JB, Baker B, Raphael D. Postoperative global amnesia reversed with flumazenil. *Neurologist* 2012 Jul; 18 (4): 216-8
7. Anand A, Saraf MK, Prabhakar S. Sustained inhibition of brotizolam induced anterograde amnesia by norharmane and retrograde amnesia by L-glutamic acid in mice. *Behav Brain Res* 2007; 182: 12-20

8. Dong Y, Wang Y, Liu Y, et al. Phytoestrogen a-zearalanol ameliorates memory impairment and neuronal DNA oxidation in ovariectomized mice. *Clinics (Sao Paulo)* 2013 Sep; 68 (9): 1255-62
9. Hogan JB, Hodges DB Jr, Lelas S, et al. Effects of CRF1 receptor antagonists and benzodiazepines in the Morris water maze and delayed non-matching to position tests. *Psychopharmacology (Berl)* 2005 Apr; 178 (4): 410-9
10. Gruss M, Appenroth D, Flubacher A, et al. 9-Methyl- β -carboline-induced cognitive enhancement is associated with elevated hippocampal dopamine levels and dendritic and synaptic proliferation. *J Neurochem* 2012 Jun; 121 (6): 924-31
11. Beitz AJ, Saxon D Harmaline-induced climbing fiber activation causes amino acid and peptide release in the rodent cerebellar cortex and a unique temporal pattern of Fos expression in the olivo-cerebellar pathway. *J Neurocytol* 2004 Jan; 33 (1): 49-74
12. Nasehi M, Sharifi S, Zarrindast MR. Involvement of the cholinergic system of CA1 on harmaline-induced amnesia in the step-down passive avoidance test. *J Psychopharmacol* 2012 Aug; 26 (8): 1151-61
13. Nasehi M, Piri M, Nouri M, et al. Involvement of dopamine D1/D2 receptors on harmaline-induced amnesia in the step-down passive avoidance test. *Eur J Pharmacol* 2010 May 25; 634 (1-3): 77-83
14. Yoon JW, Kang JK, Lee KR, et al. beta-Carboline alkaloid suppresses NF-kappaB transcriptional activity through inhibition of IKK signaling pathway *J Toxicol Environ Health A* 2005 Dec 10; 68 (23-24): 2005-17
15. Cooke RM, Mistry R, Challiss RA, Straub VA. Nitric oxide synthesis and cGMP production is important for neurite growth and synapse remodeling after axotomy. *J Neurosci* 2013 Mar 27; 33 (13): 5626-37
16. Nasehi M, Piri M, Jamali-Raeufy N, Zarrindast MR. Influence of intracerebral administration of NO agents in dorsal hippocampus (CA1) on cannabinoid state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. *Physiol Behav* 2010 Jun 16; 100 (4): 297-304