



اثر بهبود دهنده نوسکاپین در مقایسه با کلونازپام بر حافظه کوتاه مدت در موش صحرایی

بیژن شمس*

گروه کشاورزی، دانشگاه پیام نور مرکز تهران، صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: dr.bshams@fl.isfpnu.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۳/۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱/۱۴

چکیده

نوسکاپین یکی از آلکالوئیدهای اوپیوئیدی است که به عنوان ضد سرفه مناسب و کاهش دهنده اثرات آزاردهنده برونشیتال بیماران مبتلا به آسم مورد استفاده بوده است. این دارو اثراتی شبیه بنزودیازپین‌ها نشان داده است و در تست‌های حیوانی موجب کاهش اضطراب و اشتها مفرط شده است. اثر بنزودیازپین‌ها در کاهش حافظه و ایجاد فراموشی بویژه پیش از مرحله یادگیری شناخته شده است. ماز آبی موریس به عنوان یک مدل حیوانی در بررسی حافظه کاربرد وسیع دارد. هدف این مطالعه بررسی اثر نوسکاپین بر حافظه کوتاه مدت در موش صحرایی نر نژاد ویستار بود که در دوره های ۶ و ۷ روزه در ماز آبی موریس تمرین داده شدند. مدت زمان سپری شده و مسافت طی شده برای یافتن سکوی پنهان به عنوان ملاک سنجش حافظه در نظر گرفته شد. نوسکاپین (۰/۵، ۱، ۱/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سبب بهبود حافظه کوتاه مدت شد و کلونازپام (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) این اثر را آنتاگونیست کرد. نتیجه این آزمایش نشان می‌دهد که نوسکاپین ممکن است حافظه کوتاه مدت را تسهیل کند و احتمال می‌رود بخشی از این اثر از طریق تعدیل گیرنده‌های بنزودیازپینی صورت پذیرد.

کلمات کلیدی: حافظه کوتاه مدت، نوسکاپین، کلونازپام، ماز آبی موریس.

مقدمه

نوسکاپین گزارش شده است. نوسکاپین اثر ضد سرطان خود را از طریق اتصال به توپولین و تغییر ساخت و ترکیب آن اعمال می‌کند (۱۴، ۱۸). نوسکاپین به عنوان داروی ضد سرفه سال‌هاست مصرف بالینی دارد و اثر ضد سرفه آن از طریق آنتاگونیست کردن اثر برادی‌کینین اعمال می‌شود (۸، ۱۷). در برخی آزمایش‌ها، اثر شبیه اثر ضد اضطراب توسط نوسکاپین در موش صحرایی مشاهده شده است و با توجه به اینکه این اثرات توسط فلومازینیل، آنتاگونیست بنزودیازپین‌ها برگشت داده شد، احتمال می‌رود اثر ضد اضطراب نوسکاپین به نحوی از طریق گیرنده‌های بنزودیازپینی اعمال شود (۲، ۱۵). همچنین

نوسکاپین یک آلکالوئید فتالوئید ایزوکیولین است که از گیاه خشخاش (*Papaver somniferum*) به دست می‌آید. علیرغم اینکه نوسکاپین یک آلکالوئید اپیوئیدی است ولی بر خلاف سایر اپیوئیدها ضد درد و مضعف تنفس نیست و اعتیاد ایجاد نمی‌کند (۵). جایگاه اتصال نوسکاپین در مغز پستانداران یافت شده است همچنین میل ترکیبی بالای رسپتورهای نوسکاپین در تالاموس برخورد آنها را با رسپتورهای مجزا از رسپتورهای اپیوئیدی نشان می‌دهد (۱۳، ۱۴). آثار جانبی نوسکاپین محدود و سمیت آن کم است (۵). اثر ضد سرطان و کاهش خیز مغزی در بیماران مبتلا به ایسکمی و سکته مغزی توسط

اثر نوسکاپین در ایجاد اشتهای مفرط و در مقایسه با دیازپام گزارش شده است (۱).

بنزودیازپین‌ها از مهم‌ترین داروهای ضد اضطراب و خواب‌آور می‌باشند (۲۲، ۲۵). کلونازپام همانند دیازپام یکی از ترکیبات بنزودیازپینی است که اثر سداتیو، ضد اضطراب، ضد تشنج و شل‌کننده عضلانی دارد. همچنین برای مقابله با شوک‌های ناشی از ترس کاربرد دارد و در درمان افسردگی و سندروم سوزش دهان نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۰، ۶، ۲۴).

روش ماز آبی موريس در بررسی حافظه و مطالعات رفتاری بطور مکرر مورد استفاده قرار گرفته است. در کار با این دستگاه فاکتورهای شبیه وزن بدن، تکامل فیزیکی و سن، همچنین جنسیت بر سرعت شنا کردن حیوان تاثیر دارد. معمولاً نرها بر ماده‌ها برای کار با ماز آبی موريس برتری دارند (۷، ۲۳). اثر نوسکاپین بر حافظه کوتاه مدت تاکنون گزارش نشده است در این مطالعه اثر نوسکاپین بر حافظه کوتاه مدت در ماز آبی موريس بررسی شد.

مواد و روش کار

حیوانات و شرایط نگهداری آنها: آزمایش‌ها بر روی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار به وزن ۲۵۰-۲۸۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند انجام گرفت. موش‌ها در گروه‌های ۶ تایی آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند و طبق پروتکل‌های اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در شرایط ۱۲ ساعت تریکی و ۱۲ ساعت روشنایی پرورش یافتند.

مواد و ابزار مورد استفاده در آزمایش: نوسکاپین به صورت پودر تهیه شده از شرکت داروسازی تماد ایران که پس از حل شدن در اسیداستیک خالص و افزودن آب مقطر برای رساندن به غلظت مناسب با سود ۱ نرمال PH تا سطح ۶ بالا برده شد باید توجه

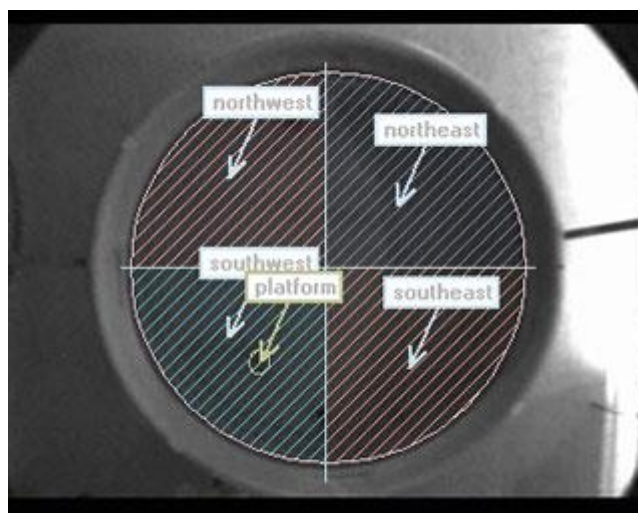
داشت که PH محلول از این میزان بالاتر نرود زیرا حلقه لاکتونی نوسکاپین به PH حساس است و در PH قلیایی تخریب می‌شود، کلونازپام به صورت آمپول از شرکت داروسازی آریا تهیه شد و تمام داروها به روش درون صفاقی (ip) تزریق شدند.

روش آزمایش با دستگاه ماز آبی موريس (Morris Water Maze): دستگاه شامل یک مخزن آبی گرد با قطر ۱۲۷ و عمق ۶۰ سانتی‌متر است که تا عمق ۴۸ سانتی‌متر با آب ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد پر می‌شود. دستگاه به ۴ ربع تقسیم شده است و یک سکوی مخفی (۱۰×۱۰cm) در ۱ سانتی متری زیر سطح آب در جهت جنوبی مخزن جای گرفته است (شکل ۱). در این آزمون شرایطی را به وجود می‌آورند که حیوان کمترین استفاده را از سیستم بینایی خود برای شناسایی و یافتن سکو داشته باشد بنابراین آزمایش در یک اتاق نیمه تاریک و در یک مخزن مشکی و با یک سکوی هم‌رنگ انجام می‌شود یک دوربین فیلمبرداری در بالای مخزن قرار گرفته که به کامپیوتر متصل است و حرکات حیوان را در مانیتور نمایش می‌دهد. تمام آزمایش‌ها بین ساعت ۹ تا ۱۴ انجام شد برای کاهش اضطراب روز قبل از شروع آزمایش حیوانات وزن شده و در اتاق آزمایش در قفس‌های ۶ تایی نگهداری شدند. حیوانات به طور مجزا علامت گذاری و آزمایش شدند. تزریقات به صورت درون صفاقی (ip) انجام شد آزمایش‌ها در دوره ۶ و ۷ روزه انجام شدند که یک گروه ۶ تایی از حیوانات به عنوان کنترل در نظر گرفته شد. هر حیوان ۲ بار در روز تمرین داده شد که فاصله بین آزمون‌ها ۳۰ دقیقه بود. هر حیوان در یکی از چهار ربع به صورت تصادفی رها می‌شد و می‌توانست ۶۰ ثانیه بطور آزاد شنا کند و اگر در این زمان موفق به پیدا کردن سکو نمی‌شد با دست به مدت ۱۰ ثانیه بر روی سکو نگه داشته می‌شد تا جهت و جایگاه سکو را یاد بگیرد و پس از آن موش

دایره‌ای که سکو در آن قرار داشت ثبت و یادداشت می‌شد.

روش‌های تجزیه و تحلیل آماری: نرم افزار استفاده شده برای تجزیه و تحلیل آماری Excel و آزمون‌های به کار گرفته شده t-test، برای مقایسه چند گروه با هم و آزمون‌های تحلیل یک طرفه واریانس (ANOVA) بود تفاوت داده‌ها با $p < 0/05$ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

علامت‌گذاری شده در زیر نور چراغ خشک می‌شد. زمان صرف شده برای پیدا کردن سکو (Scape Latency)، فاصله طی شده برای رسیدن به سکو و میانگین سرعت شنا کردن حیوان با استفاده از برنامه کامپیوتری آنالیز و ثبت می‌شد. یک روز قبل از پایان هر دوره آزمایش سکوی مخفی را برداشته و به حیوان اجازه می‌دادیم تا ۶۰ ثانیه به صورت آزاد شنا کند. درصد زمان شنا کردن حیوان در جهت صحیح در ربع



شکل ۱- تصویر ماز آبی موریس و ۴ ربع و سکوی مخفی آن

نتایج

بررسی اثر نوسکاپین ($0/5$ ، 1 و $1/5$) بر زمان یافتن سکو طی تمرین ۶ روزه در ماز آبی موریس: منحنی دوز پاسخ نوسکاپین نشان می‌دهد که نوسکاپین در دوز $0/5$ mg/kg در روز چهارم حافظه را به نحوی معنی داری بهبود داد ($p < 0/05$). دوز 1 mg/kg در روز دوم و سوم به طور معنی داری موجب بهبود حافظه شد ($p < 0/05$) و در روز چهارم بهبود حافظه تشدید شد ($p < 0/01$). دوز $1/5$ mg/kg اثر معنی داری بر حافظه نشان نداد. برداشتن سکو در روز پنجم موجب افزایش زمان یافتن سکو در روز ششم شد، بدین معنی که بهبود حافظه یک روز پس از برداشتن سکو مشاهده نشد (نمودار ۳).

اثر کلونازپام بر زمان یافتن سکو طی تمرین ۶ روزه در ماز آبی موریس: کلونازپام (2 mg/kg ip) زمان یافتن سکو را در روز ششم به طور معنی داری در مقایسه با کنترل افزایش داد و یادگیری و حافظه را مختل کرد ($p < 0/05$) (نمودار ۱).

اثر کلونازپام بر سرعت شنا کردن به سمت سکو طی تمرین ۶ روزه: کلونازپام (2 mg/kg ip) سرعت شنا کردن حیوان را به سمت سکو در روزهای اول ($p < 0/001$)، دوم ($p < 0/001$) و سوم ($p < 0/01$) به طور معنی داری در مقایسه با کنترل کاهش داد. در روزهای چهارم، پنجم و ششم سرعت شنا به گروه کنترل نزدیک شد (نمودار ۲).



ششم موجب تضعیف حافظه در روز هفتم نشد (نمودار ۷).

اثر کلونازپام (۲ mg/kg ip) بر سرعت شنا کردن به سمت سکو طی تمرین ۷ روز در ماز آبی موریس: کلونازپام (۲ mg/kg ip) سرعت شنا کردن حیوان را به سمت سکو در روزهای اول و دوم به طور معنی‌داری در مقایسه با کنترل کاهش داد ($p < 0/01$)، سرعت شنا کردن حیوان از روز سوم تا هفتم افزایش یافت بطوریکه تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان داده نشد (نمودار ۸).

بررسی اثر نوسکاپین (۱ mg/kg ip) بر زمان یافتن سکو طی تمرین ۷ روزه در ماز آبی موریس: نوسکاپین (۱ mg/kg ip) زمان یافتن سکو را در روزهای سوم، چهارم ($p < 0/05$) و پنجم ($p < 0/01$) به طور معنی‌داری کاهش داد. برداشتن سکو در روز ششم این بهبود حافظه را در روز هفتم نسبت به روز پنجم تضعیف کرد هر چند باز هم نسبت به روز اول تجویز نوسکاپین، بهبود حافظه مشاهده می‌شود (نمودار ۹).

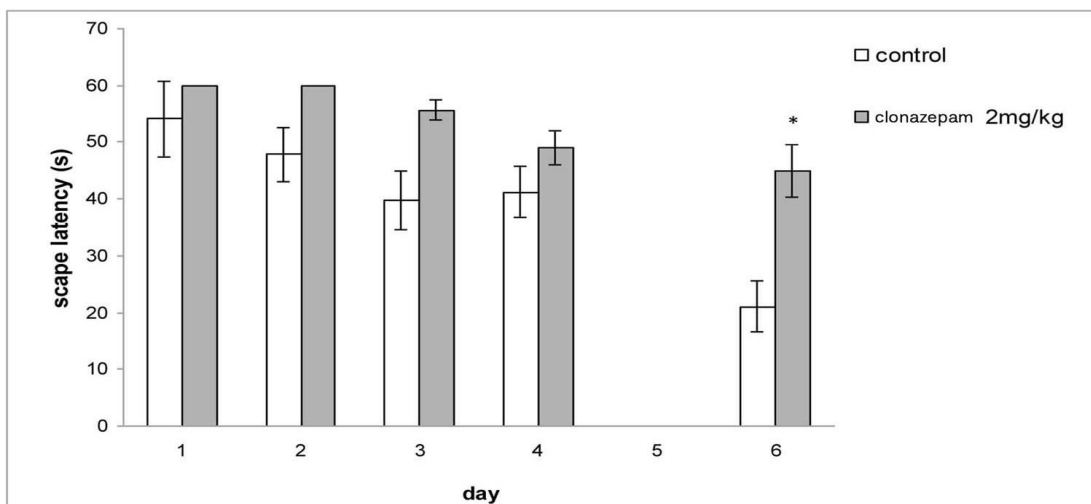
اثر نوسکاپین (۱ mg/kg ip) بر سرعت شنا کردن به سمت سکو طی تمرین ۷ روزه در ماز آبی موریس: نوسکاپین (۱ mg/kg ip) اثر معنی‌داری بر سرعت شنا کردن به سمت سکو در مقایسه با کنترل نداشت (نمودار ۱۰).

اثر نوسکاپین (۰/۵، ۱ و ۱/۵) بر سرعت شنا کردن به سمت سکو طی تمرین ۶ روزه در ماز آبی موریس: نوسکاپین تنها در دوز ۰/۵ mg/kg ip در روز اول با ($P < 0/05$) و روزهای دوم، سوم، چهارم و پنجم ($p < 0/01$) سرعت شنا را در مقایسه با کنترل کاهش داد. در حالیکه دوزهای ۱ mg/kg ip و ۱/۵ در طول آزمایش اثر معنی‌داری بر سرعت شنا نداشت.

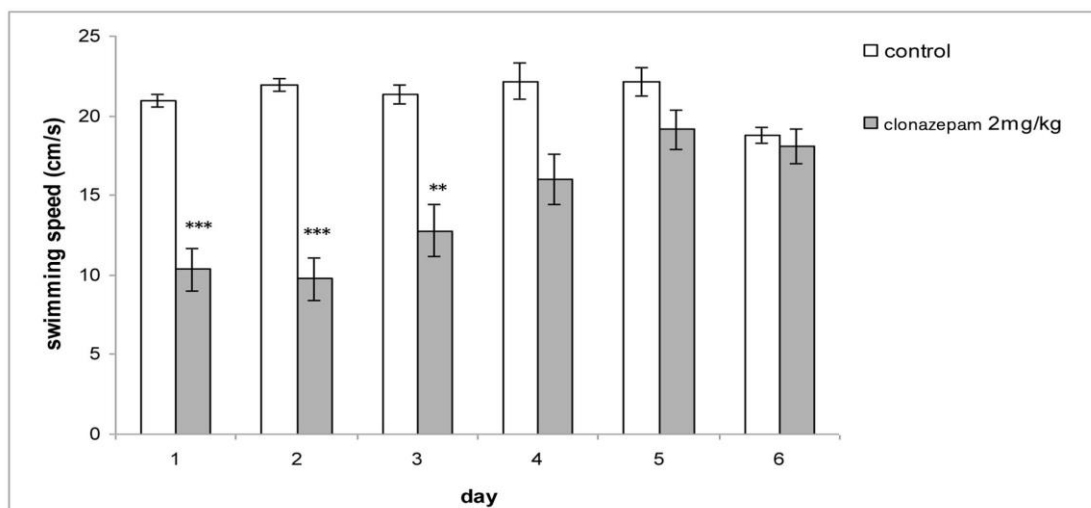
اثر نوسکاپین (۱ mg/kg ip) همراه با کلونازپام (۲ mg/kg ip) بر زمان یافتن سکو طی تمرین ۶ روزه در ماز آبی موریس: نوسکاپین ۱ mg/kg ip همراه با ۲ mg/kg ip کلونازپام زمان یافتن سکو را در مقایسه با کنترل به طور معنی‌داری افزایش داد ($p < 0/05$) بدین معنی که اثر نوسکاپین در تقویت حافظه توسط کلونازپام آنتاگونیزه شد (نمودار ۵).

اثر نوسکاپین (۱ mg/kg ip) همراه با کلونازپام (۲ mg/kg ip) بر سرعت شنا کردن به سمت سکو طی تمرین ۶ روزه در ماز آبی موریس: نوسکاپین (۱ mg/kg ip) همراه با کلونازپام (۲ mg/kg ip) سرعت شنا کردن به سمت سکو را در روزهای اول تا ششم به طور معنی‌داری در مقایسه با کنترل کاهش داد ($p < 0/01$) (نمودار ۶).

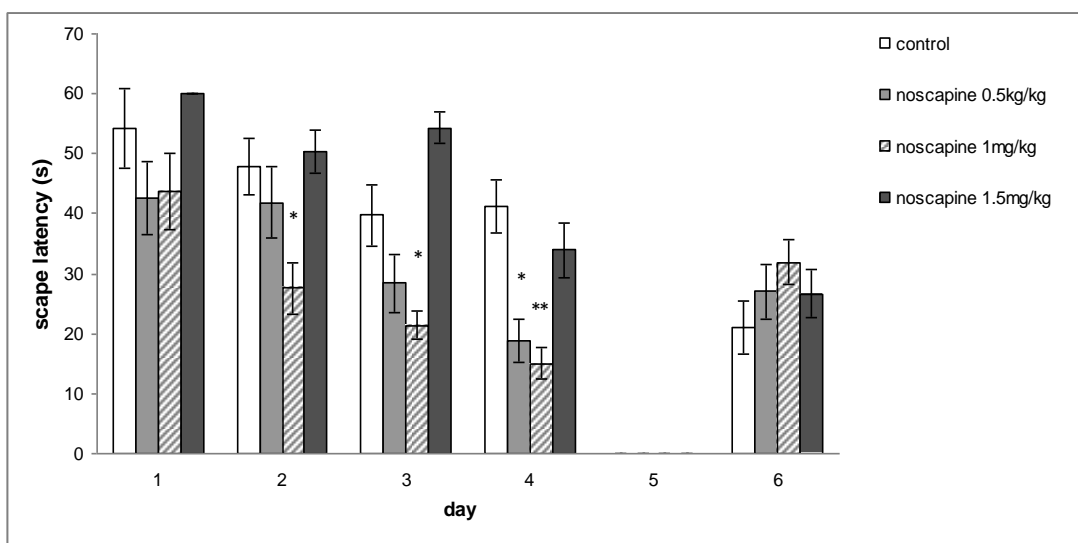
اثر کلونازپام (۲ mg/kg ip) بر زمان یافتن سکو طی تمرین ۷ روزه در ماز آبی موریس: کلونازپام (۲ mg/kg ip) زمان یافتن سکو را در روز هفتم به طور معنی‌داری در مقایسه با کنترل افزایش داد ($p < 0/05$). در گروه کنترل برداشتن سکو در روز



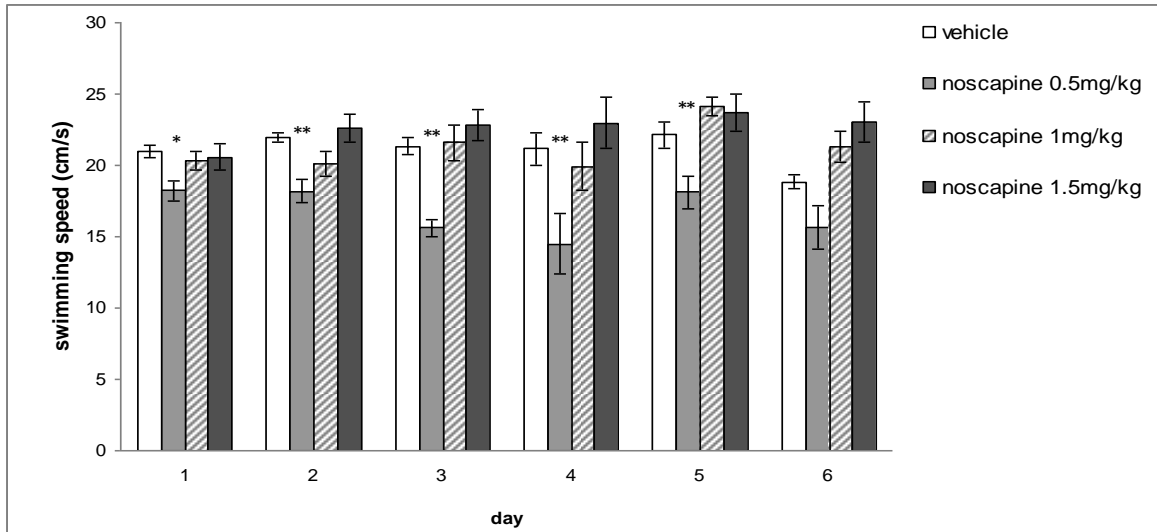
نمودار ۱- اثر کلونازپام (۲ mg/kg ip) بر زمان یافتن سکو طی تمرین ۶ روزه در ماز آبی موریس



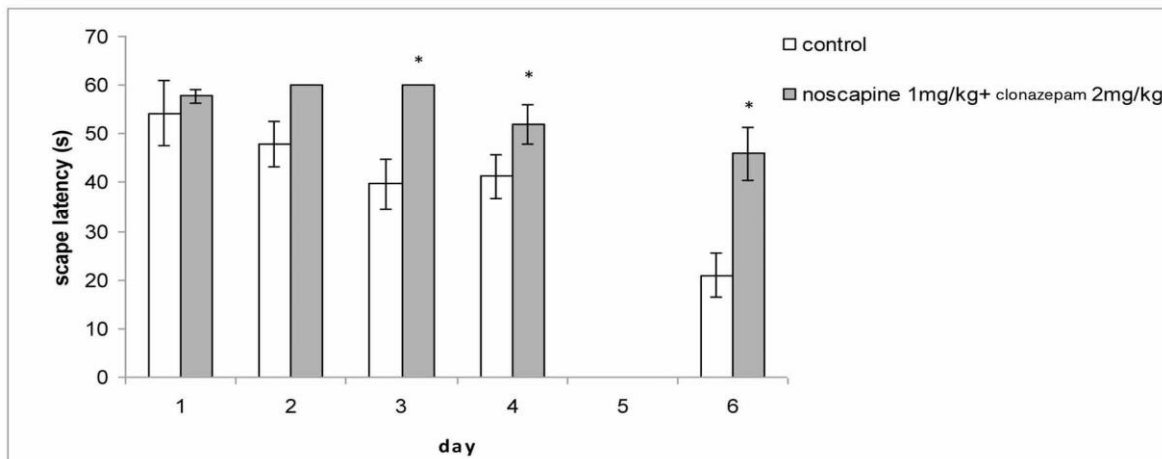
نمودار ۲- اثر کلونازپام (۲ mg/kg) بر سرعت شنا کردن به سمت سکو طی تمرین ۶ روزه



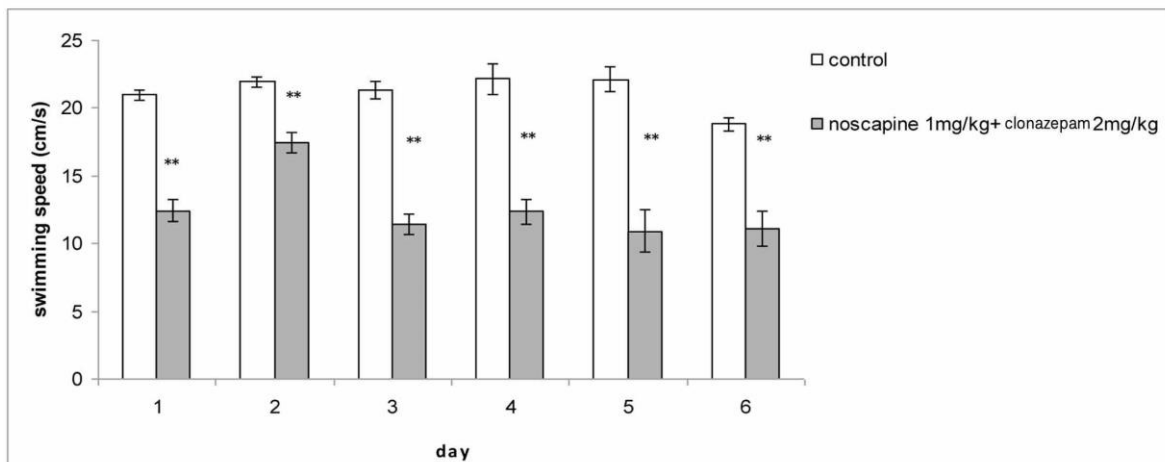
نمودار ۳- اثر نوسکاپین (۱/۵ و ۱، ۰/۵ mg/kg ip) بر زمان یافتن سکو طی تمرین ۶ روزه در ماز آبی موریس



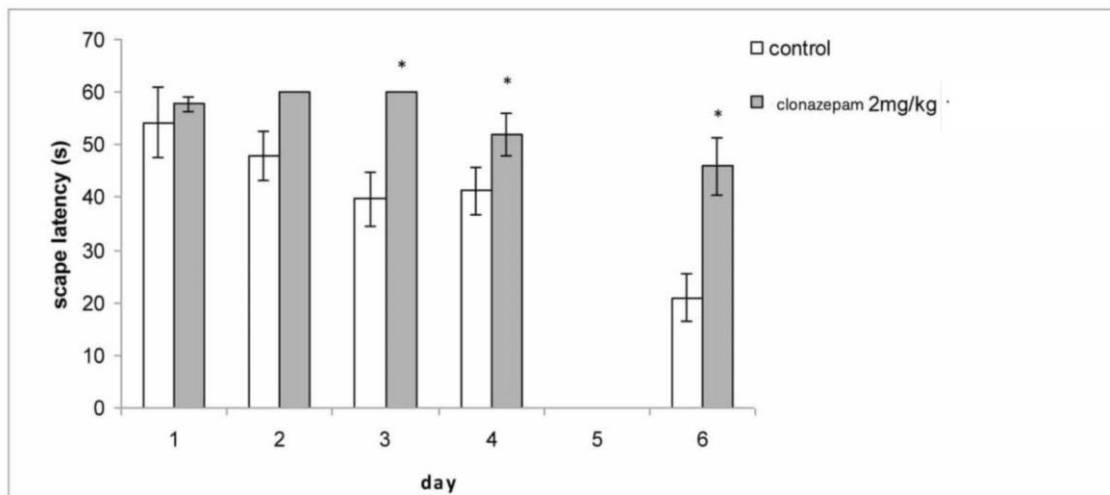
نمودار ۴- اثر نوسکاپین (۰/۵، ۱ و ۱/۵ mg/kg ip) بر سرعت شنا کردن به سمت سکو طی تمرین ۶ روزه در ماز آبی موریس



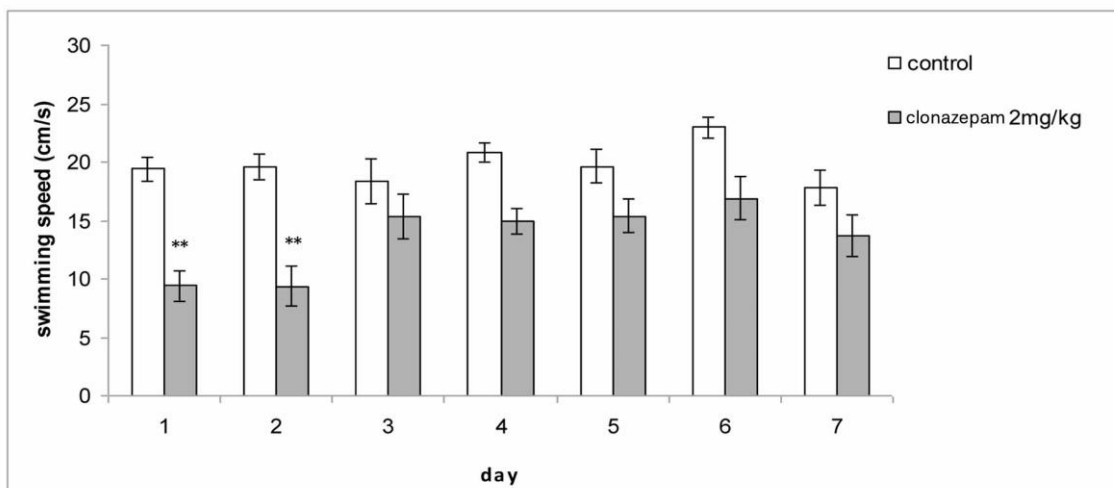
نمودار ۵- اثر نوسکاپین (۲ mg/kg ip) همراه با کلونازپام (۲ mg/kg ip) بر زمان یافتن سکو طی تمرین ۶ روزه در ماز آبی موریس



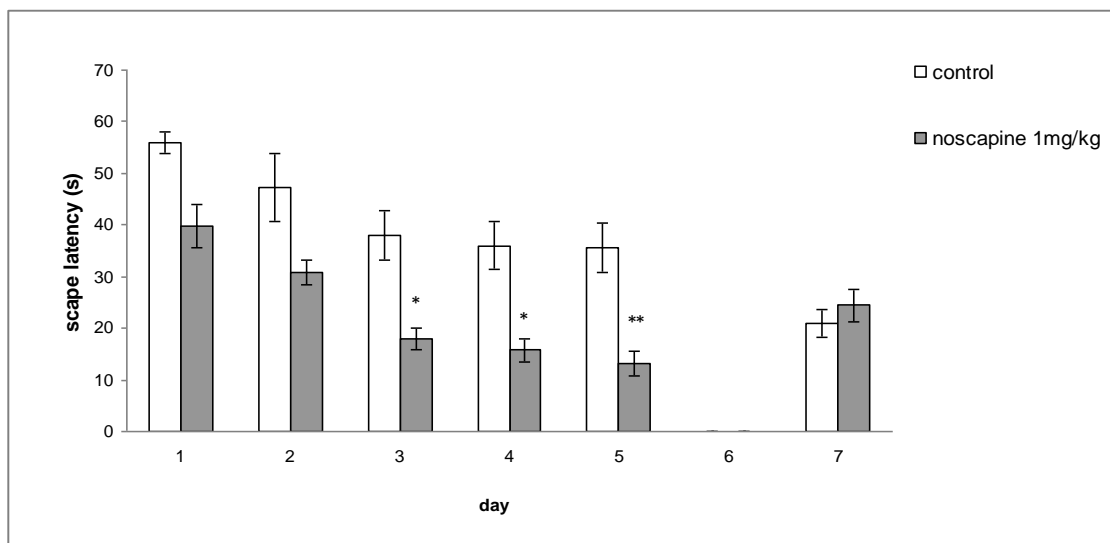
نمودار ۶- اثر نوسکاپین (۱ mg/kg ip) همراه با کلونازپام (۲ mg/kg ip) بر سرعت شنا کردن به سمت سکو طی تمرین ۶ روزه در ماز آبی موریس



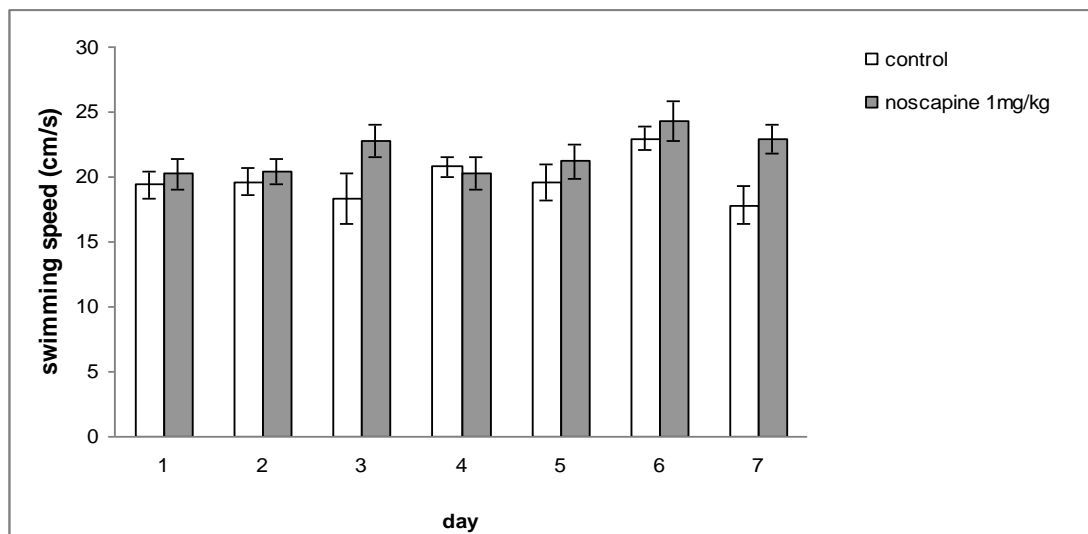
نمودار ۷- اثر کلونازپام (۲ mg/kg ip) بر زمان یافتن سکو طی تمرین ۷ روزه در ماز آبی موریس



نمودار ۸- اثر کلونازپام (۲ mg/kg ip) بر سرعت شنا کردن به سمت سکو طی تمرین ۷ روز در ماز آبی موریس



نمودار ۹- اثر نوسکاپین (۱ mg/kg ip) بر زمان یافتن سکو طی تمرین ۷ روزه در ماز آبی موریس



نمودار ۱۰- اثر نوسکاپین (۱ mg/kg ip) بر سرعت شنا کردن به سمت سکو طی تمرین ۷ روزه در ماز آبی موریس

بحث

زیرگروه‌های متفاوت $GABA_A$ عملاً آثار جداگانه‌ای داشته باشد (۶).

ماز آبی موریس، یک مدل حیوانی مناسب برای بررسی حافظه‌ی فضایی است و گزارش‌های متعدد در مورد اثر بنزودیازپین‌ها در این مدل مکرر منتشر شده است.

گزارش‌ها حاکی از آنند که نوسکاپین گیرنده‌های اپیویدی را فعال نمی‌کند اما جایگاه‌های اتصال نوسکاپین نشاندار در مغز پستانداران مشاهده شده است (۱۳). در آزمایش‌های قبلی در این آزمایشگاه نشان داده شد که نوسکاپین اثری شبیه اثر ضداضطراب کلونازپام دارد و این اثر با فلومازنیل، آنتاگونیست بنزودیازپین‌ها مهار می‌شود (۲، ۲۰). در آزمایش حاضر نوسکاپین بر خلاف انتظار موجب بهبود حافظه کوتاه مدت و فضایی شد. این اثر وابسته به دوز نبود و بهترین اثر بین سه دوز ۰/۵، ۱ و ۱/۵ mg/kg مشاهده شد. این یافته با یافته‌های قبلی ما که اثر نوسکاپین وابسته به دوز افزایش نمی‌یابد و منحنی دوز پاسخ U شکل است

اثر بنزودیازپین‌ها در کاهش اضطراب و ایجاد فراموشی مکرر گزارش شده است (۳، ۲۲). نوسکاپین به عنوان یک ترکیب اپیویدی اثر ضداضطراب همانند بنزودیازپین‌ها نشان داده است (۱۵، ۱۹). حال آنکه ترکیبات بتاکاربولین، آگونیست‌های مخالف بنزودیازپینی اثر اضطراب‌زا و بهبود دهنده حافظه نشان می‌دهند (۲۶). بر اساس گزارش‌های موجود در مطالعات ژنتیک و رفتاری زیرگروه‌های گیرنده $GABA_A$ در این اثر دو طرفه نقش دارند و نقش تعدیل کننده $GABA_A$ در پردازش حافظه بطور وسیع بررسی شده است (۱۱). مطالعات ژنتیکی نشان داده‌اند که زیر واحد α_1 در گیرنده های $GABA_A$ واسطه اثر سدیو و ایجاد فراموشی توسط بنزودیازپین‌ها است (۱۲، ۱۹). حال آنکه اثر شل کننده عضلانی توسط α_2 ، اثر ضداضطراب توسط α_3 و انعطاف پذیری عصب و تحمل به اثر سدیو توسط α_5 اعمال می‌شود (۴). اهمیت این یافته آن است که یک آگونیست کامل مانند کلونازپام ممکن است بر حسب

گیرنده بنزودیازپینی در جایگاه $GABA_A \alpha_2$ در دوزهای پایین نوسکاپین باشد (۱۲، ۱۳).

نتیجه‌گیری

این آزمایش احتمال اثر نوسکاپین را به عنوان یک آگونیست-آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی مطرح می‌کند همچنین ممکن است نوسکاپین یک اثر تعدیل کننده بر گیرنده‌های بنزودیازپینی اعمال کند. آزمایش‌های سلولی و مولکولی و نیز آزمایش‌های بالینی می‌توانند ابعاد اثر نوسکاپین را روشن کنند. با توجه به اینکه نوسکاپین دارویی کم عارضه است، اثر این دارو در تقویت حافظه ممکن است ارزش بالینی قابل توجهی داشته باشد بویژه آنکه اثر ضداضطراب این دارو نیز مشاهده شده است.

منابع

۱. عزیزاده ازدینی، ز.، ۱۳۸۵. بررسی اثر نوسکاپین بر اشتهای مفرط (*hyperphagia*) در موش کوچک آزمایشگاهی، پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال.

۲. مبشری، ط.، محمودیان، م.، رستمی، پ.، وزیری فرد، ص.، ۱۳۸۴. تداخل اثر نالوکسون بر فعالیت ضد اضطراب نوسکاپین در موش نر نژاد Balb/c. مجله علوم پایه دانشگاه الزهراء، جلد ۱۸، صفحات ۲۵-۳۲.

3. Belzung C., Guisquet A.M., Griebel G., 2000. Beta-cct, a selective BZ-Omega 1 receptor antagonist, blocks the anti- anxiety but not the amnesic action of chlorodiazepoxide in mice. *Behavior and Pharmacology*, 11(2): 125-131.

4. Chapouthier G., Venault P., 2002. GABA-A receptor complex and memory processes. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2: 841-851.

5. Dahlstrom B., Mellstrand T., Losdahl C.G., Johansson M., 1982. Pharmacokinetic properties of noscapine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 22: 535-539.

تطابق دارد. این پدیده را شاید بتوان به نقش تعدیل کننده نوسکاپین نسبت داد. بهبود حافظه پس از تجویز نوسکاپین ممکن است به اثر دو گانه نوسکاپین مربوط باشد بطوری که ممکن است نوسکاپین بر گیرنده‌های بنزودیازپینی در جایگاه زیرگروه α_1 در گیرنده گابا اثر آگونیست مخالف مانند بتاکاربولین‌ها را ایجاد کند و موجب تعدیل $GABA_A \alpha_1$ و فعال شدن پردازش حافظه شود و در اتصال به زیرگروه $GABA_A \alpha_3$ ، اثر آگونیستی و مدولاسیون مثبت موجب کاهش اضطراب گردد همچنین امکان دارد که نوسکاپین یک اثر آگونیست - آنتاگونیستی بر زیرگروه‌های گیرنده گابا/ بنزودیازپینی داشته باشد (۱۶، ۲۲).

برداشتن سکو در روز پنجم در دوره ۶ روزه حافظه موش را در روز ۶ نسبت به روز ۴ به طور معنی‌داری کم کرد و برداشتن سکو در روز ششم در دوره ۷ روزه نیز حافظه موش را در روز هفتم نسبت به روز پنجم کم کرد این تغییرات در هر دو دوره ثابت بود. این اثر نشان می‌دهد که اثر تقویت کننده نوسکاپین بیشتر مربوط به حافظه کوتاه مدت است. جالب آنکه کلونازپام توانست اثر بهبودبخش نوسکاپین را بر حافظه آنتاگونیزه کند این امر شاید به این دلیل باشد که کلونازپام به عنوان یک آگونیست کامل گیرنده‌های بنزودیازپینی توانسته است اثر نوسکاپین را در جایگاه‌های $GABA_A \alpha_1$ آنتاگونیزه کند (۲۱).

سرعت شنا پس از تجویز کلونازپام در روزهای اول، دوم و سوم به طور معنی دار کم شد و روزهای چهارم، پنجم و ششم به تدریج به میزان سرعت حرکت کنترل نزدیک شد این یافته گزارش‌های مبنی بر ایجاد تحمل نسبت به کاهش فعالیت حرکتی ناشی از کلونازپام را تأیید می‌کند (۶).

نوسکاپین سرعت شنا را در دوز ۰/۵ mg/kg کاهش داد حال آنکه در دوز ۱ mg/kg اثری بر سرعت شنا نداشت این نتایج ممکن است به دلیل اثر نوسکاپین بر



15. Khodarahmi P., Rostami P., Rashidi A, Khodarahmi I., 2006. Anxiolytic effect of noscapiene in mice. *Pharmacological Research*, 58: 557-568.
16. Kumar B.A., Forster M.J., Lal H., 1988. CGS8216, a benzodiazepine receptor antagonist, enhances learning and memory in mice. *Brain Research*, 460: 195-198.
17. Mahmoudian M., Mogaverian M., 2001. Effect of noscapiene, the antitussive opioid alkaloid, on bradykinin-induced smooth muscle contraction in the isolated ileum of the guinea-pig. *Acta Physiologica Hungarica*, 88: 231-237.
18. Mahmoudian M., Mehrpour M., Benaissa F., Siadatpour Z., 2003. Preliminary report on the application of noscapiene in the treatment of stroke. *European Journal of Pharmacology*, 59: 597-581.
19. McKernan R.M., Rosahl T.W., Reynolds D.S., Sur C., Wafford K.A., Atack J.R., Farrar S., Myers J., Cook G., Ferris P., 2000. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABAA receptor $\alpha 1$ subtype. *Natural Neuroscience*, 3: 587-592.
20. Nin M.S., Couto-Preira N.S., Souza M.F., Azeredo LA., Ferri M.K., Dulpra W.L., Gomez R., Barros H.M.T., 2012. Anxiolytic effect of clonazepam in female rats: Grooming microstructure and elevated plus maze tests. *European Journal of Pharmacology*, 684: 95-101.
21. Quaglio G.L., Pattaro, Gilberto Gerra C., Mattewson S., Verbanck P., Jarlais D.D., Lugoboni F., 2012. High dose benzodiazepine dependence. Description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam. *Psychiatry Research*, 198:457-462.
22. Skerritt J.H., Johnson G.A.R., 1983. Enhancement of GABA binding by benzodiazepine and related anxiolytics. *European Journal of Pharmacology*, 89: 193-198.
6. De Paula N.C., Araujo Cordeiro K.C., De Melo Souza P.L., Nogueira D.F., Da Silva e Sousa D.B., Costa M.B., Noel F., De Oliveira V., 2015. Biosynthesis of human diazepam and clonazepam metabolites. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25(5):1026-1029.
7. Dhooge R., De Deyn P.P., 2001. Applications of the morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews*, 36: 60-90.
8. Ebrahimi S.A., Zareie M.R., Rostami P., Mahmoudian M., 2003. Interaction of noscapiene with the bradykinin mediation of the cough response. *Acta Physiologica Hungarica*, 90: 147-155.
9. Heikkila I., Jalonen J.K., Vartianinen A., 1967. Evaluation of the antitussive effect of noscapiene and codein of citric acid induced cough in guinea pigs. *Acta Pharmacol Toxicology*, 25: 333-336.
10. Hssain I., 2015. Fiche 159-clonazepam (Rivotril): Benzodiazepine anticonvulsance. *Guide Infirmier Des Urgences*, 916-917.
11. Izquierdo I., Medina J.H., 1991. GABAA receptor modulation of memory: The role of endogenous benzodiazepines. *Trends In Pharmacological Science*, 12: 260-26.
12. Johnson G.A.R., 1996. GABAA receptor pharmacology. *Pharmacology and Therapeutics*, 69: 173-198.
13. Karlsson M., Dahlstrom B., Aders N., 1988. Characterization of high affinity binding sites. For the antitussive (3H) noscapiene in guinea pig brain tissue. *European Journal of Pharmacology*, 145: 195-203.
14. Ke Y., Ye K., Grossniklaus H.E., Archer D.R., Josh H.C., Kapp J.A., 2000. Noscapiene inhibits tumor growth with little toxicity to normal tissues or inhibition of immune responses. *Cancer Immunology Immunotherapy Journal*, 49(4-5): 217-25.



25. Uffett-Jerrott S.E., Stewart S.H., 2002. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Current Pharmacological Design*, 8: 45-58.

26. Venault P., Chapoutier G., Decarvalho P., Simiand G., Morre M., Dodd R.H., 1986. Benzodiazepine impairs and betacarboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature*, 321: 860-864.

23. Soheili Kashani M., Salami M., Rezaie-Tavirani M., Talaei Zavareh S.A., 2010. Maze training improves learning in an Alzheimer model of rat. *Journal of Kashan University of Medical Science*, 20.

24. Tang M., Plaessmann W.R., Falk J.L., 1988. The role of central and peripheral type benzodiazepine receptors in anxiolytic agent augmentation of NaCl solution intake: Effect of clonazepam and Ro5-4864. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30: 749-752.

