

Modulatory Effects of Orexin B on Passive Avoidance Learning and memory in Rats with Dental Pulp Pain

Razieh Kooshki*¹, Somaieh Sabzali², Khadijeh Askari Zahabi³

1. Assistant professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran (Corresponding author: kooshki.r@lu.ac.ir, orcid: 0000-0001-6024-4507)

2. Assistant professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran

3. Assistant professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

Article history:

Received:01/05/2025 Revised:15/05/2025 Accepted:18/05/2025

Abstract

The trigeminal subnucleus caudalis (caudal nucleus) is a key center involved in transmitting pain messages from the orofacial regions. The hormone orexin B is produced in certain brain areas, particularly the hypothalamus. Studies show that this hormone plays a role in modulating various physiological functions, including pain, memory, and learning. This study investigated the effects of intra-caudal nucleus injection of orexin B on passive avoidance memory and learning in the shuttle box task in rats with dental pulp pain. For this, adult male rats were randomly divided into five groups (6 rats per group): control, sham, pain, and two pain groups treated with orexin B at doses of 5 and 10 µg/kg. Animals were cannulated in the trigeminal subnucleus caudalis. Dental pain was induced by injecting capsaicin into the tooth pulp. In capsaicin-treated animals, the number of learning trials increased ($P < 0.001$). In the memory test, the latency to enter the dark compartment decreased, while the time spent in the dark compartment increased ($P < 0.001$). However, treatment with orexin B at both doses significantly reduced the dental pain-induced memory ($P < 0.05$) and learning ($P < 0.001$) impairment. Despite these findings, further studies are needed to determine the precise mechanism by which orexin B improves spatial memory and learning.

Keywords: Orofacial pain, Passive avoidance learning and memory, Orexin

B, Caudal nucleus

اثرات تعدیلی ارکسین B بر حافظه و یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرائی با درد پالپ دندان

راضیه کوشکی^{۱*}، سمیه سبزعلی^۲، خدیجه عسکری زهابی^۳

۱. استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران.

(نویسنده مسئول: kooshki.r@lu.ac.ir, orcid: 0000-0001-6024-4507)

۲. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران.

۳. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

تاریخ بارگزاری: ۱۴۰۴/۰۲/۱۱ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۲/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۸

چکیده

هسته کوداليس (هسته دمی) از مراکز اصلی دخیل در انتقال پیام‌های حسی از نواحی دهانی صورتی است. هورمون ارکسین B در برخی نواحی مغز به‌ویژه هیپوتالاموس تولید می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند این هورمون در تعدیل برخی عملکردهای فیزیولوژیک از جمله درد، حافظه و یادگیری نقش دارد. در مطالعه حاضر، اثرات تزریق داخل هسته کوداليس ارکسین B بر حافظه و یادگیری اجتنابی غیرفعال در آزمون جعبه شاتل در موش‌های صحرائی با درد پالپ دندان مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور، موش‌های صحرائی نر بالغ به‌طور تصادفی در ۵ گروه (۶ موش در هر گروه) شامل کنترل، شاهد، درد و دو گروه دریافت‌کننده درد درمان شده با ارکسین B در دوزهای ۵ و ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم دسته‌بندی شدند. حیوانات در ناحیه هسته دمی عصب سه‌قلو کانول‌گذاری شدند. درد دندان با تزریق کپسایسین به پالپ دندان القا شد. در حیوانات درمان شده با کپسایسین تعداد دفعات یادگیری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت ($P < 0.001$). در آزمون حافظه، مدت زمان تأخیر در ورود به ناحیه تاریک کاهش و مدت

زمان سپری شده در ناحیه تاریک افزایش نشان داد ($P < 0.001$). باین‌حال، درمان با ارکسین B در هر دو دوز استفاده شده اختلال در حافظه ($P < 0.05$) و یادگیری ($P < 0.001$) ناشی از درد دندان را کاهش داد. با وجود این یافته‌ها، مطالعات تکمیلی جهت تعیین مکانسیم دقیق اثرات ارکسین B بر بهبود حافظه و یادگیری فضایی مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: درد دهانی صورتی، یادگیری، حافظه اجتنابی غیرفعال، ارکسین B، هسته دمی.

مقدمه

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد دردهای دهانی صورتی یکی از شایع‌ترین انواع درد پاتولوژیک هستند. درد صورتی (facial) شامل دردهایی است که منشأ آن‌ها از زیر خط اوربیتومثالتال، بالای گردن و جلوی گوش است. درعین‌حال، درد دهانی (oral) بیان‌کننده دردی داخل حفره دهان است [۱، ۲]. عوامل مکانیکی موضعی، فاکتورهای سایکولوژیک و ناراحتی در سایر نواحی بدن به‌عنوان عوامل اتیولوژیک درد دهانی صورتی بیان شده‌اند. این نوع درد از طریق شاخه‌های عصب سه‌قلو منتقل می‌گردد و چندین سیستم نوروترانسمیتری و نورومدولاتوری در تعدیل و پردازش آن در سطوح مختلف سیستم عصبی درگیر می‌باشند. بیشتر موارد درد دهانی صورتی ناشی از علل دندان‌های هستند که غالباً ماهیت حاد دارند [۳، ۴].

علائم دردهای دهانی صورتی در جوامع مختلف گسترده بوده و می‌تواند آثار سوئی بر عملکرد فیزیکی، اجتماعی و روانی فرد داشته باشد. از جمله تأثیرات روانی بر فرد می‌توان به فرایندهای شناختی و هیجانی اشاره کرد. شناخت یک مفهوم کلی است که تمامی اشکال آگاهی را دربرمی‌گیرد و عوامل مختلفی همچون ادراک، یادگیری، حافظه، زبان، استدلال و تصمیم‌گیری از جمله فرایندهای ذهنی هستند که در مراحل گوناگون شناخت دخالت دارند. تأثیر منفی درد بر کارکردهای شناختی مانند حافظه و یادگیری در مطالعات مورد توجه قرار گرفته است [۵، ۶]. چندین سیستم انتقال‌دهنده در پردازش

درد و شناخت نقش دارند. برای مثال انتقال گلوتامات از طریق گیرنده (NMDA)^۱ برای یادگیری و حافظه از طریق القا تقویت طولانی مدت (LTP)^۲ ضروری است. آنتاگونیست گیرنده NMDA مانند کتامین فعالیت‌های ضددرد را نشان می‌دهد. همچنین مشخص شده است که استیل کولین به‌عنوان یکی از شناخته‌شده‌ترین واسطه مهم فرایندهای شناختی مانند یادگیری و حافظه از طریق گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی در انتقال درد مؤثر هستند [۷, ۸]. همچنین بررسی‌ها نشان می‌دهند درد می‌تواند بیان بسیاری از ژن‌های مرتبط با التهاب و همچنین حافظه و یادگیری مانند BDNF را تحت تأثیر قرار دهد [۹]. هورمون‌های ارکسین A و ارکسین B توسط تعداد کمی از نورون‌ها در ناحیه هیپوتالاموس جانبی و خلفی تولید می‌شوند. این هورمون‌ها از طریق گیرنده‌های ارکسین نوع ۱ و نوع (Ox1R, Ox2R) عمل می‌کنند [۱۰]. فیبرهای عصبی حاوی ارکسین انشعاباتی را به نواحی درگیر در تعدیل درد در ساقه مغز و نواحی مرتبط با پردازش حافظه و یادگیری مانند هیپوکامپ و قشر پیش-پیشانی ارسال می‌کنند [۱۱]. مطالعات نشان می‌دهند Ox1R نقش مهمی در تنظیم یادگیری و پردازش حافظه دارد. مشخص شده است که فعال شدن Ox1R در ناحیه CA ۱ هیپوکامپ، هم یادگیری فضایی را افزایش می‌دهد و هم LTP را در موش‌ها تقویت می‌کند [۱۲, ۱۳]. اگرچه اثرات ارکسین A بر درد و حافظه و یادگیری در مطالعات گذشته گزارش شده است، با این وجود مطالعه در خصوص نقش ارکسین B بر تعدیل حافظه و یادگیری در شرایط القا درد صورت نگرفته است؛ لذا، مطالعه حاضر برای ارزیابی اینکه آیا فعال‌سازی گیرنده ارکسین با تزریق ارکسین B در هسته دمی می‌تواند عملکرد یادگیری و حافظه اجتنابی غیرفعال موش‌های مبتلا به درد دندان القا شده با کپسایسین را تغییر دهد، طراحی شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۳۰ تا ۲۵۰ گرم و محدوده

1. N-methyl-D-aspartate

2. long term potentiation

سن بین ۹ تا ۱۰ هفته استفاده شد. حیوانات در یک چرخه نور/ تاریکی ۲۴ ساعته، در دمای ثابت 22 ± 2 درجه سانتیگراد نگهداری شدند. غذا و آب به صورت آزاد در دسترس بود. تمام آزمایش‌ها، مطابق با اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت. داروها ارکسین B (سیگما آلدریج، آمریکا) در نرمال سالین استریل حل شد. حجم کل تزریق ۲ میکرولیتر برای هر موش در ناحیه هسته دمی بود.

جراحی استریوتاکسی

موش‌ها با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلازین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. پس از بیهوشی سر حیوان در دستگاه ثابت شد. مختصات هسته دمی بر روی جمجمه حیوان با استفاده از اطلس پاکسینوس-واتسون مشخص شد (mm13.8 = AP، $2.2 = ML$ ، $7.5 = DV$) پس از انجام عملیات کانول‌گذاری، با استفاده از سیمان دندانپزشکی کانول گذاشته شده ثابت شد. قبل از تزریق دارو و آزمایش، به هر موش کانول‌گذاری شده یک هفته اجازه داده شد تا پس از جراحی بهبود یابد. در پایان آزمایش‌های ارزیابی رفتار، همه موش‌ها از نظر موقعیت مناسب کانول مورد بررسی بافت‌شناسی قرار گرفتند.

القا درد دندان

در این پژوهش درد دهانی صورتی با کپسایسین القا شد. این ترکیب عصاره سوزناک یک نوع فلفل قرمز و به صورت پودر سفیدرنگ کریستالی است که خوردن یا تزریق آن باعث درد می‌شود. برای القا درد، پس از بیهوشی کوتاه‌مدت حیوان با گاز کربن دی‌اکسید و ایجاد حفره کوچکی در دندان، پنبه کوچکی آغشته به محلول کپسایسین (۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) در ناحیه پالپ دندان قرار گرفت و سپس دندان با گلس ایونومر نوری پر شد.

گروه‌بندی حیوانات

موش‌های صحرایی نر بالغ به‌طور تصادفی در ۵ گروه (۶ سر در هر گروه) دسته‌بندی

شدند شامل گروه دست نخورده (کنترل): این گروه هیچ گونه تیماری دریافت نکردند، گروه شاهد: حیوانات کانول گذاری شده و نرمال سالین به عنوان حلال ارکسین B دریافت کردند، گروه درد: در این گروه حیوانات کانول گذاری شدند و درد دهانی صورتی با استفاده از تزریق کپسایسین در پالپ دندان ایجاد شد، گروه های درمان شده با ارکسین B : در این گروه ها حیوانات با تزریق داخل هسته دمی ارکسین B در دو دوز ۵ و ۱۰ میکروگرم درمان شده و سپس درد دندان با تزریق کپسایسین به درون پالپ دندان ایجاد شد.

نحوه تزریقات مغزی

تزریق درون بطن های جانبی ارکسین B و حلال آن از طریق کانول راهنما (سرسوزن شماره ۲۳) با استفاده از سرنگ همیلتون ۱ میکرولیتری و با تکنیک پیش راندن حباب انجام شد. سوزن تزریق یک میلیمتر بلندتر از کانول راهنما تهیه می شد. پس از پایان تزریق، سوزن تزریق ۳۰ ثانیه در محل تزریق به منظور انتشار بهتر دارو باقی می ماند. تزریق به صورت دوطرفه و حجم نهایی تزریق دو میکرولیتر بود.

آزمون حافظه و یادگیری اجتنابی (جعبه شاتل)

جعبه شاتل از دو محفظه مجزا، روشن و تاریک تشکیل شده است. این محفظه ها توسط یک دریچه پلکسی گلاس به هم متصل می شوند. آزمون یادگیری شامل مراحل عادت پذیری و اکتساب بود. در مرحله عادت پذیری، به مدت ۱۰ دقیقه، درب گیوتینی برداشته شد و موش ها به صورت انفرادی در محفظه روشن قرار گرفتند و اجازه یافتند آزادانه وارد محفظه تاریک شوند. در مرحله اکتساب، درب گیوتینی بسته شد. هر موش در محفظه روشن قرار گرفت و پس از ۵ ثانیه درب گیوتینی باز می شد. بلافاصله پس از ورود موش ها به محفظه تاریک، یک شوک الکتریکی ثابت (۵/۰ میلی آمپر، ۵۰ هرتز، به مدت ۴ ثانیه) از طریق کف شبکه ای اعمال می شد. پس از ۱ دقیقه، موش به قفس بازگردانده می شد و ۵ دقیقه بعد، همان روند تکرار می شد. اگر حیوانات طی ۳۰۰ ثانیه وارد اتاق تاریک نمی شدند، یادگیری اجتناب غیرفعال کارآمد تلقی می شد. برای هر

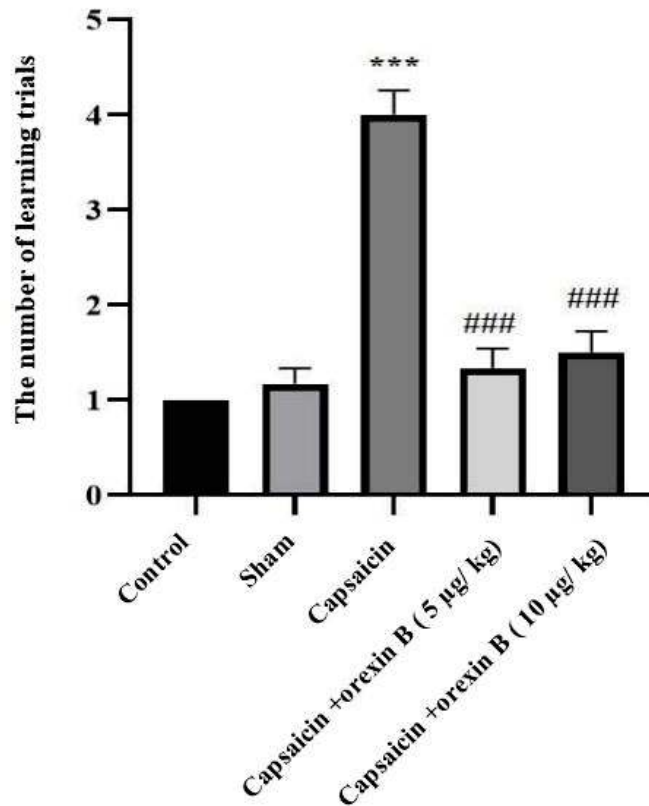
موش تعداد جلسات اکتساب ثبت شد. پس از ۲۴ ساعت، در آزمون بازیابی، موش‌ها در محفظه روشن قرار گرفتند و اجازه یافتند وارد محفظه تاریک شوند. حداکثر زمان تعیین‌شده برای زمان تأخیر عبور (STL) و مدت زمان سپری شده در محفظه تاریک (TDC)، ۵ دقیقه بود.

تحلیل داده‌ها

داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد میانگین ارائه شده است. نتایج با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و سپس آزمون تعقیبی توکی تحلیل شد. مقادیر P کمتر از 0.05 از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

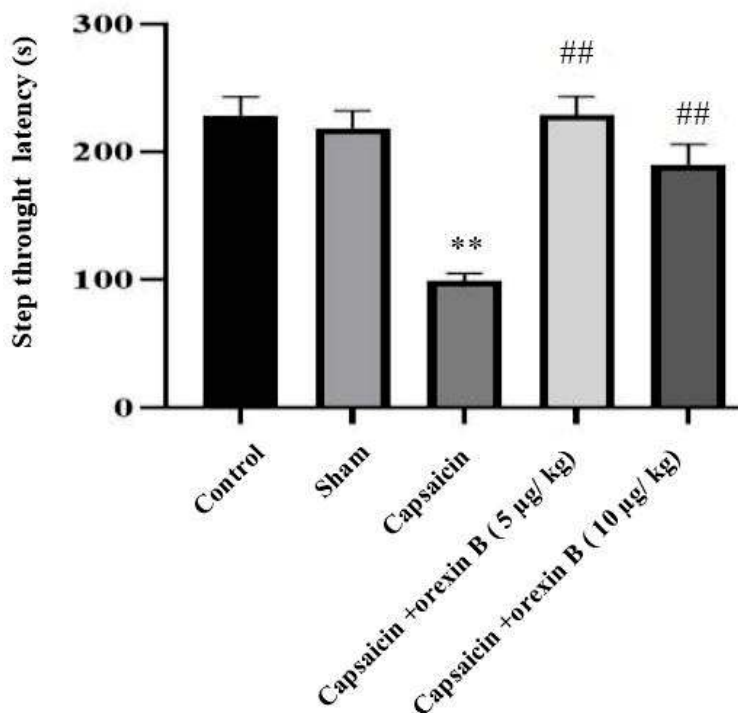
گروه‌های مورد آزمایش اختلاف معنی‌دار در تعداد دفعات مورد نیاز جهت یادگیری رفتار اجتنابی در آزمون شاتل باکس نشان دادند. همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است در گروه درمان شده با کپسایسین افزایش تعداد دفعات مورد نیاز جهت یادگیری در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ($P < 0.001$). با این وجود، در گروه‌های درمان شده با ارسین B در هر دو دوز تعداد دفعات مورد نیاز جهت یادگیری نسبت به گروه کپسایسین کاهش یافت ($P < 0.001$).



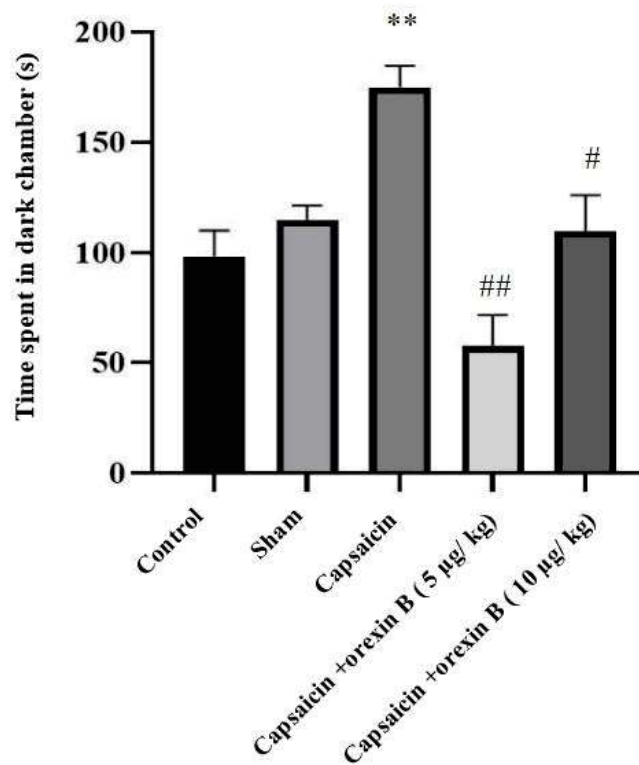
شکل ۱. مقایسه تعداد دفعات مورد نیاز جهت یادگیری رفتار اجتنابی در آزمون شاتل باکس بین گروه‌های مورد آزمایش. تعداد موش در هر گروه ۶ عدد می‌باشد. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد میانگین ارائه شده است. $***P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل $### P < 0.001$ در مقایسه با گروه کپسایسین (Capsaicin)

ارزیابی حافظه اجتنابی ۲۴ ساعت بعد از آزمون یادگیری انجام شد. در این آزمون دو فاکتور تأخیر در ورود و مدت زمان گذرانده شده در ناحیه تاریک بین گروه‌های بررسی شد. نتایج نشان داد القا درد دندان با کپسایسین مدت زمان تأخیر در ورود به ناحیه تاریک دستگاه در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است. درمان با تزریق اركسين B در دوزهای ۵ و ۱۰ میکروگرم مدت زمان تأخیر به ناحیه تاریک دستگاه را در مقایسه با گروه کپسایسین افزایش داد (شکل ۲). همچنین، در گروه درمان شده با کپسایسین مدت زمان گذرانده شده در ناحیه تاریک دستگاه در مقایسه با گروه کنترل افزایش

یافت. با این وجود، در گروه‌های دریافت‌کننده کپسایسین درمان شده با تزریق داخل هسته دمی ارکسین B مدت زمان حضور در ناحیه تاریک در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه تأخیر در ورود به ناحیه تاریک دستگاه در آزمون شاتل باکس بین گروه‌های مورد آزمایش. تعداد موش در هر گروه ۶ عدد می‌باشد. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد میانگین ارائه شده است $P < 0.01$. ** در مقایسه با گروه کنترل، $P < 0.01$ ## در مقایسه با گروه کپسایسین (Capsaicin)



شکل ۳. مقایسه مدت زمان گذرانده شده در ناحیه تاریک دستگاه در آزمون شاتل باکس بین گروه‌های مورد آزمایش. تعداد موش در هر گروه ۶ عدد است. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد میانگین ارائه شده است. $**P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل $##P < 0.01$, $#P < 0.05$ در مقایسه با گروه کپسایسین (Capsaicin)

بحث

در این مطالعه اثرات درمان با تزریق داخل هسته دمی هورمون ارکسین B بر حافظه و یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی با درد دندان القا شده با کپسایسین مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد، درمان با ارکسین B شدت اختلال در حافظه و یادگیری اجتنابی غیرفعال ناشی از کپسایسین را در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد. در تأیید نتایج مطالعه حاضر، اثرات نامطلوب درد بر حافظه و یادگیری در برخی مطالعات گذشته نیز گزارش شده است [۱۴، ۱۵]. همچنین، اگرچه اثرات ارکسین B بر حافظه و یادگیری در شرایط القا درد دندان تا پیش از این مطالعه بررسی نشده است، با

این وجود، برخی مستندات نشان می‌دهند درمان با هورمون ارکسین A اختلال حافظه و یادگیری ناشی از درد را کاهش می‌دهد. مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان داده‌اند که ارکسین A اثر مهاری بر شلیک عصب سه‌قلو دارد. انتشار سیناپسی انتقال‌دهنده‌های عصبی تحریکی یا نوروپپتیدها در نورون‌های هسته دمی به دنبال تحریکات آسیب‌رسان به ناحیه صورت گزارش شده است [۱۶]؛ بنابراین، اثر ضد درد ارکسین ممکن است از طریق انتشار این ترکیبات در شاخه‌های عصب سه‌قلو واسطه شود. نشان داده شده است که انسداد گیرنده (CGRP) پپتید مرتبط با ژن کلسیتونین فعال شدن هر دو شاخه مرکزی و محیطی گانگلیون سه‌قلو را مهار می‌کند. به شکل جالب توجه درمان با ارکسین قادر به جلوگیری از انتشار CGRP از نورون‌های سه‌قلو است [۱۶]. در مطالعه رئوف و همکاران گزارش شده است که اختلال حافظه و یادگیری ناشی از درد پالپ التهابی دندان ممکن است با فعال شدن مسیرهای آپوپتوز در هیپوکامپ موش صحرایی همراه باشد. مشخص شده درد ناشی از کپسایسین به‌طور قابل توجهی باعث افزایش نسبت Bax / -2Bcl و فعال شدن کاسپاز ۳- در هیپوکامپ می‌گردد که با پیش‌درمانی ایبوپروفن مهار می‌شود [۱۷]. در دیگر مطالعه مشخص شده استرس درد مزمن ناشی از کامپاد فروند اجونت (CFA) باعث اختلال در یادگیری فضایی و عملکرد حافظه در موش‌های صحرایی نوزاد می‌گردد. نویسندگان نشان دادند که این اثرات ممکن است از طریق کاهش بیان پروتئین BDNF در هیپوکامپ اعمال شود [۱۸].

مشخص شده است که تشکیلات هیپوکامپ سیگنال‌های درد سه‌قلو را به‌طور غیرمستقیم از طریق ناحیه پیش‌اِپتیک، سپتوم، قشر اوربیتوفرونتال و آمیگدال دریافت می‌کند [۱۹]. در واقع، وجود فیبرهای عصبی حاوی ارکسین در گانگلیون‌های سه‌قلو و همچنین هسته سه‌قلو نخاعی با روش‌های مولکولی نشان داده شده است [۵، ۲۰]؛ بنابراین، ارکسین ممکن است از طریق مهار واسطه‌های التهابی و سرکوب مرگ سلول‌های عصبی آپوپتوز از نقص حافظه جلوگیری کند. مکانیسم(های) دقیق نقش فعال‌سازی گیرنده ارکسین در هسته دمی بر یادگیری و حافظه به‌طور کامل روشن نشده است. این ناحیه سیگنال‌های آوران درد را ترجیحاً از ناحیه دهانی دریافت می‌کند.

نورون‌های هسته دمی به چندین ناحیه در ساقه مغز، هیپوتالاموس و تالاموس مغز منتقل می‌کنند. این نواحی اثرات قابل توجهی بر تعدیل ورودی‌های درد و همچنین بر مراحل حسی عاطفی، شناختی و تشخیصی پردازش درد دارند.

نتیجه‌گیری

داده‌های حاضر نشان داد فعال‌سازی گیرنده ارکسین با تزریق داخل هسته دمی ارکسین B اختلال یادگیری و حافظه اجتنابی غیرفعال به دنبال درد دندان ناشی از کپسایسین نشان داد. با این حال، مکانیسم دقیق نقش این هورمون در تعدیل درد دندان هنوز به طور کامل درک نشده است و در این خصوص نیاز به مطالعات تکمیلی است.

References

1. Hargreaves, K.M. (2011), "Orofacial pain". *Pain*, 152(3): p.S25–S32.
2. Merrill, R.L., (2007). "Central mechanisms of orofacial pain". *Dental Clinics*, 51(1): p. 45–59.
3. Ghurye, S. and R. McMillan, (2017). "Orofacial pain—an update on diagnosis and management". *British dental journal*, 223(9): p.639–647.
4. Ananthan, S. and R. Benoliel, "Chronic orofacial pain". *Journal of Neural Transmission*, 2020. 127(4): p.575–588.
5. Kooshki, R., et al., (2016). "The role of trigeminal nucleus caudalis orexin 1 receptors in orofacial pain transmission and in orofacial pain-induced learning and memory impairment in rats". *Physiology & behavior*. 157: p.20–27.
6. Viero, F.T., et al., (2024). "Orofacial pain models induce impairment in spatial learning and working memory in rodents: A systematic review and meta-analysis". *European Journal of Pharmacology*,: p.77225.
7. Iwata, K., et al., *Neurophysiology of orofacial pain*, in *Contemporary oral medicine*. 2017, Springer. p.1–23.
8. Heir, G.M., (2019). "Chronic orofacial pain, cognitive-emotional-motivational considerations: A narrative review". *Journal of oral rehabilitation*, 46(11): p.1065–1070.
9. Kooshki, R., et al., (2018). "The effect of CA1 administration of orexin-A on hippocampal expression of COX-2 and BDNF in a rat model of orofacial pain." *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 76(09): p.603–608.
10. Hervieu, G., et al., (2001). "Gene expression and protein distribution of the orexin-1 receptor in the rat brain and spinal cord". *Neuroscience*, 103(3): p.777–797.
11. Marcus, J.N., et al., (2001). "Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain". *Journal of Comparative Neurology*. 435(1): p.6–25.

12. Kooshki, R., et al., "The modulatory role of orexin 1 receptor in CA1 on orofacial pain-induced learning and memory deficits in rats." *Basic and clinical neuroscience*, 8(3): p.213.
13. Zhao, X., et al., (2014). "Orexin-A-induced ERK1/2 activation reverses impaired spatial learning and memory in pentylenetetrazol-kindled rats via OX1R-mediated hippocampal neurogenesis". *Peptides*. 54: p.140–147.
14. Viero, F.T., et al., (2025). "Orofacial pain models induce impairment in spatial learning and working memory in rodents: A systematic review and meta-analysis". *European Journal of Pharmacology*, 988: p.177225.
15. Saffarpour, S., B. Rahimi, and F. Nasirinezhad, (2025). "Potential effects of long-term nanoselenium administration on memory deficits associated with peripheral neuropathic pain through alteration of hippocampal Tau and proinflammatory cytokines". *Physiology & Behavior*, p.114990.
16. Holland, P.R., (2006). *The orexins and their involvement in the modulation of trigeminovascular nociceptive transmission*. University of London, University College London (United Kingdom).
17. Raouf, R., et al., (2015). "Changes in hippocampal orexin 1 receptor expression involved in tooth pain-induced learning and memory impairment in rats". *Neuropeptides*. 50: p.9–16.
18. Mohammadi, M., et al., (2020). "Microglia dependent BDNF and proBDNF can impair spatial memory performance during persistent inflammatory pain". *Behavioural Brain Research*. 390, p.112683.
19. Millan, M.J., (2002). "Descending control of pain". *Progress in neurobiology*. 66(6): p.355–474.
20. Matsuura, W., K. Nakamoto, and S. Tokuyama, (2020). "Involvement of descending pain control system regulated by orexin receptor signaling in the induction of central post-stroke pain in mice". *European Journal of Pharmacology*. 874: p.173029.