



مهار یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با اسکوپولامین توسط بلوک گیرنده‌های بتا-۱-آدرنرژیک هیپوکامپ پستی در موش صحرایی

بهاره پاکپور^۱، مجید نوائیان^۲، مرتضی پیری^{۳*}

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکز، گروه زیست‌شناسی، تهران، ایران

۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر ری، گروه زیست‌شناسی، شهر ری، ایران

۳- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اردبیل، گروه زیست‌شناسی، اردبیل، ایران

مسئول مکاتبات: biopiri@iauardabil.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۳/۱

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۱۴

چکیده

سیستم‌های آدرنرژیک و کولینرژیک مغز نقش مهمی در حافظه و یادگیری دارند. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که اسکوپولامین باعث تخریب حافظه اجتنابی مهارتی و القاء یادگیری وابسته به وضعیت می‌شود. در این مطالعه اثرات آنتاگونیست گیرنده بتا-۱-آدرنرژیک بر روی یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین در هیپوکامپ پستی موش صحرایی مورد بررسی قرار می‌گیرد. در این مطالعه تجربی از ۱۵۵ سر موش صحرایی نر استفاده شد. نمونه‌ها پس از بیهوشی در دستگاه استریوتاکسی قرار گرفتند و کانول‌گذاری دوطرفه در ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی انجام شد. بعد از طی دوره بهبودی هفت روزه، آزمون رفتاری با استفاده از دستگاه یادگیری احترازی غیر فعال آغاز شد. در این مطالعه اسکوپولامین به عنوان آنتاگونیست گیرنده موسکاربینی و اتنولول به عنوان آنتاگونیست گیرنده بتا-۱-آدرنرژیک استفاده شده است. تزریق پیش از آموزش یا قبل از آزمون اسکوپولامین (۱/۵ و ۳ میکروگرم بر موش) به ناحیه CA1 باعث تخریب حافظه اجتنابی مهارتی می‌شود. فراموشی القاء شده با تزریق قبل از آموزش اسکوپولامین با تزریق همان مقدار اسکوپولامین قبل از آزمون اصلاح می‌گردد، که به این حالت یادگیری وابسته به وضعیت گفته می‌شود. تزریق قبل از آزمون اتنولول (۰/۰۹ میکروگرم بر موش) نیز باعث تخریب حافظه اجتنابی مهارتی می‌گردد. بعلاوه تزریق قبل از آزمون اتنولول (۰/۰۹ میکروگرم بر موش) دو دقیقه قبل از اسکوپولامین روز آزمون، یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین را مهار می‌نماید. بطور کلی می‌توان گفت که گیرنده‌های بتا-۱-آدرنرژیک هیپوکامپ پستی نقش مهمی در یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین بازی می‌کنند.

کلمات کلیدی: اسکوپولامین، اتنولول، هیپوکامپ پستی، حافظه اجتنابی مهارتی، یادگیری وابسته به وضعیت

مقدمه

جوندگان و انسان می‌شوند در حالیکه داروهای آنتی-کولینرژیک نظیر اسکوپولامین باعث تخریب حافظه و یادگیری در مدل‌های مختلف از جمله در دستگاه یادگیری اجتنابی مهارتی می‌شوند [۲]. در همین راستا نتایج مطالعات پیشین نشان می‌دهد که عملکرد نورون‌های کولینرژیک در طی یادگیری تغییر می‌کند و این نورون‌ها در طی یادگیری فعالتر از حالت استراحت می‌گردند. به عنوان نمونه، آزادسازی استیل کولین در هیپوکامپ در طی

شکل‌گیری حافظه درازمدت یک فرآیند پیچیده می‌باشد که در آن میانجی‌های عصبی مختلف دخیل می‌باشند [۱۱]. ناقل‌های عصبی استیل کولین و نوراپی نفرین جزء مهمترین ناقل‌های عصبی می‌باشند که می‌توانند حافظه و یادگیری را در مدل‌های مختلف یادگیری تحت تأثیر قرار دهند [۲]. شواهد موجود نشان می‌دهد که مهارکننده‌های استیل کولین استراز که میزان استیل کولین را در فضای سیناپسی افزایش می‌دهند باعث بهبود عملکرد شناختی در



ما نشان می‌دهد که اسکوپولامین علاوه بر تخریب حافظه باعث یادگیری وابسته به وضعیت نیز می‌شود [۱، ۲، ۱۲]. یادگیری وابسته به وضعیت پدیده‌ای است که در آن به یاد آوردن اطلاعات تازه کسب شده تنها در شرایطی صورت می‌گیرد که فرد از لحاظ حسی و فیزیولوژیکی در همان شرایطی قرار گیرد که اطلاعات در همان شرایط کد شده است [۲۰]. مطالعات پیشین ما همچنین نشان می‌دهد که گیرنده‌های آلفا-آدرنژیک هیپوکامپ پستی می‌توانند یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با اسکوپولامین را تحت تاثیر قرار دهند [۱، ۲]. در ادامه مطالعه پیشین در این مطالعه برای اولین بار با تأثیر گیرنده‌های بتا-۱-آدرنژیک را بر روی یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین در هیپوکامپ پستی مورد بررسی قرار می‌دهیم.

مواد و روش کار

در این مطالعه تجربی از ۱۵۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند استفاده گردید. حیوانات به حیوانخانه تحقیقاتی منتقل شده، در هر قفس ۵ سر موش قرار داده شد. لازم به ذکر است که از این ۱۵۵ سر موش بکار رفته در این مطالعه فقط داده‌های مربوط به ۱۳۶ حیوان در آنالیز نهایی مورد استفاده قرار گرفت و داده‌های ۱۹ سر موش دیگر به دلایل مختلفی مانند اشتباه در کانول گذاری و بسته شدن کانول‌ها کنار گذاشته شد. در طول آزمایش‌ها آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار می‌گرفت و هر سه روز یکبار قفس موش‌ها تمیز می‌شد. دمای حیوانخانه بین 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد متغیر بود. قبل از جراحی به مدت یک هفته به موش‌ها اجازه داده شد که خود را با شرایط حیوانخانه تطبیق دهند. در طول یک هفته به منظور جلوگیری از تنش کار، هر حیوان روزانه به مدت ۵ دقیقه با دست لمس می‌شد. هر حیوان فقط یک بار استفاده شده و در گروه هشت‌تایی قرار داده می‌شد. همه آزمایش‌ها در طول روز انجام شدند.

یادگیری فضایی افزایش می‌یابد [۲۲] و این افزایش استیل کولین همبستگی مثبتی با میزان یادگیری دارد [۷]. به مانند سیستم کولینرژیک، سیستم مونوآمینی نیز نقش حیاتی در کنترل حافظه و یادگیری دارد [۹]. نورآدرنالین یکی از مهمترین مونوآمین‌های تاثیرگذار بر روی حافظه و یادگیری می‌باشد. نورون‌های نورآدرنژیک که از لوکوس سرولئوس منشاء می‌گیرند، نواحی مختلف مغز از جمله هیپوتالاموس، هیپوکامپ و قشر مخ را عصب‌دهی کرده و از این طریق حافظه و یادگیری را تحت تاثیر قرار می‌دهند. اثرات نورآدرنالین در مغز از طریق گیرنده‌های آلفا و بتا که هر دو جزء گیرنده‌های عمل‌کننده از طریق G پروتئین‌ها می‌باشند، میانجی‌گری می‌شود [۲۱]. اگرچه بیان گیرنده‌های بتا-آدرنژیک در مغز کمتر از نوع آلفا می‌باشد، اما آنها نقش مهمی در اعمال شناختی دارند [۲۳]. نشان داده شده است که گیرنده‌های بتا - آدرنژیک نقش تعدیل‌کننده در تنظیم هوشیاری، حافظه و یادگیری دارد [۳]. بکار بردن نوراپی‌نفرین و یا آگونیست‌های بتا آدرنژیک نظیر ایزوپرنالین عملکرد فرد در حافظه فضایی و حافظه‌های مرتبط با انگیزش و هیجان بهبود می‌بخشد [۸]. بالعکس بکار بردن آنتاگونیست‌های گیرنده‌های بتا-آدرنژیک باعث تخریب حافظه و یادگیری در مدل‌های مختلف یادگیری می‌شود [۱۳].

اسکوپولامین که یک آنتاگونیست گیرنده موسکارینی کولینرژیک می‌باشد باعث تخریب حافظه در مدل‌های مختلف یادگیری می‌شود [۲، ۱۲]. شباهت‌های زیادی بین نقص حافظه ایجاد شده در بیماران مبتلا به آلزایمر و حیوانات تیمار شده با اسکوپولامین وجود دارد به گونه‌ای که از اسکوپولامین برای ایجاد مدل حیوانی بیماری آلزایمر در مطالعات فارماکولوژیکی استفاده می‌شود [۲]. علاوه بر آتروفی نورون‌های کولینرژیک در بیماری آلزایمر، میزان مونوآمین‌ها نیز در این بیماران در سیستم عصبی مرکزی کاهش می‌یابد و به نظر می‌رسد تقویت عملکرد نورون‌های مونوآمینی در بهبود رفتار و عملکرد کورتکس مغز این بیماران نقش دارد [۶]. مطالعات پیشین



روش اجتنابی مهارتی برای بررسی حافظه در موش‌های صحرائی در دو روز متوالی انجام می‌شود. روز اول یا روز آموزش شامل آموزش دادن حیوان‌ها در دستگاه بوده، در روز دوم یا روز آزمون میزان حافظه حیوان‌های آموزش دیده بررسی می‌شود. در روش اجتنابی مهارتی مدل **Step-through**، در روز آموزش هر حیوان به آرامی در بخش روشن دستگاه قرار می‌گیرد و به مدت ۵ ثانیه به آن اجازه داده می‌شود به منظور آشنایی با محیط در این قسمت بماند. پس از گذشت ۵ ثانیه درب کشویی باز شده، به حیوان اجازه داده می‌شود از این قسمت وارد قسمت سیاه دستگاه شود. بلافاصله بعد از ورود حیوان به خانه سیاه درب کشویی بسته شده و حیوان از دستگاه خارج شده و به آرامی به قفس برگردانده می‌شود. موش-هایی که در این مرحله بیشتر از ۱۲۰ ثانیه در ورود به بخش تاریک تأخیر داشته باشند از ادامه آزمایش حذف می‌شوند. پس از گذشت ۳۰ دقیقه این حیوان دوباره به بخش سفید دستگاه منتقل شده و بعد از ۵ ثانیه درب کشویی باز می‌شود تا حیوان وارد بخش تاریک شود. با ورود حیوان به بخش تاریک، درب کشویی پشت سر حیوان بسته شده، حیوان تحریک الکتریکی با شدت یک میلی‌آمپر و به مدت ۳ ثانیه، که توسط دستگاه تحریک کننده به میله‌های فولادی کف بخش تاریک منتقل می‌شود، را دریافت می‌کند. ۲۰ ثانیه پس از پایان تحریک حیوان از دستگاه خارج شده، به قفس مربوطه منتقل می‌شود. پس از گذشت ۲ دقیقه مرحله دوم آموزش روی حیوان شوک گرفته انجام می‌شود. در این مرحله نیز موش مانند دفعات قبل به خانه سفید دستگاه منتقل شده و درب کشویی باز شده و میزان تأخیر ورودش به بخش تاریک دستگاه ثبت می‌گردد. بعد از تأخیر ۱۲۰ ثانیه‌ای در ورود به بخش سیاه دستگاه که به عنوان یادگیری موفق برای حیوان ثبت می‌گردد، حیوان از دستگاه خارج شده، بلافاصله تزریق پس از آموزش را دریافت می‌کند. در صورت تأخیر کمتر از ۱۲۰ ثانیه در ورود به بخش تاریک پس از ورود درب کشویی دستگاه پشت سرش بسته شده،

دستگاه یادگیری اجتنابی مهارتی (غیر فعال)، مدل **Step-Through**، از جعبه‌ای تشکیل شده که به وسیله دیواره‌ای به دو قسمت سفید و سیاه با اندازه یکسان (با ابعاد ۲۰×۲۰×۳۰ سانتی‌متر) تقسیم شده است. درون دیواره بین دو قسمت، درب کشویی به ابعاد ۷×۹ سانتی‌متر تعبیه شده است که می‌توان در موقع لزوم آن را باز کرد. کف و دیواره‌های بخش سفید رنگ دستگاه از جنس پلکسی گلاس غیرشفاف ساخته شده و فاقد هر گونه سقف می‌باشد. این قسمت توسط نور غیرمستقیم فلورسنت آفتابی روشن می‌شود. در کف بخش سیاه رنگ دستگاه میله‌های فولادی با فاصله یک سانتی‌متری وجود دارد. این میله‌ها توسط سیم رابطی به دستگاه تحریک کننده متصل شده‌اند که امکان انتقال شوک الکتریکی به حیوانات مورد آزمایش را فراهم می‌کنند.

داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از اسکوپولامین و اتنولول که بلافاصله قبل از آزمایش‌ها در سرم فیزیولوژیک استریل ۰/۹ درصد استریل حل شدند. موش‌های صحرائی توسط تزریق کتامین هیدروکلراید (۵۰ mg/kg) به علاوه زیلزین (۴ mg/kg) بیهوش می‌شدند. بعد از بیهوشی، حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده می‌شدند و دو کانول راهنمای (۲۲ G) بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۹۹۷) به صورت دو طرفه، یک میلی‌متر بالاتر از محل تزریق قرار داده می‌شدند. مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی برابر (۳/۲- = AP ، ML = ±۲ ، V = -۳) می‌باشد [۱۵]. بعد از قرار دادن کانول‌ها در مختصات مورد نظر با استفاده از سیمان دندان پزشکی کانول‌های راهنما در جای خود محکم می‌شدند. برای جلوگیری از بسته شدن کانول‌های راهنما در طی آزمایش در داخل کانول‌های راهنما، کانول‌های (G) قرار داده می‌شدند. پس از جراحی و قبل از تزریق درون مغزی دارو به حیوان اجازه داده می‌شد ۵ تا ۷ روز دوره بهبودی پس از جراحی را به منظور رفع استرس و تخریب بافتی احتمالی توسط جراحی سپری کرده به حالت عادی خود برگردند.



حیوان برای بار دوم شوک دریافت می‌کند. پس از خارج کردن حیوان از دستگاه و سپری شدن ۲ دقیقه حافظه حیوان همانند دوره قبل دوباره مورد امتحان قرار می‌گیرد. در صورت کسب یادگیری موفق حیوان از دستگاه خارج شده، تزریق بعد از آموزش را دریافت می‌کند. حداکثر آموزش برای هر موش سه بار در نظر گرفته شد. در جلسه آزمون که ۲۴ ساعت پس از مرحله آموزش انجام می‌شود، تحریک الکتریکی اعمال نمی‌شود. برای بررسی حافظه، هر موش پس از دریافت تزریق قبل از آزمون، همانند روز اول، در بخش روشن دستگاه قرار گرفته، درب کشویی بعد از ۵ ثانیه باز شده، زمان تأخیر حیوان در ورود به بخش تاریک دستگاه به عنوان معیاری برای بررسی میزان حافظه در نظر گرفته می‌شود. بیشترین مقدار تأخیر برای ورود به بخش تاریک که به عنوان حافظه کامل شناخته می‌شود ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته می‌شود.

برای تزریق دارو از کانول (۲۷ G) دندانپزشکی به طول ۱۵ میلی‌متر، (دو میلی‌متر بزرگ‌تر از کانول راهنما) به منظور دسترسی دقیق به هسته آکومبنس و جلوگیری از آسیب آن استفاده شد. این سر سوزن به کت دان تیوپ نوزاد (شماره ۴) متصل می‌باشد. برای تزریق از سرنگ هامیلتون ۲ میکرولیتر استفاده شد. در مرحله تزریق پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن ۲۷G دندانپزشکی در داخل کانول راهنما ۲۲ G قرار داده شده، در هر کانول ۰/۳ میکرولیتر دارو در مدت ۹۰-۶۰ ثانیه تزریق شد. این زمان به منظور کسب اطمینان از ورود دارو به مغز و جلوگیری از خروج آن از کانول راهنما در نظر گرفته می‌شود. مجموع حجم تزریق درون مغزی به هر موش ۰/۶ میکرولیتر است. در طول تزریق به حیوان اجازه داده می‌شود بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند. پس از کشتن حیوان‌ها توسط کلروفرم با تزریق رنگ متیلن بلو ۱ درصد (۰/۳ ml) به درون هر دو کانول، مغز از درون مجسمه بیرون آورده شد و به منظور جلوگیری از سفت شدن بافت‌ها، درون فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از یک هفته با استفاده از تیغ جراحی در محل

ورود کانول به درون مغز برش‌هایی داده شده، محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ مورد مطالعه قرار گرفت. جهت مطالعه مقاطع بافتی تهیه شده، از اطلس پاکسینوس و واتسون استفاده می‌شد. پس از کسب اطمینان از محل قرارگیری کانول‌ها در نواحی مورد نظر اطلاعات حاصل از حیوان، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

در همه آزمایش‌های توضیح داده شده میزان تأخیر ورود حیوان به خانه سیاه در روز آزمون به عنوان ملاک حافظه در نظر گرفته شده، نمره هر گروه به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد ($Mean \pm S.E.M$) ثبت می‌گردد. هم‌چنین تعداد آموزش هر حیوان نیز در روز آموزش ثبت می‌گردد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنا دار بین گروه‌های آزمایش، از روش تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی استفاده گردید. اختلاف در سطح $P < 0.05$ به عنوان تفاوت معنادار در نظر گرفته شد. برای انجام محاسبات آماری از نرم افزار SPSS و برای رسم نمودارها از نرم افزار Sigma Plot استفاده شد.

آزمایش اول: بررسی اثر اسکوپولامین بر روی حافظه و توانایی آن در ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت. نه گروه حیوان در این آزمایش بکار رفت. پنج گروه اول مقادیر مختلف اسکوپولامین (۰، ۰/۲۵، ۰/۷۵، ۱/۵، ۳ میکروگرم بر موش) را قبل از آموزش به صورت درون مغزی در داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند و در روز آزمون سالیان به صورت درون مغزی به آنها تزریق شد. چهار گروه باقیمانده در روز آموزش مقدار موثر اسکوپولامین (۳ میکروگرم بر موش) و در روز آزمون مقادیر مختلف اسکوپولامین (۰/۲۵، ۰/۷۵، ۱/۵ و ۳ میکروگرم بر موش) را به صورت درون مغزی در داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند.

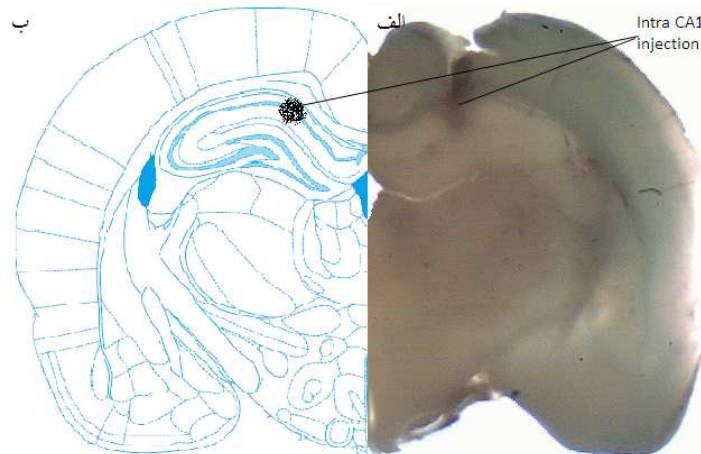
آزمایش دوم: بررسی اثر اتولول بر روی حافظه اجتنابی مهاری و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین. در این آزمایش هشت گروه حیوان بکار

هیپوکامپ پستی آزمون حافظه اجتنابی مهارتی از موش‌ها بعمل آمد.

نتایج

مقطع بافتی مربوط به ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی که نشان دهنده محل قرارگیری صحیح کانول در مقایسه با شکل شماتیک برگرفته از اطلس پاکسینوس می‌باشد. لازم به ذکر است که تنها داده‌های مربوط به حیواناتی که محل جراحی آنها در مقایسه با اطلس پاکسینوس صحیح بود، در آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱).

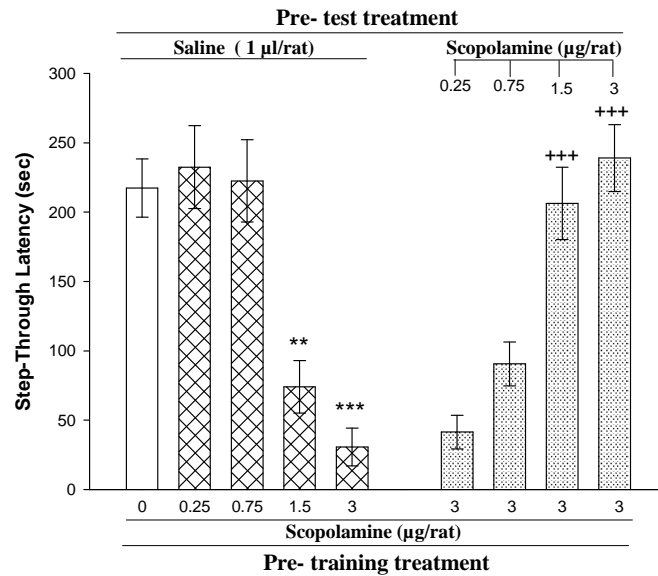
برده شد، چهار گروه اول در روز آموزش پنج دقیقه از آموزش سالیان را به صورت درون مغزی دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف اتنولول (۰، ۰/۰۱، ۰/۰۳، ۰/۰۹ میکروگرم بر موش) را به صورت درون مغزی در داخل هیپوکامپ پستی دریافت داشتند. چهار گروه باقیمانده در روز آموزش مقدار موثر اسکوپولامین (۳ میکروگرم بر موش) را به صورت درون مغزی در داخل هیپوکامپ پستی دریافت کردند، در روز آزمون این چهار ابتدا مقادیر مختلف اتنولول (۰، ۰/۰۱، ۰/۰۳، ۰/۰۹ میکروگرم بر موش) سپس با فاصله دو دقیقه‌ای مقدار موثر اسکوپولامین (۳ میکروگرم بر موش) را دریافت کردند و پنج دقیقه بعد از تزریق درون مغزی اسکوپولامین به



شکل ۱- عکس مقطع بافتی مربوط به کانول‌گذاری در ناحیه CA1 (الف) و شکل شماتیک برگرفته از اطلس پاکسینوس که محل ناحیه CA1 در آن مشخص شده است (ب)

سیاه، یا به اصطلاح میزان حافظه اجتنابی مهارتی را کاهش می‌دهد. همچنین نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون مکمل توکی نشان می‌دهد که تزریق مقادیر ۱/۵ و ۳ میکروگرم بر موش اسکوپولامین به موش‌هایی که در آموزش مقدار موثر اسکوپولامین را دریافت کرده‌اند باعث بهبود حافظه اجتنابی مهارتی تخریب شده با اسکوپولامین روز آموزش می‌شوند [F(۴، ۳۵) = ۲۴/۸۳، p < ۰/۰۰۱].

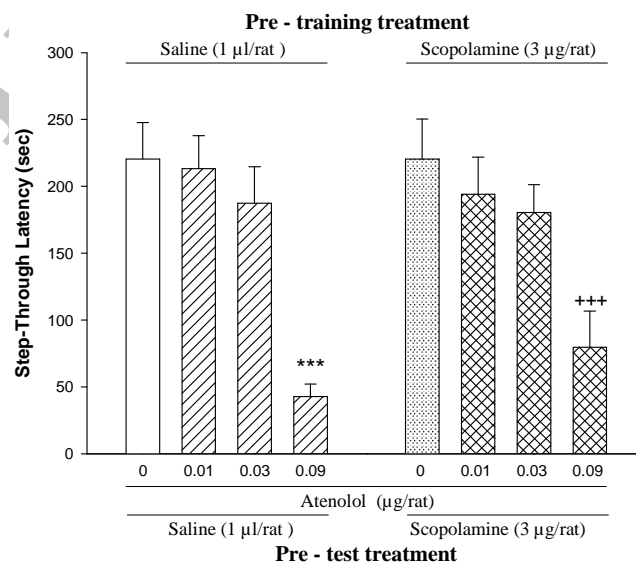
آزمایش اول: اثر اسکوپولامین در هیپوکامپ پستی بر روی حافظه اجتنابی مهارتی. آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تزریق پیش از آموزش اسکوپولامین به ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی باعث تغییر معنی‌دار حافظه اجتنابی مهارتی می‌شود [F(۴، ۳۵) = ۱۶/۴۹، p < ۰/۰۰۱]. انجام آزمون مکمل توکی نشان داد که تزریق پیش از آموزش و پیش از آزمون اسکوپولامین (۱/۵ و ۳ میکروگرم بر موش) تأخیر در ورود به خانه



شکل ۲- اثر تزریق پیش از آموزش اسکوپولامین بر حافظه اجتنابی مهارى و توانایی آن در ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت. $P < 0/01$ در مقایسه با گروه سالین / سالین و $P < 0/001$ در مقایسه با گروه سالین / سالین و $P < 0/001$ در مقایسه با اسکوپولامین / سالین می باشد.

مخرب اتنولول بر حافظه در دوز ۰/۰۹ از نظر آماری معنی دار می باشد. همچنین نتایج آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون مکمل توکی نشان می دهد که اتنولول (۰/۰۹ میکروگرم بر موش) می تواند جلوی یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین را بگیرد [F(۳, ۲۸) = ۵/۳۵, $p < 0/01$].

آزمایش دوم: اثر اتنولول بر روی حافظه اجتنابی مهارى و یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با اسکوپولامین. آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق قبل از آزمون اتنولول باعث تخریب حافظه اجتنابی مهارى می شود [F(۳, ۲۸) = ۱۲/۶۲, $p < 0/001$]. نتایج آزمون مکمل توکی نشان می دهد که این اثر



شکل ۳- اثر اتنولول بر حافظه اجتنابی مهارى و یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با اسکوپولامین. $P < 0/001$ در مقایسه با گروه سالین / سالین و $P < 0/001$ در مقایسه با اسکوپولامین / اسکوپولامین می باشد.

بحث

آدرنرژیک (انتولول) به هیپوکامپ پستی باعث تخریب حافظه اجتنابی مهار می‌شود. این یافته نشان می‌دهد که در شرایط فیزیولوژیک گیرنده‌های بتا-۱-آدرنرژیک هیپوکامپ پستی در حافظه اجتنابی مهار تأثیرگذار می‌باشد به گونه‌ای که مهار این گیرنده‌ها می‌تواند حافظه اجتنابی مهار را تخریب نماید. انتولول اثر مخرب خود بر حافظه را احتمالاً بواسطه کاهش رهایش استیل کولین در هیپوکامپ پستی اعمال می‌نماید. گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد که تخریب نورون‌های آدرنرژیک منشاء گرفته از لوکوس سرولئوس باعث کاهش رهایش استیل کولین در هیپوکامپ و تخریب حافظه می‌شوند [۲۴]. همسو با یافته‌های ما گزارشاتی وجود دارند که نشان می‌دهند آسیب نورون‌ها نوآدرنرژیک منشاء گرفته از لوکوس سرولئوس میزان اثر بخشی مهارکننده‌های استیل کولین- استراز نظیر فیزوستیگمین را در بهبود حافظه اجتنابی تخریب شده توسط تخریب نورون‌های کولینرژیک قاعده مغز پیشین به شدت کاهش می‌دهد [۱۰]. همچنین گزارش شده که تضعیف سیستم نورآدرنرژیک باعث تقویت اثر مخرب آنتاگونیست‌های استیل کولین در تخریب حافظه می‌شود [۵]. در بخش آخر این مطالعه تأثیر گیرنده‌های بتا-۱-آدرنرژیک را بر یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین مورد بررسی قرار دادیم. یافته‌های ما در این پژوهش نشان داد که مهار گیرنده‌های بتا-۱-آدرنرژیک هیپوکامپ پستی باعث مهار یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین می‌شود. این یافته نشان‌دهنده اهمیت گیرنده‌های بتا-۱-آدرنرژیک در یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین می‌باشد، چرا که مهار این گیرنده‌ها باعث مهار یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین می‌گردد. یافته‌های این پژوهش همسو با مطالعه پیشین ما می‌باشد که نشان می‌دهد مهار گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک هیپوکامپ پستی باعث مهار یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین می‌شود [۲]. با توجه به ارتباط نزدیک بین گیرنده‌های بتا و آلفا-آدرنرژیک و در

یافته‌های ما در این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق قبل از آزمون اسکوپولامین به داخل ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ پستی باعث تخریب حافظه‌ی اجتنابی مهار در روز آزمون می‌شود. نتایج مطالعه حاضر موافق با مطالعاتی می‌باشد که گزارش می‌نمایند استیل کولین یک میانجی عصبی مهم در زمینه‌ی حافظه و یادگیری می‌باشد [۲]. مطالعات فارماکولوژی متعدد نشان می‌دهند که اسکوپولامین باعث تخریب حافظه و یادگیری در مدل‌های مختلف یادگیری می‌شود و این تخریب مستقیماً با کاهش عملکرد سیستم کولینرژیک در ارتباط می‌باشد [۲]. در بسیاری از مطالعات رفتاری صورت گرفته نشان داده شده است که اثرات آنتاگونیست موسکارینی کولینرژیک بسیار مشابه اثرات ایجاد شده توسط تخریب هیپوکامپ می‌باشد [۲۵]. همچنین تخریب یا عملکرد ناقص نورون‌های کولینرژیک ارتباط تنگاتنگی با نقص‌های شناختی ایجاد شده در بیماران آلزایمری دارد [۴]. یافته‌های ما در این مطالعه همچنین نشان می‌دهد که تزریق قبل از آزمون اسکوپولامین به موش‌هایی که در روز آموزش نیز تحت تأثیر اسکوپولامین بوده اند باعث بهبود حافظه اجتنابی مهار تخریب شده با اسکوپولامین می‌گردد. به بیان دیگر اسکوپولامین روز آزمون فراموشی القاء شده با اسکوپولامین روز آموزش را اصلاح می‌نماید. این پدیده یادگیری وابسته به وضعیت نامیده می‌شود. مشابه این حالت برای مورفین، کانابینوئیدها، اتانول و موسیمول نیز وجود دارد. در یادگیری وابسته به وضعیت فرد تنها زمانی قادر به یادآوری اطلاعات آموخته شده می‌باشد که در روز آزمون هم دقیقاً در همان شرایطی قرار داشته باشد که در روز آموزش قرار داشته است [۲، ۱۴، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹]. در بخش بعدی این مطالعه تأثیر گیرنده‌های بتا-۱-آدرنرژیک هیپوکامپ پستی بر روی حافظه اجتنابی مهار و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بدست آمده در این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق قبل از آزمون آنتاگونیست گیرنده بتا-۱-



inhibitory avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93(4): 455-62.

3- Cahill L., C.A. Pham, B. Setlow (2000), Impaired memory consolidation in rats produced with beta-adrenergic blockade. *Neurobiology of Learning and Memory*, 74(3): 259-66.

4- Coyle J.T., D.L. Price, M.R. DeLong (1983), Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, 219(4589): 1184-90.

5- Decker M.W., T.M. Gill, J.L. McGaugh (1990), Concurrent muscarinic and beta-adrenergic blockade in rats impairs place-learning in a water maze and retention of inhibitory avoidance. *Brain Research*, 513(1): 81-5.

6- Dringenberg H.C. (2000), Alzheimer's disease: more than a 'cholinergic disorder' - evidence that cholinergic-monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. *Behavior and Brain Research*, 115(2): 235-49.

7- Fadda P., L. Robinson, W. Fratta, R.G. Pertwee, G. Riedel (2006), Scopolamine and MK801-induced working memory deficits in rats are not reversed by CBD-rich cannabis extracts. *Behavior and Brain Research*, 168(2): 307-11.

8- Ferry B., J.L. McGaugh (1999), Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 72(1): 8-12.

9- Graeff FG. (2002), On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacology* (Berl), 163(3-4): 467-76.

10- Haroutunian V., P.D. Kanof, G. Tsuboyama, K.L. Davis (1990), Restoration of cholinomimetic activity by clonidine in cholinergic plus noradrenergic

نظر داشتن گزارشاتی که نشان می‌دهد که اثرات بهبود بخش تحریک گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک تا حدودی بواسطه فعال شدن گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک انجام می‌گیرد [۸]. این احتمال مطرح می‌شود که نقش گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک در یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین کلیدی‌تر می‌باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که اسکوپولامین قادر به تخریب حافظه اجتنابی مهارتی و ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می‌باشد. یافته‌های همچنین نشان می‌دهد که مهار گیرنده‌های بتا-۱-آدرنرژیک هیپوکامپ پستی باعث تخریب حافظه اجتنابی مهارتی و مهار یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین می‌شود. این یافته نشان می‌دهد که در شرایط فیزیولوژیک نیز گیرنده‌های بتا-۱-آدرنرژیک هیپوکامپ پستی در حافظه اجتنابی مهارتی و یادگیری وابسته به وضعیت دخیل می‌باشند. احتمالاً مهار گیرنده‌های بتا-۱-آدرنرژیک هیپوکامپ پستی بواسطه کاهش رهایش استیل کولین اثرات مخرب خود بر حافظه اجتنابی مهارتی و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین را اعمال می‌نماید، هرچند درک مکانیسم واقعی اثرات مخرب اتنولول بر حافظه نیازمند بررسی‌های بیشتری می‌باشد.

منابع

- 1- Azami N.S., M. Piri, M. Jahanshahi, S. Oryan, V. Babapour, M.R. Zarrindast (2010), The role of CA1 α -adrenoceptor on scopolamine induced memory impairment in male rats. *Physiology and Pharmacology*, 14(1): 66-77.
- 2- Azami N.S., M. Piri, S. Oryan, M. Jahanshahi, V. Babapour, M.R. Zarrindast (2010), Involvement of dorsal hippocampal alpha-adrenergic receptors in the effect of scopolamine on memory retrieval in



- 18- Piri M., M.R. Zarrindast (2011), Nitric oxide in the ventral tegmental area is involved in retrieval of inhibitory avoidance memory by nicotine. *Neuroscience*, 175: 154-61.
- 19- Raoufi N., M. Piri, A. Moshfegh, M.S. Shahin (2012), Nicotine improves ethanol-induced impairment of memory: possible involvement of nitric oxide in the dorsal hippocampus of mice. *Neuroscience* (accepted).
- 20- Shulz D.E., R. Sosnik, V. Ego, S. Haidarliu, E. Ahissar (2000), A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature*, 403(6769): 549-53.
- 21- Sirvio J., E. MacDonald (1999), Central alpha1-adrenoceptors: their role in the modulation of attention and memory formation. *Pharmacological Therapy*, 83(1): 49-65.
- 22- Stancampiano R, Cocco S, Cugusi C, Sarais L., Fadda F. (1999), Serotonin and acetylcholine release response in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Neuroscience*, 89(4): 1135-43.
- 23- Stuchlik A., K. Vales (2008), Role of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in the regulation of locomotion and spatial behavior in the active place avoidance task: a dose-response study. *Neuroscience Letter*, 433(3): 235-40.
- 24- Waterhouse B.D., H.C. Moises, D.J. Woodward (1981), Alpha-receptor-mediated facilitation of somatosensory cortical neuronal responses to excitatory synaptic inputs and iontophoretically applied acetylcholine. *Neuropharmacology*, 20(10): 907-20.
- 25- Watts J., R. Stevens, C. Robinson (1981), Effects of scopolamine on radial maze performance in rats. *Physiological Behavior*, 26(5): 845-51.
- lesioned rats. *Brain Research*, 507(2): 261-6.
- 11- Izquierdo I. (1979), Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: possible role of endogenous opiate mechanisms in memory consolidation. *Psychopharmacology* (Berl), 66(2): 199-203.
- 12- Jamali-Raeufy N., M. Nasehi, M. Ebrahimi-Ghiri, M.R. Zarrindast (2011), Cross state-dependency of learning between WIN55, 212-2 and scopolamine in rat dorsal hippocampus. *Neuroscience Letter*, 491(3): 227-31.
- 13- Ji J.Z., X.H. Zhang, B.M. Li (2003), Deficient spatial memory induced by blockade of beta-adrenoceptors in the hippocampal CA1 region. *Behavior Neuroscience*, 117(6): 1378-84.
- 14- Nasehi M., M. Piri, N. Jamali-Raeufy, M.R. Zarrindast (2010), Influence of intracerebral administration of NO agents in dorsal hippocampus (CA1) on cannabinoid state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. *Physiological Behavior*, 100(4): 297-304.
- 15- Nasehi M., M. Sahebgharani, A. Haeri-Rohani, M.R. Zarrindast (2009), Effects of cannabinoids infused into the dorsal hippocampus upon memory formation in 3-days apomorphine-treated rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(3): 391-9.
- 16- Piri M., M. Nasehi, M. Asgariyan, M.R. Zarrindast (2012), Influence of nitric oxide agents in the dorsal hippocampus of mice on anxiogenic-like effect induced by histamine. *Pharmacology and Biochemistry Behavior*, 102(3): 391-9.
- 17- Piri M., M.R. Zarrindast (2011), Modulation of WIN55, 212-2 state-dependent memory by alpha2-adrenergic receptors of the dorsal hippocampus. *Archive of Iran Medicine*, 14(6): 389-95.