مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان /دوره نوزدهم/زمستان ۱۳۹۳/۷۸-۶۷

نقش گیرنده های دوپامینی D2 هیپوکامپ پشتی در یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین

معصومه رستم پور گلیوری[۱]، مریم السادات شاهین[۲]، مرتضی پیری[۳]

۱. کارشناسی ارشد زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران.

۲.کارشناسی ارشد زیست‌شناسی، عضو باشگاه پژوهشگران جوان دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر ری، تهران، ایران.

۳. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران، (مولف مسوول) تلفن ثابت:۷۷۲۹۸۲۲-۰۴۵۱،
biopiri@iauardabil.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: سیستم‌های دوپامینی و کولینرژیک مغز نقش مهمی در حافظه و یادگیری دارند. در این مطالعه نقش گیرنده های D2 دوپامینی هیپوکامپ پشتی بر روی فراموشی القاء شده با اسکوپولامین و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین در موش‌های صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی از ۲۰۰ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar استفاده شد (۲۵گروه). موش های صحرایی بعد از بیهوشی در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. دو کانول ۱ میلی متر بالاتر از ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی قرار داده شد. یک هفته بعد حیوانات در دستگاه یادگیری اجتنابی غیرفعال مدل step-through آموزش دیدند.

یافته ها: تزریق قبل از آموزش اسکوپولامین به ناحیه CA1 باعث تخریب حافظه اجتنابی در روز آزمون شد. حافظه تخریب شده با تزریق قبل از آموزش اسکوپولامین با بکار بردن اسکوپولامین یا کینپیرول در روز آزمون به حالت عادی بر می گردد، که نشان دهنده القاء یادگیری وابسته به وضعیت توسط اسکوپولامین و تأثیر گیرنده های دوپامینی D2 هیپوکامپ پشتی بر روی این نوع یادگیری می باشد. از سوی دیگر تخریب حافظه بعد از تزریق قبل آزمون آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی، سولپیراید به داخل ناحیه CA1 ایجاد می شود. تزریق قبل از آزمون سولپیراید به داخل ناحیه CA1 همچنین باعث مهار یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با اسکوپولامین می گردد.

نتیجه گیری: این یافته ها نشان می دهند که گیرنده های دوپامینیD2 ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی نقش مهمی در فراموشی القاء شده با اسکوپولامین و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین بازی می کنند.

کلمات کلیدی : اسکوپولامین، هیپوکامپ پشتی، حافظه اجتنابی مهاری، گیرنده دوپامینیD2 ، فراموشی.

وصول مقاله:۹۲/۱/۱۷ اصلاحیه نهایی:۹۳/۵/۱۱ پذیرش:۹۳/۵/۱۵

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]

مقدمه

یکی از مدل‌های پذیرفته شده برای بررسی حافظه دراز مدت در جوندگان، مدل حافظه اجتنابی مهاری می باشد (۲و ۱). شواهد موجود نشان می دهند که در فرآیند تثبیت حافظه اجتنابی مهاری، هیپوکامپ نقش اصلی را بر عهده دارد، اما باید توجه داشت که سیستم‌های تعدیل کننده متعدد، که از نواحی مختلف مغز منشاء گرفته و وارد ناحیه هیپوکامپ می شوند، حافظه اجتنابی مهاری را تحت تأثیر قرار می دهند (۳). هیپوکامپ ورودی‌های دوپامینرژیک را از ساختارهای موجود در مزولیمبیک نظیر ناحیه تگمنتوم شکمی و بخش متراکم جسم سیاه دریافت می کند (۴). پیشنهاد شده است که نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی بخش بالارو حلقه عملکردی موجود بین ناحیه تگمنتوم شکمی و هیپوکامپ می باشد (۵)، که ورود اطلاعات به حافظه درازمدت در هیپوکامپ را تعدیل کرده و تحت تأثیر قرار می دهند (۶). دوپامین اثرات خود بر روی حافظه را از طریق دو دسته گیرنده دوپامینی D1 و D2 اعمال می نماید. گیرنده های گروه D1 شامل گیرنده D1 و D5 و گیرنده های گروه D2 که شامل گیرنده D2، D3 و D4 می شوند (۷). فعال شدن گیرنده‌های D1 باعث افزایش آدنوزین مونو فسفات حلقوی در داخل سلول می‌گردد، در حالیکه فعال شدن گیرنده‌های D2، سطح آدنوزین مونو فسفات حلقوی را کاهش می‌دهد (۸). بر اساس مطالعات بیوشیمی و فارماکولوژی هر دو نوع گیرنده دوپامینی D1 و D2 در ناحیه CA1 هیپوکامپ شناسایی شده اند (۹).

سیستم کولینرژیک مغز بویژه ورودی‌های کولینرژیکی که از بخش میانی سپتوم و بازوی عمودی ناحیه مورب بروکا منشاء می گیرند، اهمیت زیادی در یادگیری و حافظه دارند (۱۰). شواهد نشان می دهند که مهارکننده های استیل کولین استراز که میزان استیل کولین را در فضای سیناپسی افزایش می دهند باعث بهبود عملکرد شناختی در جوندگان و انسان می‌شوند در حالیکه داروهای آنتی‌کولینرژیک باعث تخریب حافظه و یادگیری در مدل‌های مختلف می شوند (۱۱). در زمینه اثرات مثبت استیل کولین بر روی حافظه و یادگیری بویژه روی نقش گیرنده‌های موسکارینی تأکید شده است (۱۳و ۱۲). نشان داده شده است که فعال شدن گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین باعث فعال شدن نورون‌های هرمی و افزایش رهایش گلوتامات در هیپوکامپ می شود. فعال شدن این گیرنده ها همچنین ایجاد تغییر شکل سیناپسی و تقویت دراز مدت سیناپسی را در نواحی مختلف مغز تسهیل می‌نماید (۱۵و ۱۴). اسکوپولامین به عنوان آنتاگونیست گیرنده موسکارینی استیل کولین اثر عکس بر روی حافظه و یادگیری دارد و باعث تخریب حافظه در مدلهای مختلف یادگیری می شود (۱۶). مطالعات همچنین نشان می‌دهند که 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 می شود (۱۷). اینکه اسکوپولامین مدلی سریع از بیماری آلزایمر ایجاد می نماید، بسیار حائز اهمیت می باشد چرا که داروهایی که قادر باشند، فراموشی القاء شده با اسکوپولامین را اصلاح نمایند، ممکن است در بیماران آلزایمری نیز دارای اثر درمانی باشند.

شواهدی وجود دارد که نشان می دهند بین سیستم کولینرژیک و دوپامینرژیک برهمکنش وجود دارد (۱۵). مطالعات نشان می دهند که تزریق درون صفاقی اسکوپولامین باعث کاهش رهایش دوپامین در هیپوکامپ و القاء فراموشی در تست حافظه اجتنابی مهاری می شود (۱۸). شواهد موجود همچنین نشان می دهند که فعال شدن گیرنده‌های دوپامینی در هیپوکامپ پشتی باعث افزایش رهایش استیل کولین می شود (۲۰و۱۹). شواهد پاتولوژیکی نیز نشان می دهند که در بیماری آلزایمری علاوه بر آتروفی نورون های کولینرژیک مغز، سیستم دوپامینرژیک نیز مختل

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]

می‌گردد (۲۱). با توجه به اختلال همزمان سیستم کولینرژیک و دوپامینرژیک در بیماران مبتلا به آلزایمر و در نظر گرفتن شواهدی که نشان دهنده برهمکنش بین سیستم کولینرژیک و دوپامینرژیک می باشد، در این مطالعه برای اولین بار اثر گیرنده‌های D2 دوپامینی هیپوکامپ پشتی بر روی فراموشی القاء شده با اسکوپولامین و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعه به این امید انجام می گیرد که داروهایی که می توانند باعث بهبود حافظه تخریب شده با اسکوپولامین گردند، ممکن است در بیماران آلزایمری نیز دارای اثر درمانی باشند.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی که در گروه فارماکولوژی دانشگاه تهران انجام گرفت، از ۲۰۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن تقریبی۲۵۰–۲۰۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند، استفاده گردید. حیوان ها به حیوانخانه تحقیقاتی منتقل شده، در هر قفس ۵ سر موش قرار داده شد. در طول آزمایش ها آب و غذای کافی در اختیار موش ها قرار می گرفت و هر سه روز یکبار قفس موشها تمیز می‌شد. دمای حیوانخانه بین۳±۲۲ درجه سانتیگراد متغیر بود. در هر گروه آزمایشی از هشت حیوان استفاده شد. در این تحقیق مجموعاً از بیست و پنج گروه هشت تایی از حیوانات یعنی دویست حیوان استفاده شد. در آزمایش اول نه گروه از حیوانات و در آزمایش دوم و سوم نیز هر کدام هشت گروه حیوان استفاده شد. انتخاب حیوانات هر گروه کاملاً به صورت تصادفی انجام می شد، البته باید توجه داشت که تمام حیوانات بکار رفته در این مطالعه در محدوده سنی و وزنی یکسانی قرار داشتند.

داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از اسکوپولامین (سیگما) که به عنوان آنتاگونیست گیرنده موسکارینی استیل کولین عمل می کند و کینپیرول (سیگما) و سولپیراید (سیگما) که به ترتیب به عنوان آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های D2 دوپامینی عمل می نمایند. همه داروها به جز سولپیراید بلافاصله قبل از آزمایش ها در سرم فیزیولوژیک استریل حل شدند. سولپیراید در محلول حاملی حل شد که محتوی یک قطره اسید استیک گلاسیال در ۵ میلی لیتر سرم فیزیولوژیک استریل بود. دوزهای مورد استفاده دارو در این تحقیق بر اساس مطالعات Pilot و مطالعات قبلی انتخاب شدند (۱۶). دوز مؤثر و غیر مؤثر اسکوپولامین نیز بر اساس نتایج بدست آمده در طی آزمایشات مشخص شدند، دوزی از اسکوپولامین که بطور مؤثر باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری و اصلاح فراموشی القاء شده با اسکوپولامین روز آموزش می شد، به عنوان دوز مؤثر اسکوپولامین و دوزهایی که اثری بر روی حافظه اجتنابی مهاری نداشتند و یا قادر به اصلاح فراموشی القاء شده با اسکوپولامین نبودند به عنوان دوز غیر مؤثر اسکوپولامین در مراحل بعدی آزمایش مورد استفاده قرار گرفتند.

برای جراحی و کانول گذاری در ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی، موش‌های صحرایی توسط تزریق کتامین هیدروکلراید (۵۰ mg/kg) بعلاوه زایلزین (۴ mg/kg) بیهوش شدند. بعد از بیهوشی حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. دو کانول راهنمای (G ۲۲) به صورت دو طرفه یک میلی متر بالاتر از محل تزریق بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۹۹۷) قرار داده شدند [۲۲]. مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی برابر (۲/۳– = AP، ۲± = ML، ۳– = V) می باشد. بعد از قرار دادن کانول ها در مختصات مورد نظر با استفاده از سیمان دندان پزشکی کانول های راهنما در جای خود محکم شدند. یک هفته پس از جراحی تست حافظه انجام می شد.

برای تزریق دارو از کانول (G ۲۷) دندان پزشکی به طول ۱۱ میلی متر، (یک میلی متر بزرگ تر از کانول راهنما) به منظور دسترسی دقیق به ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی و

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]

جلوگیری از آسیب آن استفاده شد. این سر سوزن به کت دان تیوپ نوزاد (شماره ۴) متصل می شد. برای تزریق از سرنگ هامیلتون ۲ میکرولیتر استفاده شد. در مرحله تزریق سر سوزن ۲۷G دندان پزشکی در داخل کانول راهنما G ۲۲ قرار داده شده، در هر کانول ۵/۰ میکرولیتر دارو در مدت ۹۰-۶۰ ثانیه تزریق شد. مجموع حجم تزریق درون مغزی به هر موش یک میکرولیتر است. در طول تزریق به حیوان اجازه داده می شد، بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند.

دستگاه یادگیری اجتنابی مهاری (غیر فعال)، مدل Step-Through، از جعبه ای تشکیل شده که به وسیله دیواره ای به دو قسمت با اندازه یکسان (با ابعاد ۲۰×۲۰×۳۰ سانتی متر) تقسیم می شود. درون دیواره بین دو قسمت، یک درب کشویی به ابعاد ۹× ۷ سانتی متر تعبیه شده است. این دستگاه دارای دو بخش سفید و سیاه رنگ می باشد، بخش سیاه رنگ در قسمت کف دارای میله های فولادی با فاصله یک سانتی متر بوده و شوک الکتریکی از طریق این میله ها به حیوانات مورد آزمایش وارد می شود.

آزمون رفتاری

روش اجتنابی مهاری برای بررسی حافظه در موشهای صحرایی در دو روز متوالی بکار رفت. روز اول یا روز آموزش شامل آموزش دادن حیوان ها در دستگاه بود، روز دوم یا روز آزمون میزان حافظه حیوان های آموزش دیده بررسی می شد. در مرحله آموزش روش اجتنابی مهاری مدل Step-through، هر حیوان به آرامی در بخش روشن دستگاه قرار می گرفت، به مدت ۵ ثانیه به آن اجازه داده می شد به منظور آشنایی با محیط در این قسمت بماند. پس از گذشت ۵ ثانیه درب کشویی باز شده، به حیوان اجازه داده می شد 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 می شد. موش هایی که در این مرحله بیشتر از ۱۲۰ ثانیه در ورود به بخش تاریک تأخیر داشتند از ادامه آزمایش حذف می شدند. پس از گذشت ۲۵ دقیقه تزریق داروهای قبل از آموزش به صورت درون مغزی در ناحیه هیپوکامپ پشتی انجام می گرفت و پنج دقیقه بعد یعنی ۳۰ دقیقه بعد از اولین قرار گیری حیوان در دستگاه تست حافظه، حیوان دوباره به بخش سفید دستگاه منتقل شده و درب کشویی باز می شد تا حیوان وارد بخش تاریک شود. با ورود حیوان به بخش تاریک، درب کشویی پشت سرحیوان بسته شده، حیوان تحریک الکتریکی با شدت یک میلی آمپر و به مدت ۳ ثانیه، که توسط دستگاه تحریک کننده به میله های فولادی کف بخش تاریک منتقل می شد، را دریافت می کرد. ۲۰ ثانیه پس از پایان تحریک حیوان از دستگاه خارج شده، به قفس مربوطه منتقل می شد. پس از گذشت ۲ دقیقه مرحله دوم آموزش روی حیوان شوک گرفته انجام می شد. 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 می گردید. تأخیر ۱۲۰ ثانیه ای در ورود به بخش سیاه دستگاه به عنوان یادگیری موفق برای حیوان ثبت می گردید. در صورت تأخیر کمتر از ۱۲۰ ثانیه در ورود به بخش تاریک پس از ورود درب کشویی دستگاه پشت سرش بسته شده، حیوان برای بار دوم شوک دریافت می‌کرد. پس از خارج کردن حیوان از دستگاه و سپری شدن ۲ دقیقه حافظه حیوان همانند دوره قبل دوباره مورد امتحان قرار می گرفت. در صورت کسب یادگیری موفق حیوان از دستگاه خارج می شد. حداکثر آموزش برای هر موش سه بار در نظر گرفته شد (۲۳). آزمون حافظه ۲۴ ساعت پس از مرحله آموزش انجام می شد. برای بررسی حافظه، هر موش، همانند روز اول، در بخش روشن دستگاه قرار گرفته، درب کشویی بعد از ۵ ثانیه باز شده و زمان تأخیر حیوان در ورود به بخش تاریک دستگاه به عنوان معیاری برای بررسی میزان حافظه اندازه گیری می شد. بیشترین مقدار تأخیر برای ورود

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]

به بخش تاریک که به عنوان حافظه کامل شناخته می شد ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد (۲۳).

بافت شناسی

پس از کشتن حیوان ها توسط کلروفرم و تزریق رنگ متیلن بلو ۱ ٪ (۵/۰ µl) به درون هر دو کانول، مغز از درون جمجمه بیرون آورده شده، درون فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از یک هفته، محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ مورد مطالعه قرار گرفت.

تیمارهای دارویی و آزمایش های انجام شده

آزمایش اول اثر اسکوپولامین بر روی حافظه اجتنابی مهاری

در آزمایش اول از ۹ گروه ۸ تایی از حیوانات (مجموعاً ۷۲ حیوان) استفاده شد. ۵ گروه اول پنج دقیقه قبل از آموزش مقادیر مختلف اسکوپولامین (µg/ rat ۳، ۱/۵، ۰/۷۵، ۰/۲۵، ۰) را به صورت درون مغزی در داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی دریافت کردند و همگی قبل از آزمون سالین (µl/ rat ۱) را دریافت نمودند. ۴ گروه بعد پنج دقیقه قبل از آموزش مقدار مؤثر اسکوپولامین (µg/ rat ۳) و پنج دقیقه قبل از آزمون مقادیر مختلف اسکوپولامین (µg/ rat ۳، ۱/۵، ۰/۷۵، ۰/۲۵) را به صورت درون مغزی در داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی دریافت کردند.

آزمایش دوم اثر آگونیست گیرنده دوپامینی D2 (کینپرول) بر روی حافظه اجتنابی مهاری و حافظه تخریب شده اسکوپولامین

در آزمایش دوم از ۸ گروه ۸ تایی از حیوانات (مجموعاً ۶۴ حیوان) استفاده شد. ۴گروه اول پنج دقیقه قبل از آموزش سالین (µl/ rat ۱) و پنج دقیقه قبل از آزمون مقادیر مختلف کینپیرول (µg/ rat ۱، ۰/۵، ۰/۲۵، ۰) را به همراه سالین (µl/ rat ۱) به صورت درون مغزی در داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. ۴ گروه بعدی پنج دقیقه قبل از آموزش مقدار مؤثر اسکوپولامین (µg/ rat ۳) و پنج دقیقه قبل از آزمون مقادیر مختلف کینپیرول (µg/ rat ۱، ۰/۵، ۰/۲۵، ۰) را به همراه اسکوپولامین (µg/ rat ۰/۲۵) به صورت درون مغزی در داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. هدف از این آزمایش بررسی این موضوع می باشد که آیا کینپیرول می تواند اثر دوز غیر موثر اسکوپولامین را در روز آزمون تقویت کرده و باعث گردد که دوزی از اسکوپولامین که به تنهایی قادر به اصلاح حافظه نیست بتواند در حضور کینپیرول اثر اصلاحی اعمال نماید. این آزمایش همچنین می تواند نشان دهنده این موضوع باشد که اسکوپولامین و کینپیرول روز آزمون اثر همدیگر را خنثی نمی کنند بلکه اثر تقویت کننده بر روی هم دارند.

آزمایش سوم اثر آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D2 (سولپیراید) بر روی حافظه اجتنابی مهاری و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین

در آزمایش سوم از ۸ گروه ۸ تایی از حیوانات (مجموعاً ۶۴ حیوان) استفاده شد. ۴گروه اول پنج دقیقه قبل از آموزش سالین (µl/rat ۱) و پنج دقیقه قبل از آزمون مقادیر مختلف سولپیراید (µg/ rat ۱، ۰/۵، ۰/۲۵، ۰) را به همراه سالین (µl/rat ۱) به صورت درون مغزی در داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. ۴ گروه بعد پنج دقیقه قبل از آموزش مقدار مؤثر اسکوپولامین (µg/ rat ۳) و در روز آزمون پنج دقیقه قبل از آزمون مقدار مؤثر اسکوپولامین (µg/ rat ۳) را به همراه مقادیر مختلف سولپیراید (µg/ rat ۱، ۰/۵، ۰/۲۵، ۰) به صورت درون مغزی در داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی دریافت کردند.

تجزیه و تحلیل آماری

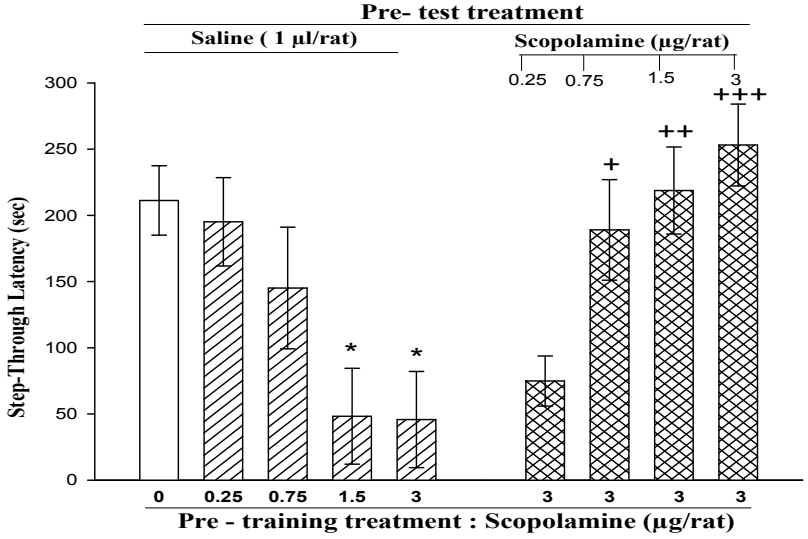
نمره حافظه هر حیوان که عبارت بود از مدت تأخیر در ورود به خانه سیاه بر حسب ثانیه ثبت گردید. در مرحله بعد آزمون کولموگرف ـ اسمیرنوف برای مشخص شدن نرمال بودن توزیع متغیر کمّی انجام شد و بعد از اطمینان از نرمال بودن توزیع متغیر ها ، به منظور تعیین وجود اختلاف معنا دار بین گروه‌های آزمایش از آزمون واریانس یکطرفه و آزمون

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]

مکمل توکی استفاده گردید. نمودارها بر حسب Mean ± S.E.M رسم گردید و اختلاف در سطح $p < ۰/۰۵$ 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.

نتایج

آزمایش اول اثر اسکوپولامین بر روی حافظه اجتنابی مهاری در موش‌هایی که در روز آموزش مقادیر مختلف اسکوپولامین و در روز آزمون سالین دریافت کرده بودند، تزریق پیش از آموزش اسکوپولامین (۳ µg/ rat و ۱/۵) به ناحیه هیپوکامپ پشتی باعث تخریب معنی‌دار حافظه اجتنابی مهاری شد. بعلاوه در موش هایی که در روز آموزش دوز موثر اسکوپولامین و در روز آزمون مقادیر مختلف اسکوپولامین را دریافت کرده بودند تزریق قبل از آزمون اسکوپولامین (۳ µg / rat، ۱/۵ و ۰/۷۵) باعث بهبود معنی‌دار حافظه اجتنابی مهاری تخریب شده با اسکوپولامین روز آموزش شد (نمودار ۱).

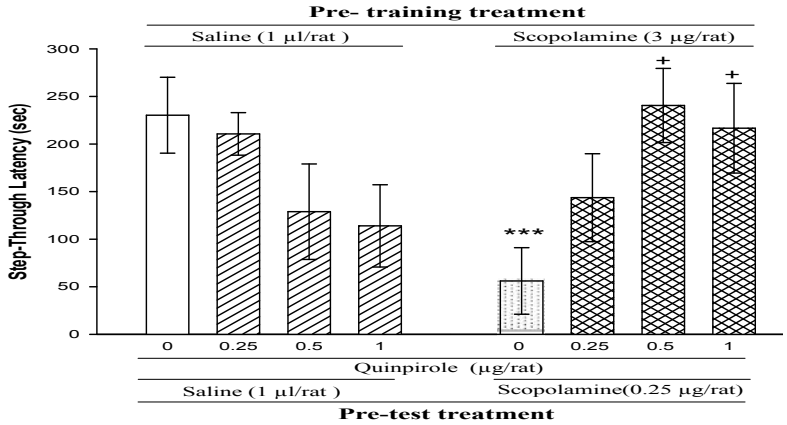


نمودار ۱ ـ اثر اسکوپولامین بر حافظه اجتنابی مهاری و حافظه تخریب شده با تزریق پیش از آموزش اسکوپولامین. نتایج بدست آمده با استفاده از آنالیز واریانس یک طرف به صورت میانگین ± انحراف استاندارد میانگین برای هشت سر موش گزارش شده است. $P< ۰/۰۵$* در مقایسه با گروه اسکوپولامین (۰ µg/rat) / سالین و $P< ۰/۰۰۱$+++، $P< ۰/۰۱$++، $P< ۰/۰۵$+ در مقایسه با اسکوپولامین (۳ µg/rat) / سالین می باشد.

آزمایش دوم اثر آگونیست گیرنده دوپامینی D2 (کینپیرول) بر روی حافظه اجتنابی مهاری و حافظه تخریب شده با اسکوپولامین

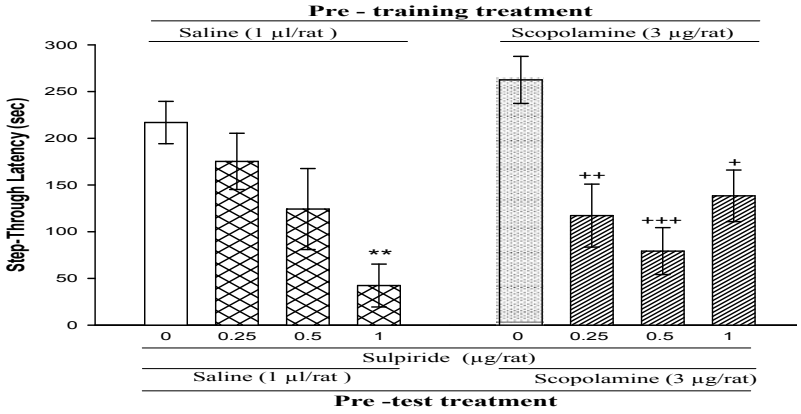
در موش هایی که در روز آموزش سالین و در روز آزمون کینپیرول را به همراه سالین دریافت کرده بودند تزریق قبل از آزمون کینپیرول به هیپوکامپ پشتی به تنهایی تأثیرمعنی‌داری بر روی حافظه اجتنابی مهاری نداشت، اما در موش هایی که در روز آموزش دوز موثر اسکوپولامین و در روز آزمون مقادیر مختلف کینپیرول را به همراه دوز غیر موثر اسکوپولامین دریافت کرده بودند، تزریق قبل از آزمون کینپیرول (۱ µg/rat، ۰/۵) به همراه دوز غیر موثر اسکوپولامین (۰/۲۵ µg/rat) به هیپوکامپ پشتی حافظه اجتنابی مهاری تخریب شده با اسکوپولامین روز آموزش را اصلاح کرد (نمودار ۲).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]



نمودار ۲- اثر آگونیست گیرنده دوپامینی D2 (کینپیرول) بر حافظه اجتنابی مهاری و بر حافظه اجتنابی تخریب شده با اسکوپولامین. نتایج بدست آمده با استفاده از آنالیز واریانس یک طرف به صورت میانگین ± انحراف استاندارد میانگین برای هشت سر موش گزارش شده است. ۰/۰۰۱ > P*** در مقایسه با گروه سالین / کینپیرول (rat /µg ۰) و سالین می باشد و ۰/۰۵ > P+در مقایسه با اسکوپولامین (rat /µg ۳) / کینپیرول (rat /µg ۰) و اسکوپولامین (rat /µg ۰/۲۵) می باشد.

آزمایش سوم اثر آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D2 (سولپیراید) بر روی حافظه اجتنابی مهاری و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین در موش هایی که در روز آموزش سالین و در روز آزمون مقادیر مختلف سولپیراید را همراه سالین دریافت کرده بودند، تزریق قبل از آزمون سولپیراید (µg/rat ۱) به ناحیه هیپوکامپ پشتی باعث تخریب معنی‌دار حافظه اجتنابی مهاری شد. همچنین در موش‌هایی که دوز موثر اسکوپولامین را در روز آموزش و آزمون دریافت کرده بودند، تزریق قبل از آزمون مقادیر مختلف سولپیراید به طور معنی‌دار جلوی یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین را گرفت، به عبارت دیگر دوز های ۱، ۰/۵ و ۰/۲۵ میکروگرم بر موش سولپیراید بطور معنی‌دار جلوی اثر اصلاحی اسکوپولامین روز آزمون بر روی حافظه تخریب شده با اسکوپولامین روز آموزش را گرفت (نمودار ۳).



نمودار ۳ ـ اثر آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D2 (سولپیراید) بر روی حافظه اجتنابی مهاری و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین. نتایج بدست آمده با استفاده از آنالیز واریانس یک طرف به صورت میانگین ± انحراف استاندارد میانگین برای هشت سر موش گزارش شده است. ۰/۰۱ > P** در مقایسه با گروه سالین / سولپیراید (rat /µg ۰) و سالین می باشد و ۰/۰۰۱ > P+++، ۰/۰۱ > P++، ۰/۰۵ > P+در مقایسه با اسکوپولامین (rat /µg ۳) / سولپیراید (rat /µg ۰) و اسکوپولامین (rat /µg ۳) می باشد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]

بحث

یافته‌های ما در این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق اسکوپولامین به داخل ناحیه ی CA1 هیپوکامپ پشتی پیش از آموزش باعث تخریب حافظه‌ی اجتنابی مهاری در روز آزمون می شود. نتایج مطالعه حاضر موافق با مطالعاتی می‌باشد که گزارش می‌نمایند استیل کولین یک میانجی عصبی مهم در زمینه‌ی حافظه و یادگیری می باشد (۲۵و ۲۴). مطالعات فارماکولوژی متعدد نشان می‌دهند که اسکوپولامین باعث تخریب حافظه و یادگیری در مدلهای مختلف یادگیری می شود و این تخریب مستقیماً با کاهش عملکرد سیستم کولینرژیک در ارتباط می‌باشد (۲۶و۲۵و۱۶). در بسیاری از مطالعات رفتاری صورت گرفته نشان داده شده است که اثرات آنتاگونیست موسکارینی کولینرژیک بسیار مشابه اثرات ایجاد شده توسط تخریب هیپوکامپ می باشد (۲۴). همچنین تخریب یا عملکرد ناقص نورونهای کولینرژیک ارتباط تنگاتنگی با نقص‌های شناختی ایجاد شده در بیماران آلزایمری دارد (۲۷). نتایج ما همچنین نشان می دهند که فراموشی القاء شده با تزریق پیش از آموزش اسکوپولامین به داخل هیپوکامپ پشتی به طور کامل با تزریق همان مقدار اسکوپولامین قبل از آزمون مهار می گردد. این پدیده یادگیری وابسته به وضعیت نامیده می‌شود. مواد دیگری نظیر مورفین و الکل نیز به مانند اسکوپولامین قادر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می‌باشند (۲۸).

مطالعات نشان می‌دهند که شباهت‌های زیادی بین نقص حافظه‌ای ایجاد شده در بیماران مبتلا به آلزایمر و حیوانات تیمار شده با اسکوپولامین وجود دارد به گونه‌ای که از اسکوپولامین برای ایجاد مدلی سریع از بیماری آلزایمر استفاده می‌شود (۱۷). علاوه بر آتروفی نورون‌های کولینرژیک در بیماری آلزایمر، عملکرد سیستم‌های مونوآمینی نظیر سیستم آدرنرژیک و دوپامینی نیز در این بیماران مختل می شود (۲۹). در مطالعه قبلی، ما تأثیر گیرنده‌های آدرنرژیک ناحیه هیپوکامپ پشتی را بر روی فراموشی القاء شده با اسکوپولامین و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین مورد بررسی قرار دادیم. نتایج این مطالعه نشان داد که گیرنده‌های آدرنرژیک ناحیه هیپوکامپ می توانند فراموشی القاء شده با اسکوپولامین و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین را تحت تأثیر قرار دهند (۱۶). ولی هنوز مطالعه‌ای در خصوص اثر گیرنده‌های دوپامینی بر روی فراموشی القاء شده با اسکوپولامین و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین انجام نشده است، لذا در بخش دوم این مطالعه اثر گیرنده های دوپامینی D2 ناحیه هیپوکامپ پشتی بر روی فراموشی القاء شده با اسکوپولامین و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین مورد بررسی قرار گرفت. شواهد موجود نشان می دهد که دوپامین نقش مهمی در فرآیند حافظه و یادگیری دارد (۳۰). در این میان مسیر دوپامینی مزولیمبیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی شروع شده و نواحی مختلف دستگاه لیمبیک از جمله هیپوکامپ پشتی را عصب دهی می نماید از اهمیت ویژه ای برخوردار است (۲۳). نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق آگونیست گیرنده دوپامینی D2 (کینپرول) قبل از آزمون به تنهایی اثر معنی‌داری بر روی حافظه اجتنابی مهاری ندارد، اما قادر می باشد حافظه اجتنابی مهاری تخریب شده با اسکوپولامین روز آموزش را اصلاح نماید. نتایج این مطالعه همسو با مطالعات پیشین می باشد که نشان می دهند آگونیست گیرنده دوپامینی قادر به بهبود حافظه تخریب شده با اتانول، کانابینوئیدها یا مورفین می باشد (۳۰و۲۰). اهمیت این شباهت زمانی پررنگ تر می شود که به این نکته توجه کنیم که اتانول، کانابینوئیدها و مورفین نیز به مانند اسکوپولامین قادر به القاء یادگیری وابسته به وضعیت می باشند (۳۰). این یافته بیانگر این نکته می باشند که فعالتر کردن گیرنده های دوپامینی D2 هیپوکامپ پشتی باعث تقویت و بهبود حافظه می شود. مطالعات پیشین همچنین نقش گیرنده های دوپامینی D2 را در میانجی گری

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]

اثرات بهبود بخش نیکوتین بر حافظه نشان می دهد (۳۲و۳۱). این مطالعات نشان می دهند که مهار گیرنده های دوپامینی D2 باعث بلوک شدن اثرات بهبود بخش نیکوتین بر روی حافظه تخریب شده با مورفین می شود. مجموعه شواهد فوق نشان دهنده اهمیت گیرنده های دوپامینی D2 در زمینه حافظه اجتنابی مهاری می باشد.

شواهد موجود نشان می دهد که فعال شدن گیرنده‌های دوپامینی D1 یا D2 باعث افزایش رهایش استیل کولین در هیپوکامپ می شود (۳۵-۳۳و۱۹). با توجه به مدارک زیادی که نشان می دهند که داروهایی که اثر سیستم کولینرژیک را تقویت می نمایند باعث بهبود حافظه می شوند و بالعکس آنتاگونیست‌های استیل کولین باعث تخریب حافظه می‌گردند (۳۶و۱۶)، این احتمال به شدت تقویت می شود که آگونیست گیرنده دوپامینی D2 یعنی کینپرول بواسطه افزایش رهایش استیل کولین در هیپوکامپ پشتی باعث بهبود حافظه تخریب شده با اسکوپولامین شده است. استیل کولین آزاد شده در اثر فعال شدن گیرنده های دوپامینی D2 هیپوکامپ باعث فعال شدن گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی در هیپوکامپ پشتی می شود که فعال شدن هر دو گیرنده باعث بهبود حافظه می‌گردد (۱۵). همچنین فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینی پیش سیناپسی حتی می‌تواند باعث افزایش رهایش گلوتامات شده و از این طریق حافظه را بهبود بخشد (۲۳).

در بخش آخر این مطالعه تأثیر آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی بر روی حافظه اجتنابی مهاری و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان می دهد که تزریق قبل از آزمون آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D2 به تنهایی قادر به تخریب حافظه اجتنابی مهاری می باشد. این نتایج همسو با مطالعاتی می‌باشند که نشان می دهند که آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D2 قادر به تخریب حافظه اجتنابی مهاری می باشد (۳۷). با توجه به گزارشاتی که نشان می دهند فعال شدن گیرنده های دوپامینی D1 یا D2 باعث افزایش رهایش استیل کولین در هیپوکامپ و مهار این گیرنده ها توسط آنتاگونیست های گیرنده های D1 یا D2 باعث کاهش استیل کولین می شود (۳۴و۳۳) ، این احتمال مطرح می شود که آنتاگونیست گیرنده D2 یعنی سولپیراید بواسطه کاهش رهایش استیل کولین که اثر مخرب بر روی حافظه دارد باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری شده باشد. یافته های ما در این مطالعه همچنین نشان می دهد که آنتاگونیست گیرنده D2 قادر به مهار یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین می باشد. این نتایج همسو با یافته های پیشینی می باشد که نشان می دهد که مهار گیرنده های D2 دوپامینی قادر به مهار یادگیری وابسته به وضعیت کانابینوئیدها و اتانول نیز می باشد (۳۰).

نتیجه گیری

اسکوپولامین قادر به تخریب حافظه اجتنابی مهاری و القاء یادگیری وابسته به وضعیت می باشد. شواهد بدست آمده در این مطالعه نشان می دهد که فعال کردن گیرنده های D2 هیپوکامپ پشتی احتمالاً بواسطه افزایش رهایش استیل‌کولین باعث اصلاح فراموشی القاء شده با اسکوپولامین می‌گردد. با توجه به اینکه تزریق اسکوپولامین مدلی سریع از بیماری آلزایمر ایجاد می نماید، این امکان مطرح می‌گردد که فعال‌تر نمودن گیرنده‌های D2 هیپوکامپ دارای اثر درمانی در بیماران آلزایمری باشد، البته اظهار نظر قطعی در این مورد نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد.

تشکر وقدردانی

بدین وسیله از پژوهشکده علوم شناختی تهران وابسته به دانشگاه شهید بهشتی تهران که ما را در انجام این کار پژوهشی یاری نموده اند تقدیر و تشکر می گردد

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]

References

1. Snyder PJ, Bednar MM, Cromer JR, Maruff P. Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor. AlzheimersDement 2005;1:126-35.
2. Izquierdo I, Bevilaqua LR, Rossato JI, Bonini JS, Medina JH, Cammarota M. Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. Trends Neurosci 2006;29:496-505.
3. Izquierdo I, Bevilaqua LR, Rossato JI, Bonini JS, Da Silva WC, Medina JH, and et al. The connection between the hippocampal and the striatal memory systems of the brain: a review of recent findings. Neurotox Res 2006;10:113-21.
4. Gasbarri A, Packard MG, Campana E, Pacitti C. Anterograde and retrograde tracing of projections from the ventral tegmental area to the hippocampal formation in the rat. Brain Res Bull 1994;33:445-52.
5. Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. Neuron 2005;46:703-13.
6. Wittmann BC, Schott BH, Guderian S, Frey JU, Heinze HJ, Duzel E. Reward-related FMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. Neuron 2005;45:459-67.
7. Nasehi M, Piri M, Pournaghshband M, Aghazadeh Amiri M, Ramazankhani O. Interaction between dopamine D2 and NMDA receptors in the dorsal hippocampus of rats in the elevated plus-maze test of anxiety. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2010;15:29-39.
8. Sealfon SC, Olanow CW. Dopamine receptors: from structure to behavior. Trends Neurosci 2000;23:S34-40.
9. Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. Nature 1979;277:93-6.
10. Azami NS, Piri M, Jahanshahi M, Oryan S, Babapour V, Zarrindast MR. The role of CA1 α-adrenoceptor on scopolamine induced memory impairment in male rats. Physiology and Pharmacology 2010;14:66-77 [In Persian].
11. Zarrindast MR, Bakhsha A, Rostami P, Shafaghi B. Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. J Psychopharmacol 2002;16:313-9.
12. Robinson L, Platt B, Riedel G. Involvement of the cholinergic system in conditioning and perceptual memory. Behav Brain Res 2011;221:443-65.
13. Hasselmo ME, Barkai E. Cholinergic modulation of activity-dependent synaptic plasticity in the piriform cortex and associative memory function in a network biophysical simulation. J Neurosci 1995;15:6592-604.
14. Auerbach JM, Segal M. Muscarinic receptors mediating depression and long-term potentiation in rat hippocampus. J Physiol 1996;492:479-93.
15. Shi J, Xue W, Zhao WJ, Li KX. Pharmacokinetics and dopamine/acetylcholine releasing effects of ginsenoside Re in hippocampus and mPFC of freely moving rats. ActaPharmacol Sin 2013;34:214-20.
16. Azami NS, Piri M, Oryan S, Jahanshahi M, Babapour V, Zarrindast MR. Involvement of dorsal hippocampal alpha-adrenergic receptors in the effect of scopolamine on memory retrieval in inhibitory avoidance task. Neurobiol Learn Mem 2010;93:455-62.
17. Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. Exp Neurol 2000;163:495-529.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]

18. Memo M, Missale C, Trivelli L, Spano PF. Acute scopolamine treatment decreases dopamine metabolism in rat hippocampus and frontal cortex. Eur J Pharmacol 1988;149:367-70.
19. Fujishiro H, Umegaki H, Suzuki Y, Oohara-Kurotani S, Yamaguchi Y, Iguchi A. Dopamine D2 receptor plays a role in memory function: implications of dopamine-acetylcholine interaction in the ventral hippocampus. Psychopharmacology (Berl) 2005;182:253-61.
20. Nava F, Carta G, Battasi AM, Gessa GL. D(2) dopamine receptors enable delta(9)-tetrahydrocannabinol induced memory impairment and reduction of hippocampal extracellular acetylcholine concentration. Br J Pharmacol 2000;130:1201-10.
21. Bashiri Z, Oryan S, Pakpour B, Navaeian M, Piri M. Influence of nicotine on muscimol state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. Sci J Kurd Univ Med Sci 2012;17:1-10.
22. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates (6rd ed.). Academic Press:London. 2007.p. 257
23. Piri M, Zarrindast MR. Nitric oxide in the ventral tegmental area is involved in retrieval of inhibitory avoidance memory by nicotine. Neuroscience 2011;175:154-61.
24. Watts J, Stevens R, Robinson C. Effects of scopolamine on radial maze performance in rats. PhysiolBehav 1981;26:845-51.
25. Saraf MK, Anand A, Prabhakar S. Scopolamine induced amnesia is reversed by Bacopa monniera through participation of kinase-CREB pathway. NeurochemRes 2009;35:279-87.
26. Klinkenberg I, Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies. Neurosci Biobehav Rev. 2010;34:1307-50.
27. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. Science 1983;219:1184-90.
28. Navaeian M, Piri M, Pakpour B. Influence of WIN55, 212-2 on morphine state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2011;16:84-94.
29. Dringenberg HC. Alzheimer's disease: more than a 'cholinergic disorder' - evidence that cholinergic-monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. Behav Brain Res2000;115:235-49.
30. Zarrindast MR, Dorrani M, Lachinani R, Rezayof A. Blockade of dorsal hippocampal dopamine receptors inhibits state-dependent learning induced by cannabinoid receptor agonist in mice. Neurosci Res 2010;67:25-32.
31. Azizbeigi R, Ahmadi S, Babapour V, Rezayof A, Zarrindast MR. Nicotine restores morphine-induced memory deficit through the D1 and D2 dopamine receptor mechanisms in the nucleus accumbens. J Psychopharmacol 2011;52:32-41.
32. Rezayof A, Motevasseli T, Rassouli Y, Zarrindast MR. Dorsal hippocampal dopamine receptors are involved in mediating ethanol state-dependent memory. Life Sci 2007;80:285-92.
33. Hersi AI, Rowe W, Gaudreau P, Quirion R. Dopamine D1 receptor ligands modulate cognitive performance and hippocampal acetylcholine release in memory-impaired aged rats. Neuroscience 1995;69:1067-74.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]

34. HersiAI, Richard JW, Gaudreau P, Quirion R. Local modulation of hippocampal acetylcholine release by dopamine D1 receptors: a combined receptor autoradiography and in vivo dialysis study. J Neurosci1995;15:7150-7.
35. Steele TD, Hodges DB, Levesque TR, Locke KW, Sandage BW. The D1 agonist dihydrexidine releases acetylcholine and improves cognition in rats. Ann N Y Acad Sci 1996;777:427-30.
36. Stancampiano R, Cocco S, Cugusi C, Sarais L, Fadda F. Serotonin and acetylcholine release response in the rat hippocampus during a spatial memory task. Neuroscience 1999;89:1135-43.
37. Nasehi M, Piri M, Nouri M, Farzin D, Nayer-Nouri T, Zarrindast MR. Involvement of dopamine D1/D2 receptors on harmane-induced amnesia in the step-down passive avoidance test.Eur J Pharmacol 2010;634:77-83.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-13]