

## بررسی تأثیر نیکوتین بر یادگیری وابسته به وضعیت موسیمول در مدل یادگیری احترازی غیر فعال

زهرا بشیری<sup>۱</sup>، شهربانو عریان<sup>۲</sup>، بهاره پاکپور<sup>۳</sup>، مجید نوائیان<sup>۴</sup>، مرتضی پیری<sup>۵</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران

۲. استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران

۳. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز

۴. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر ری

۵. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران، (مؤلف مسئول) فکس: ۰۴۵۱-۷۷۲۷۹۰۵، biopiri@yahoo.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** بدلیل همپوشانی بین گیرنده های گابا و نیکوتینی در برخی از ساختارهای مغزی نظیر هیپوکامپ پستی، احتمال وجود برهمکنش بین سیستم نیکوتینی استیل کولین و گابائثرژیک در زمینه اعمال شناختی وجود دارد. در این مطالعه نقش احتمالی گیرنده های نیکوتینی هیپوکامپ پستی بر روی فراموشی القاء شده با موسیمول (آگونست گیرنده های گابا- A) و یادگیری وابسته به وضعیت موسیمول در موش های سوری نر مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی از ۱۸۵ سر موش کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI و داروهای نیکوتین و موسیمول استفاده شد. نمونه ها پس از بیهوشی در دستگاه استریوتاکسی قرار گرفتند و کانول گذاری 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 مدل Step-down انجام شد و میزان تأخیر حیوان در پایین آمدن از سکو به عنوان معیار حافظه اندازه گیری شد.

**یافته ها:** تزریق پس از آموزش موسیمول (۰/۱۵ و ۰/۰۷۵ میکروگرم بر موش) باعث تخریب حافظه می شود. حافظه تخریب شده با تزریق موسیمول (۰/۱۵ میکروگرم بر موش) بطور کامل با بکار بردن موسیمول یا نیکوتین (۱/۵ و ۱ میکروگرم بر موش) در روز آزمون به حالت عادی برمی گردد، که نشان دهنده القاء یادگیری وابسته به وضعیت توسط موسیمول می باشد.

**نتیجه گیری:** این یافته ها نشان داد که گیرنده های نیکوتینی هیپوکامپ پستی نقش مهمی در فراموشی ایجاد شده با موسیمول و یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با موسیمول بازی می کنند.

**کلید واژه ها:** موسیمول، نیکوتین، یادگیری وابسته به وضعیت، یادگیری احترازی غیر فعال، موش کوچک آزمایشگاهی.

وصول مقاله: ۹۰/۱۰/۴ اصلاحیه نهایی: ۹۱/۱/۲۹ پذیرش: ۹۱/۲/۷

### مقدمه

می نماید (۱). گیرنده های گابا - A و گابا - C جزء گیرنده هایی می باشند که با کانال وابسته به لیگاند کدر جفت شده اند، در حالیکه گیرنده گابا - B از طریق پروتئین های G

گاما آمینو بوتیریک اسید ( گابا ) اصلی ترین ناقل عصبی مهارى در مغز می باشد که اثرات خود را از طریق سه گیرنده مهارى مختلف گابا - A، گابا - B و گابا - C اعمال

عمل می نماید (۱ و ۲). مطالعات آزمایشگاهی و کلینیکی نشان می دهند که گیرنده های گابا می توانند یادگیری و حافظه را تحت تأثیر قرار دهند (۳). اکثر مطالعات پیشین نشان داده اند که آگونیست گیرنده های گابا ترژیک باعث تخریب حافظه، در حالیکه آنتاگونیست های آنها باعث تسهیل ذخیره و به یادآوری حافظه احترازی غیر فعال می شود (۴ و ۵). به عنوان نمونه نشان داده شده است که وقتی آگونیست های GABA به داخل بطنهای جانبی، بخش قاعده ای مغز جلویی، هیپوکامپ و آمیگدال تزریق می شود، باعث تخریب حافظه می گردد (۴-۷). مطالعات پیشین همچنین پیشنهاد نموده اند که گیرنده های گابا - A یعنی موسیمول در یادگیری وابسته به وضعیت، دخیل می باشند و می توانند یادگیری وابسته به وضعیت ایجاد نمایند (۴). یادگیری وابسته به وضعیت پدیده ای است که در آن به یادآوری اطلاعات تازه کسب شده تنها در شرایطی صورت می گیرد که فرد از لحاظ حسی و فیزیولوژیک در همان شرایطی قرار گیرد که اطلاعات در همان شرایط کد شده است (۸). مطالعات آشکار نموده اند که داروهایی نظیر کانابینوئیدها (۹)، اپیوئیدها (۱۰)، لیتیم (۱۱) و هیستامین (۱۲) نیز قادر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می باشند. از طرف دیگر اهمیت گیرنده های نیکوتینی در فرآیندهای حافظه، یادگیری و توجه مشخص شده است (۱۳ و ۱۴). هیپوکامپ ورودی های کولینرژیک خود را از بخش میانی سپتوم و بازوی عمودی ناحیه مورب بروکا دریافت می کند و گیرنده های نیکوتینی متنوعی در نورون های اصلی و نورون های بینابینی هیپوکامپ بیان می شود (۱۵ و ۱۶). برخی از این گیرنده های نیکوتینی در روی نورون های پیش سیناپسی قرار دارند و تحریک این گیرنده های نیکوتینی باعث افزایش رهایش استیل کولین، دوپامین، گلوتامات و گابا می شود (۱۳ و ۱۶). فعال شدن این گیرنده ها با نیکوتین یا استیل کولین درون زاد می تواند تغییر شکل سیناپسی و ایجاد تقویت دراز مدت سیناپسی را در نواحی

مختلف مغز تسهیل نماید که این اثرات شاید به واسطه افزایش رهایش گلوتامات و فعال نمودن گیرنده های NMDA صورت می گیرد (۱۷ و ۱۶). در بیماری آلزایمر که نوعی تخریب حافظه پیش رونده می باشد، نورون های کولینرژیک قسمت قاعده ای لوب پیشانی و گیرنده های نیکوتینی برخی از نواحی مغز مانند کورتکس و هیپوکامپ را که در فرآیند یادگیری و حافظه نقش دارند، دچار آسیب می کنند و کاهش فعالیت سیستم کولینرژیک که ناشی از این آسیب می باشد، باعث اختلال در اعمال شناختی بیمار می شود (۱۵ و ۱۳). بیان همزمان گیرنده های گابا و گیرنده های نیکوتینی استیل کولین در برخی از ساختارهای مغزی از جمله هیپوکامپ نشان دهنده احتمال برهمکنش بین سیستم گابا ترژیک و گیرنده های نیکوتینی استیل کولین در کنترل اعمال شناختی می باشد (۱۸). با توجه به حضور گیرنده های نیکوتینی در هیپوکامپ پستی و اهمیت هیپوکامپ پستی در حافظه و یادگیری و با در نظر داشتن این نکته که اثر نیکوتین در مطالعات قبلی بر روی یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با موسیمول (آگونیست گیرنده های گابا-A) مورد بررسی قرار نگرفته است (۶)، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر گیرنده های نیکوتینی هیپوکامپ پستی بر روی یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با موسیمول انجام گرفته است. بدین منظور ما در بخش اول این مطالعه اثر موسیمول، آگونیست گیرنده گابا-A بر روی شکل گیری و به یادآوری حافظه احترازی غیر فعال را مورد بررسی قرار داده ایم و در بخش دوم این مطالعه اثر نیکوتین را بر روی یادگیری وابسته به وضعیت القا شده با موسیمول مورد بررسی قرار دادیم.

### مواد و روش ها

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۹ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز انجام شد. موش های کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI (وزن تقریبی ۳۰-۲۲ گرم) از

کانول در مختصات مورد نظر با استفاده از سیمان دندان پزشکی کانول های راهنما در جای خود محکم شدند. پس از جراحی و قبل از تزریق درون مغزی دارو، به حیوان اجازه داده شد 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.

### آزمون های رفتاری

یادگیری احترازی غیرفعال مدل step-down روشی مورد قبول برای بررسی حافظه دراز مدت در موش های کوچک آزمایشگاهی می باشد (۲۰). در این روش، بررسی حافظه در دو روز متوالی و بین ساعت ۸ صبح تا ۲ بعد از ظهر انجام می شد. روز اول یا روز آموزش (Training day) شامل آموزش دادن حیوان ها در دستگاه بود و در روز دوم یا روز آزمون (Testing day) میزان حافظه حیوان های آموزش دیده بررسی می شد.

### مرحله آموزش

در روز آموزش هر حیوان به آرامی روی سکوی مکعبی دستگاه ارزیابی حافظه قرار می گرفت و مدت زمان توقف روی سکو (قبل از پایین آمدن) ثبت می شد. در صورتی که هر موش بیش از ۲۰ ثانیه روی سکو بماند آن موش حذف می شود. بلافاصله بعد از پایین آمدن موش از مکعب چوبی و قرار گرفتن چهار پای مؤثر بر روی میله های فولادی، شوک الکتریکی به مدت ۱۵ ثانیه (۱هرتز، ۰/۵ ثانیه و ۴۵ ولت مستقیم) توسط حیوان دریافت می شد.

### مرحله آزمون یا بررسی حافظه

جلسه آزمون ۲۴ ساعت بعد از آموزش، مشابه آموزش انجام شد. با این تفاوت که حیوانات مورد آزمایش در روز آزمون شوک دریافت نمی کردند. مدت زمان توقف موش بر روی سکو در روز آزمون به عنوان معیار حافظه در موش اندازه گیری شد. حداکثر زمان برای توقف موش روی سکو (زمان سقف cut-off) برابر با ۳۰۰ ثانیه بود که به عنوان حافظه کامل در نظر گرفته می شد.

انستیتو پاستور ایران تهیه شد. حیوان ها بعد از انتقال به حیوانخانه تحقیقاتی در قفس های ده تایی با دوره شبانه روزی طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی) و در دمای  $3 \pm 22$  درجه سانتیگراد، با آب و غذای کافی نگهداری شدند. در هر گروه آزمایشی ده سر حیوان استفاده شد. به منظور سنجش حافظه از دستگاه یادگیری احترازی غیر فعال، مدل Step-down استفاده شد. این دستگاه یک جعبه چوبی به ابعاد (۳۰×۳۰×۴۰ سانتی متر) می باشد، که کف آن دارای ۲۹ میله فولادی به فاصله ۱ سانتی متر از یکدیگر و با قطر ۰/۳ سانتی متر می باشد. این میله ها به دستگاه تحریک کننده متصل شده و شوک الکتریکی از طریق این میله ها به حیوانات مورد آزمایش وارد گردید. یک سکوی مکعبی چوبی به ابعاد (۴×۴×۴ سانتی متر) در قسمت میانی کف دستگاه (روی میله های فلزی) قرار گرفته بود، که حیوانات هنگام انجام آزمایشات به آرامی در روی این سکو قرار داده می شدند.

### داروها

در این تحقیق از آگونیست گیرنده گابا-A یعنی موسیمول و نیکوتین استفاده گردید (تاکریس، آمریکا). هر دو دارو بلافاصله قبل از تزریق در سرم فیزیولوژی استریل ۰/۹ درصد حل شدند. PH محلول نیکوتین تهیه شده قبل از تزریق با اضافه نمودن سود ۰/۱ نرمال به  $1 \pm 7/2$  رسانده شد.

### روش جراحی و کانول گذاری در ناحیه هیپوکامپ پستی (CA1)

موش های کوچک آزمایشگاهی توسط تزریق کتامین هیدروکلرید (۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم) به علاوه گزیزین (۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم) بیهوش شدند. بعد از بیهوشی حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند و دو کانول راهنما (اندازه ۲۲) یک میلی متر بالاتر از محل تزریق، بر اساس اطلس پاکسینوس (۲۰۰۱) قرار داده شد. مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی عبارت بود از:  $AP = -2$ ،  $ML = \pm 1/6$ ،  $V = -1/5$  (۱۹). بعد از قرار دادن

### تزریق درون مغزی دارو

برای تزریق دارو پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن دندانپزشکی شماره ۲۷ که ۹ میلی متر طول داشت و به کت دان تیوب نوزاد (شماره ۴) متصل بود، در داخل کانول راهنما شماره ۲۲ قرار داده شد و در هر کانول ۰/۵ میکرولیتر دارو در مدت ۹۰-۶۰ ثانیه تزریق شد. در طول تزریق به حیوان اجازه داده شد بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند.

### تیمارهای دارویی و آزمایش های انجام شده

بررسی تأثیر تزریق پس از آموزش موسیمول بر روی حافظه احترازی غیرفعال:

چهار گروه حیوان در این آزمایش به کار رفت. این گروه ها مقادیر مختلف موسیمول (۰/۱۵، ۰/۰۷۵، ۰/۰۳۷، ۰ میکروگرم به ازای هر موش) را بلافاصله پس از آموزش به صورت درون مغزی دریافت کردند. در روز آزمون تمامی این گروه ها سالین (۱ میکرو لیتر به هر موش) را ۵ دقیقه قبل از تست دریافت داشتند (نمودار ۱).

اثر موسیمول قبل از آزمون بر فراموشی القاء شده با موسیمول چهار گروه حیوان در این آزمایش به کار رفت. تمامی گروه ها در روز آموزش موسیمول (۰/۱۵ میکروگرم به ازای هر موش) را دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف موسیمول (۰/۱۵، ۰/۰۷۵، ۰/۰۳۷، ۰ میکروگرم به ازای هر موش) را ۵ دقیقه قبل از آزمون به صورت درون مغزی دریافت کردند (نمودار ۲).

اثر نیکوتین در روز آزمون بر حافظه احترازی مهاري:

در این آزمایش چهار گروه حیوان به کار رفت. تمامی گروه ها در روز آموزش سالین را بلافاصله بعد از آموزش دریافت داشتند. این گروه ها در روز آزمون مقادیر مختلف نیکوتین (۰/۱۵، ۱، ۰/۵، ۰ میکرو گرم به ازای هر موش) را پنج دقیقه قبل از آزمون دریافت داشتند (نمودار ۳).

اثر نیکوتین بر حافظه احترازی غیرفعال تخریب شده با موسیمول:

در این آزمایش چهار گروه حیوان به کار رفت. تمامی چهار گروه بلافاصله بعد از آموزش موسیمول (۰/۱۵ میکرو گرم به ازای هر موش) را دریافت کردند و در روز آزمون سالین با مقادیر مختلف موسیمول (۰/۱۵، ۱، ۰/۵، ۰ میکرو گرم به ازای هر موش) را پنج دقیقه قبل از آزمون به صورت درون مغزی دریافت داشتند (نمودار ۴).

### بافت شناسی

پس از کشتن حیوان ها توسط کلروفورم، ۰/۵ میکرولیتر رنگ متیلن بلو ۱٪ به داخل هر کانول تزریق شد، سپس مغز از درون مجسمه بیرون آورده شده و درون فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از یک هفته با استفاده از تیغ جراحی در محل ورود کانول به درون مغز برش هایی داده شده و محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ مورد مطالعه قرار گرفت. جهت مطالعه مقاطع بافتی تهیه شده، از اطلس پاکسینوس استفاده می شد.

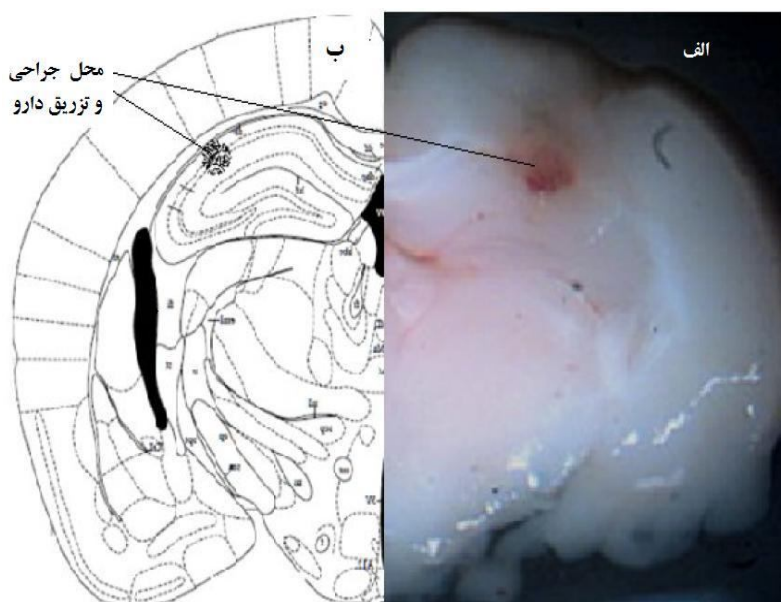
### تجزیه و تحلیل آماری

در همه آزمایش ها، زمان توقف حیوان روی سکو به صورت میانگین و انحراف معیار ثبت گردید. به علت تفاوت های خاص زیادی که در پاسخ های یادگیری حیوانات وجود داشت، داده ها توسط آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) برای داده های غیر پارامتریک (Kruskal-wallis) و به دنبال آن برای بررسی جفت گروه ها از روش Mann- withy, U-test استفاده گردید. در تمام ارزیابی های آماری، حداقل  $P < 0.05$  معیار معنی دار بودن مقایسه بین گروهها بوده است. برای انجام محاسبات آماری از نرم افزار SPSS و رسم نمودارها از نرم افزار Excel استفاده شد.

## یافته ها

مربوط به حیواناتی که محل جراحی آنها در مقایسه با اطلس پاکسینوس صحیح بود، در آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱).

در شکل یک مقطع بافتی مربوط به ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی نشان داده شده است. این شکل نشان دهنده محل قرار گیری صحیح کانول در مقایسه با شکل شماتیک برگرفته از اطلس پاکسینوس است. لازم به ذکر است که تنها داده های

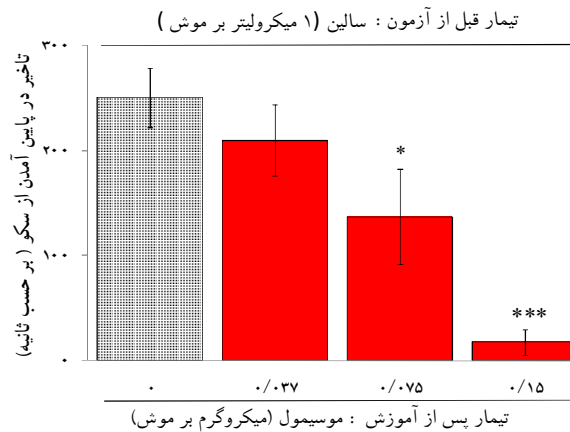


شکل ۱- عکس مقطع بافتی مربوط به کانول گذاری در ناحیه CA1 (الف) و شکل شماتیک برگرفته از اطلس پاکسینوس که ناحیه CA1 در آن مشخص شده است (ب)

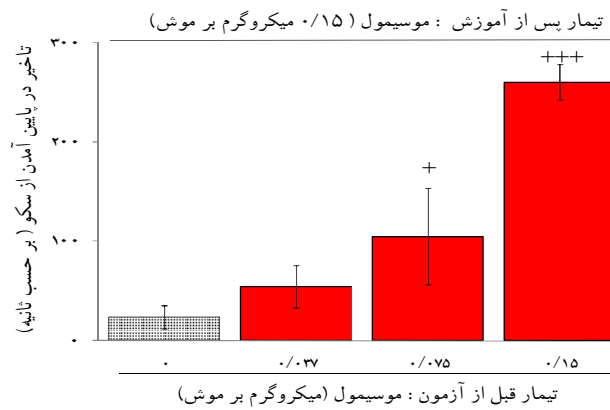
توانایی موسیمول در ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می باشد ( $P < 0.001$ ,  $H(3) = 10.14$ , ANOVA) (نمودار ۲). در آزمایش سوم اثر تزریق قبل از آزمون نیکوتین بر حافظه احترازی مهاری بررسی شد، نتایج بدست آمده نشان می دهد که تزریق نیکوتین قبل از آزمون به تنهایی اثری بر حافظه احترازی غیرفعال ندارد ( $P > 0.05$ ,  $H(3) = 0.76$ , ANOVA) (نمودار ۳). در آزمایش بعدی اثر نیکوتین بر حافظه احترازی تخریب شده توسط موسیمول مورد بررسی قرار گرفت و نتایج بدست آمده نشان داد که نیکوتین قادر به اصلاح حافظه تخریب شده با موسیمول می باشد ( $P < 0.001$ ,  $H(3) = 13.53$ , ANOVA)

در آزمایش اول اثر موسیمول بر حافظه احترازی غیرفعال مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بدست آمده نشان می دهد که تزریق پس از آموزش موسیمول (۰/۱۵ و ۰/۰۷۵ میکروگرم به ازای هر موش) تأخیر در پایین رفتن از سکورا به صورت معنی داری کاهش می دهد، که نشان دهنده تخریب حافظه توسط موسیمول می باشد ( $P < 0.01$ ,  $11.08$ , ANOVA) (نمودار ۱). در آزمایش بعدی مشخص گردید که تزریق موسیمول (۰/۱۵ و ۰/۰۷۵ میکروگرم به ازای هر موش) قبل از آزمون می تواند حافظه تخریب شده با موسیمول (۰/۱۵ میکروگرم به ازای هر موش) روز آموزش را اصلاح نماید، این یافته نشان دهنده

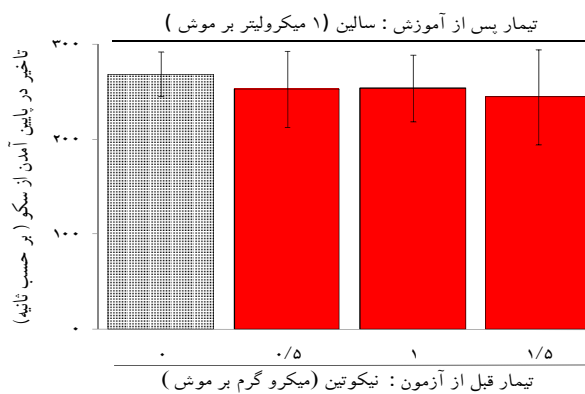
(نمودار ۴).



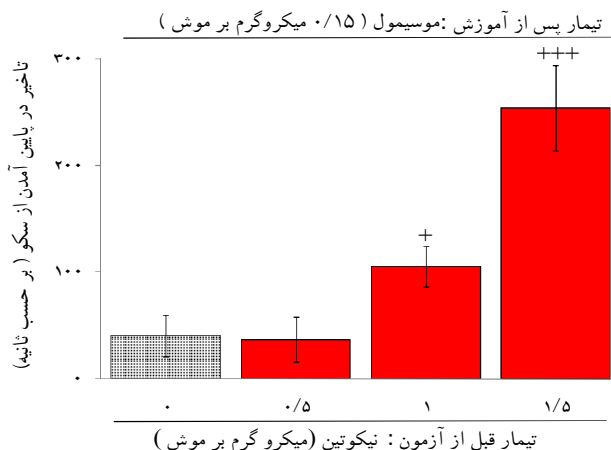
نمودار ۱- اثر تزریق پس از آموزش موسیمول بر حافظه احترازی غیر فعال. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار برای ۱۰ سر حیوان می باشند.  $P < 0.001$  و  $P < 0.05$  در مقایسه با گروه سالین/ سالین می باشد.



نمودار ۲- اثر تزریق قبل از آزمون موسیمول بر حافظه اجتنابی مهارتی تخریب شده توسط موسیمول روز آموزش. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار برای ۱۰ سر حیوان می باشند.  $P < 0.001$  و  $P < 0.05$  در مقایسه با سالین/ موسیمول می باشد.



نمودار ۳- اثر تزریق پیش از آزمون نیکوتین بر حافظه احترازی غیرفعال. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار برای ۱۰ سر حیوان می باشند.



نمودار ۴- اثر تزریق پیش از آزمون نیکوتین بر حافظه احترازی تخریب شده با موسیمول. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار برای ۱۰ سر حیوان می باشند.  $P < 0.001$  و  $P < 0.05$  در مقایسه با سالین/ موسیمول می باشد.

## بحث

هیپوکامپ بازی می کند و نورون های بینایی گابائوژنیک در این دو بخش نقش فعالی در فرآیند پردازش اطلاعات دارا می باشند. در راستای نتایج بدست آمده در این مطالعه نتایج مطالعات قبلی نیز نشان می دهد که آگونیست های گیرنده های گابا- $A_1$  باعث تخریب حافظه و آنتاگونیست های این گیرنده باعث بهبود حافظه و یادگیری می گردند (۷ و ۵ و ۴)، البته اکثر این مطالعات به بررسی اثر تزریق محیطی موسیمول پرداخته اند، در حالیکه در این مطالعه موسیمول به ناحیه هیپوکامپ پشتی که یکی از مراکز مهم شکل گیری حافظه دراز مدت می باشد، تزریق شده است. بنابراین می توان نتیجه گرفت که هیپوکامپ یکی از مراکز اصلی است که موسیمول از طریق اثر بر آن باعث تخریب حافظه احترازی غیر فعال می گردد. برخی یافته ها بیانگر اهمیت سیستم کولینرژیک در تخریب حافظه القاء شده توسط موسیمول می باشد (۲۱). هیپوکامپ غنی از سیناپسهای کولینرژیک می باشد که می تواند تحت تأثیر سیستم گابائوژنیک قرار گیرد (۲۴ و ۲۳). مشخص شده است که مسیر کولینرژیک سپتو-هیپوکامپی که نقش مهمی در

در بخش اول این مطالعه اثر آگونیست گیرنده گابا- $A_1$  یعنی موسیمول بر روی یادگیری احترازی غیر فعال مورد بررسی قرار گرفته و در بخش دوم اثر نیکوتین بر روی حافظه تخریب شده با موسیمول مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات ما نشان می دهد تزریق پس از آموزش آگونیست گیرنده گابا- $A_1$  یعنی موسیمول به داخل ناحیه CA1، ۲۴ ساعت قبل از آزمون باعث تخریب حافظه و القای فراموشی می شود. نتایج ما با نتایج سایر مطالعاتی که نشان می دهند آگونیست گیرنده های گابا باعث تخریب حافظه و القای فراموشی می شوند، هماهنگ می باشد (۷ و ۴). بعلاوه نتایج ما نشان می دهد که حافظه تخریب شده با بکار بردن بعد از آموزش موسیمول، با تزریق مجدد همان مقدار موسیمول در روز آزمون دوباره به حالت عادی بر می گردد. این اثر موسیمول یادگیری وابسته به وضعیت نامیده می شود. نتایج ما همسو با مطالعات قبلی می باشد که نشان می دهند موسیمول قادر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت می باشد (۲۲ و ۲۱). مطالعات نشان می دهد که گابا نقش کنترلی در ایجاد تعادل بین سیستم های تحریکی و مهارتی در قشر مخ و

افزایش می دهند، می توانند یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با موسیمول را تحت تأثیر قرار داده و حافظه تخریب شده با موسیمول روز آموزش را اصلاح نمایند (۲۱). مشخص شده است که در هیپوکامپ نورون های کولینرژیک و گاباژرژیک تأثیر متقابل بر یکدیگر دارند (۲۴ و ۲۳). شواهد موجود نشان می دهد که آگونیست های گابا موجب کاهش فعالیت نورون های کولینرژیک هیپوکامپی می شوند (۲۵) و از طرف دیگر نیکوتین آزادسازی GABA را از طریق گیرنده های نیکوتینی محتوی زیرواحد های  $\alpha 4\beta 2$  در ساختارهای مختلف مغزی تحریک می کند (۲۹ و ۱۵). همچنین گزارش شده است که گیرنده های نیکوتینی، آزادسازی GABA را از نورونهای ناحیه CA1 هیپوکامپ و نورونهای کشت داده شده قشری، تحریک می کنند (۱۵). با توجه به اینکه در یادگیری وابسته به وضعیت به یادآوری اطلاعات تازه کسب شده تنها در شرایطی صورت می گیرد که فرد از لحاظ حسی و فیزیولوژیک در همان شرایطی قرار گیرد که اطلاعات در همان شرایط کد شده است (۸)، می توان انتظار داشت که نیکوتین روز آزمون شرایطی مشابه موسیمول روز آموزش را القاء کرده است. با توجه به گزارشاتمی که نشان می دهند فعال شدن گیرنده های نیکوتینی می تواند رهایش گابا را افزایش دهد، می توان این احتمال را مطرح کرد که نیکوتین بواسطه رهایش گابا توانسته اثر گابا در روز آزمون را تقلید کرده و یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با موسیمول را تحت تأثیر قرار دهد.

### نتیجه گیری

موسیمول قادر به تخریب حافظه اجتنابی مهارى و القاء یادگیری وابسته به وضعیت می باشد. حافظه تخریب شده با موسیمول و یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با موسیمول تحت تأثیر گیرنده های نیکوتینی هیپوکامپ پشتی قرار می گیرد و نیکوتین می تواند به مانند موسیمول روز

حافظه دارد توسط آگونیست های گابا تحت تأثیر قرار گرفته و مهار می شود (۲۵). از طرف دیگر با وجود اینکه موسیمول وقتی به تنهایی تزریق می گردد، باعث تخریب حافظه می گردد ولی تزریق آن به موش هایی که در روز آموزش حافظه آنها با تزریق مقدار مؤثر موسیمول تخریب شده است، باعث بهبود حافظه احترازی غیر فعال می گردد. در این زمینه می توان بیان داشت که اثر یک دارو در شرایط مختلف یکسان نمی باشد و ممکن است تزریق یک دارو به جاندارانی که حافظه کامل دارند، باعث تخریب حافظه گردد، در حالیکه تزریق این دارو به جاندارانی که حافظه آنها با یک عامل دیگر که می تواند دارویی باشد، تخریب شده باعث برگشت حافظه و بهبود حافظه گردد (۲۷ و ۲۶).

نتایج ما در بخش بعدی این مطالعه نشان داد که با وجود اینکه تزریق قبل از آزمون نیکوتین به موش هایی که در روز آموزش، سالین دریافت کرده اند، اثری بر روی حافظه احترازی مهارى ندارد، اما تزریق آن به موش هایی که در روز آموزش تحت تأثیر دوز مؤثر موسیمول بوده اند، باعث بهبود حافظه احترازی غیرفعال تخریب شده با موسیمول می شود. به بیان دیگر نیکوتین روز آزمون قادر به تقلید اثر موسیمول روز آزمون بوده و به مانند آن باعث بهبود حافظه تخریب شده با موسیمول روز آموزش می گردد. یافته های ما همسو با یافته های قبلی می باشد که نشان می دهند نیکوتین قادر به بهبود حافظه تخریب شده با مورفین (۲۷)، اتانول (۲۸) و کانابینوئیدها (۱۳) می باشد. به نظر می رسد نیکوتین با اثر بر روی گیرنده های پیش سیناپسی خود و افزایش رهایش نوروترانسمیترهایی نظیر گلوتامات که نقش مهمی در فرآیند حافظه دارد، می تواند طیف وسیعی از تخریب های حافظه القاء شده با داروهای مختلف را اصلاح نماید (۱۳). در زمینه تأثیر گیرنده های نیکوتینی بر روی یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده گزارشی وجود ندارد، اما مطالعات اخیر نشان می دهد که مهار کننده های استیل کولین استراز که پایداری استیل کولین در فضای سیناپسی را

## تشریح و قدردانی

آزمون، حافظه تخریب شده با موسیمول روز آموزش را اصلاح نماید.

بدین وسیله از خانم مریم السادات شاهین که ما را در آماده سازی این مقاله یاری نمودند، تقدیر و تشکر می گردد.

## Reference

1. Bormann J. The 'ABC' of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:9-16
2. Olsen RW, Sieghart W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology* 2009;56:141-8.
3. Reis HJ, Guatimosim C, Paquet M, Santos M, Ribeiro FM, Kummer A and et al. Neurotransmitters in the central nervous system & their implication in learning and memory processes. *Curr Med Chem* 2009;16:796-840.
4. Rassouli Y, Rezayof A, Zarrindast MR. Role of the central amygdala GABA-A receptors in morphine state-dependent memory. *Life Sci*. 2010;86:887-93.
5. Zarrindast MR, Noorbakhshnia M, Motamedi F, Haeri-Rohani A, Rezayof A. Effect of the GABAergic system on memory formation and state-dependent learning induced by morphine in rats. *Pharmacology* 2006;76:93-100.
6. 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.
7. Zarrindast MR, Shamsi T, Azarmina P, Rostami P, Shafaghi B. GABAergic system and imipramine-induced impairment of memory retention in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:59-64.
8. Shulz DE, Sosnik R, Ego V, Haidarliu S, Ahissar E. A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature* 2000;403:549-53.
9. Nasehi M, Piri M, Jamali-Raeufy N, Zarrindast MR. Influence of intracerebral administration of NO agents in dorsal hippocampus (CA1) on cannabinoid state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. *Physiol Behav* 2010;100:297-304.
10. Zarrindast MR, Rezayof A. Morphine state-dependent learning: sensitization and interactions with dopamine receptors. *Eur J Pharmacol* 2004;497:197-204.
11. Zarrindast M, Madadi F, Ahmadi S. Repeated administrations of dopamine receptor agents affect lithium-induced state-dependent learning in mice. *J Psychopharmacol* 2009; 23:645-51.
12. Zarrindast MR, Fazli-Tabaei S, Khalilzadeh A, Farahmanfar M, Yahyavi SH. Cross state-dependent retrieval between histamine and lithium. *Physiol Behav* 2005;86:154-63.
13. Piri M, Nasehi M, Zarrindast MR. Interactions between the cannabinoid and nicotinic systems in inhibitory avoidance learning in mice. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2010;9:162-74.
14. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:137-47.
15. Wanaverbecq N, Semyanov A, Pavlov I, Walker MC, Kullmann DM. Cholinergic axons modulate GABAergic signaling among hippocampal interneurons via postsynaptic alpha 7 nicotinic receptors. *J Neurosci* 2007;27:5683-93.
16. Piri M, Zarrindast MR, Oryan S. Effects of cannabinoidergic system of CA1 area of dorsal hippocampus on the memory of nicotine sensitized rats. *Advance in Cognitive Science* 2009;11:27-37.

17. Hasselmo ME. Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 1999;3:351-9.
18. Picciotto MR. Common aspects of the action of nicotine and other drugs of abuse. *Drug Alcohol Depend* 1998;51:165-72.
19. Zarrindast MR, Nasehi M, Piri M, Bina P. Anxiety-like behavior induced by histaminergic agents can be prevented by cannabinoidergic WIN55,212-2 injected into the dorsal hippocampus in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;94:387-96.
20. Kameyama T, Nabeshima T, Kozawa T. Step-down-type passive avoidance- and escape-learning method. Suitability for experimental amnesia models. *J Pharmacol Methods* 1986;16:39-52.
21. Jafari-Sabet M. Involvement of dorsal hippocampal muscarinic cholinergic receptors on muscimol state-dependent memory of passive avoidance in mice. *Life Sci* 2011;88:1136-41.
22. Jafari-Sabet M, Jannat-Dastjerdi I. Muscimol state-dependent memory: involvement of dorsal hippocampal mu-opioid receptors. *Behav Brain Res* 2009;202:5-10.
23. Izquierdo I, da Cunha C, Rosat R, Jerusalinsky D, Ferreira MB, Medina JH. Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behav Neural Biol* 1992;58:16-26.
24. Rosat R, Da-Silva RC, Zanatta MS, Medina JH, Izquierdo I. Memory consolidation of a habituation task: role of N-methyl-D-aspartate, cholinergic muscarinic and GABA-A receptors in different brain regions. *Braz J Med Biol Res* 1992;25:267-73.
25. Richter JA, Gormley JM. Inhibition of high-affinity choline uptake in the rat hippocampus by in vivo injection of phenobarbital in the medial septum. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237:563-8.
26. 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.
27. Piri M, Zarrindast MR. Nitric oxide in the ventral tegmental area is involved in retrieval of inhibitory avoidance memory by nicotine. *Neuroscience* 2011.
28. Rezayof A, Shirazi-Zand Z, Zarrindast MR, Nayer-Nouri T. Nicotine improves ethanol-induced memory impairment: the role of dorsal hippocampal NMDA receptors. *Life Sci* 2010;86:260-6.
29. Rosato-Siri M, Cattaneo A, Cherubini E. Nicotine-induced enhancement of synaptic plasticity at CA3-CA1 synapses requires GABAergic interneurons in adult anti-NGF mice. *J Physiol* 2006;576:361-77.