

## اثر محافظتی کورکومین بر نقص یادگیری و حافظه فضایی القاشده توسط اسکوپولامین در موش صحرائی\*

محمد رسول قدمی<sup>۱</sup>، علی پورمتعبد<sup>۱\*</sup>؛ نیلوفر خادمی<sup>۲</sup>

### چکیده

زمینه: سیستم کولینرژیک، نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد. تجویز عصاره زردچوبه یا کورکومین موجود در آن، در اعمال شناختی حیوانات مؤثر است. هدف مطالعه حاضر، بررسی اثر کورکومین در جلوگیری از اختلال کارایی فضایی القاشده توسط اسکوپولامین (آنتاگونیست گیرنده‌های کولینرژیک) در موش صحرائی با استفاده از ماز آبی موریس (MWM) بود.

روش‌ها: حیوانات نر نژاد ویستار (مؤسسه رازی) طی شش روز متوالی، کورکومین (۱۰ یا ۳۰ یا ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) سی دقیقه قبل از اسکوپولامین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) دریافت نمودند. همزمان، پارامترهای یادگیری و حافظه فضایی با استفاده از MWM اندازه‌گیری شد. بدین منظور به مدت چهار روز زمان و مسافت طی شده تا سکوی پنهان بررسی شد. در آزمون پروب، درصد حضور حیوانات در ربع دایره هدف ثبت شد. ۲۴ ساعت بعد، آزمون سکوی آشکار انجام شد که در آن زمان لازم برای رسیدن به سکوی آشکار و سرعت شنای حیوانات ثبت شد.

یافته‌ها: تجویز اسکوپولامین باعث تضعیف شکل‌گیری یادگیری و حافظه فضایی شد. پیش‌درمانی با کورکومین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث جلوگیری از بروز اثرات اسکوپولامین در روزهای آموزش شد، اما تأثیر معناداری بر زمان حضور حیوانات در ربع دایره هدف در آزمون پروب نداشت. همچنین در آزمون سکوی آشکار، تفاوت معناداری بین کارایی فضایی گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثر محافظتی کورکومین، به نظر می‌رسد که دوز بالاتر کورکومین دارای برهمکنش با سیستم کولینرژیک در شکل‌گیری یادگیری فضایی در موش صحرائی باشد.

کلیدواژه‌ها: اسکوپولامین، کورکومین، کارایی فضایی، موش صحرائی، ماز آبی موریس

«دریافت: ۱۳۹۰/۴/۲۰ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۰/۱۳»

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲. کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۸۳۱-۴۲۷۴۶۱۸

Email: apourmotabbed@kums.ac.ir

\* این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی خانم نیلوفر خادمی جهت اخذ درجه دکترای عمومی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

### مقدمه

(۲). در بیماری آلزایمر، میزان نارسایی شناختی با میزان اختلال عملکرد نوروهای کولینرژیک قاعده مغز قدامی که به هیپوکامپ انشعاب می‌دهند مرتبط است (۳ و ۴). مطالعاتی وجود دارد که نشان می‌دهد تخریب سیستم کولینرژیک منجر به تغییر در توزیع گیرنده‌های کولینرژیک و کاهش سطح استیل کولین استراز و استیل

بیماری آلزایمر یک بیماری تحلیل برنده و پیش‌رونده دستگاه عصبی مرکزی است که باعث زوال قوای عقلانی می‌شود (۱). مشخصه این بیماری، آتروفی وسیع مغزی در نتیجه از دست رفتن نورون‌ها، تجمع پیش‌رونده پلاک‌های بتا آمیلوئید و کلافه‌های نوروفیبریلاری است

مطالعات دیگر نیز محققین اثرات محافظتی کورکومین را در مدل‌های آزمایشگاهی بیماری آلزایمر نشان داده‌اند (۱۷-۱۵). همان‌گونه که از مطالعات فوق بر می‌آید می‌توان گفت که تجویز کورکومین بر اختلال حافظه در مدل‌های آزمایشگاهی بیماری آلزایمر مؤثر است. از طرفی، تجویز اسکوپولامین یکی از مدل‌های استاندارد بیماری آلزایمر را در حیوانات آزمایشگاهی تولید می‌کند. اسکوپولامین همچنین کاهش‌دهنده سطح استیل‌کولین در مغز می‌باشد، بنابراین احتمالاً کورکومین می‌تواند بر اثرات سرکوب‌کننده اسکوپولامین بر حافظه مؤثر باشد. لذا تحقیق حاضر به‌طور اختصاصی به‌منظور بررسی اثرات محافظتی کورکومین بر تضعیف فرایند یادگیری و حافظه فضایی ایجادشده توسط اسکوپولامین در موش صحرائی با استفاده از ماز آبی مورس انجام گرفت.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه، تعداد ۵۶ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار تهیه‌شده از مؤسسه رازی مورد بررسی قرار گرفتند. موش‌ها به تعداد ۲ تا ۳ سر در هر قفس قرار گرفته و تحت شرایط یکسان درجه حرارت محیط ( $24 \pm 2^\circ\text{C}$ ) و سیکل نور-تاریکی ۱۲ ساعته قرار داشتند (سیکل نوری ساعت ۸ صبح آغاز می‌شد). آزمایشات در مرحله نوری دوره ۲۴ ساعته انجام گرفت و حیوانات به‌جز زمان انجام آزمایشات به آب و غذا دسترسی کافی داشتند. در تمامی مراحل کار با حیوانات، نکات اخلاقی مورد توجه قرار گرفت و هر موش پس از یک دوره بررسی، توسط اتر تحت بیهوشی عمیق تا ایجاد مرگ قرار می‌گرفت. داروهای مورد استفاده در این مطالعه، کورکومین (سیگما) و اسکوپولامین (سیگما) بودند. لازم به ذکر است که حلال کورکومین، اتانول و حلال اسکوپولامین، نرمال سالین می‌باشد.

جهت انجام آزمایشات، حیوانات به گروه‌های ذیل تقسیم شدند:

کولین ترانسفراز در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر می‌گردد (۵). همچنین دیده شده است که داروهای آنتی‌کولینرژیک از قبیل اسکوپولامین، سبب اختلال در فرایند تثبیت حافظه در انسان و حیوانات می‌شود و لذا تجویز این ماده به حیوانات آزمایشگاهی، یک مدل سودمند برای بررسی فراموشی انسانی به‌طور کلی و مشابه با بیماری آلزایمر در حیوانات می‌باشد (۸-۶).

طی سالیان متمادی، بسیاری از ترکیبات گیاهان دارویی، به دلیل اثرات سودمند آن‌ها بر سیستم‌های یادگیری و حافظه، بر روی مدل‌های مختلف بیماری آلزایمر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. با این حال، مطالعات مناسبی بر روی مدل‌های عمومی بیماری آلزایمر و مدل‌های حافظه‌ای که هیپوکامپ را به‌عنوان بخش اصلی در فرایند یادگیری و حافظه بررسی کند، صورت نگرفته است.

زردچوبه گیاهی علفی و پایا از خانواده زنجبیل است که به‌طور گسترده در مناطق استوایی آسیا کشت داده می‌شود. قسمت مورد استفاده این گیاه، ریزوم آن است که از پودر آن به‌طور گسترده‌ای برای دادن رنگ و طعم به غذا استفاده می‌کنند. عصاره ریزوم آن که کورکومینوئید نامیده می‌شود، شامل کورکومین (۷۵-۹۵٪)، دمتوکسی کورکومین و بیس دمتوکسی کورکومین می‌باشد (۸).

کورکومین به دلیل خواص فراوان، به‌طور وسیعی مورد ارزیابی و تحقیق قرار گرفته است. این ترکیب دارای اثرات دارویی از قبیل خواص ضد التهاب (۹)، فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی (۱۰) و خواص محافظت‌کننده در برابر سرطان (۱۱) می‌باشد. نشان داده شده است که تجویز خوراکی کورکومین، محافظت‌کننده سیستم عصبی مرکزی بوده (۱۲) و نیز دارای اثرات مثبتی در پیشگیری از نفروپاتی دیابتی است (۱۳). همچنین نشان داده شده که کورکومین می‌تواند موجب بهبود اختلال عملکرد شناختی و نیز باعث افزایش سطح استیل‌کولین در کورتکس مخ موش‌های صحرائی دیابتی شود (۱۴). در

طی روزهای آموزش به‌عنوان روند مثبت یادگیری ارزیابی می‌شد. پس از چهار روز مرحله بررسی یادگیری، در روز دهم، در مرحله آزمون پروب، درصد حضور در ربع دایره هدف جهت بررسی میزان تثبیت حافظه استفاده گردید. در روز یازدهم، به‌منظور بررسی فاکتورهای مداخله‌گر حسی و حرکتی و یا انگیزشی که ممکن است بر توانایی حیوان در رسیدن به سکو مؤثر باشد، آزمون سکوی آشکار انجام گردید که در آن، سکو یک سانتی‌متر بالاتر از سطح آب و در مرکز ربع دایره جنوب شرقی قرار گرفته و تمامی علایم خارج ماز حذف گردیده بود. در این روز نیز مدت‌زمان رسیدن به سکو و سرعت شنای حیوانات ثبت و بررسی گردید (۱۸).

نتایج حاصل از شاخصه‌های اندازه‌گیری‌شده در روزهای آموزش با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) با اندازه‌گیری تکراری و آنالیز واریانس دوطرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همچنین بررسی تفاوت بین درصد حضور در ربع دایره هدف در مرحله آزمون پروب، زمان سپری‌شده تا رسیدن به سکو آشکار و سرعت شنای حیوان در این روز نیز با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام شد. در مواردی که اختلاف معناداری وجود داشت، آزمون Tukey انجام گردید. در کلیه موارد  $P < 0/05$  به‌عنوان معیار معنادار بودن اختلاف میان گروه‌های مورد آزمایش در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

نتایج حاصل از بررسی‌ها نشان می‌دهد که حیوانات گروه اتانول-سالمین بر اساس شاخص مدت‌زمان سپری‌شده تا رسیدن به سکو، در طی روزهای آزمایش، موفق به یادگیری شده‌اند [ $P < 0/01$  و  $F_{(3,18)} = 6/26$ ]. اختلاف زمان مذکور بین روزهای اول با روزهای سوم و چهارم آموزش معنادار ( $P < 0/01$ ) بود. نتایج مشابهی نیز در عملکرد حیوانات گروه‌های کورکومین ۳۰-اسکوپولامین [ $P < 0/01$  و  $F_{(3,18)} = 7/18$ ] و کورکومین ۶۰-

الف: گروه اتانول-سالمین، ب: گروه اتانول-اسکوپولامین، ج: گروه‌های کورکومین-سالمین و د: گروه‌های کورکومین-اسکوپولامین.

حیوانات در کلیه گروه‌ها به‌مدت یازده روز تحت آزمایش قرار گرفتند. پس از طی پنج روز اول که دست‌ورزی (handling) انجام گرفت، حیوانات گروه الف از روز ششم تا یازدهم، دو بار در روز به فاصله زمانی سی دقیقه (ساعت ۸:۰۰ و ۸:۳۰ صبح) ابتدا تحت تجویز اتانول (۱ml/kg) و سپس نرمال سالمین (۱ml/kg) به‌صورت داخل صفاقی (ip) قرار گرفتند.

حیوانات گروه ب در روزهای فوق‌الذکر، ابتدا اتانول (۱ml/kg, ip) و سی دقیقه بعد اسکوپولامین (۰/۵mg/kg, ip) دریافت نمودند.

حیوانات گروه ج به سه زیرگروه تقسیم شده و در روزهای مذکور و با توالی مطروحه در گروه‌های الف و ب، ابتدا کورکومین را با دوزهای ۱۰ یا ۳۰ یا ۶۰mg/kg, ip و سپس به فاصله زمانی سی دقیقه نرمال سالمین (۱ml/kg, ip) دریافت نمودند.

حیوانات گروه د نیز به سه زیرگروه تقسیم شده و در روزهای مذکور، ابتدا به آن‌ها کورکومین با دوزهای (۱۰ یا ۳۰ یا ۶۰mg/kg, ip) و سپس به فاصله زمانی سی دقیقه، اسکوپولامین (۰/۵mg/kg, ip) تجویز شد. لازم به ذکر است که در کلیه گروه‌های مورد مطالعه، حجم تزریق نهایی در هر بار تزریق ۱ml/kg بود.

حیوانات کلیه گروه‌ها از روز اول تا یازدهم جهت بررسی روند یادگیری و حافظه فضایی به روشی که در مطالعات قبلی گزارش شده بود، در ماز آبی موريس مورد مطالعه قرار گرفتند. در این روش، پنج روز اول به دست‌ورزی و آشنایی حیوان با محیط آزمایش اختصاص داشت و از روز ششم، یادگیری و حافظه فضایی حیوانات در ماز آبی موريس مورد بررسی قرار گرفت. شاخصه‌های زمان سپری‌شده و مسافت طی‌شده تا رسیدن به سکو پنهان جهت بررسی روند یادگیری فضایی استفاده گردید. کاهش زمان و مسافت رسیدن به سکو

اسکوپولامین، بین روز اول با روزهای سوم ( $P < 0/01$ ) و چهارم ( $P < 0/01$ ) و روز دوم با روز چهارم ( $P < 0/05$ ) تفاوت دیده شد. آنالیز نتایج حاصل از مسافت طی شده تا رسیدن به سکو نشان داد که با توجه به شاخصه گروه‌های آزمایش [ $F_{(4,30)} = 13/52$  و  $P < 0/01$ ] و روزهای آموزش [ $F_{(3,90)} = 15$  و  $P < 0/01$ ] اختلاف معناداری بین عملکرد حیوانات وجود دارد. آنالیز post hoc نشان داد که این تفاوت در روزهای دوم، سوم و چهارم بین گروه اتانول-سالین با گروه‌های اتانول-اسکوپولامین و کورکومین ۱۰-اسکوپولامین ( $P < 0/05$ ) و در روز دوم بین گروه اتانول-سالین با گروه کورکومین ۳۰-اسکوپولامین معنادار ( $P < 0/05$ ) بود. از طرف دیگر این تفاوت در روز چهارم بین گروه‌های کورکومین ۶۰-اسکوپولامین و اتانول-اسکوپولامین معنادار بود ( $P < 0/01$ ). تفاوت معناداری بین عملکرد حیوانات در سایر گروه‌ها در هیچ‌یک از روزهای آموزش دیده نشد (شکل ۱-ب).

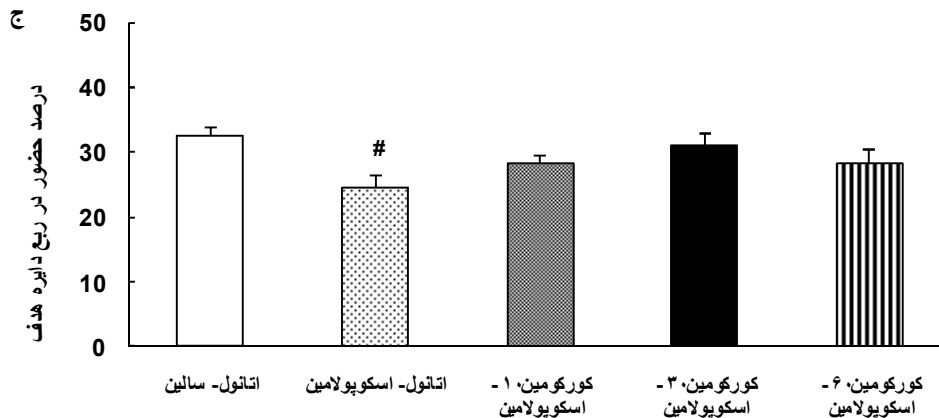
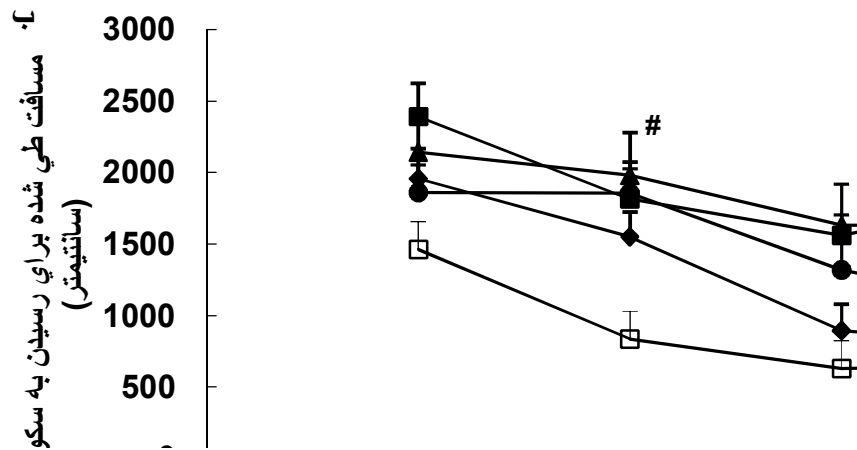
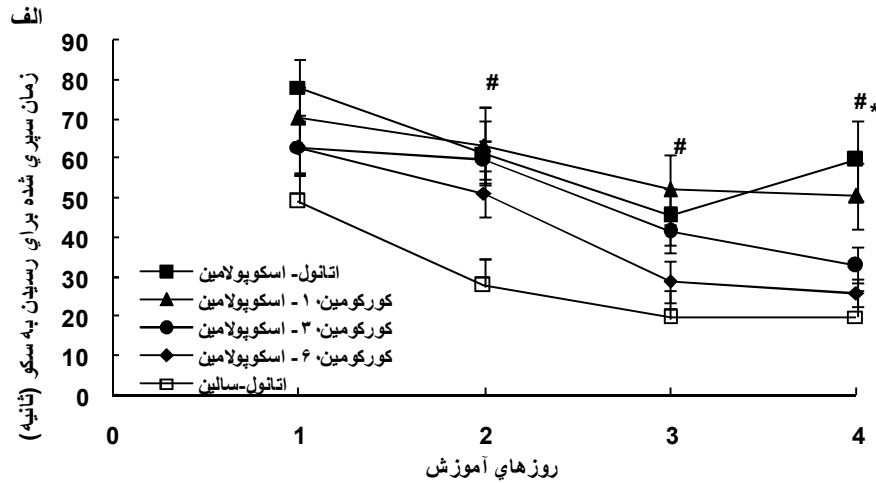
اثرات کورکومین و اسکوپولامین بر عملکرد حیوانات در مرحله آزمون پروب در شکل ۱-ج مشاهده می‌شود. آنالیز نتایج حاصل از این مرحله، اختلاف معناداری را بین گروه‌های مورد آزمایش نشان داد [ $P < 0/05$  و  $F_{(4,30)} = 2/87$ ]. آنالیز توکی نشان داد که این اختلاف بین گروه اتانول-سالین و اتانول-اسکوپولامین معنادار است ( $P < 0/05$ ).

اثر دوزهای مختلف کورکومین ( $10, 30, 60 \text{ mg/kg}$ ) بر عملکرد یادگیری فضایی حیوانات در مقایسه با گروه شاهد (اتانول-سالین) در روزهای آموزش در ماز آبی موریس در شکل ۲ مشاهده می‌شود. بر اساس شاخص مدت‌زمان سپری‌شده تا رسیدن به سکو، حیوانات تمامی گروه‌ها در طی روزهای آزمایش، موفق به یادگیری شده بودند [ $P < 0/01$  و  $F_{(3,18)} = 11/64$  برای گروه کورکومین ۱۰-سالین،  $P < 0/01$  و  $F_{(3,18)} = 8/95$  برای گروه کورکومین ۳۰-سالین و  $P < 0/01$  و  $F_{(3,18)} = 9/53$  برای گروه کورکومین ۶۰-سالین]. این تفاوت در گروه‌های

اسکوپولامین [ $F_{(3,18)} = 11/89$  و  $P < 0/01$ ] دیده شد. در این دو گروه، علاوه بر اختلاف بین روز اول با روزهای سوم ( $P < 0/05$ ) و چهارم ( $P < 0/01$ )، اختلاف معناداری نیز بین روزهای دوم و چهارم ( $P < 0/05$ ) دیده شد. با این حال، در بررسی روند یادگیری در گروه‌های اتانول-اسکوپولامین و کورکومین ۱۰-اسکوپولامین ( $P > 0/05$ ) اختلاف معناداری بین روزهای یادگیری دیده نشد. همچنین بررسی نتایج توسط آزمون آنالیز واریانس دوطرفه نشان داد که به‌طورکلی در شاخصه‌های گروه‌های آزمایش [ $F_{(4,30)} = 13/81$  و  $P < 0/01$ ] و روزهای آموزش [ $F_{(3,90)} = 18/31$  و  $P < 0/01$ ] اختلاف معناداری بین عملکرد حیوانات وجود دارد. آنالیز Tukey نشان داد که این تفاوت در روزهای دوم، سوم و چهارم بین گروه اتانول-سالین با گروه‌های اتانول-اسکوپولامین و کورکومین ۱۰-اسکوپولامین ( $P < 0/05$ ) و در روز دوم بین گروه اتانول-سالین با گروه کورکومین ۳۰-اسکوپولامین معنادار ( $P < 0/05$ ) بود. از طرف دیگر این تفاوت در روز چهارم بین گروه‌های کورکومین ۶۰-اسکوپولامین و اتانول-اسکوپولامین معنادار بود ( $P < 0/05$ ). تفاوت معناداری بین عملکرد حیوانات در سایر گروه‌ها در هیچ‌یک از روزهای آموزش دیده نشد (شکل ۱-الف).

بررسی نتایج حاصل از شاخصه مسافت طی‌شده تا رسیدن به سکو پنهان نیز نتایج مشابهی را در بین روزهای آموزش نشان می‌داد. به‌طورکلی بین مسافت طی‌شده برای رسیدن به سکو در بین چهار روز آموزش در گروه اتانول-سالین [ $F_{(3,18)} = 5/06$  و  $P < 0/01$ ]، کورکومین ۳۰-اسکوپولامین [ $F_{(3,18)} = 6/32$  و  $P < 0/01$ ] و کورکومین ۶۰-اسکوپولامین [ $P < 0/01$ ] و  $F_{(3,18)} = 11/13$ ] تفاوت دیده شد. این تفاوت در گروه اتانول-سالین بین روزهای اول با سوم و چهارم معنادار بود ( $P < 0/05$ ). در گروه کورکومین ۳۰-اسکوپولامین، بین روزهای اول و چهارم ( $P < 0/05$ ) و دوم و چهارم ( $P < 0/05$ ) تفاوت وجود داشت. در گروه کورکومین ۶۰-

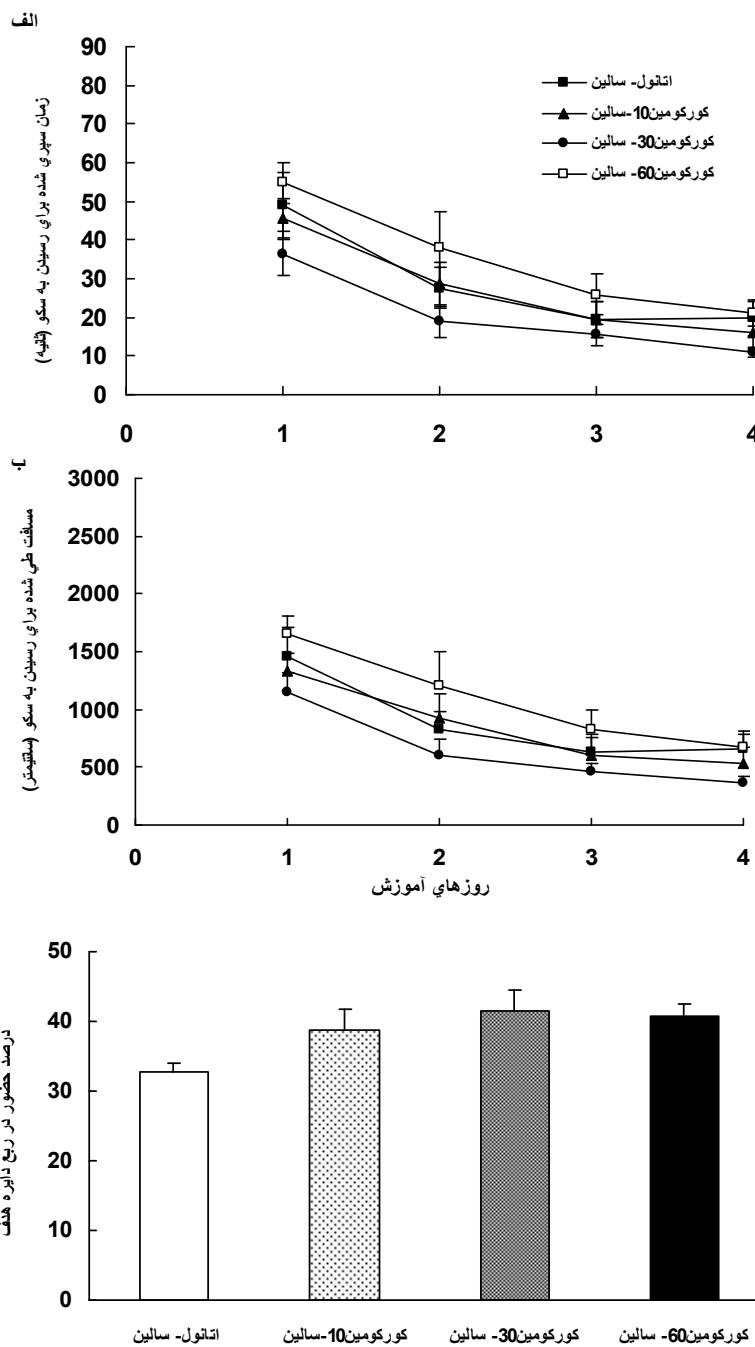
اتانول- سالین و کورکومین ۶۰- سالین بین روزهای اول با روزهای سوم و چهارم ( $P < 0/01$ ) و در گروه‌های کورکومین ۱۰- سالین و کورکومین ۳۰- سالین بین روزهای اول با روزهای دوم ( $P < 0/05$ )، سوم و چهارم



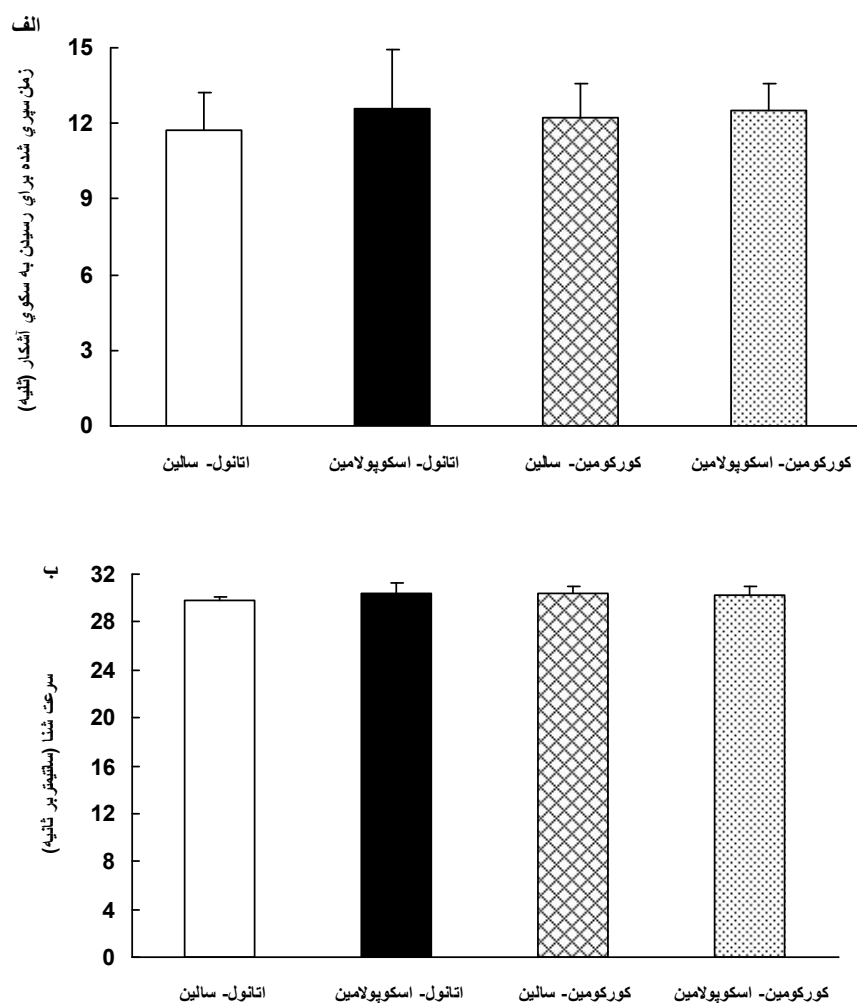
شکل ۱- مقایسه زمان (الف) و مسافت طی شده (ب) برای رسیدن به سکو در طی روزهای آموزش و میانگین درصد حضور در ربع دایره هدف در مرحله آزمون پروب (ج) در گروه‌های مورد مطالعه (mean±SEM) جهت بررسی اثرات کورکومین بر فراموشی ناشی از اسکوپولامین. \*  $P < 0/05$  اختلاف بین گروه‌های کورکومین ۶۰- اسکوپولامین و اتانول- اسکوپولامین و #  $P < 0/05$  نسبت به گروه اتانول-سالیین.

(شکل ۲-الف). آنالیز نتایج حاصل از مسافت پیموده شده تا رسیدن به سکوی پنهان نیز نتایج مشابهی را طی روزهای آموزش در گروه‌های مورد آزمایش نشان داد (شکل ۲-ب). اثر دوزهای مختلف کورکومین بر عملکرد حافظه فضایی حیوانات در روز آزمون پروب نیز

دیده شد. مقایسه آماری زمان سپری شده برای رسیدن به سکوی بین گروه‌های آزمایش نشان داد که تنها بین روزهای آموزش [F(3,72)=۳۳/۶۳ و P<۰/۰۰۱] اختلاف معناداری وجود دارد و اختلاف بین گروه‌های آزمایش معنادار نبوده است [F(3,72)=۲/۷۵ و P<۰/۰۶۴]



شکل ۲- مقایسه زمان (الف) و مسافت طی شده (ب) برای رسیدن به سکوی در طی روزهای آموزش و میانگین درصد حضور در ربع دایره هدف در مرحله آزمون پروب (ج) در گروه‌های مورد مطالعه (mean±SEM) جهت بررسی اثرات دوزهای مختلف کورکومین به تنهایی.



شکل ۳- مقایسه زمان سپری شده برای رسیدن به سکو (الف) و سرعت شنا (ب) بین گروه‌های مورد مطالعه در آزمون سکوی آشکار

### بحث

این مطالعه به بررسی اثرات محافظتی کورکومین بر فراموشی ناشی از اسکوپولامین در ماز آبی موریس پرداخته است. نتایج این تحقیق نشان داد که تجویز داخل صفاقی اسکوپولامین موجب تخریب روند یادگیری فضایی می‌گردد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تجویز داخل صفاقی اسکوپولامین (۵mg/kg) موجب کاهش معناداری در محتوای استیل کولین در تمامی مناطق مغز و نیز موجب اختلال در حافظه فضایی شده است (۱۹) و (۲۰). از طرفی عملکرد بی‌نقص سیستم‌های کولینرژیک مرکزی (نیکوتینی و موسکارینی) برای یادگیری در ماز

در شکل ۲- ج دیده می‌شود. آنالیز آماری تفاوت معناداری را بین درصد حضور در ربع دایره هدف در گروه‌های مختلف نشان نداد [F(3,24)=۲/۸ و P<۰/۰۶۱]. نتایج حاصل از بررسی عملکرد حیوانات در آزمون سکوی آشکار که به منظور ارزیابی عوامل مداخله‌گر حسی و حرکتی حیوانات انجام شد نیز نشان داد که اختلاف معناداری در زمان رسیدن به سکو [F(3,52)=۰/۹۶ و P<۰/۰۹۵] و نیز سرعت شنای حیوانات [F(3,52)=۰/۱۹ و P<۰/۰۸۹] وجود ندارد (گروه‌های مختلف کورکومین با هم در این آزمون مورد بررسی قرار گرفتند، شکل ۳).

کورکومین به عنوان مهم ترین و بیشترین ماده تشکیل دهنده عصاره ریزوم زردچوبه، به دلیل فعالیت آنتی اکسیدانی قوی و خصوصاً دارا بودن اثرات محافظتی بر سیستم عصبی، مورد بررسی قرار گرفته است (۲۳). در مطالعات مختلف گزارش شده است که کورکومین از یک طرف اختلال یادگیری ناشی از سرب را در موش های صحرایی در ماز آبی موریس بهبود بخشیده (۲۴) و از طرف دیگر می تواند از تخریب ناشی از استات سرب در سلول های هیپوکامپ، به عنوان یکی از مناطق اصلی مؤثر در روند یادگیری و حافظه فضایی محافظت کند (۲۵). همچنین بررسی اثرات کورکومین در موش های صحرایی دیابتی نشان داده که تجویز مزمن خوراکی آن به تنهایی تأثیری بر عملکرد شناختی موش های صحرایی سالم نداشته اما به طور معناداری موجب بهبود یادگیری و حافظه فضایی و افزایش سطح استیل کولین در کورتکس مغز موش های صحرایی دیابتی شده بود (۱۴). در مطالعه ما نیز تجویز داخل صفاقی دوزهای مختلف کورکومین به تنهایی تأثیری بر عملکرد فضایی حیوانات نداشت، اما تجویز دوز ۶۰mg/kg کورکومین توانست مانع از تخریب ناشی از اسکوپولامین، به عنوان آنتاگونیست گیرنده های کولینرژیک گردد، که به نظر می رسد یکی از مکانیسم های احتمالی آن، اثر بر فعالیت آنزیم استیل کولین استراز و به تبع آن افزایش محتوای استیل کولین در مناطق مختلف مغز از جمله هیپوکامپ و قشر فرونتال باشد (۲۶). همچنین ممکن است کورکومین بر نحوه برهمکنش سیستم های آدرنرژیک و کولینرژیک تأثیرگذار باشد زیرا اثرات کورکومین بر سیستم آدرنرژیک در مطالعه Mahmoud مورد تأکید قرار گرفته است (۲۷).

در مطالعه دیگری تجویز کورکومین توانسته بود میزان بیان ژن گیرنده های ان-متیل-دی آسپاراتات (NMDA) را افزایش و منجر به کاهش زمان رسیدن به سکو در آزمون ماز آبی موریس گردد. لذا ممکن است که اثرات تقویتی کورکومین بر عملکردهای شناختی حیوانات، حداقل در قسمتی، با تنظیم بیان گیرنده های NMDA در ارتباط باشد

آبی موریس حایز اهمیت است و تجویز درون بطنی و یا سیستمیک اسکوپولامین به عنوان آنتاگونیست گیرنده های کولینرژیک به صورت وابسته به دوز، روند یادگیری و تثبیت حافظه را دچار اختلال می نماید (۲۱ و ۲۲).

در آزمایشات ما، تجویز دوزهای ۱۰ و ۳۰mg/kg کورکومین نتوانست مانع از تخریب روند یادگیری ناشی از اسکوپولامین گردد، اما تجویز کورکومین با دوز ۶۰mg/kg این اختلال را بهبود بخشید که اثر خود را با کاهش معناداری در زمان و مسافت سپری شده برای رسیدن به سکوی پنهان در طی روزهای آموزش نشان داد. با این حال بررسی مدت زمان حضور در ربع دایره هدف در مرحله probe trial تفاوتی را بین عملکرد گروه های مختلف نشان نداد. لذا تجویز دوزهای مختلف کورکومین نتوانسته بود اختلال در تثبیت حافظه فضایی را در حیواناتی که اسکوپولامین دریافت نموده اند تحت تأثیر قرار دهد. بررسی رفتار حیوانات در آزمون سکوی آشکار نیز نشان داد که روند یادگیری و حافظه فضایی حیوانات در آزمایشات ما مستقل از بروز اختلالات حسی و حرکتی احتمالی ناشی از داروهای تجویز شده بوده است.

در این مطالعه، اثرات تجویز دوزهای مختلف کورکومین به تنهایی نیز مورد ارزیابی قرار گرفت تا مشخص شود که آیا این ماده دارای اثر مستقل بوده و یا از طریق تداخل با سایر سیستم های درگیر در فرآیند یادگیری و حافظه فضایی عمل می کند. نتایج نشان داد که اختلاف معناداری در زمان و مسافت رسیدن به سکو و نیز درصد زمان حضور در ربع دایره هدف در مرحله probe trial بین گروه های دریافت کننده کورکومین با گروه کنترل وجود ندارد. نتایج آزمون سکوی آشکار نیز تفاوتی را بین عملکرد گروه های مختلف نشان نداد. تمامی این نتایج مؤید این واقعیت است که تجویز کورکومین به تنهایی تأثیری بر یادگیری و حافظه فضایی و نیز رفتارهای انگیزشی حیوانات ندارد و اثرات خود را با تداخل در عملکرد اسکوپولامین (به عنوان آنتاگونیست سیستم کولینرژیک) بر جای می گذارد.



داد که تجویز کورکومین با دوز ۶۰ mg/kg می‌تواند از اختلال یادگیری فضایی ناشی از اسکوپولامین در ماز آبی موریس ممانعت به عمل آورد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل از طرح تحقیقاتی مصوب حوزه معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

(۲۸). علاوه بر مکانیسم‌های یادشده، ذکر این نکته حایز اهمیت است که کورکومین دارای فعالیت قوی آنتی‌اکسیدانی می‌باشد و در مطالعات مختلف توانسته است با محافظت از سلول‌های عصبی در برابر آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو، اختلالات شناختی ناشی از مدل‌های مختلف آلزایمر را بهبود بخشد (۱۴ و ۱۷).

### نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، نتایج حاصل از بررسی‌های ما نشان

### References

1. Haroutunian V, Hoffman LB, Beeri MS. Is there a neuropathology difference between mild cognitive impairment and dementia dialogues. *Clin Neurosci* 2008; 11(2): 171-9.
2. Pan R, Qiu S, Lu DX, Dong J. Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. *Chin Med J (Engl)*. 2008; 121(9): 832-9.
3. Meneses A. Physiological Pathophysiological and therapeutic roles in learning multiple 5-HT systems. *Rev Neurosci*. 1998; 9(4): 275-89.
4. Gage FH, Bjirklund HA, Stenevi U, Dunnett SB, Kelly PAT. Intrahippocampal septal grafts ameliorate learning impairments in aged rats. *Science*. 1984; 225(4661): 533-6.
5. Blokland A. Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? *Brain Res Rev*. 1995; 21(3): 285-300.
6. Sitaram N, Weingartner H, Gillin JC. Human serial learning enhancement with arecholine and choline impairment with scopolamine. *Science*. 1978; 201(4352): 274-6.
7. Chen Z, Kamei C. Facilitating effect of histamine on spatial memory deficit induced by scopolamine in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2000; 21(9): 814-8.
8. Jayaprakasha GK, Rao LJM, Sakariah KK. Improved HPLC method for the determination of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *J Agric Food Chem*. 2002; 50(13): 3668-72.
9. Srimal RC, Dhawan BN. Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J Pharm Pharmacol*. 1973; 25(6): 447-52.
10. Masuda T, Hidaka K, Shimohara A, Maekawa T, Takeda Y, Yamaguchi H. Chemical studies on antioxidant mechanism of curcuminoid: analysis of radical reaction products from curcumin. *J Agric Food Chem*. 1999; 47(1): 71-7.
11. Kim JM, Araki S, Kim DJ, Park CB, Takasuka N, Baba-Toriyama H, et al. Chemopreventive effects of carotenoids and curcumins on mouse colon carcinogenesis after 1,2-dimethylhydrazine initiation. *Carcinogenesis*. 1998; 19(1): 81-5.
12. Rajakrishnan V, Viswanathan P, Rajasekharan KN, Menon VP. Neuroprotective role of curcumin from *curcuma longa* on ethanol-induced brain damage. *Phytother Res*. 1999; 13(7): 571-4.
13. Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF-alpha. *Phytother Res*. 2007; 21(3): 278-83.
14. Kuhad A, Chopra K. Curcumin attenuates diabetic encephalopathy in rats: Behavioral and biochemical evidences. *Eur J Pharmacol*. 2007; 576(1-3): 34-42.
15. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubada OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, et al. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem*. 2005; 280(7): 5892-901.
16. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci*. 2001; 21(21): 8370-7.
17. Frautschy SA, Hu W, Kim P, Miller SA, Chu T, Harris-White ME, et al. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of Aβ-induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiology of Aging*. 2001; 22(6): 993-1005.
18. Omrani A, Ghadami MR, Fathi N, Tahmasian M, Fathollahi Y, Touhidi A. Naloxone improves impairment of spatial performance induced by Pentylene tetrazol kindling in rats. *Neuroscience*. 2007; 145(3): 824-31.

19. Mishima K, Iwasaki K, Tsukikawa H, Matsumoto Y, Egashira N. The scopolamine-induced impairment of spatial cognition parallels the acetylcholine release in the ventral hippocampus in rats. *Jpn J Pharmacol*. 2000; 84(2): 163-73.
20. Ghadami MR, Pourmotabbed A. The effect of Crocin on scopolamine induced spatial learning and memory deficits in rats. *Physiology and Pharmacology*. 2009; 12: 287-95.
21. McNamara RK, Skelton RW. The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993;18(1):33-49.
22. Amoral DG, Witter MP. Hippocampal formation. In: Paxinos G. *The rat nervous system*. Sandiego: Academic Press. 1995; 443-93.
23. Vajragupta O, Boonchoong P, Watanabe H, Tohda M, Kummasud N, Sumanont Y. Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity. *Free Radic Biol Med*. 2003; 35(12): 1632-44.
24. Dairam A, Limson JL, Watkins GM, Antunes E, Daya S. Curcuminoids, curcumin, and demethoxycurcumin reduce lead-induced memory deficits in male Wistar rats. *J Agric Food Chem*. 2007; 55(3): 1039-44.
25. Daniel S, Limson JL, Dairam A, Watkins GM, Daya S. Through metal binding, curcumin protects against lead- and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. *J Inorg Biochem*. 2004; 98(2): 266-75.
26. Ali EH, Arafa NM. Comparative protective action of curcumin, memantine and diclofenac against scopolamine-induced memory dysfunction. *Fitoterapia*. 2011;82(4):601-8.
27. Mahmmoud YA. Curcumin modulation of Na,K-ATPase: phosphoenzyme accumulation, decreased K<sup>+</sup> occlusion, and inhibition of hydrolytic activity. *Br J Pharmacol*. 2005; 145(2): 236-45.
28. Dong J, Lu DX, Pan R, Tang HM. [Effect and mechanism of curcumin on learning and memory dysfunction induced by gp120 in rats (Chinese)]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2008;24(4):328-31.