

## تأثیر وازوپرسین بر فراموشی ایجاد شده به دنبال شوک الکتریکی در رت

موسی الرضا حاجزاده<sup>۱</sup> (M.D, Ph.D)، حسین میلادی گرجی<sup>۲\*</sup> (M.Sc)، اسحاق جلالی<sup>۱</sup> (Ph.D)،  
حبیب... اسماعیلی<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

### چکیده

سابقه و هدف: وازوپرسین به عنوان یک نروترانسمیتر، احتمالاً می‌تواند موجب بهبود اختلالات حافظه‌ای ناشی از الکتروشوک، ضربه‌های مغزی، دیابت بی‌مزه و بیماری آلزایمر و نیز بهبود حافظه در افراد مسن گردد. در این پژوهش اثر دسموپرسین که یک آنالوگ وازوپرسین است در آزمیزی ناشی از ECS بر روی رت مطالعه شد.

مواد و روش‌ها: ۴۰ سررت نر از نژاد Wistar - Albino با سن ۳-۴ ماه و با وزن ۲۶۰-۱۹۰ گرم انتخاب و در دو ماز T پیچیده چند واحدی (چوبی) و ماز آبی موریس مورد آزمایش قرار گرفتند. در ماز چوبی، ۲۰ سررت پس از آموزش اولیه به مدت ۴ روز، با ۱۶ ساعت تشنگی داخل ماز قرار داده شدند که باید به جستجوی یافتن بطری آب به منظور نوشیدن می‌پرداختند. ۲۰ سررت در ماز آبی به مدت ۱۰ روز تحت آزمون‌های آموزشی، جستجوی فضایی و حافظه عملی قرار گرفتند که باید با شنا کردن به جستجوی سکوی مخفی به منظور استراحت می‌پرداختند؛ سپس به هر رت در گروه تجربی ۱۰ دقیقه قبل از شوک الکتریکی، ۱۰۰ µg/kg دسموپرسین داخل صفاقی و در گروه کنترل به‌طور مشابه به همان مقدار (حجم) کلرور سدیم ۰/۹ درصد تجویز شد و رت‌ها ۱۰ دقیقه پس از شوک الکتریکی، وارد ماز شدند.

یافته‌ها: دو گروه آزمایش و کنترل قبل از تجربه، در زمان رسیدن به پاداش و تعداد خطا در ماز چوبی و در میانگین زمان رسیدن به سکوی مخفی در ماز آبی تفاوت معنی‌داری نداشتند. در روز تجربه در ماز چوبی زمان رسیدن به پاداش به‌طور معنی‌داری تفاوت نشان داد ( $P=0/023$ ). در ماز آبی نیز تفاضل میانگین زمان رسیدن به سکوی مخفی (تفاضل روز قبل از تجربه و روز تجربه) بین دو گروه آزمایش و کنترل تفاوت معنی‌داری نشان داد ( $P=0/047$ ).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که دسموپرسین می‌تواند موجب تسهیل در یادآوری (ماز چوبی) و تثبیت حافظه فضایی کوتاه‌مدت (ماز آبی) و از بین بردن فراموشی قبلی و بعدی ناشی از شوک الکتریکی و نیز موجب حفظ یادگیری و حافظه در روزهای پس از تجربه گردد.

واژه‌های کلیدی: وازوپرسین، دسموپرسین، فراموشی (آمنزی)، یادگیری، حافظه، الکتروشوک، ماز T

پیچیده چندواحدی، ماز آبی موریس

## مقدمه

امروزه پژوهش‌های گسترده‌ای اثر هورمون‌ها بر حافظه را مورد بررسی قرار داده‌اند و هورمون‌های ACTH، CRH، وازوپرسین، اوکسی‌توسین، گلوکوکورتیکوئیدها و برخی دیگر از هورمون‌های استروئیدی شامل: تستوسترون، پرگنولون، DHEA، آن‌دروستندیون و کورتیکوسترون و بالاخره کاتکولامین‌های سیستمیک و هورمون‌های تیروئیدی از جمله هورمون‌هایی هستند که اثرات آنها بر روی حافظه در مدل‌های مختلف تجارب حیوانی و بعضاً در انسان مورد مطالعه قرار گرفته و اثرات مفید و ارزشمندی نیز برای آنها گزارش شده است [۱۶،۱۰،۹،۵،۴]. در بین هورمون‌ها وازوپرسین که نقش نوروترانسمیتری نیز دارد از ترکیباتی است که مطالعات وسیعی در مورد اثرات آن بر حافظه و یادگیری و رفتار به صورت تزریق داخل مغزی و گاهی زیرجلدی و داخل‌صفاقی انجام شده است [۱۶،۱۳،۱۲،۶]. وازوپرسین یا آرژینین وازوپرسین، پپتید کوچک ۹ اسیدآمینوای است که عمدتاً در سلول‌های بزرگ هسته‌های سوپراوپتیک و پاراونتریکولر هیپوتالاموس ساخته می‌شود. نرون‌های مذکور از مسیر هیپوتالاموسی - هیپوفیزی توسط رشته‌هایی به هیپوفیز خلفی، برجستگی میانی [۲۲،۱۴،۹] و نیز به سایر نواحی مغز و نخاع شامل:

الف) سیستم لیمبیک، سپتوم، هیپوکامپ، فیمبریا - فورنیکس و هسته‌های میانی آمیگدال. ب) هسته‌های خودکار تنه مغز (ج) شاخه خلفی طناب نخاعی شامل تیغه‌های II، III و IV و بخش میانی تیغه V و VI می‌روند که این رشته‌ها ترشح وازوپرسین دارند [۲۴،۱۱،۳]. گزارشات متعددی در حیوانات و انسان نشان‌دهنده اثر وازوپرسین بر حافظه و یادگیری و رفتار است [۲۵،۲۰،۱۶،۸،۷]. تجویز داخل مغزی یک پپتید سنتتیک وازوپرسین موجب بهبود حافظه اجتماعی و هم پاسخ اجتنابی پاسیو در رت سالم گردید [۱۲]. در

مطالعه دیگری نشان داده شد که آنالوگ‌های AVP موجب تسهیل در یادآوری پاسخ اجتنابی پاسیو در تمامی نمونه‌های فراموشی از جمله فراموشی متعاقب ECS، الکل و هیپوکسی گردید [۹،۸،۷]. در یک مطالعه، در مازآبی موریس با تزریق وازوپرسین به داخل سپتوم هیپوکامپ، به عدم تأثیر آن بر تقویت حافظه اشاره گردیده است [۱۱]. ولی در گزارش دیگری در مازآبی، وازوپرسین را در بهبود آلزایمر تجربی مفید دانستند [۲۴]. در مطالعات انسانی نیز افزایش حافظه کوتاه‌مدت در کودکان دچار شب‌ادراری، متعاقب تجویز دسموپرسین [۱۹]، بهبود یادگیری و حافظه به‌ویژه برای جملات مفهومی [۶] و تسهیل در انواع حافظه کوتاه‌مدت و درازمدت در جوانان و سالمندان [۱۹] و تسهیل فرآیندهای یادگیری از قبیل کامل‌سازی، سازماندهی و مداومت یادآوری در افراد سالم گزارش شده است [۲۵]. گزارش دیگری نشان داد که تجویز دسموپرسین، به صورت قطره بینی در افرادی که ۴۰-۱۶ ساعت از شروع آسیب داخل جمجمه‌ای آنان می‌گذشت، موجب بهبود قابل توجهی در فرآیند ذخیره‌سازی و حافظه منطقی کلامی کوتاه‌مدت گردید [۲۱].

درمان با الکتروشوک برای تعدادی از شرایط عصبی - روانی شامل دپرسیون، مانیا، کاتاتونیا، پارکینسون و سندرم نروپتیک بدخیم، یک روش درمانی مؤثر و مفید است ولی با وجود این اثر سودمند، اختلال حافظه که حدود ۷۵٪ بیماران تحت درمان با ECS آن را بدترین عارضه پس از الکتروشوک عنوان می‌کنند در حدی از مطلوبیت این روش درمانی کاسته و لذا یک معضل مهم و قابل تأمل برای بیماران و نیز تیم پزشکی است [۲۳،۱۵]. لذا ما در یک مدل حیوانی، متعاقب آمیزی ناشی از ECS در رت، تصمیم گرفتیم که تأثیر احتمالی وازوپرسین را بر به‌خاطرآوری اطلاعات در مازچوبی و حافظه فضایی کوتاه‌مدت را در مازآبی موریس به صورت تزریق داخل صفاقی بررسی کنیم.

## مواد و روش‌ها

**مطالعه Pilot.** ابتدا یک بررسی Pilot روی ۵ سررت نر، مشابه تجربه اصلی به عمل آمد و طی چهار جلسه آموزش با ماز چوبی و تشنگی ۱۴ تا ۱۸ ساعته و سپس با وارد کردن شوک الکتریکی با ولتاژ و مدت زمان‌های مختلف [۷،۱۶] از آن، در نهایت، زمان تشنگی ۱۶ ساعته و شدت شوک ۵۰ ولت با مدت زمان ۲ ثانیه برای ایجاد تشنج تونیک - کلونیک و ایجاد فراموشی محاسبه گردید.

**حیوانات.** در این پژوهش، تعداد ۴۰ سررت نر از نژاد Wistar آلبنو با سن ۳-۴ ماه و وزن ۱۹۰-۲۶۰ گرم انتخاب شده و به‌طور تصادفی به دو دسته ۲۰ تایی برای مطالعه در هر یک از مازهای چوبی و آبی تقسیم شدند. در سراسر دوره آزمایش، رت‌ها تحت شرایط استاندارد و سیکل روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته و غذای فشرده تهیه شده توسط شرکت جوانه خراسان و آب شهر، در خانه حیوانات دانشکده پزشکی نگهداری شدند. در این پژوهش از داروی دسموپرسین به مقدار  $\mu\text{g/kg B.W}$  ۱۰، بیست دقیقه قبل از ارزیابی حافظه به صورت تزریق داخل صفاقی استفاده گردید [۱۶،۱۳].

**مطالعه با ماز چوبی.** ماز چوبی مورد استفاده، یک ماز T شکل پیچیده و چند واحدی بود. جلسه اول، تمامی ۲۰ سررت بدون تشنگی و برای آشنایی، هر یک به مدت ۳-۲ دقیقه در ماز قرار داده شدند. سپس ۳ روز متوالی و هر روز یک جلسه پس از ۱۶ ساعت تشنگی، هر یک از رت‌ها در ماز قرار داده شدند و زمان رسیدن به پاداش (آب) توسط کرونومتر و تعداد خطاها با شمارش توسط پژوهشگر برای هر حیوان ثبت گردید. پس از رسیدن به پاداش، به حیوان اجازه داده شد به مدت ۳ دقیقه آب بنوشد و سپس به قفس برگردانده شد [۲۱]. در پایان سه جلسه بیش از نیمی از رت‌ها توانستند مسیر ماز را بدون خطا طی نمایند. در پایان جلسه سوم، رت‌ها به‌طور تصادفی به دو دسته مساوی ۱۰ تایی به عنوان

گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند و روز چهارم، آزمایش اصلی انجام شد.

در این روز کلیه رت‌ها به مدت ۱۶ ساعت تشنه نگهداشته شدند و به هر یک از رت‌های گروه تجربی، مقدار  $\mu\text{g/kg B.W}$  ۱۰ به صورت داخل صفاقی دسموپرسین و به هر یک از رت‌های گروه کنترل به حجم مساوی کلورسدیم ۰/۹ درصد به‌طور مشابه تزریق شد و ده دقیقه پس از تزریق، هر رت تحت اثر شوک الکتریکی با شدت ۵۰ ولت و زمان ۲ ثانیه قرار گرفت. ده دقیقه پس از ختم شوک، هر رت وارد ماز چوبی گردید و مدت زمان رسیدن به پاداش و تعداد خطاها برای هر رت ثبت شد. میانگین مدت زمان و تعداد خطاها برای رت‌های هر گروه در سه جلسه متوالی آموزشی به عنوان روز قبل از تجربه در نظر گرفته شد و با میانگین در روز تجربه مقایسه و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در روزهای اول و سوم و دهم پس از روز تجربه نیز بدون دریافت شوک و با شرایط ۱۶ ساعت تشنگی، رت‌های هر گروه مورد مطالعه قرار گرفتند و میانگین هر یک از این روزها با روز قبل از تجربه مقایسه و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (۲ رت از هر گروه به دلیل عدم تحمل شوک در روز تجربه از مطالعه حذف شدند).

**مطالعه در ماز آبی مورس.** ماز آبی شامل یک مخزن استوانه‌ای فلزی به قطر ۱۴۰ و ارتفاع ۴۵ سانتی‌متر و یک سکوی استوانه‌ای متحرک به قطر ۱۰ و ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر می‌باشد. داخل مخزن، تا ارتفاع ۲۷ سانتی‌متر با آب تقریباً ۲۳ درجه سانتی‌گراد پر می‌شود تا سکو، ۲ سانتی‌متر زیر سطح آب قرار گیرد. مخزن را در یک اتاق مناسب قرار داده و راهنماهای خارجی متعدد شامل تصاویر، چراغ روشنایی، ... به‌طور ثابت در اطراف مخزن قرار دادیم تا برای جهت‌یابی فضایی حیوان، مورد استفاده قرار گیرد. ماز با علامت گذاشتن روی دیواره خارجی مخزن به ۴ ربع مساوی تقسیم شد. برای مطالعه، در این ماز نیز ۲۰ سررت انتخاب شدند و

موقعیت رت برای شنا کردن در فضای داخل ماز، روزانه تغییر می‌کرد و لذا با این عمل می‌توان اجزاء حافظه عملی را مورد مطالعه قرار داد. در هر روز، ۴ آزمایش انجام شد و حافظه عملی در متوسط زمانی ۱۲ آزمون مورد ارزیابی قرار گرفت. میانگین زمان  $4 \times 3 / 12$  به عنوان ملاک حافظه فضایی در روز قبل از تجربه منظور گردید. بعد از ظهر روز دهم، رت‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی ۱۰ تایی (تجربی و کنترل) تقسیم شدند. رت‌ها مجدداً وزن گردیدند و از هر گروه، ۲ رت که افزایش وزن شدید پیدا کرده و با سایر رت‌ها همگون نبودند حذف شدند.

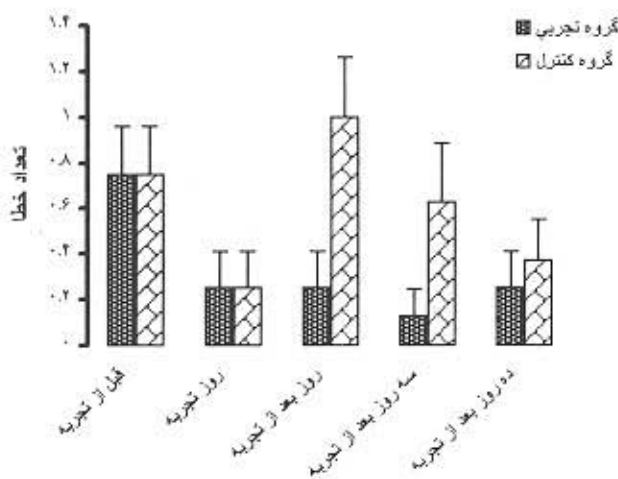
d) آزمایش اصلی (روز تجربه). این آزمایش، روز یازدهم در یک جلسه در صبح و با شرایط یکسان و مشابه انجام شد. ابتدا یک رت از گروه تجربی و یک رت از گروه کنترل انتخاب و به ترتیب به آنها دسموپرسین،  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ۱۰ B.W به‌صورت داخل صفاقی و مقدار مشابه، نرمال‌سالین تزریق و پس از ۱۰ دقیقه تحت تأثیر شوک الکتریکی (با شدت ۵۰ ولت و زمان ۱ ثانیه) قرار گرفتند و ۱۰ دقیقه پس از شوک، هر رت به مدت ۱۵ ثانیه روی سکوی مخفی که در موقعیت جدیدی گذاشته شده بود قرار گرفت و سپس به‌طور تصادفی از یکی از ربع‌ها، داخل آب مخزن انداخته شد و زمان رسیدن به سکوی مخفی اندازه‌گیری شد. سکو مثل آزمایش حافظه عملی، در وسط یک ربع مخزن قرار داشت و رت‌ها در هر چهار موقعیت، تحت آزمون قرار گرفتند. مراحل مذکور برای تمام رت‌های دو گروه انجام شد. میانگین زمان رسیدن به سکوی مخفی در این روز (روز تجربه) به‌عنوان میانگین حافظه فضایی روز تجربه در نظر گرفته شد و با میانگین قبل از تجربه (آزمون حافظه عملی در سه روز متوالی) مقایسه و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در روزهای اول، سوم و دهم پس از تجربه نیز - بدون دریافت شوک - آزمون انجام و میانگین حاصل با میانگین قبل از تجربه مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها

به شرح زیر تحت آزمون قرار گرفتند [۲۴]:  
a) آموزش (Training). کلیه رت‌ها، در این آزمون به مدت ۶ روز و هر روز ۲ جلسه (صبح و عصر) و هر جلسه در دو موقعیت، تحت آموزش قرار گرفتند. سکوی مخفی در تمام دوره آموزش (دو آزمون) به‌صورت تصادفی و در وضعیت ثابت در وسط یک ربع مخزن با فاصله مساوی از مرکز و کناره مخزن قرار داشت. در هر جلسه، رت را از یکی از موقعیت‌ها به‌صورت رو به دیواره مخزن، داخل آب انداختیم و مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی را با کرومومتر اندازه گرفتیم. رت پس از یافتن سکو اجازه می‌یافت به مدت ۱۵ ثانیه روی سکو بماند و سپس به قفس برگردانده می‌شد. چنانچه رت در مدت ۹۰ ثانیه، سکو را پیدا نمی‌کرد آزمون خاتمه می‌یافت و حداکثر نمره ۹۰ ثانیه برای حیوان منظور می‌شد. در این آزمون در روز ششم، تمام رت‌ها توانستند با شنا کردن، سکو را پیدا کنند.

b) آزمون جستجوی فضایی (Spatial probe-trial). این آزمون، روز هفتم انجام شد. سکوی مخفی از داخل مخزن خارج گردید و رت‌ها در یک آزمون جستجوی فضایی ۳۰ ثانیه‌ای در یکی از موقعیت‌ها رها شده و زمان رسیدن به محل سکوی قبلی اندازه‌گیری و ثبت شد. در این آزمون نیز تمام رت‌ها توانستند محل قبلی سکو را پیدا نمایند.

c) آزمون حافظه عملی (Working memory test). این آزمون، در روزهای هشتم و نهم و دهم انجام گرفت. در هر روز سکوی مخفی، در وسط یک ربع مخزن بود ولی روزانه تغییر می‌کرد. هر رت در هر یک از روزهای مذکور یک بار (صبح) و در هر چهار موقعیت تحت آزمون قرار گرفت. ابتدا رت را بر روی سکو در وضعیت جدید همان روز به مدت ۱۵ ثانیه برای جهت‌یابی فضایی قرار داده سپس او را به‌طور تصادفی در یک موقعیت از ربع‌ها داخل آب گذاشته و زمان رسیدن به سکوی مخفی را اندازه‌گیری و ثبت نمودیم.

در شکل شماره ۲ در روز تجربه، بین میانگین تعداد خطاها در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ولی یک روز پس از تجربه، در حالی که تعداد خطا در گروه تجربی تغییری نشان نمی‌دهد، خطاهای گروه کنترل افزایش یافته و تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه به وجود می‌آورد ( $P=0/03$ ). در روز سوم بعد از تجربه، در گروه تجربی میانگین تعداد خطاها در مقایسه با قبل از تجربه به طور معنی‌داری کاهش یافته است ( $P=0/02$ ).



شکل ۲. مقایسه میانگین تعداد خطاها در دو گروه تجربی و کنترل در روزهای مختلف در ماز چوبی. نتایج به صورت  $Mean \pm sem$  برای ۸ رت در هر گروه می‌باشد.

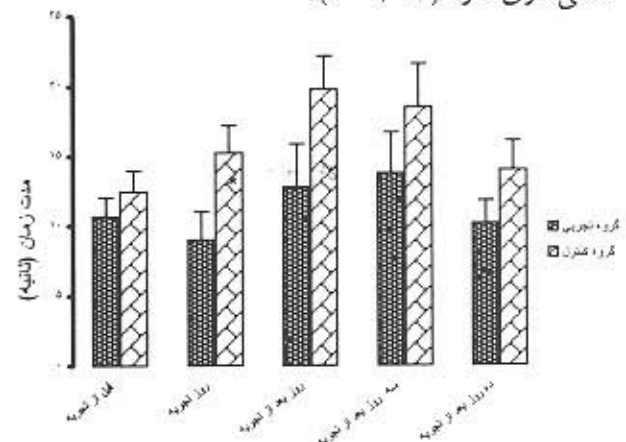
همان طوری که در شکل شماره ۳ دیده می‌شود میانگین مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی در گروه تجربی در مقایسه با قبل از تجربه تفاوت معنی‌داری ندارد ولی یک روز بعد از تجربه در حیوانات این گروه، زمان رسیدن به سکو به طور معنی‌داری کاهش یافته است ( $P=0/014$ ). در گروه کنترل، زمان یافتن سکوی مخفی در روز تجربه افزایش معنی‌داری یافته است ( $P=0/04$ ). در این گروه، نتایج یک روز بعد از تجربه در مقایسه با قبل از تجربه تفاوت معنی‌داری ندارد. بین دو گروه تجربی و کنترل در روزهای تجربه و یک روز پس از تجربه تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. در ماز آبی، نتایج روزهای سوم و دهم بسیار مشابه روز اول پس از تجربه بود و لذا حذف گردید.

پس از کدگذاری لازم با نرم‌افزار آماری SPSS انجام شد. در توصیف داده‌ها از شاخص میانگین و انحراف معیار و در تحلیل داده‌ها از آزمون‌های T زوجی و T مستقل و هر جا که  $P < 0.05$  بود، تفاوت‌ها معنی‌دار تلقی گردید.

## نتایج

در این پژوهش، میانگین مدت زمان رسیدن به پاداش و تعداد خطاها در ماز چوبی به عنوان معیار یادگیری و حافظه و مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی در ماز آبی نیز به عنوان معیار یادگیری و حافظه فضایی در نظر گرفته شد.

همانطور که در شکل شماره ۱ دیده می‌شود میانگین مدت زمان رسیدن به پاداش، قبل از تجربه در دو گروه تجربی و کنترل تفاوت معنی‌داری ندارد، اما این میانگین در روز تجربه در دو گروه، تفاوت معنی‌داری دارد ( $P=0/032$ ). زمان رسیدن به هدف در دو گروه تجربی و کنترل در روزهای اول، سوم و دهم پس از تجربه تفاوت معنی‌داری ندارد، اگر چه این زمان در گروه تجربی در روز یکم و سوم افزایش جزئی یافته و سپس در روز دهم به سطح قبل از تجربه برگشته است. در گروه کنترل نیز در روز اول پس از تجربه، میانگین مدت زمان رسیدن به هدف افزایش یافته که در مقایسه با قبل از تجربه، تفاوت معنی‌داری دارد ( $P=0/02$ ).



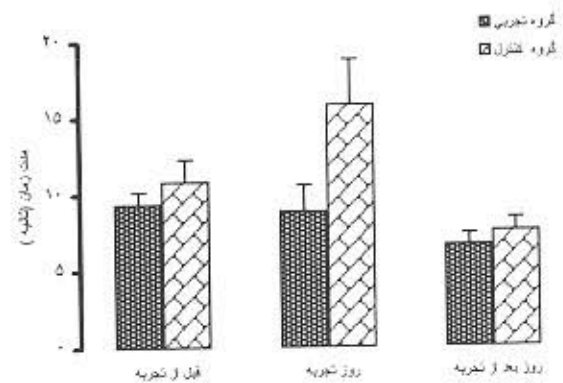
شکل ۱. مقایسه مدت زمان رسیدن به پاداش در دو گروه تجربی و کنترل در روزهای مختلف در ماز چوبی. نتایج به صورت  $mean \pm sem$  برای ۸ رت در هر گروه می‌باشد.



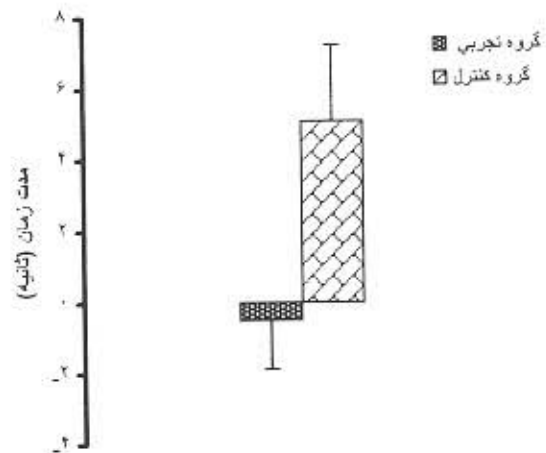
به آنها نرمال‌سالین تزریق شده بود نشان دهنده تأثیر شوک بر این رت‌هاست، اگرچه تفاوت زمانی در روز تجربه با روز قبل از تجربه معنی‌دار نیست؛ که ممکن است بخشی به علت آزاد شدن هورمون‌های استرسی آندوژن و مؤثر بر حافظه، مثل ACTH، وازوپرسین و نوراپی‌نفرین باشد [۲۳، ۱۵]. تغییراتی که در روزهای اول، سوم و دهم پس از تجربه در گروه کنترل در زمان رسیدن به پاداش دیده می‌شود می‌تواند نشان دهنده فراموشی ناشی از ECS و عدم تأثیر نرمال‌سالین در جلوگیری از این فراموشی باشد. همان طوری که در نمودار شماره ۱ دیده می‌شود در روز تجربه، تفاوت معنی‌داری در زمان رسیدن به پاداش در دو گروه تجربی و کنترل دیده می‌شود و رت‌های گروه تجربی در مدت زمان کمتری به پاداش رسیده‌اند که می‌تواند نشان‌دهنده تأثیر دسموپرسین بر جلوگیری از فراموشی بر اثر ECS و به‌خاطر آوری اطلاعات در این گروه باشد.

میانگین تعداد خطاها در مازچوبی نیز یک روز پس از تجربه در حیوانات گروه تجربی به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل است که نشان دهنده اثر دسموپرسین بر حافظه در این گروه و جلوگیری از فراموشی می‌باشد؛ اما رت‌های گروه کنترل مسیر ماز را فراموش کرده و پیشرفتی در یادگیری و حافظه نشان نمی‌دهند (در روزهای پس از تجربه، نمودار ۲). همان‌طور که نمودار شماره ۳ نشان می‌دهد در گروه تجربی که قبل از شوک به آنها دسموپرسین تجویز شده بود، در روز تجربه کاهش جزئی و یک روز پس از تجربه، کاهش معنی‌داری در زمان یافتن سکو به وجود آمده است که نشان دهنده تأثیر دسموپرسین بر حافظه فضایی و جلوگیری از فراموشی در این حیوانات است. در گروه کنترل، متعاقب ECS، حافظه فضایی دچار اختلال شده و مدت زمان رسیدن به سکو در روز تجربه به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد و به عبارت دیگر رت‌های این گروه دچار فراموشی شده‌اند. اگر چه در روز تجربه، تفاوت بین دو

در شکل شماره ۴، تفاضل میانگین مدت زمان رسیدن به سکو مخفی در مازآبی در قبل از تجربه و روز تجربه برای دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $P=0/047$ ). این تفاضل برای گروه تجربی، منفی است یعنی در روز تجربه مدت زمان رسیدن به سکو کاهش یافته ولی در گروه کنترل، مثبت است یعنی زمان رسیدن به سکو مخفی در مقایسه با قبل از تجربه افزایش یافته است.



شکل ۲. مقایسه میانگین مدت زمان رسیدن به سکو در دو گروه تجربی و کنترل در روزهای مختلف در ماز چوبی. نتایج به صورت  $mean \pm sem$  برای ۸ رت در هر گروه می‌باشد.



شکل ۳. مقایسه میانگین تفاضل مدت زمان رسیدن به سکو در قبل از تجربه و روز تجربه در ماز آبی. نتایج به صورت  $Mean \pm sem$  برای ۸ رت در هر گروه می‌باشد.

## بحث

در پژوهش حاضر (در مازچوبی) افزایش مدت زمان رسیدن به پاداش در گروه کنترل که قبل از دریافت شوک

ممکن است از مسیرهای گوناگونی باشد که برخی از آنها عبارتند از:

۱- فعال کردن مکانیسم‌های کولینرژیک که در حافظه نقش دارند [۹]. ۲- عمل به عنوان یک نوروترانسمیتر و تحریک تولید مواد شیمیایی و نوروترانسمیترها و ایجاد اثرات نورودیاتوری [۱۱، ۲۲]. ۳- اثر بر سیستم‌های پیام‌رسان ثانویه دخیل در حافظه از جمله مسیر کلسیم کالمودولین - پروتئین کیناز II و پروتئین کیناز A و تأثیر بر گیرنده‌های NMDA در ناحیه CA1 هیپوکامپ که در حافظه، نقش دارند (ایجاد LTP) [۱۶، ۱۷]. ۴- افزایش فعالیت آنزیم کولین استیل ترانسفراز در قشر پیشانی، تحریک آزادسازی استیل کولین و تحریک متابولیسم اینوزیتول فسفولیپید در هیپوکامپ [۹، ۱۳، ۲۴] و افزایش بیان ژن NGF (فاکتور رشد عصبی) در هیپوکامپ و قشر مغز [۲۴].

به طور خلاصه وازوپرسین و آنالوگ‌های آن از جمله دسموپرسین همان‌طور که در پژوهش حاضر دیده می‌شود و نیز گزارشات متعدد دیگر نشان می‌دهند، می‌توانند موجب تسهیل در یادآوری (مازچوبی) و تثبیت حافظه فضایی کوتاه‌مدت در مازآبی گردند و احياناً در مواردی مثل فراموشی بر اثر الکتروشوک درمانی، پیشگیری از زوال عقلی در سالمندان و بیماران آلزایمر و بهبود عملکرد حافظه بزرگسالان و شاید برای رفع فراموشی در بیمارانی که به علت آسیب‌های مغزی دچار فراموشی شده‌اند مؤثر باشند و با توجه به نداشتن عوارض چندان و سهولت جذب از راه بینی تجویز آن را می‌توان در بیماران مذکور توصیه نمود.

## منابع

[۱] رضائزادجولایی، ج.، بررسی اثرات هیپوتیروئیدسم مادری و تیروکسین درمانی در دوران قبل و بعد از تولد بر میزان یادگیری نوزادان در رت. پایان‌نامه کارشناسی ارشد زیست‌شناسی

گروه معنی دار نیست ( $P=0/06$ )؛ که احتمالاً کم بودن تعداد نمونه می‌تواند علت آن باشد ولی اختلاف میانگین بین روز قبل و روز تجربه در دو گروه معنی دار است (نمودار ۴). این یافته‌ها نیز تأثیر مثبت دسموپرسین بر جلوگیری از فراموشی در گروه تجربی را نشان می‌دهد. محققان دیگر با استفاده از پاسخ اجتنابی پاسیو دریافتند که وازوپرسین موجب کاهش و یا بهبود فراموشی قبلی (Retrograde Amnesia) ناشی از ECS و الکل و هیپوکسی در رت می‌شود [۸، ۱۳، ۱۶]. این گزارشات یافته‌های ما در پژوهش حاضر را تأیید می‌کنند و با آن هماهنگی دارند. Tanaka و همکارانش (۱۹۹۸) نشان دادند که پروتئین NC-۱۹۰۰ (یکی از آنالوگ‌های وازوپرسین) موجب تسهیل حافظه رجوعی فضایی رت‌ها در مازآبی می‌شود و از زوال عقلی ایجاد شده به دنبال تزریق داخل‌بطنی پروتئین B- آمیلوئید جلوگیری می‌نماید [۲۴]، بهبود حافظه اجتماعی در رت‌ها که یک نوع حافظه کوتاه‌مدت محسوب می‌شود توسط وازوپرسین تعدیل می‌گردد [۱۲]. Faiman و همکارانش (۱۹۹۸) نشان دادند که لیزین - وازوپرسین موجب افزایش اثر مهارتی در پاسخ اجتنابی در موش سوری گردیده و بر فرایند تحکیم حافظه و یادآوری اثر مثبت دارد [۱۳]؛ این یافته‌ها نیز نتایج پژوهش حاضر با دسموپرسین را تأیید می‌نماید.

در مطالعات انسانی نیز برطرف کردن اختلال حافظه رتروگراد متعاقب ECS با تجویز دسموپرسین گزارش شده است [۲۵]. لذا هم تجارب حیوانی - از جمله پژوهش حاضر - و هم مطالعات انسانی، اثر مثبت وازوپرسین و آنالوگ‌های آن را بر حافظه و یادگیری و جلوگیری از اختلالات حافظه نشان می‌دهند.

به نظر می‌رسد که اثر وازوپرسین بر حافظه، مربوط به اثر هورمونی آن نباشد [۷] و نیز در عین اینکه مکانیسم‌های دقیق اثرات وازوپرسین بر یادگیری و حافظه به طور کامل شناخته شده نیست، اما این اثرات

- on learning and memory processes in rats with experimental amnesia. *Pol. J. Pharmacol.* 45 (1993) 11-22.
- [9] Claudia, P.F., Gabriel, A.E. and Carlos, M.B., Vasopressin modulates the activity of nicotinic cholinergic mechanisms during memory retrieval in mice, *Behavioral and Neural Biology*, 50 (1988) 121-119.
- [10] Croiset, G., Nijesn, M.J. and Kamphuis, P.J., Role of Corticotropin - releasing factor, Vasopressin and the autonomic nervous system in learning and memory, *Eur. J. Pharmacol.*, 405 (2000) 225-34.
- [11] Engelman, M., Bures, J. and Landgraf, R., Vasopressin administration via microdialysis into the septum interferes with the acquisition of spatial memory in rats, *Neuroscience letters*, 142 (1992) 69-72.
- [12] Everts, H.G. and Koolhaas, J.M., Lateral septal vasopressin in rats: role in social and objects recognitions, *Brain Res.*, 760 (1997) 1-7.
- [13] Faiman, C.P., Erasquin, G.A.D. and Baratti, C.M., Vasopressin modulates the activity of nicotinic cholinergic mechanisms during memory retrieval in mice. *Behavioral and Neural Biology*, 50 (1998) 112-119.
- [14] Ganong, W.F., Review of medical physiology, 19th ed., Appleton & Lange Inc., Stanford, 1999, Pp:230-260.
- [15] Isenberg, K.E. and Zorumski, C.F. Electroconvulsive therapy, In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, جانوری، دانشکده علوم دانشگاه فردوسی مشهد، ۱۳۷۶، ص ۴۵-۷۵
- [۲] غفاری مقدم، غ.، بررسی اثرات مصرف عصاره‌آبی کندر در طی دوران حاملگی و شیردادن به نوزادان بر روند یادگیری و تقویت حافظه زاده‌ها در رت. پایان‌نامه کارشناسی ارشد علوم جانوری. دانشکده علوم دانشگاه فردوسی مشهد، ۱۳۷۷، ص ۱۰-۵۴
- [۳] فیتزجرالد، ام. جی. تی. (نویسنده)، میناگر، ع. ر. و وثوق آزاد، ژ.، (مترجمین)، *نروآناتومی پایه و کاربردی*، چاپ اول، انتشارات دانش، تهران، سال ۱۳۷۰، ص ۳۸۰-۳۵۱ و ۲۷۱-۲۵۵.
- [۴] نقدی، ن.، نفیسی، ن. و مجلسی، ن.، بررسی تأثیر تزریق داخل هیپوکامپی تستوسترون بر یادگیری فضایی موش‌های صحرایی. *فیزیولوژی و فارماکولوژی*، شماره ۲، پاییز و زمستان ۱۳۷۸، ص ۱۸۰-۱۷۳.
- [۵] وفایی، ع. و رشیدی‌پور، ع.، نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید آمیگدال و هیپوکمپ در فرایند ذخیره حافظه در موش بزرگ آزمایشگاهی. *کومش*، جلد ۲، شماره ۳ و ۴، تابستان ۱۳۸۰، ص ۱۳۵-۱۲۳.
- [6] Beckwith, B.E. and Till, R.E., Sentence memory affected by AVP analog (DDAVP) in cross - over experiment, *Peptides*, 6 (1985) 397-402.
- [7] Car, H., Borawska, M. and Wisniewski, K., The effect of vasopressin analogue [d(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>(5), Tyr(Me)<sub>2</sub>] AVP on memory process in rats with experimental amnesia, *Acta Neurobiol. Exp.*, 55 (1995) 207-221.
- [8] Car, H., Borawska, M. and Wisniewski, K., The effect of vasopressin analogue [d(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>(5), Tyr(Me)<sub>2</sub>-delta(3)Pro(7)] AVP



- C.F., Vasopressin peptide (DDAVP) may narrow the focus of attention in normal elderly, *Psychiatry Res.*, 17 (1989) 31-9.
- [21] Parfitt, K., *Martindale: the Complete Drug Reference*, 32th ed., Pharmaceutical press, London, 1999, Pp:1245-1246.
- [22] Reghunandanan, V., Reghunandanan, R. and Mahajan, K.K., Arginine vasopressin as a neurotransmitter in brain, *Indian J. Exp. Biol.*, 36 (1998) 635-643.
- [23] Swarts, C.M., Neuroendocrine effects of electroconvulsive therapy (ect)., *Psychopharmacol. Bull.*, 33 (1997) 265-71.
- [24] Tanaka, T., Yamada, K., Senzaki, K., Narimatsu, H., Nishimura, K., Kameyama, T. and Nabeshima, T., NC-1900, an active fragment analog of arginine vasopressin, improves learning and memory deficits induced by  $\beta$ -amyloid protein in rats, *European Journal of Pharmacology*, 352 (1998) 132-142.
- [25] Weingartner, H., Gold, P., Ballenger, J.C., Smallberg, S.A., Summers, R., Rubinow, D.R., Post, P.M. and Goodwin, F.K., Effect of vasopressin on human memory functions, *Science*, 6 (1981) 601-3.
- Kaplan and Sadock (eds), Vol 2, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, Pp:2503-2515.
- [16] Izquierdo, L.A., Schroder, N., Ardenghi, P., Quevedo, J., Netto, C.A., Medina, J.H. and Izquierdo, I., Systemic administration of ACTH or vasopressin reverses the amnesic effect of posttraining - endorphin or electroconvulsive shock but not that of intrahippocampal infusion of protein kinase inhibitors, *Neurobiology of Learning and Memory.*, 68 (1997) 197-202.
- [17] Jachimowicz, A., Holy, Z. and Wisniewski, The participation of nitric oxide in the facilitator effect of arginine vasopressin on memory, *Acta Neurobiol. Exp. Warsz.*, 58 (1998) 37-45.
- [18] Mark, D.E. and Michael, P.A., The clinical profiles, recovery and rehabilitation of memory disorders, *Neuro-Rehabilitation*, 5 (1995) 141-159.
- [19] Muller, D., Florkowski, H., Chavez-Kattau, K., Carlsson, G. and Eggert, P., The effect of desmopressin on short-term memory in children with primary nocturnal enuresis, *J. Uro.*, Dec., 166 (2001) 2432-4.
- [20] Nebes, R.D., Jennings, J.R. and Reynolds,

## The effects of vasopressin on amnesia-induced by electroconvulsive shock in rats

M. Hadjzadeh<sup>1</sup>(MD,Ph.D), H.Miladi Gorgi<sup>\*2</sup>(M.Sc), E. Jalali<sup>1</sup>(Ph.D), H. Esmaili<sup>1</sup>(Ph.D)

1 - Dept. Of Physiology , School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences

2 - Dept. Of Physiology , School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences

**Introduction:** Vasopressin as a neurotransmitter can improve the memory disorders due to ECS, brain trauma, diabetes insipidus, Alzheimer's disease and senile dementia. In the present experiment the effects of desmopressin were studied on amnesia due To electroconvulsive shock (ECS) in rats.

**Materials and Methods:** Forty male Wistar albino rats, aged 3-4 months with 190-260 gr body weight were studied in complex T maze or Morris water maze (MWM). After a primary introduction to T maze (four day), Twenty rats with a 16 hr period of thirsty introduced to the maze, which they have to find a bottle of water to drink. In MWM twenty rats were treated for ten days in training trials, spatial exploration and working memory trials, they have to swim in water to find the hidden platform where can rest. Then each rat in test group received 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  B.W of desmopressin and each rat in control group received the same volume of 0.9% saline by ip injection Ten min prior to ECS. Ten min after injection each rat was treated with ECS and 10 min after that rat was put in T-maze and / or water maze.

**Results:** For both test and control groups the average time to reach the goal in T and water maze and the number of errors in T maze was not statistically different on the day before experiment. On the other hand, on the day of experiment by T maze the average of the time to find the goal for test group was  $9 \pm 4.78$  sec and for control group was  $15.25 \pm 5.67$  sec and the difference are statistically significant ( $P=0.032$ ). With water maze the difference between the time to find the platform in the day before and on the day of experiment in test group was  $-0.489$  sec and in control was  $+ 5.07$  sec which is statistically significant ( $p=0.047$ ).

**Conclusion:** It may be concluded that desmopressin can facilitate retrieval and consolidation of spatial memory and improve the retrograde and anterograde amnesia due to ECS.

**Keywords:** Vasopressin; Desmopressin; Amnesia; Learning; Memory; ECS; T maze; MWM

\* Corresponding author. Fax:0231-3331551; Tel: 0231-3332080