

## تحقیقی

# اثر حفاظتی دسموپرسین استات بر اختلال به خاطر آوری حافظه فضایی ناشی از اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) در موش‌های صحرائی

سعید مهرآبادی<sup>۱</sup>، دکتر شاهرخ مکوند حسینی<sup>۲</sup>، دکتر حسین میلادی گرگی<sup>۳\*</sup>، معصومه نیک فرجام هفت آسیا<sup>۱</sup>

۱- کارشناس ارشد روانشناسی عمومی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه سمنان. ۲- دانشیار روانشناسی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه سمنان. ۳- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان.

\* نویسنده مسئول: دکتر حسین میلادی گرگی، پست الکترونیکی miladi331@yahoo.com

نشانی: سمنان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، تلفن ۳-۳۳۵۴۱۷۰-۲۳۱۰۲۳۱، نامبر ۳۳۵۴۱۶۱  
وصول مقاله: ۹۰/۶/۲۹، اصلاح نهایی: ۹۰/۱۲/۱، پذیرش مقاله: ۹۰/۱۲/۳

## چکیده

**زمینه و هدف:** اختلال استرس پس از سانحه (*post-traumatic stress disorder: PTSD*) موجب اختلال در یادگیری و حافظه می‌گردد. دسموپرسین استات (یکی از مشتقات آزوپرسین) موجب بهبود نقایص شناختی ناشی از شوک الکتریکی می‌گردد. این مطالعه به منظور تعیین اثر حفاظتی دسموپرسین استات بر اختلال به خاطر آوری حافظه فضایی ناشی از اختلال استرس پس از سانحه (*PTSD*) در موش‌های صحرائی انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی از ۲۱ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. تمام حیوانات به مدت ۵ روز در ماز آبی مورس تحت آموزش حافظه فضایی قرار گرفتند و ۲۴ ساعت پس از آموزش به طور تصادفی به سه گروه ۷ تایی شم+حامل، *PTSD* به علاوه دسموپرسین استات، *PTSD* به علاوه نرمال سالین تقسیم شدند و در یک آزمون ۶۰ ثانیه‌ای مورد ارزیابی قرار گرفتند. استرس در موش‌ها به وسیله غوطه‌وری در آب به مدت ۴۰ ثانیه در قفس پلی‌کربناتی انجام شد. در روز ششم ده دقیقه قبل از *PTSD* دسموپرسین استات (۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و هم حجم آن نرمال سالین به صورت داخل صفاقی تزریق شد و ده دقیقه پس از *PTSD* تست ارزیابی حافظه فضایی (*Probe*) انجام شد. در گروه شم+حامل بدون ایجاد *PTSD*، ۲۰ دقیقه قبل از اجرای تست ارزیابی حافظه فضایی، نرمال سالین تزریق شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آمار *SPSS-16* و آزمون‌های *Tukey* و *One-Way ANOVA* تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** حیوانات گروه *PTSD* به علاوه دسموپرسین استات در مقایسه با گروه *PTSD* به علاوه نرمال سالین در زمان کمتری (۴/۲۴ ثانیه) به محل سکو رسیدند ( $P < 0/05$ ) و میانگین فاصله شنا از مرکز سکوی ماز (۳۳/۸۷ سانتی‌متر) نسبت به گروه نرمال سالین *PTSD* شده کمتر بود ( $P < 0/05$ ) و مدت زمان بیشتری (۲۱/۶۵ درصد) را در ناحیه هدف گذراندند ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که دسموپرسین استات باعث جلوگیری از تخریب حافظه فضایی ناشی از *PTSD* در موش‌های صحرائی می‌گردد.

**کلید واژه‌ها:** اختلال استرس پس از سانحه، ماز آبی مورس، یادگیری، حافظه فضایی، دسموپرسین استات

## مقدمه

سرولئوس، هیپوکامپ، بخش قشری مغز و همچنین سیستم نورآدرنژیک و محور HPA ممکن است نقش داشته باشند (۳ و ۴). اختلال در تنظیم عملکرد این نواحی (به ویژه به دنبال استرس) منجر به اختلال در کارکردهای یادگیری و حافظه می‌شود (۳). دوره دپرسیو برعکس دوره مانیا در بیماران مبتلا به اختلالات دوقطبی موجب کاهش فعالیت آزوپرسینژیک می‌شود. همچنین استرس ناشی از آپومرفین در بیماران شیذوفرنی موجب کاهش عملکرد نورون‌های آزوپرسینژیک شده است (۵). به دنبال مواجهه با استرس میزان ترشح آرژنینین آزوپرسین در هسته فوق بصری و یا بیان

یکی از انواع اختلال‌های اضطرابی (Anxiety Disorders) رایج، اختلال استرس پس از سانحه (*post-traumatic stress disorder*) (*PTSD*) است (۱) که می‌تواند به دنبال مواجهه با رویدادهای استرس‌زای شدید رخ دهد (۲). به دنبال اختلال استرس پس از سانحه، اختلال در یادگیری و حافظه ایجاد می‌شود (۳). سیستم‌های نوروترانسمیتر و مکانسیم‌های نوروبیولوژیکی زیادی مسئول نشانه‌های اولیه *PTSD* می‌باشند. در پاتوفیزیولوژی *PTSD*، اختلال در عملکرد ساختمان‌های متعدد مغزی از جمله آمیگدال، لوکوس

تصادفی به سه گروه ۷-تایی شم+حامل، PTSD + دسموپرسین استات، PTSD + نرمال سالین تقسیم شدند.

از ویال دسموپرسین استات (DDAVP) که یک آنالوگ آرژنینین وازوپرسین است (Ferring- MALMO, Sweden)؛ استفاده شد.

در روز ششم ده دقیقه قبل از PTSD دسموپرسین استات (۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) (۱۱) و هم حجم آن نرمال سالین به صورت داخل صفاقی تزریق شد و ده دقیقه پس از PTSD تست ارزیابی حافظه فضایی (Probe) انجام شد. در گروه شم+حامل بدون ایجاد PTSD، ۲۰ دقیقه قبل از اجرای تست ارزیابی حافظه فضایی، نرمال سالین تزریق شد.

### ماز آبی مورس

ماز آبی یک مخزن فلزی حلقوی با دیواره مشکی (قطر ۱۶۰ سانتی متر و ارتفاع ۵۵ سانتی متر) است که تا ارتفاع ۲۵ سانتی متری از آب  $22 \pm 2$  درجه سانتی گراد پر شده است. یک سکوی پلگسی گلاس روشن (با قطر ۱۱ سانتی متر) ۲ سانتی متر زیر سطح آب در مرکز یکی از چهار ربع شمال شرقی، جنوب شرقی، شمال غربی، جنوب غربی قرار داده شد. اتاقی که ماز در آن قرار داشت؛ حاوی اجسام و علامت‌های اضافی تعبیه شده از قبیل پوستر، قفسه و پنجره بود. حرکت و رفتار حیوان به وسیله یک دوربین تلویزیونی مادون قرمز (Tracking system) که در ارتفاع ۲ متری بالای ناحیه مرکزی مخزن قرار گرفته بود؛ ردیابی و کنترل شد. سیگنال تلویزیونی دیجیتال وارد یک سیستم ردیاب کامپیوتری (Ethovision) گردید که حرکت موش را هر ۱۰۰ میلی ثانیه ارزیابی و ذخیره نمود. از این رو امکان ثبت دقیق مسیر شای موش در هر بار آموزش فراهم شد.

### آموزش

به منظور یادگیری فضایی، آموزش حیوانات در ماز آبی در ۵روز انجام گرفت. هر موش ۴ بار در روز (۴ Trial در روز) برای مدت ۶۰ ثانیه از یکی از کناره‌های دیواره ماز به صورت تصادفی به داخل آب رها گردید تا با استفاده از علائم محیطی، محل سکوی پنهان در زیر آب را پیدا نماید و به موش اجازه داده شد تا به مدت ۲۰ ثانیه روی صفحه باقی بماند. در صورتی که موش قادر به پیدا کردن سکو در مدت ۶۰ ثانیه نبود؛ با دست به طرف آن هدایت می‌شد. مدت زمان پیدا کردن سکو و مسافت کل طی شده در هر بار آموزش اندازه‌گیری و ارزیابی گردید. پس از آخرین بار آموزش حیوان از حوضچه خارج و با حوله خشک گشته و به قفس خود بازگردانده شد.

### آزمون به خاطر آوری

آزمون نهایی ۲۴ ساعت پس از اجرای مراحل آموزشی، با

mRNA وازوپرسین کاهش می‌یابد (۷و۶).

مطالعات تجربی و انسانی نشان داده‌اند که ترشح مرکزی وازوپرسین در تعدیل فیزیولوژی رفتار در شرایط استرس‌زا، همچنین در توانایی‌های شناختی (حافظه اجتماعی و غیراجتماعی) و هیجان‌پذیری نقش دارد (۹و۸). آرژنینین وازوپرسین (AVP) یک عامل مهم کمکی رهایش ACTH هیپوفیز می‌باشد و نقش مهمی در یادگیری و حافظه، پاسخ‌های پاداش و سیستم عصبی خودکار و نیز مدل‌های حیوانی اضطراب شدید دارد (۲). برخی نوروها و رشته‌های عصبی در تشکیلات هیپوکامپ وازوپرسین ترشح می‌کنند (۱۰). گیرنده Avpr1b آرژنینین وازوپرسین در تشکیلات هیپوکامپ به فراوانی بیان شده است (۱۱) که نقش مهمی در یادگیری و حافظه فضایی دارد (۱۲). در مطالعه‌ای وازوپرسین موجب بهبود آسیب حافظه فضایی به دنبال شوک الکتریکی در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی گردید (۱۳). اگرچه نقش این پپتید عصبی در جلوگیری از تخریب حافظه در مطالعات بسیاری مورد بررسی قرار گرفته است (۱۳-۱۵)؛ اما نقش این نوروپپتید در کاهش نشانه‌های اختلال استرس پس از سانحه کمتر مورد بررسی قرار گرفته است (۲). لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر حفاظتی دسموپرسین استات بر اختلال به خاطر آوری حافظه فضایی ناشی از اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) در موش‌های صحرایی انجام شد.

### روش بررسی حیوانات

این مطالعه تجربی روی ۲۱ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۲۰ گرم خریداری شده از مؤسسه رازی در آزمایشگاه تجربی حیوانات آزمایشگاهی دانشکده روانشناسی مهدشهر دانشگاه سمنان در سال ۱۳۹۰ انجام شد. حیوانات در یک اتاق با درجه حرارت ثابت ( $24 \pm 2$  درجه سانتی گراد) و با شرایط مناسب از نظر نور نگهداری شدند و آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار داشت. پروتکل اصول کار با حیوانات رعایت گردید.

### مدل آزمایشگاهی ایجاد PTSD

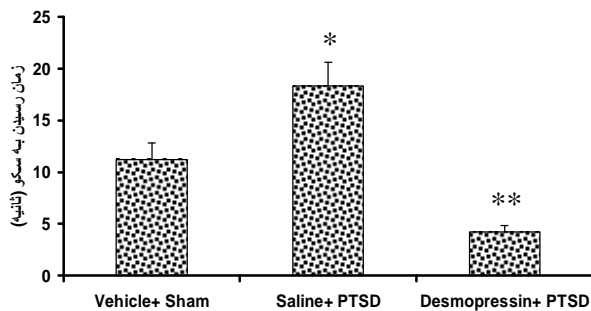
با توجه به مطالعات دیگران (۱۷و۱۶) و یک مطالعه مقدماتی مدل زیر برای ایجاد PTSD انتخاب گردید.

موش‌ها به مدت ۵ دقیقه در یک ظرف استوانه‌ای شکل به ارتفاع یک‌متر و عرض ۳۰ سانتی متر در آبی با دمای بین ۲۴-۲۲ درجه سانتی گراد شنا کردند. بلافاصله به وسیله قفس پلی کربناتی به مدت ۴۰ ثانیه زیر آب غوطه‌ور شدند. پس از آن با حوله خشک و به قفس برگردانده شدند.

### گروه‌های آزمایش

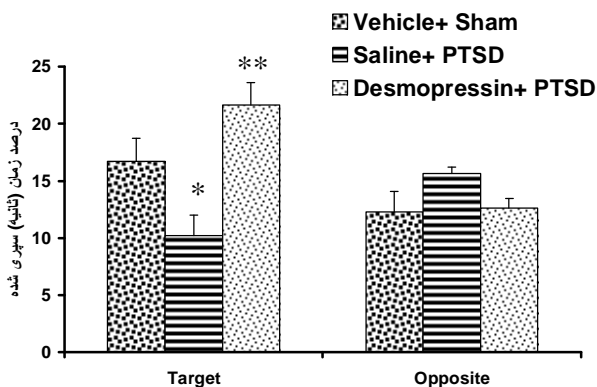
تمام حیوانات به مدت ۵روز در ماز آبی مورس تحت آموزش حافظه فضایی قرار گرفتند و ۲۴ ساعت پس از آموزش به طور

ناحیه هدف سپری نمودند ( $P < 0/039$ ) که نشان‌دهنده آسیب به‌خاطر آوری حافظه فضایی ناشی از PTSD می‌باشد. همان‌طوری که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود؛ گروه نرمال سالینی PTSD شده مدت زمان بیشتری را در ناحیه مخالف سپری نمودند. هرچند این اختلاف معنی‌دار نبود. در حالی که گروه دسموپرسین استات به‌صورت معنی‌دار زمان بیشتری را نسبت به گروه نرمال سالینی PTSD شده در ناحیه هدف سپری کردند ( $P < 0/001$ ).



نمودار ۱: میانگین زمان رسیدن به سکو در آزمون به‌خاطر آوری حافظه فضایی در ماز آبی. داده‌ها بر مبنای میانگین همیانگین خطای معیار نشان داده شده است.

\* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های vehicle + shame و Saline+PTSD است ( $P < 0/019$ ).  
\*\* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های Saline+PTSD و Desmopressin+PTSD است ( $P < 0/0001$ ).



نمودار ۲: میانگین مدت زمان سپری شده در ۲۰ سانتی‌متری مرکز سکو (ناحیه هدف) و محل مخالف را نشان می‌دهد که به‌صورت درصد زمان کل صرف شده در هر ناحیه بیان شده است.

داده‌ها بر مبنای میانگین همیانگین خطای معیار نشان داده شده است.  
\* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های vehicle + shame و Saline+PTSD است ( $P < 0/039$ ).  
\*\* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های Saline+PTSD و Desmopressin+PTSD است ( $P < 0/0001$ ).

نمودار ۳ میانگین فاصله شنا از مرکز محل سکو (Proximity) را نشان می‌دهد. آنالیز واریانس یک‌طرفه حاکی از وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد ( $F_{2,18} = 6/93$ ,  $P < 0/006$ ). گروه نرمال سالینی PTSD شده میانگین Proximity معنی‌دار بیشتری را نسبت به

اجرای آزمون Probe (با برداشتن سکو) به مدت ۶۰ ثانیه ارزیابی گردید. شاخص‌های ارزیابی در این آزمون عبارت از مدت زمان رسیدن به محل سکو، مدت زمان گذراندن در ۲۰ سانتی‌متری مرکز سکو (ناحیه هدف) و محل‌های مشابه در نواحی دیگر، سرعت شنا، تعداد دفعات عبور موش از محل هدف و میانگین فاصله شنا از مرکز سکوی (Proximity) بود. دو شاخص مدت زمان گذراندن در ۲۰ سانتی‌متری ناحیه هدف و میانگین Proximity اندازه‌گیری حساسی در تست Probe در تعیین اختلاف بین گروه‌ها هستند (۱۹ و ۱۸).

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 و آزمون‌های آماری Repeated measure, One-Way ANOVA، برای داده‌های مکرر و Tukey برای مقایسه دو به دو گروه‌ها، تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

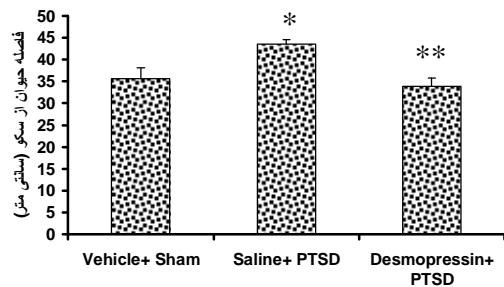
در ابتدای مطالعه تمامی گروه‌ها محل سکو را در ماز آبی طی ۵ روز آموزش یاد گرفتند و کاهش زمان رسیدن به سکو با پیشرفت روزهای آموزش مشاهده گردید. آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر داده‌ها حاکی از اثر معنی‌داری روزهای آموزش ( $F_{2,18} = 20/4$ ,  $P < 0/0001$ )، فقدان اثر معنی‌داری گروه و فقدان تعامل بین عوامل (گروه  $\times$  روزهای آموزش) بود. این یافته نشان داد که توانایی یادگیری در هر سه گروه یکسان بود.

مسافت طی شده در طی فاز اکتساب یادگیری همانند و مشابه با الگوی میزان تاخیر در رسیدن به سکوی مخفی بود و همه گروه‌ها با پیشرفت روزهای آموزش، مسافت کمتری را برای رسیدن به سکو طی نمودند.

حافظه فضایی روزهای آموزش ( $P < 0/0001$ ) و آنالیز واریانس یک‌طرفه در زمان رسیدن به محل سکو حاکی از وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد ( $F_{2,18} = 18/1$ ,  $P < 0/0001$ ) (نمودار یک). مقایسه بین گروه‌ها نشان داد که زمان رسیدن به محل سکو در گروه نرمال سالینی PTSD شده به‌طور معنی‌داری بیشتر از شام+حامل می‌باشد ( $P < 0/019$ ) که نشان‌دهنده آسیب به‌خاطر آوری حافظه فضایی ناشی از PTSD می‌باشد. زمان رسیدن به محل سکو در گروه دسموپرسین استات به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه نرمال سالینی PTSD شده بود و دسموپرسین استات موجب بهبود به‌خاطر آوری حافظه فضایی گردید ( $P < 0/0001$ ).

آنالیز واریانس یک‌طرفه روی مدت زمان سپری شده بین گروه‌ها حاکی از وجود اختلاف معنی‌دار ( $F_{2,18} = 8/94$ ,  $P < 0/001$ ) در ناحیه هدف و عدم معنی‌داری در ناحیه مخالف بود (نمودار ۲). مقایسه بین گروه‌ها نشان داد که گروه نرمال سالینی PTSD شده به‌طور معنی‌دار مدت زمان کمتری را نسبت به گروه شام+حامل در

گروه شام+حامل داشت ( $P < 0.027$ ). گروه دسموپرسین استات به صورت معنی داری میانگین Proximity کمتری نسبت به گروه نرمال سالینی PTSD شده نشان داد ( $P < 0.007$ ).



نمودار ۳: میانگین فاصله حیوان از محل سکوی در طول آزمون به خاطر آوری حافظه فضایی در ماز آبی. داده‌ها بر مبنای میانگین±میانگین خطای معیار نشان داده شده است. \* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های vehicle + shame و Saline+PTSD است ( $P < 0.027$ ). \*\* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های Saline+PTSD و Desmopressin+PTSD است ( $P < 0.007$ ).

هیچ اختلاف معنی‌داری در سرعت شنا کردن سه گروه یافت نشد که حاکی از فقدان اثر معنی‌دار PTSD و یا دارو بر فعالیت حرکتی حیوان می‌باشد.

### بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که سه گروه آزمایشی در فرایند یادگیری هیچ اختلافی با هم نداشتند و همه گروه‌ها با پیشرفت روزهای آموزش، زمان و مسافت کمتری را برای رسیدن به سکوی طی نمودند. استرس شنای اجباری به عنوان یک مدل ایجاد PTSD حیوانی موجب اختلال در به خاطر آوری حافظه درازمدت فضایی در ماز آبی موریس شد. همچنین تزریق دسموپرسین استات موجب برگرداندن اختلال به خاطر آوری حافظه فضایی ایجاد شده ناشی از PTSD گردید. همچنین PTSD موجب اختلال در فعالیت حرکتی حیوان نگردید؛ چرا که سه گروه آزمایشی اختلاف معنی‌داری در سرعت شنا کردن در روز ارزیابی حافظه فضایی نداشتند.

به دنبال اختلال استرس پس از سانحه، یادگیری و حافظه فضایی (وابسته به هیپوکامپ) دچار آسیب می‌شود (۳). در مطالعه Tamaki و همکاران (۱۷) تجربه استرس تروماتیک موجب کاهش نورون‌زایی ناحیه شکنج دندان‌دار (DG)، آتروفی دندریت‌های راسی نورون‌های هرمی ناحیه CA3 هیپوکامپ گردید. تضعیف تکثیر سلول‌های مولد و نیز سلول‌های آستروگلیال ناحیه DG احتمالاً موجب آتروفی هیپوکامپ در افراد مبتلا به PTSD می‌گردد (۲۲-۲۰). در این راستا نشان داده شد که استرس در بیماران مبتلا به افسردگی و PTSD موجب تحریک رهایش گلو تامات و فعال شدن گیرنده NMDA (۲۳) و در نتیجه موجب تضعیف تکثیر سلول‌های

مولد ناحیه DG می‌شود. لذا گلو تامات در فرایند تثبیت ورودی‌های استرس تروماتیک نقش بالقوه‌ای دارد (۱۷). نورون‌زایی بزرگسالی نیز در رمزگذاری زمانبندی حافظه اپیزودیک نقش موثری ایفاء می‌نماید (۲۴). استرس در موش‌های در معرض استرس موجب تضعیف تقویت طولانی مدت (LTP) در شکنج دندان‌دار هیپوکامپ گردید (۲۵ و ۲۶) که به موازات آن موجب نقایصی در حافظه فضایی موش‌های صحرایی گردید (۲۶).

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که استرس شدید موجب تغییرات در رهایش و یا بیان وازوپرسین شده است (۲۷ و ۲۸). لذا پیشنهاد شده است که AVP یک بیومارکر بالقوه‌ای بعد از استرس‌های شدید می‌باشد (۷). کاهش بیان وازوپرسین در هسته‌های مجاور بطنی در اولین روز در معرض گذاری استرس مشاهده شده است (۲۷ و ۲۸)؛ ولی موجب افزایش میزان CRH تا ۱۰ روز پس از استرس شده است (۲۸). لذا احتمالاً تغییرات میزان وازوپرسین همراه با CRH هیپوتالاموسی موجب تکامل PTSD می‌شوند (۲۸). همچنین در مطالعات دیگر به دنبال مواجهه با استرس میزان ترشح و یا بیان mRNA آرژنینین وازوپرسین در هسته فوق بصری کاهش یافت؛ ولی اثر کمی بر ذخیره وازوپرسین نشان داد (۷ و ۶). مطالعه‌ای نشان داد که در معرض گذاری موش‌های صحرایی به محرک‌های محیطی جدید برای یک دوره ۲ دقیقه‌ای موجب کاهش غلظت پلاسمایی وازوپرسین، افزایش ACTH شده است. لذا پیشنهاد گردید که استرس ناشی از محیط جدید موجب تضعیف ترشح وازوپرسین می‌شود (۲۹). در مطالعه دیگری نشان داده شد که استرس موجب رهایش وازوپرسین در هسته‌های مجاور بطنی، آمیگدال و سبوم می‌شود که احتمالاً موجب رفتار شبه‌اضطرابی در بیماران دچار PTSD می‌گردد (۳۰). این تناقض ممکن است ناشی از نوع استرس باشد.

در گزارش دیگری در زمان استرس میزان بیان هورمون رهاکننده کورتیکوتروپین (CRH) و وازوپرسین در هیپوکامپ خلفی کاهش یافت. لذا این تغییرات در پاتورنژ تکامل افسردگی پس از استرس نقش دارند (۳۱). در یک مطالعه تجویز داخل بینی AVP به سربازان جنگی دچار PTSD موجب افزایش پاسخ الکترومیوگرام عضلات پیشانی و در نتیجه افزایش هدایت پوستی گردید و پیشنهاد گردید که این الگوی تقویت دارای اثراتی روی به خاطر آوری حافظه به جای برانگیختگی می‌باشد (۳۲).

در گزارشی در موش‌های صحرایی فاقد گیرنده Avpr1a اختلال در حافظه فضایی مشاهده شد (۱۲). همچنین تزریق داخل صفاقی دسموپرسین باعث تسهیل در به خاطر آوری و تثبیت حافظه فضایی و جلوگیری از فراموشی ناشی از شوک الکتریکی گردید (۱۳). در مطالعه‌ای دیگر نیز تجویز دسموپرسین از طریق اسپری تنفسی بر

معنی دار دامنه پتانسیل برانگیخته شکنج دنداندار هیپوکامپ نمود که تا ۲ ساعت از ثبت پایه تداوم داشت (۳۷). در گزارشی دیگر نشان داده شد که وازوپرسین می‌تواند آسیب شکل‌پذیری سیناپسی ناشی از آلومینیوم (به عنوان نورو توکسین) را برگرداند و لذا ممکن است یک داروی موثر برای درمان اختلالات نورولوژیکی ناشی از آلومینیوم باشد (۳۸). لذا با توجه به کاهش LTP به دنبال استرس (۲۶ و ۲۵) و نیز ارزیابی حافظه فضایی در این مطالعه ۲۰ دقیقه بعد از تزریق دسموپرسین، می‌توان انتظار داشت که دسموپرسین از طریق باز کردن کانال کلسیم و تحریک نورون‌ها با واسطه پروتئین کیناز C و به دنبال آن افزایش LTP موجب تثبیت حافظه فضایی و در نتیجه بهبود اختلال به خاطر آوری حافظه فضایی ناشی از PTSD شده باشد.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که دسموپرسین استات باعث جلوگیری از تخریب حافظه فضایی ناشی از PTSD در موش‌های صحرایی می‌گردد. مطالعات بیشتری برای تعیین نقش دسموپرسین استات در مدل‌های مختلف ایجاد PTSD و نیز مکانیسم عمل دسموپرسین استات نیاز است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه آقای سعید مهربادی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته روانشناسی عمومی از دانشگاه سمنان بود. بدین وسیله از آقایان دکتر ایمان بیگدلی و سیدمحمد رضا میرعمادی سپاسگزاری می‌شود.

### References

1. Ravindran LN, Stein MB. Pharmacotherapy of PTSD: premises, principles, and priorities. *Brain Res.* 2009 Oct; 1293: 24-39.
2. Stam R. PTSD and stress sensitisation: a tale of brain and body Part 1: human studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(4):530-57.
3. Elzinga BM, Bremner JD. Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *J Affect Disord.* 2002 Jun;70(1):1-17.
4. Birnes P, Escande M, Gourdy P, Schmitt L. [Biological factors of post-traumatic stress: neuroendocrine aspects]. *Encephale.* 2000 Nov-Dec;26(6):55-61. [Article in French]
5. Scantamburlo G, Anseau M, Legros JJ. [Role of the neurohypophysis in psychological stress]. *Encephale.* 2001 May-Jun;27(3):245-59. [Article in French]
6. Yoshii T, Sakamoto H, Kawasaki M, Ozawa H, Ueta Y, Fukui K, et al. The vasopressin dynamism is altered by PTSD model stress. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2006; 27(1): 38-62.
7. Yoshii T, Sakamoto H, Kawasaki M, Ozawa H, Ueta Y, Onaka T, et al. The single-prolonged stress paradigm alters both the morphology and stress response of magnocellular vasopressin neurons. *Neuroscience.* 2008 Oct;156(3):466-74.
8. Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young WS 3rd. Vasopressin: behavioral roles of an "original" neuropeptide. *Prog Neurobiol.* 2008 Jan;84(1):1-24.

حافظه افراد مبتلا به اختلالات روانپزشکی که تحت درمان با شوک الکتریکی بودند؛ موجب تسهیل حافظه گردید و در تخریب حافظه ناشی از شوک الکتریکی اثر حفاظتی داشت (۱۴).

وجود رشته‌های عصبی وازوپرسینی در CNS (۳۳) و نیز فراوانی گیرنده‌های وازوپرسین حاکی از آن است که وازوپرسین می‌تواند فعالیت مغز را تعدیل و تنظیم کند. در مطالعه‌ای آگونیست VIR موجب افزایش قابل توجه خصوصیات متعدد ریخت‌شناسی سلول‌های عصبی از نظر طولی و تعداد شاخه‌ها گردید (۳۴). تجویز داخل هیپوکامپ وازوپرسین موجب افزایش عامل رشد عصبی و نیز عامل نورتروفیک مشتق از مغز گردید (۳۴).

واژوپرسین در تنظیم آزادسازی هورمون‌های استرس از قبیل اپی‌نفرین از طریق محور هیپوتالاموس-هیپوفیزی-آدرنال نقش ایفاء می‌نماید. لذا با تنظیم ترشح کاته‌کولامین‌ها توسط وازوپرسین تحکیم و بازیابی حافظه افزایش خواهد یافت (۳۵). تبیین احتمالی دیگر می‌تواند اثر زیست‌شیمیایی وازوپرسین بر کانال‌های کلسیمی باشد. مطالعه دیگری نشان داد که آگونیست گیرنده‌های Avpr1a جریان کلسیم را از طریق فعال کردن کانال‌های کلسیمی نوع L و با میانجیگری پروتئین کیناز C در نورون‌های قشر مغز تحریک می‌کند و تغییر نفوذپذیری کلسیم از طریق این کانال‌ها منجر به تحریک نورون‌هایی می‌شود که در فرایند حافظه نقش دارند (۳۶). در مطالعه‌ای تزریق داخل بطن مغزی آرژنین وازوپرسین سه دقیقه قبل از تحریک تانیک به موش‌های بیهوش سالم تولید افزایش

9. Frank E, Landgraf R. The vasopressin system—from antidiuresis to psychopathology. *Eur J Pharmacol.* 2008 Apr; 583(2-3):226-42.
10. Engelmann M, Bures J, Landgraf R. Vasopressin administration via microdialysis into the septum interferes with the acquisition of spatial memory in rats. *Neurosci Lett.* 1992 Aug; 142(1):69-72.
11. DeVito LM, Konigsberg R, Lykken C, Sauvage M, Young WS 3rd, Eichenbaum H. Vasopressin 1b receptor knock-out impairs memory for temporal order. *J Neurosci.* 2009 Mar; 29(9):2676-83.
12. Egashira N, Tanoue A, Higashihara F, Mishima K, Fukue Y, Takano Y, et al. V1a receptor knockout mice exhibit impairment of spatial memory in an eight-arm radial maze. *Neurosci Lett.* 2004 Feb;356(3):195-8.
13. Hadjzadeh M, Miladi Gorgi H, Jalali E, Esmaili H. [The effects of Vasopressin on amnesia-induced by electroconvulsive shock in rats]. *Koomesh.* 2002;1-2(4): 75-83. [Article in Persian]
14. Hadjzadeh M, Abdollahian E, Sargolzaie MR, Mohebbi, MD. [Effects of desmopressin on memory disorders due to electroconvulsive therapy (ECT) in humans]. *Med J IR Iran.* 2004; 18(2): 111-7. [Article in Persian]
15. Car H, Borawska M, Wiśniewski K. The effect of vasopressin analogue [d(CH2)5(1),Tyr(Me)2] AVP on memory process in rats with experimental amnesia. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 1995; 55(3):207-11.
16. Qi X, Lin W, Li J, Pan Y, Wang W. The depressive-like

behaviors are correlated with decreased phosphorylation of mitogen-activated protein kinases in rat brain following chronic forced swim stress. *Behav Brain Res.* 2006 Dec;175(2):233-40.

17. Tamaki K, Yamada K, Nakamichi N, Taniura H, Yoneda Y. Transient suppression of progenitor cell proliferation through NMDA receptors in hippocampal dentate gyrus of mice with traumatic stress experience. *J Neurochem.* 2008 Jun;105(5):1642-55.

18. Maei HR, Zaslavsky K, Teixeira CM, Frankland PW. What is the Most Sensitive Measure of Water Maze Probe Test Performance? *Front Integr Neurosci.* 2009;3:4.

19. Gallagher M, Burwell R, Burchinal M. Severity of spatial learning impairment in aging: development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behav Neurosci.* 1993 Aug;107(4):618-26.

20. Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 1995 Jul;152(7):973-81.

21. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci.* 2002 Nov;5(11):1242-7.

22. Cyranoski D. Brain region linked to post-terror stress. *Nature.* 2003 Jul;424(6947):360.

23. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry.* 2000 Oct;48(8):755-65.

24. Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci.* 2006 Jun;9(6):723-7.

25. Vouimba RM, Yaniv D, Diamond D, Richter-Levin G. Effects of inescapable stress on LTP in the amygdala versus the dentate gyrus of freely behaving rats. *Eur J Neurosci.* 2004 Apr;19(7):1887-94.

26. Kohda K, Harada K, Kato K, Hoshino A, Motohashi J, Yamaji T, et al. Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience.* 2007 Aug;148(1):22-33.

27. Mironova VI, Rybnikova EA. Stable modifications to the expression of neurohormones in the rat hypothalamus in a model of post-traumatic stress disorder. *Neurosci Behav Physiol.*

2010 Jan;40(1):111-5.

28. Mironova VI, Rybnikova EA. [Modifications of hypothalamic neurohormone expression in animal model of post-traumatic stress disorder]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2008 Nov;94(11):1277-84. [Article in Russian]

29. Onaka T, Yagi K. Effects of novelty stress on vasopressin and oxytocin secretion by the pituitary in the rat. *J Neuroendocrinol.* 1993 Aug;5(4):365-9.

30. de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Wiegant VM, Westenberg HG. Elevated plasma arginine vasopressin levels in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res.* 2008 Feb;42(3):192-8.

31. Mironova VI, Rybnikova EA. [The extrahypothalamic level of the hypophyseal-adrenocortical system regulation appears to be involved in development of different types of depression-like state in rats]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2006 Sep;92(9):1111-21. [Article in Russian]

32. Pitman RK, Orr SP, Lasko NB. Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 1993 Aug;48(2):107-17.

33. Goldsmith PC, Boggan JE, Thind KK. Opioid synapses on vasopressin neurons in the paraventricular and supraoptic nuclei of juvenile monkeys. *Neuroscience.* 1991;45(3):709-19.

34. Pan YF, Chen XR, Wu MN, Ma CG, Qi JS. Arginine vasopressin prevents against Abeta(25-35)-induced impairment of spatial learning and memory in rats. *Horm Behav.* 2010 Apr;57(4-5):448-54.

35. Croiset G, Nijssen MJ, Kamphuis PJ. Role of corticotropin-releasing factor, vasopressin and the autonomic nervous system in learning and memory. *Eur J Pharmacol.* 2000 Sep;405(1-3):225-34.

36. Son MC, Brinton RD. Regulation and mechanism of L-type calcium channel activation via V1a vasopressin receptor activation in cultured cortical neurons. *Neurobiol Learn Mem.* 2001 Nov;76(3):388-402.

37. Dubrovsky B, Tatarinov A, Gijsbers K, Harris J, Tsiodras A. Effects of arginine-vasopressin (AVP) on long-term potentiation in intact anesthetized rats. *Brain Res Bull.* 2003 Feb;59(6):467-72.

38. Wang M, Chen JT, Ruan DY, Xu YZ. Vasopressin reverses aluminum-induced impairment of synaptic plasticity in the rat dentate gyrus in vivo. *Brain Res.* 2001 Apr;899(1-2):193-200.

## Original Paper

# Protective effects of Desmopressin acetate on retention of spatial memory deficits induced by post-traumatic stress disorder in Rats

Mehrabadi S (MSc)<sup>1</sup>, Makvand Hosseini Sh (PhD)<sup>2</sup>  
Miladi Gorji H (PhD)\*<sup>3</sup>, Nikfarjam Haft Asia M (MSc)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MSc in Psychology, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Semnan, Semnan, Iran.

<sup>2</sup>Associate Professor, Department of Psychology, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Semnan, Semnan, Iran. <sup>3</sup>Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

---

## Abstract

**Background and Objective:** Post-traumatic stress disorder (PTSD) impairs spatial learning and memory. Desmopressin acetate ameliorates the cognitive deficits induced by electroconvulsive shock. This study was designed to evaluate the protective effects of Desmopressin acetate on retention of spatial memory deficits induced by post-traumatic stress disorder in rats.

**Materials and Methods:** In this experimental study twenty one male Wistar rats were used. Animals were trained for 5 consecutive days in Morris water maze and then were randomly assigned in three groups (Vehicle + Sham, Saline + PTSD and Desmopressin acetate + PTSD) and tested in a probe 60 sec in 24h after the last acquisition trial. The groups of PTSD+Desmopressin acetate rats and vehicle+sham, saline+PTSD were injected Desmopressin acetate (10 micro gr/kg body weight) and saline (IP), respectively. Injections performed ten minute prior to PTSD and spatial memory was tested ten minutes later. Data were analyzed using SPSS-16, One-Way ANOVA and Tukey tests.

**Results:** The platform location latency of the Desmopressin acetate+PTSD group was significantly shorter (4.24 sec) than the control group ( $P<0.05$ ) and also, had significantly smaller average proximity values (33.87 cm) compared to the saline+PTSD group ( $P<0.05$ ). Desmopressin acetate + PTSD spent significantly more time (21.65%) in the target zone ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** This study indicated that Desmopressin acetate blocks the ability of PTSD to impair spatial memory retention.

**Keywords:** Post traumatic stress disorder, Morris water maze, Learning, Spatial memory, Desmopressin acetate

---

\* **Corresponding Author: Miladi Gorji (PhD), E-mail: miladi331@yahoo.com**

Received 20 Sep 2011

Revised 20 Feb 2012

Accepted 22 Feb 2012