

## دراسة تأثير مادة أگوميلاتين على الذاكرة المكانية قصيرة الأمد عند فئران التجريبية

عبد الكريم الرفاعي<sup>1</sup>، أ.م. عبد الناصر عمري<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> طالب ماجستير في علم تأثير الأدوية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق.

<sup>2</sup> أستاذ مساعد في قسم تأثير الأدوية والسموم، كلية الصيدلة، جامعة دمشق.

### المخلص:

خلفية البحث وهدفه: يُعتبر أگوميلاتين agomelatine مضاد اكتئاب، يعمل كناهض agonist لمستقبلات الميلاتونين من النمطين (MT1 و MT2) وكناهض antagonist لمستقبل السيروتونين من النمط (5-HT<sub>2C</sub>). يتفرد بتأثيره على النوم بشكل مختلف عن باقي أدوية الاكتئاب. أما سكوبولامين فيعتبر مناهضاً للمستقبلات المسكارينية غير انتقائي، يمكن أن يحدث نقصاً في الذاكرة في الاختبارات السلوكية عن طريق تقليل فعالية الأستيل كولين في الجهاز العصبي المركزي. يهدف هذا البحث إلى تقصي إمكانية استخدام مادة أگوميلاتين في تعزيز ذاكرة التعرف المكانية قصيرة الأمد، وفي الوقاية من إضعاف السكوبولامين لذاكرة التعرف المكانية قصيرة الأمد.

مواد البحث وطرائقه: تضمنت الدراسة 45 فأراً ذكراً بالغاً، تم تقسيمهم إلى 5 مجموعات؛ المجموعة المعالجة بالأگوميلاتين، المجموعة المعاملة بالسكوبولامين والمعالجة بالأگوميلاتين، المجموعة المعاملة بالسكوبولامين والمعالجة بالدونينزول، المجموعة المعاملة بالسكوبولامين والمجموعة الشاهدة التي تم إعطاؤها مصللاً فيزيولوجياً. تم تقييم ذاكرة التعرف المكانية قصيرة الأمد من خلال حساب مؤشر التمييز Discrimination Index (DI)، والذي يعبر عن الفرق بين الزمن المستغرق لاكتشاف موضع الجسم الجديد والزمن المستغرق لاكتشاف موضع الجسم الثابت، مقسوماً على الزمن الكلي المستغرق لاكتشاف مواضع كل الأجسام في مرحلة الاختبار.

النتائج: أظهرت المجموعة التي تم إفقاد ذاكرتها بالسكوبولامين ومعالجتها بالأگوميلاتين ارتفاعاً شديداً الأهمية إحصائياً ( $P < 0.0001$ ) في قيمة مؤشر التمييز حيث بلغت قيمته 0.33 بالمقارنة مع المجموعة التي تم إفقاد ذاكرتها بالسكوبولامين حيث بلغت قيمته 0.23. وأظهرت المجموعة التي تمت معالجتها بالأگوميلاتين ارتفاعاً بقيمة مؤشر التمييز

تاريخ القبول: 2022/2/3.

تاريخ النشر: 2023/3/5.



حقوق النشر: جامعة دمشق -

سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق

النشر بموجب الترخيص CC

BY-NC-SA 04

حيث بلغت قيمته 0.34 بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية حيث بلغت قيمته 0.29، ولكن هذا الفرق غير مهم إحصائياً  $P=0.97$ . الاستنتاج: أدت معاملة الفئران بالأغميلاتين إلى الوقاية من إضعاف السكوبولامين للذاكرة المكانية قصيرة الأمد، وأدت إلى تعزيز غير مهم إحصائياً للذاكرة المكانية قصيرة الأمد. كلمات مفتاحية: أغميلاتين، مستقبلات الميلاتونين MT1 و MT2، مستقبل السيروتونين 5-HT<sub>2C</sub>، سكوبولامين، المستقبلات المسكارينية، أستيل كولين.

## Study of the effect of Agomelatine on short-term spatial memory in experimental mice.

Abdulkarim Alrifai<sup>1</sup>, Ass.prof. Abdulnaser Omarin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Master's student, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Damascus University.

<sup>2</sup> Assistant Professor in the Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Damascus University

### Abstract:

**Background:** Agomelatine is an antidepressant, it plays as an agonist to melatonin receptors (MT1 and MT2) and as an antagonist to serotonin receptor (5-HT<sub>2C</sub>). And It has a distinct role on sleep rather than other antidepressants. Scopolamine acts as a nonselective muscarinic receptor antagonist, it can induce memory deficit by reducing Acetylcholine activity in the central nervous system. This research investigated the possibility of Agomelatine administration in short-term spatial memory enhancement, and in prophylaxis of short-term spatial memory deficit induced by Scopolamine.

**Materials and methods:** The study included 45 adult male mice, divided into 5 groups; Agomelatine group, Scopolamine & Agomelatine group, Scopolamine & Donepezil group, Scopolamine group and control group which given physiological serum. Evaluation of memory depends on calculation of Discrimination Index (DI), which is the difference between the time to discover novel object location and the time to discover familial object location, divided by the total exploration time to discover all objects in test phase.

**Results:** group given scopolamine and treated with agomelatine showed a significantly very important elevation in discrimination index 0.33 ( $P < 0.0001$ ), as compared to scopolamine group -0.23. and agomelatine group showed an elevation in discrimination index 0.34, as compared to normal control group 0.29, but this difference is not important significantly  $P = 0.97$ .

**Conclusion:** Agomelatine had a prophylactic effect on spatial short-term memory, and a spatial short-term memory enhancement not important significantly.

**Key words:** Agomelatine, melatonin receptors MT1 and MT2, serotonin receptor 5-HT<sub>2c</sub>, Scopolamine, muscarinic receptors, Acetylcholine.

Accepted: 3/2/2022  
Published: 5/3/2023



**Copyright:** Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a CC BY- NC-SA

**المُقدِّمةُ والدراسةُ المرجعيةُ:**

يعتبر الميلاتونين (melatonin) الهرمونَ الرئيسَ في الغدة الصنوبرية (pineal gland)، وهو ناهضٌ طبيعيٌّ (natural agonist) لمستقبلات الميلاتونين (melatonin receptors) من النمطين (MT1 و MT2) ويعملُ على تنظيم دورة النوم - اليقظة (sleep-wake cycle). يلعبُ اضطرابُ النظم اليومي دوراً أساسياً في اضطرابات المزاج، لذلك تمَّ في الفترة الأخيرة تطويرُ مادةٍ أغميلاتين (agomelatine). يعتبرُ أغميلاتين مضاداً اكتئابياً (antidepressant)، وهو ناهضٌ (agonist) لمستقبلات الميلاتونين من النمطين MT1 و MT2 ومناهضٌ لمستقبلات السيروتونين من النمط 2C (5-HT<sub>2C</sub>) 2c (5-hydroxytryptamine). أظهرَ أغميلاتين (agomelatine) تأثيراً مضاداً للاكتئاب في دراسةٍ أوروبيةٍ شملت أكثر من 700 مريضٍ مصابٍ بالاكتئاب، حيثُ أخذَ المرضى أغميلاتين (agomelatine) بجرعةٍ 25 ملغ مرةً يوميةً، وكانَ لهذهِ الجرعةِ نفسَ فعاليةِ إعطاء باروكسيتين (paroxetine) بجرعةٍ 20 ملغ مرةً يوميةً وأكثرَ فعاليةً من الدواء الغفل (placebo). (Audinot et al., 2003).

يزيدُ أغميلاتين من مستويات الدوبامين (dopamine) في القشرة المخية الجبهية (prefrontal cortex) عند الفئران المتحركة، بينما لا يؤثر على مستوياته في النواة المتكئة (nucleus accumbens) والجسم المخطط (striatum). ترافق كذلك إعطاء أغميلاتين مع زيادة المستويات خارج الخلية من النورادرينالين (noradrenaline) في القشرة المخية الجبهية للقوارض بشكلٍ مستقلٍ عن الجرعة. ويزيدُ أغميلاتين من مستويات النورادرينالين والدوبامين بسبب تأثيراته المناهضة لمستقبلات السيروتونين 5-HT<sub>2C</sub>. (Millan et al., 2003)

يُنقَرُ أغميلاتين بتأثيره على النوم بشكلٍ مختلفٍ عن باقي أدوية الاكتئاب، حيثُ يُعتقدُ أن ذلك يعودُ لتأثيراته الناهضة

لمستقبلات الميلاتونين MT1 و MT2. (Zupancic & Guilleminault, 2014) يلعبُ الحصينُ (hippocampus) عن طريق ارتباطه مع الشبكة القشرية اللمبية (limbic cortical reticulum) دوراً مهماً في إمرضية الاكتئاب الحاد (acute depression)، حيثُ يتسببُ التوتُّر الحادُّ والمُزمنُ في إضعافِ الذاكرةِ المعتمِدةِ على الحصين (Hippocampal dependent memory) (Willner, 1997).

يحسِّنُ أغميلاتين بعضَ حالاتِ ضعفِ الذاكرةِ (memory deficit)، كما يُمكنُ أن يُستخدمَ كعلاجٍ مناسبٍ للاكتئاب المرتبط بالاضطرابات المعرفية (Depression related to cognitive disorders) ولكنَّ هذه الأدلةُ بحاجةٍ للمزيد من الدراسات (De Bodinat et al., 2010).

تعدُّلُ جزيئات مفتاحيةٍ مُعيَّنة وظيفةُ الذاكرة. على سبيل المثال، تفعيلُ (ERK) Extracellular signal-regulated kinases والذي يعتبرُ العاملَ المفتاحيَّ في تفعيل شلالِ mitogen-activated protein kinase (MAPK)، يشاركُ في الذاكرةِ طويلة الأمد. يعتبرُ ERK ضرورياً أيضاً في تطوُّر أشكالِ مُتعدِّدةٍ من الذاكرة، من ضمنها الذاكرة المكانية، والذاكرةِ العرفية. بالإضافة لذلك تُعتبرُ عمليةُ فسفرة بروتين-cAMP response element binding protein (CREB) ضروريةً لتشكُّل الذاكرةِ وللتخزين في الحصين (hippocampus). وبالتالي يلعبُ تفعيلُ شلالِ ERK-CREB-BDNF دوراً مهماً في تعزيز الذاكرة (Kim et al., 2010). يتمُّ تطبيقُ نظرية التشكُّل العصبي (neurogenesis theory) بشكلٍ واسعٍ في مجالِ التعلُّم (learning) والذاكرة (memory) يحدثُ التشكُّلُ العصبيُّ (تشكُّلُ طلائعٍ عصبيةٍ) بشكلٍ مستمرٍ في دماغ الثدييات، وخاصةً في منطقتين من الجهاز العصبي المركزي: (Kim et al., 2010).

يتم تحريض التعبير عن بروتين c-fos في الحصين في المناطق (CA1 و CA3) وفي القشرة الجزيرية (insular cortex) وفي القشرة المحيطة بالأنف (Perirhinal Cortex) عندما تتولد ذاكرة التعرف على الأجسام، وهذا يقترح مشاركة التعبير الجيني في هذه المناطق من الدماغ في تشكل ذاكرة التعرف على الأجسام (Tanimizu, Kono, & Kida, 2018). في اختبارات التعرف على الأجسام يتم السماح للفئران بالتعرف على الأجسام الجديدة عن طريق اكتشاف الجسم. وإن حساب الفرق في زمن الاكتشاف بين الأجسام المألوفة (familiar objects) والأجسام الجديدة (novel objects) يعكس الاعتياد على الجسم المألوف (Tanimizu et al., 2018). يتميز اختبار التعرف على موضع الجسم بكونه لا يتضمن اختباراً مكرهاً كما هو الحال في اختبار متاهة موريس المائية (Morris Water Maze)، ويعتمد بشكل أساسي على التحفيز الداخلي لاستكشاف الأشياء (Gresack & Frick, 2006). يُعتبر سكوبولامين (scopolamine) مناهضاً غير انتقائي للمستقبلات الموسكارينية (nonselective antagonist for muscarinic receptors)، ويمكن أن يحدث ضعف ذاكرة عند القوارض والبشر عن طريق تقليل فعالية الأستيل كولين (acetyl choline) في الجهاز العصبي المركزي (central nervous system). (Klinkenberg & Blokland, 2010). يمكن أن يحفز سكوبولامين نقصاً محدداً في الذاكرة في الاختبارات السلوكية (behavioral tests)، وهذا يجعله مادةً معياريةً لتحريض ضعف الذاكرة (memory deficit). (Haider, Tabassum, & Perveen, 2016) إن الدونينزول (Donepezil) هو مُثبِّط انتقائي عكوس للأستيل كولين إستيراز (acetyl choline esterase) وهو مَرَحَّصٌ حالياً للعلاج العرضي لِدَاءِ الزهايمر (Alzheimer's disease)؛ ويُعتَقَدُ أنه يُثبِّطُ تحطُّمَ الأستيل كولين. أثبتت الدونينزول أنه يحسِّن الوظيفة المعرفية (cognitive function) عند مرضى

المنطقة تحت البطين (SVZ) subventricular zone لجدار البطين الجانبي. والمنطقة جزئية التَّحَبُّبِ (SGZ) subgranular zone من التَّليِّفِ المُسنَّنِ للحصين. تهاجر الخلايا العصبية المتشكلة حديثاً في المنطقة جزئية التَّحَبُّبِ من التَّليِّفِ المُسنَّنِ للحصين إلى الطبقة المحببة من التَّليِّفِ المُسنَّنِ للحصين، وتتمايز إلى خلايا عصبية (neurons). إن أعصاب المنطقة جزئية التَّحَبُّبِ تتدخل في أنواع الذاكرة المتعددة. إذا أثر إعطاء دواءٍ مُعَيَّنٍ على سبيل إشارة ERK-CREB-BDNF أو على عملية التشكل العصبي، فمن المحتمل أن هذا الدواء يؤثر أيضاً على الوظيفة المعرفية (cognitive function). (Kim et al., 2010) يمكن تعريف ذاكرة التعرف (Recognition Memory): بأنها القدرة على التعلُّم وتذكُّر الأشياء المُتعلِّمة حديثاً. حيثُ يستطيع الفائز أن يشكِّل ذاكرةً للأجسام وتعطيه هذه الذاكرة القدرة على التمييز بين الأجسام المألوفة (familiar objects) والأجسام الجديدة (novel objects) (Antunes & Biala, 2012). تشارك مناطق دماغية متعددة في التعلُّم وتشكِّل ذاكرة التعرف على الأجسام. التعبير الجيني ضروري لتشكِّل ذاكرة التعرف على الأجسام في القشرة المحيطة بالأنف Perirhinal Cortex (PRh) وفي القشرة الجزيرية (Insular Cortex (IC)). يُشارك أيضاً الحصين في تشكل ذاكرة التعرف على الأجسام (Yerramsetti, Cohen, Atun, & Menzies, 2021). يزود بروتين اسمه (c-fos) معلومات عن اللدونة المشبكية العصبية اللازمة لتشكِّل الذاكرة المكانية في مناطق الدماغ المختلفة. (Zorzo, Méndez-López, Méndez, & Arias, 2019). ينتمي هذا البروتين إلى عائلة عوامل النسخ البروتينية المُنشَّطة (activating protein-1 (AP-1). (Ma, Wang, Liu, Wang, & Chen, 2020)

**الأدوية المُستعملة:**

أغوميلاتين (Agomelatine) تم الحصول عليه من معمل حماة فارما- سوريا.

سكوبولامين هيدروبرومايد (scopolamine hydrobromide) تم الحصول عليه من معمل أومني فيجن- ألمانيا.

دونيبينزول هيدروكلورايد (Donepezil hydrochloride) تم الحصول عليه من معمل ابن حيان- سوريا.

**المواد المُساعدة:**

دي ميثيل سلفوكسيد (Dimethyl sulphoxide (DMSO) تم الحصول عليه من مخبر الدراسات العليا التابع لقسم الصيدلانيات في كلية الصيدلة/ جامعة دمشق.

محلول ملحي معادل للتوتر الحلوي 0.9% من شركة مسعود وقداح- سوريا.

كحول ايتيلي 70%.

**تحضير المحاليل الدوائية:**

تم تحضير المحاليل بشكل طازج في كل يوم من ايام الاختبارات، والمحاليل هي:

**محلول أغوميلاتين:**

تم حل 20 ملغ أغوميلاتين في 1 مل (DMSO) ثم تم تمديد المحلول النهائي بواسطة المصل الفيزيولوجي حتى 10 مل والتركيز النهائي للمحلول 2 ملغ/مل. تم أخذ 0.1 مل منه واعطاؤه للفأر بريوتانياً.

**محلول الدونيبينزول هيدروكلورايد:**

تم حل 3.2 ملغ دونيبينزول في 10 مل مصلي فيزيولوجي. تم أخذ 0.1 مل منه واعطاؤه للفأر بريوتانياً.

**محلول السكوبولامين هيدروبرومايد:**

تم سحب 0.5 مل محلول سكوبولامين هيدروبرومايد وتمديده في 10 مل مصلي فيزيولوجي. تم أخذ 0.1 مل من المحلول النهائي واعطاؤه للفأر بريوتانياً.

تم تقسيم الحيوانات إلى خمس مجموعات كما يلي:

الرُهايمر الذين يُعانون من اضطرابات معرفية خفيفة لمعتدلة الشدة دون آثار كبدية سامّة. (Shin et al., 2018)

يُستخدَم دونيبينزول كمشاهدٍ إيجابي (positive control) لإلغاء ضعف الذاكرة المُحرَضِ بواسطة سكوبولامين (Bhuvanendran, Kumari, Othman, & Shaikh, 2018).

هذا البحث هو خطوة في التطبيق العملي، حيث يهدف إلى تقصي إمكانية استخدام مادة أغوميلاتين في تعزيز ذاكرة التعرف المكانية قصيرة الأمد، وفي الوقاية من إضعاف ذاكرة التعرف المكانية قصيرة الأمد.

**مواد البحث وطرائقه:**

جرى العمل على 45 فأراً ذكراً بالغاً من سلالة Balb/c البيضاء. وبأوزان تراوحت بين 20-25 غراماً.

تم جلب 45 فأراً من الجامعة العربية الدولية الخاصة. تم اجراء التجارب عليها في حواضن كلية الصيدلة في جامعة دمشق.

تم وضع هذه الحيوانات في أقفاص تسمح لها بتناول الطعام وشرب المياه بسهولة.

وقد تم توزيعها عشوائياً بحيث تم وضع ثلاثة فئران ضمن القفص الواحد. علماً أنه تم فرش هذه الأقفاص بنشارة الخشب مسبقاً.

تم وضع هذه الحيوانات ضمن الظروف المعيارية حيث وضعت ضمن غرفة جيدة التهوية والإضاءة (12 ساعة ضوء. 12

ساعة ظلام) ودرجة حرارة الغرفة (25±2 درجة مئوية) ودرجة رطوبة (55±15%).

وقد تم تغذية هذه الحيوانات طيلة فترة التجارب بعلفٍ بقرّي.

**المجموعة الأولى (المعالجة بالأغوميلاتين):**

بريتوانياً طيلة فترة الدراسة اعتباراً من اليوم الأول بعد انتهاء فترة التكيف مباشرة.

**طريقة إجراء اختبار التعرف على موضع الجسم:**

(Lu, Dong, et al., 2018)

تم إجراء اختبار التعرف على موضع الجسم لتقييم تأثير الأغوميلاتين على الذاكرة المكانية قصيرة الأمد عند فئران التجربة.

حيث تم تسجيل كل من الزمن المستغرق (مقدراً بالنواني) لاكتشاف موضع الجسم الثابت المألوف (TF) Familiar في مرحلة الاختبار، والزمن المستغرق (مقدراً بالنواني) لاكتشاف موضع الجسم الجديد (TN) Novel في مرحلة الاختبار، وتم حساب الزمن الكلي المستغرق (مقدراً بالنواني) لاكتشاف مواضع كلا الجسمين المألوف والجديد في مرحلة التدريب Total Exploration Time (TE).

وقمنا بحساب قيمة مؤشر التمييز Discrimination Index (DI)، الذي يتم من خلاله تقييم ذاكرة التعرف على موضع الجسم، المكانية، قصيرة الأمد عند الفئران.

حيث تم حساب مؤشر التمييز على النحو التالي:

$$DI = (TN - TF) / (TN + TF)$$

TN = الزمن المستغرق لاكتشاف موضع الجسم الجديد "novel" في مرحلة الاختبار (مقدراً بالنواني).

TF = الزمن المستغرق لاكتشاف موضع الجسم المألوف "familiar" في مرحلة الاختبار (مقدراً بالنواني).

**التحليل الإحصائي:**

تمت معالجة النتائج إحصائياً بالاعتماد على برمجية الإحصاء program graph pad prism version 9.1.0.

تم التعبير عن النتائج كمتوسطات  $\pm$  الخطأ المعياري للمتوسط (Mean  $\pm$  SEM).

تم تقييم الاعتداد الإحصائي باستعمال تحليل التباين وحيد التصنيف (ANOVA).

تحتوي على تسعة فئران. تم إعطاؤهم أغوميلاتين بجرعة 10 ملغ/كغ/اليوم (Gumuslu et al., 2014) بريتوانياً وذلك بشكل يومي بعد انتهاء فترة التكيف واستمر الإغطاء حتى انتهاء الاختبار.

**المجموعة الثانية (المعاملة بالسكوبولامين والمعالجة بالأغوميلاتين):**

تحتوي على ثمانية فئران. تم إعطاؤهم أغوميلاتين بجرعة 10 ملغ/كغ/اليوم بريتوانياً وذلك بشكل يومي بعد انتهاء فترة التكيف واستمر الإغطاء حتى انتهاء الاختبار.

وتم إعطاؤهم سكوبولامين بجرعة 0.75 ملغ/كغ (Lu, Wang, et al., 2018) بريتوانياً بعد إعطاء الأغوميلاتين بنصف ساعة، وذلك قبل إجراء التدريب في اختبار التعرف على موضع الجسم.

**المجموعة الثالثة (المعاملة بالسكوبولامين والمعالجة بالدونينزيل):**

تحتوي على تسعة فئران. تم إعطاؤهم دونينزيل بجرعة 1.6 ملغ/كغ/اليوم (Lu, Wang, et al., 2018) بريتوانياً بشكل يومي بعد انتهاء فترة التكيف مباشرة واستمر الإغطاء حتى انتهاء الاختبار.

وتم إعطاؤهم سكوبولامين بجرعة 0.75 ملغ/كغ بريتوانياً بعد إعطاء الدونينزيل بنصف ساعة، وذلك قبل إجراء التدريب في اختبار التعرف على موضع الجسم.

**المجموعة الرابعة (المعاملة بالسكوبولامين)**

تحتوي على تسعة فئران. تم إعطاؤهم سكوبولامين بجرعة 0.75 ملغ/كغ بريتوانياً، حيث تم إعطاء سكوبولامين قبل إجراء التدريب في اختبار التعرف على موضع الجسم.

**المجموعة الخامسة (الشاهدة الطبيعية):**

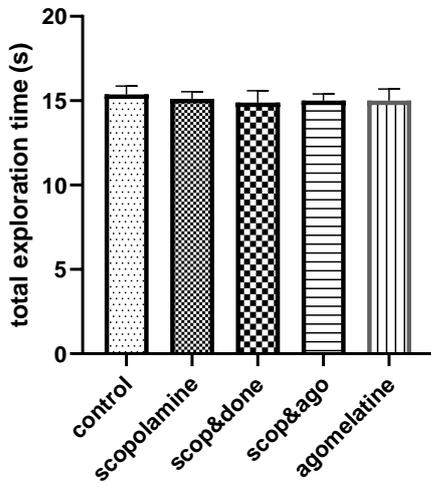
تحتوي على تسعة فئران. تم إعطاؤهم 5 مل/كغ/اليوم من المصل الفيزيولوجي 0.9% (Gumuslu et al., 2014)

## النتائج والمناقشة:

يتضمن الجدول (1) الزمن الكلي المستغرق (مقدراً بالثواني) لاكتشاف مواضع كل الأجسام (TE) Total Exploration Time في مرحلة التدريب بالنسبة للمجموعات المختلفة.

الجدول (1): يبين الجدول الزمن الكلي المستغرق (مقدراً بالثواني) لاكتشاف مواضع كل الأجسام في مرحلة التدريب (TE) Total Exploration Time.

رقم الفأر	المعاملة بالأغوميلاتين	المعاملة السكوبولامين والمعالجة بالأغوميلاتين	المعاملة بالسكوبولامين والمعالجة بالدونينزيل	المعاملة بالسكوبولامين	الشاهدة الطبيعية
1	15	14	15	15	16
2	18	15	12	14	15
3	18	17	13	17	13
4	13	16	17	14	17
5	12	15	12	15	17
6	14	15	17	16	14
7	15	14	17	14	15
8	16	16	16	17	16
9	14	13	15	14	-



الشكل (1): متوسط الزمن الكلي المستغرق (مقدراً بالثواني) لاكتشاف مواضع الجسمين المؤلف والمتغير في مرحلة التدريب. (n=9; scop, scop&done, scop&ago, ago, n=8; control).

بلغ متوسط زمن الاكتشاف الكلي لفئران المجموعة المعالجة بالأغوميلاتين 15 ثانية.

وبلغ متوسط زمن الاكتشاف الكلي لفئران المجموعة المعالجة بالأغوميلاتين والمعاملة بالسكوبولامين 15 ثانية أيضاً.

وبلغ متوسط زمن الاكتشاف الكلي لفئران المجموعة المعالجة بالدونينزيل والمعاملة بالسكوبولامين 14.9 ثانية.

وبلغ متوسط زمن الاكتشاف الكلي لفئران المجموعة المعاملة بالسكوبولامين 15.1 ثانية.

وبالنسبة للمجموعة الشاهدة (المعاملة بالمصل الفيزيولوجي) فقد بلغ متوسط زمن الاكتشاف الكلي 15.4 ثانية.

تبعاً للنتائج السابقة فقد أظهر التحليل الإحصائي عدم وجود أية فروقات مهمة إحصائياً بالنسبة لاكتشاف مواضع الجسمين المؤلف والمتغير بين المجموعات المختلفة في مرحلة التدريب.

(P>0.05).

وهذا يوضح عدم وجود أية فروقات في قدرة الفئران على الاستكشاف أو على تفضيل الموضع. الشكل (1)

## الجدول (2): يبيّن الجدول مؤشر التمييز

## .Discrimination Index (DI)

رقم الفا ر	المعالجة بالأغوميلاتين ن	المعاملة بالسكوبولام ين والمعالجة بالدونينزِيل	المعاملة بالسكوبولام ين	الشاهد الطبيعي ية
1	0.26	0.2	0.27	-0.25
2	0.25	0.18	0.5	-0.38
3	0.27	1	0.14	-0.4
4	0.15	0.27	0.2	-0.43
5	0.55	0.2	0.5	0
6	0.37	0.5	0.18	0
7	0.31	0.22	0.25	-0.2
8	0.43	0.14	0.4	0.4
9	0.43	0.2	0.33	0

( $P < 0.0001$ ) في قيمة مؤشر التمييز حيث بلغت قيمته 0.31 بالمقارنة مع المجموعة التي تمّ إفقاد ذاكرتها بالسكوبولامين حيث بلغت قيمته -0.23 والفرق بينهما 0.55. ممّا يدلّ على أنّ المعاملة بالدونينزِيل سبّبت وقاية من إضعاف ذاكرة التعرف على موضع الجسم، قصيرة الأمد عند فئران التجربة.

وأظهرت المجموعة التي تمّ إفقاد ذاكرتها بالسكوبولامين ومعالجتها بالأغوميلاتين ارتفاعاً شديداً الأهمية إحصائياً ( $P < 0.0001$ ) في قيمة مؤشر التمييز حيث بلغت قيمته 0.33 بالمقارنة مع المجموعة التي تمّ إفقاد ذاكرتها بواسطة السكوبولامين حيث بلغت قيمته -0.23، والفرق بينهما 0.55. الشكل (2).

أظهرت المجموعة التي تمّت معالجتها بالأغوميلاتين ارتفاعاً في قيمة مؤشر التمييز حيث بلغت قيمته  $DI = 0.34$  بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية المعاملة بالمصل الفيزيولوجي حيث بلغت قيمته  $DI = 0.29$  والفرق بينهما 0.05، ولكن هذا الفرق غير مهم إحصائياً  $P = 0.97$ .

تمّ تقييم التأثيرات المفيدة للأغوميلاتين على الذاكرة بواسطة اختبار التعرف على موضع الجسم، والذي تمّ القيام به لتقييم القدرة على التعلم المكاني وتقييم الذاكرة المكانية قصيرة الأمد. يتركز اختبار التعرف على موضع الجسم من فكرة أنّ الفئران تفضّل التعرف على الأجسام التي تغيّر موضعها، وهذا يفسّر تغيّر تصرف الفئران بناءً على درجة تذكّرهم لتغيير الموضع (Ennaceur & Delacour, 1988).

وأما الجدول (2) فينصّن قيم مؤشر التمييز Discrimination Index (DI) للمجموعات المختلفة.

ويتمثل مؤشر التمييز الفرق بين الزمن المستغرق لاكتشاف موضع الجسم الجديد في مرحلة الاختبار والزمن المستغرق لاكتشاف موضع الجسم الثابت في مرحلة الاختبار، مقسوماً على الزمن الكلي المستغرق لاكتشاف مواضع كلّ الأجسام في مرحلة الاختبار (الزمن يُقدّر بالنواني).

إنّ تأثير الأغوميلاتين على مؤشر التمييز النسبي تمّ التغيير عنه من خلال الشكل (2).

حيث أظهرت المجموعات التي تمّ إفقاد ذاكرتها بالسكوبولامين انخفاضاً في قيمة مؤشر التمييز حيث بلغت قيمته -0.23 بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية التي تمّت معاملةً بالمصل الفيزيولوجي حيث بلغت قيمته 0.28 والفرق بينهما 0.52، والفرق شديداً الأهمية إحصائياً ( $P < 0.0001$ ).

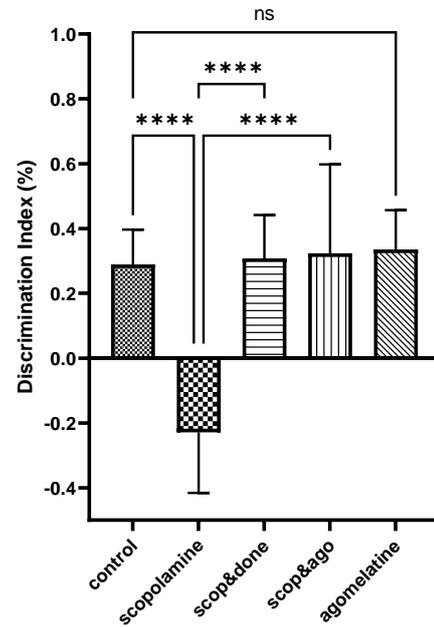
ممّا يدلّ على أنّ المعاملة بالسكوبولامين بجرعة 0.75 ملغ/كغ سبّبت فقداً في ذاكرة التعرف على موضع الجسم، قصيرة الأمد عند فئران التجربة.

وأظهرت المجموعة التي تمّ إفقاد ذاكرتها بالسكوبولامين ومعالجتها بالدونينزِيل ارتفاعاً شديداً الأهمية إحصائياً

أُلغَتْ مُعالِجَةُ الفئرانِ بالدونينزِيلِ بجرعة 1.6 ملغ/كغ/اليوم فقدَ الذاكرةَ المحرَّضَ بالسكوبولامين عندَ الفئرانِ الَّتِي تَمَّ إِفْقَادُ ذاكرتها بالسكوبولامين ومعالجتها بالدونينزِيلِ.

أيضاً أُلغِيَ إعطاء الأغوميلاتين بجرعة 10 ملغ/كغ/اليوم إضعافَ سكوپولامين لذاكرة التَّعْرُفِ المكانية قصيرة الأمدِ عندَ الفئرانِ الَّتِي تَمَّ علاجها بالأغوميلاتين وإفقادَ ذاكرتها بالسكوبولامين. وذلك يتوافق مع دراسة ( Kaur, Kumar, & Jamwal, 2018) التي أظهر فيها أغوميلاتين بجرعة 10 ملغ/كغ/اليوم تأثيراً وقائياً من ضعف الذاكرة المحرَّض عن طريق صدم دماغ الجرذان (Traumatic Brain Injury). ويتوافق أيضاً مع دراسة (Gumuslu *et al.*, 2014) والتي أُلغِيَ فيها أغوميلاتين بجرعة 10 ملغ/كغ/اليوم ضعف الذاكرة المحرَّض عن طريق تعريض الفئران للتوتر المزمن غير المتوقَّع (Unpredictable Chronic Mild Stress -Exposed Mice).

إنَّ المُعالِجَةَ بالأغوميلاتين للفئرانِ الَّتِي لَمْ يَتَمَّ معاملتها بالسكوبولامين سبَّبت تعزيزاً في الذاكرة بالمقارنة مع فئرانِ المجموعة الشاهدة الطبيعية المعاملة بالمصل الفيزيولوجي، ولكن كانت النتيجة غير جوهريّة. وهذا يختلف مع دراسة Bertaina-Anglade, Drieu-La-Rochelle, Mocaër, & Seguin, 2011) والتي أظهر فيها أغوميلاتين بجرعة 10 ملغ/كغ/اليوم تأثيراً معززاً للذاكرة مهماً إحصائياً  $P < 0.01$  بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية.



الشكل (2): يُوضَّحُ تأثير الأغوميلاتين على الذاكرة المكانية قصيرة الأمد في اختبار التَّعْرُفِ على موضع الجسم عند فئران التجربة. يتمُّ التَّعْبِيرُ عن التأثير على الذاكرة من خلال مؤشِّر التَّمْيِيزِ Discrimination index. تمَّ التَّعْبِيرُ عن البيانات من خلال حسابِ مُتَوَسِّطِ القِيَمِ ± الخطأ المعياريِّ للمُتَوَسِّطِ.

(n=9; scop, scop&done, scop&ago, ago, n=8; control)

\*\*\*\* دليل على وجود فرق شديد الأهمية إحصائياً  $P < 0.0001$  أي النتيجة جوهريّة

ns لا يوجد فرق إحصائي  $P > 0.05$  أي النتيجة غير جوهريّة  
أظهرت هذه الدراسة وبعد تغيير موضع أحد الأجسام (الجسمين متشابهين في الشكل واللون والحجم)، أن الفئران التي تمَّ إفقادَ ذاكرتها بالسكوبولامين بجرعة 0.75 ملغ/كغ برتيناً لم تتذكَّر تغيير موضع الجسم الذي تمَّ تغيير موضعه novel بالمقارنة مع الجسم الثابت المألوف familiar الذي لم يتمَّ تغيير موضعه، وأظهرت انخفاضاً مهماً إحصائياً في قيمة مؤشِّر التَّمْيِيزِ والذي تمَّ استخدامه لتقييم ذاكرة التَّعْرُفِ المكانية قصيرة الأمد عند مجموعة السكوبولامين بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية المعاملة بالمصل الفيزيولوجي.

### الاستنتاجات:

من المعروف أنّ مادة أغوميلاتين قد أثبتت فعاليتها في علاج الاكتئاب.

وفي هذه الدراسة أثبتت مادة أغوميلاتين فعاليتها في الوقاية من ضعف الذاكرة المحرّضة بالسكوبولامين، وبالتالي من الممكن استخدام مادة أغوميلاتين لعلاج المرضى الذين لديهم اكتئاب

مرتبط بالاضطرابات المعرفية والذي يظهر بشكل خاص عند كبار السن.

من المعروف أيضاً أنّ مادة أغوميلاتين لها تأثير منوّم وبالتالي من الممكن أن يتم استخدام جرعة واحدة يومياً منها لتدبير كل من الأرق، الاكتئاب وضعف الذاكرة.

أما إعطاء أغوميلاتين لتعزيز ذاكرة الأشخاص الطبيعيين، فقد أظهرت هذه الدراسة نتيجة غير مهمّة إحصائياً، وبالتالي إثبات ذلك بحاجة للمزيد من الأدلة.

## References:

1. Bhuvanendran, S., Kumari, Y., Othman, I., & Shaikh, M. F. (2018). Amelioration of cognitive deficit by embelin in a scopolamine-induced Alzheimer's disease-like condition in a rat model. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 665.
2. De Bodinat, C., Guardiola-Lemaitre, B., Mocaër, E., Renard, P., Muñoz, C., & Millan, M. J. (2010). Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: Discovery, characterization and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(8), 628–642. <https://doi.org/10.1038/nrd3140>
3. Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*, 31(1), 47–59.
4. Antunes, M., & Biala, G. (2012). The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive Processing*, 13(2), 93–110.
5. Audinot, V., Mailliet, F., Lahaye-Brasseur, C., Bonnaud, A., Le Gall, A., Amossé, C., ... Galizzi, J.-P. (2003). New selective ligands of human cloned melatonin MT 1 and MT 2 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 367(6), 553–561.
6. Bertaina-Anglade, V., Drieu-La-Rochelle, C., Mocaër, E., & Seguin, L. (2011). Memory facilitating effects of agomelatine in the novel object recognition memory paradigm in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 98(4), 511–517. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.02.015>
7. Kaur, T., Kumar, P., & Jamwal, S. (2018). Protective effect of agomelatine on traumatic brain injury induced cognitive deficit in rats: possible role of neurotransmitters. *Current Psychopharmacology*, 7(2), 192–207.
8. Kim, J. M., Kim, D. H., Park, S. J., Park, D. H., Jung, S. Y., Kim, H. J., ... Ryu, J. H. (2010). The n-butanolic extract of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* enhances long-term memory in the passive avoidance task in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(6), 1011–1017.
9. Klinkenberg, I., & Blokland, A. (2010). The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(8), 1307–1350.
10. Gresack, J. E., & Frick, K. M. (2006). Post-training estrogen enhances spatial and object memory consolidation in female mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 84(1), 112–119.
11. Gumuslu, E., Mutlu, O., Sunnetci, D., Ulak, G., Celikyurt, I. K., Cine, N., ... Erden, F. (2014). The antidepressant agomelatine improves memory deterioration and upregulates CREB and BDNF gene expression levels in unpredictable chronic mild stress (UCMS)-exposed mice. *Drug Target Insights*, 2014(8), 11–21. <https://doi.org/10.4137/DTLS13870>
12. Haider, S., Tabassum, S., & Perveen, T. (2016). Scopolamine-induced greater alterations in neurochemical profile and increased oxidative stress demonstrated a better model of dementia: a comparative study. *Brain Research Bulletin*, 127, 234–247.
13. Ma, F., Wang, H., Liu, K., Wang, Z., & Chen, S. (2020). CSN6 inhibition suppresses pancreatic adenocarcinoma metastasis via destabilizing the c-Fos protein. *Experimental Cell Research*, 391(1), 112004.
14. Millan, M. J., Gobert, A., Lejeune, F., Dekeyne, A., Pasteau, V., Rivet, J., ... Seine, C. (2003). The Novel Melatonin Agonist Agomelatine ( S20098 ) Is an Antagonist at 5-Hydroxytryptamine 2C Receptors , Blockade of Which Enhances the Activity of Frontocortical Dopaminergic and Adrenergic Pathways, 306(3), 954–964. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051797.paradigm>
15. Lu, C., Dong, L., Lv, J., Wang, Y., Fan, B., Wang, F., & Liu, X. (2018). 20(S)-protopanaxadiol (PPD) alleviates scopolamine-induced memory impairment via regulation of cholinergic and antioxidant systems, and expression of Egr-1, c-Fos and c-Jun in mice. *Chemico-Biological Interactions*, 279(October 2017), 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.11.008>
16. Lu, C., Wang, Y., Xu, T., Li, Q., Wang, D., Zhang, L., ... Liu, X. (2018). Genistein ameliorates scopolamine-induced amnesia in mice through the regulation of the cholinergic neurotransmission, antioxidant system and the ERK/CREB/BDNF signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 9(OCT), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01153>
17. Zorzo, C., Méndez-López, M., Méndez, M., & Arias, J. L. (2019). Adult social isolation leads to

- anxiety and spatial memory impairment: Brain activity pattern of COx and c-Fos. *Behavioural Brain Research*, 365, 170–177. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.011>
18. Zupancic, M., & Guilleminault, C. (2014). Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant, (February 2006). *CNS Drugs* 2006; 20 (12): 981-992. <https://www.researchgate.net/publication/6659240>
  19. Shin, C. Y., Kim, H.-S., Cha, K.-H., Won, D. H., Lee, J.-Y., Jang, S. W., & Sohn, U. D. (2018). The Effects of Donepezil, an Acetylcholinesterase Inhibitor, on Impaired Learning and Memory in Rodents. *Biomolecules & Therapeutics*, 26(3), 274–281. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.189>
  20. Tanimizu, T., Kono, K., & Kida, S. (2018). Brain networks activated to form object recognition memory. *Brain Research Bulletin*, 141, 27–34.
  21. Willner, P. (1997). Validity , reliability and utility of the chronic mild stress model of depression : a 10-year review and evaluation, 319–329.
  22. Yerramsetti, S., Cohen, T., Atun, R., & Menzies, N. A. (2021). Global estimates of paediatric tuberculosis incidence in 2013–19: a mathematical modelling analysis. *The Lancet Global Health*.

