

بررسی اثرات تزریق دگزامتازون در ناحیه شکنج دنداندار (Dentate Gyrus) هیپوکمپ بر ذخیره حافظه در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

عباسعلی وفایی*^۱، علی رشیدی پور^۲ (Ph.D)، محمدرضا شریفی^۱ (M.D)

۱ - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - دانشکده پزشکی - بخش فیزیولوژی

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

چکیده

سابقه و هدف: شواهد زیادی نشان می‌دهند که گلوکوکورتیکوئیدها بر یادگیری و حافظه در شرایط استرس اثر می‌گذارند. از طرفی بعضی از ساختارهای مغزی به ویژه هیپوکمپ در یادگیری‌های هیجانی نقش اساسی را بازی می‌کنند. وجود گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید با تراکم بالا در ساختار فوق و آزاد شدن گلوکوکورتیکوئید در هنگام استرس، احتمال نقش آنها را در یادگیری‌های هیجانی مطرح می‌کند. هدف این تحقیق بررسی نقش گلوکوکورتیکوئیدها در ناحیه شکنج دنداندار هیپوکمپ در تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده در مدل رفتاری یادگیری احترازی غیر فعال می‌باشد.

مواد و روش‌ها: موش‌های نر با وزن ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم در این مطالعه استفاده شدند. ابتدا به صورت دو طرفه روی ناحیه شکنج دنداندار هیپوکمپ کانول راهنما قرار داده شد. یک هفته بعد، موش در دستگاه احترازی غیرفعال آموزش داده شد (۱ میلی آمپر شوک DC برای مدت ۱/۵ ثانیه) و بلافاصله، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش دگزامتازون به عنوان یک آگونیست گلوکوکورتیکوئید (۱/۱ میکروگرم در ۰/۶ میکرو لیتر به ازای هر طرف) به صورت دو طرفه داخل هسته فوق تزریق شد. ۴۸ ساعت بعد تست بخاطر آوری انجام شد که در طی آن مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان وارد محفظه تاریک دستگاه شود و مدت زمانی که در آن باقی می‌ماند در طی ۱۰ دقیقه تست یاد داشت شد.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که تزریق بلافاصله و همچنین ۶۰ دقیقه دارو پس از آموزش به طور قابل توجهی ذخیره حافظه را افزایش می‌دهد ولی این اثر در زمان‌های ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه دیده نشد. نتیجه گیری: یافته فوق نشان می‌دهد که فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید در هیپوکمپ نقش مهمی در افزایش ذخیره اطلاعات تازه آموخته شده مربوط به حوادث هیجانی تا حداقل ۶۰ دقیقه بعد از رخداد حادثه دارند.

واژه‌های کلیدی: گلوکوکورتیکوئیدها، هیپوکمپ، یادگیری، حافظه، دگزامتازون، شکنج دنداندار،

مقدمه

تنظیم و کنترل هر فرآیند ساده تا پیچیده به اطلاعاتی نیازمند است که باید به گونه‌ای توسط فرآیندهای یادگیری و حافظه ذخیره شوند تا در مواقع لزوم مورد استفاده قرار گیرند [۱۲]. یکی از عواملی که بر یادگیری و حافظه اثر می‌گذارد وقایع هیجانی هستند که اثرات آنها

به خوبی حفظ می‌شوند [۵، ۶، ۱۹]. شواهد موجود نشان می‌دهد که در طی استرس، گلوکوکورتیکوئیدها مترشحه از غده فوق کلیوی نقش مهمی در تعدیل حافظه طولانی مدت بازی می‌کنند [۱۰، ۱۱]. گلوکوکورتیکوئیدها خیلی لیپوفیلیک هستند و فوراً وارد مغز شده و مستقیماً به دو نوع از گیرنده‌های داخل سلولی خود

حافظه در DG توسط گلوکوکورتیکوئیدها ناشی از فعال شدن GR در DG می‌باشد. همچنین شناخته شده که گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند فعالیت نورآدرنژیک را در هیپوکمپ تعدیل کنند و از این طریق بخشی از اثرات خودشان را اعمال کنند [۴، ۱۰]. در این مطالعات دقیقاً مشخص نشده است که تا چه مدت بعد از آموزش، حضور گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکمپ برای ذخیره حافظه ضروری است. از این رو، هدف از این مطالعه بررسی نقش گلوکوکورتیکوئیدها در تعدیل حافظه در زمان‌های مختلف بعد از آموزش بود.

مواد و روش‌ها

حیوانات. در این مطالعه موش‌های نر از نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۱۸۰ گرم استفاده شدند. موش‌ها در قفس‌های چهار تایی و در یک اتاق با درجه حرارت ۲۲ درجه سانتیگراد و ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و غذا و آب به طور آزادانه در اختیار آنها بود.

روش جراحی. موش‌ها با ترکیب دارویی کتامین (به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و رمپوان (به میزان ۱۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) با تزریق داخل عضلانی بیهوش شدند. سپس جمجمه موش در دستگاه استریوتاکس فیکس شده و دو کانول فلزی از جنس ضد زنگ (شماره ۲۲ و طول ۱۰ میلی‌متر) طبق اطلس Paxinos و Watson [۱۸] درست بالای ناحیه DG هیپوکمپ در هر طرف ($AP = -3.8 \text{ mm}$ و $ML = \pm 2.4$ و $DV = 1$) از سطح جمجمه قرار داده شدند (شکل ۱). کانول‌ها با کمک دو پیچ ظریف عینک و اکریل دندانپزشکی به استخوان جمجمه فیکس شدند. برای جلوگیری از بسته شدن کانول‌ها، یک سیم ظریف از جنس مس که به روغن معدنی آغشته شده بود به داخل کانول قرار داده شد. بلافاصله پس از جراحی برای جلوگیری از عفونت، پنی‌سیلین به میزان ۱۵۰۰۰ - ۳۰۰۰۰ واحد به صورت عضلانی تزریق شد و تا زمان به هوش آمدن موش‌ها در درجه حرارت کنترل شده قرار

که عبارت‌اند از: گیرنده مینرالوکورتیکوئید (Mineralocorticoid receptor, MR) و گیرنده گلوکوکورتیکوئید (Glucocorticoid receptor, GR) می‌شوند [۸، ۲۱]. گیرنده GR تمایل زیادی برای لیگاندهای سنتتیک مثل دگزامتازون دارد. ترشح گلوکوکورتیکوئیدها در پاسخ به حوادث هیجانی دو اثر مهم به دنبال دارد: ۱- به پاسخ‌های سریع بدن نسبت به حوادث استرسی کمک می‌کنند و ۲- موجب افزایش حافظه اخباری به دنبال تحریکات تجربی شده و به پاسخ‌های آینده کمک می‌کنند.

شواهد زیادی نشان می‌دهند که هیپوکمپ یک ساختار مهم مغزی است که در ذخیره حافظه مربوط به رویدادهای هیجانی شرکت می‌کند [۱۳، ۱۴]. هیپوکمپ دارای مقادیر تراکم بالایی از GR و MR می‌باشند [۲، ۴، ۲۰]. تزریق موضعی گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکمپ ذخیره حافظه را در مدل‌های مختلف بررسی حافظه تعدیل می‌کنند [۱۵، ۱۶]. نشان داده شده است که فعال شدن GR یادگیری احترازی غیر فعال را افزایش می‌دهد [۱۳، ۱۷]. تزریقات بعد از آموزش RU 28362 به عنوان آگونیست گیرنده GR به داخل بطن جانبی با افزایش یادگیری در مدل یادگیری احترازی غیرفعال همراه است [۱۷]. خارج کردن غدد آدرنال ۴ تا ۵ روز قبل از آموزش با اختلال در حافظه همراه است. این اثر را می‌توان با تزریق دگزامتازون (0.3 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بلافاصله بعد از آموزش بلوک کرد [۸]. همچنین تزریق آنتاگونیست اختصاصی GR، RU 38486، بعد از آموزش به داخل بطن جانبی سبب اختلال حافظه می‌شود و این اثر با تخریب شکنج دندان دار (Dentat gyrus, DG) بلوک می‌شود [۱۳]. بنابراین، این یافته‌ها نشان می‌دهد که DG یک ساختمان مهم مغزی است که در تعدیل ذخیره حافظه توسط گلوکوکورتیکوئیدها شرکت می‌کند [۱۵، ۱۹]. تزریق آگونیست GR، RU 28362، مستقیماً به داخل DG به صورت وابسته به دوز حافظه را افزایش می‌دهد [۱۱]. این موضوع نشان می‌دهد که اثرات افزایش ذخیره

داشتند.

دستگاه و روش آموزش. دستگاه یادگیری احترازی غیرفعال یک محفظه پلکسی گلاس مکعب مستطیل با طول ۹۱ سانتیمتر، عرض ۲۰ سانتیمتر در قسمت بالا و ۶/۴ سانتیمتر در قسمت کف و ۲۰ سانتیمتر ارتفاع بود. دستگاه توسط یک درب گیوتینی به دو قسمت روشن به طول ۳۱ سانتیمتر و تاریک ۶۰ سانتیمتر تقسیم شده بودند. در کف هر دو بخش میله‌های ضد زنگ به فاصله یک سانتیمتر از هم قرار داشتند و کف قسمت تاریک دستگاه به یک مدار الکتریکی وصل بود که با روشن شدن کلید مدار، جریان الکتریکی با مدت، شدت، و فرکانس مشخص از کف آن عبور می‌کرد. دستگاه در یک محل بدون صدا و رفت و آمد قرار گرفته بود.

سازش یافتن. یک هفته پس از جراحی، همه گروه‌های آموزشی به دستگاه عادت داده شدند. هر موش ابتدا در قسمت روشن دستگاه پشت به درب قرار داده شد و وقتی که موش به طرف درب می‌چرخید درب باز می‌شد و اجازه داده می‌شد حیوان وارد قسمت تاریک شود. بلافاصله درب بسته می‌شد و حیوان از قسمت تاریک گرفته و به قفس بازگردانیده می‌شد. این روش برای دو بار دیگر در فواصل ۳۰ دقیقه‌ای تکرار گردید. آموزش (اکتساب یادگیری). ۳۰ دقیقه بعد از بار سوم سازش یافتن، اکتساب یادگیری انجام شد. به دنبال وارد شدن موش به قسمت تاریک درب بسته شده و شوک الکتریکی با شدت ۱ میلی آمپر و به مدت ۱/۵ ثانیه از طریق سیم‌های استیل تعبیه شده در کف قسمت تاریک به حیوان اعمال شد.

روش تزریق دگزامتازون. بعد از آموزش، بلافاصله موش از دستگاه خارج شد و دگزامتازون (آگونیسست گلوکوکورتیکوئید) بطور دو طرفه به میزان ۰/۱ میکروگرم در ۰/۶ میکرو لیتر به اِزاء هر طرف هم زمان تزریق شد. برای تزریق از سرنگ هامیلتون ۱۰ میکرو لیتری و لوله پلی اتیلن استفاده شد. در یک سر لوله پلی اتیلن یک سوزن تزریق (شماره ۲۷ با طول ۱۲

میلیمتر) قرار داده شده بود که وارد کانول می‌شد و در سر دیگر سرنگ هامیلتون قرار می‌گرفت. تزریق با سرعت ۰/۵ میکرو لیتر در مدت ۴۵ ثانیه با کمک پمپ اتوماتیک صورت می‌گرفت و سوزن تزریق به مدت ۲ دقیقه برای جلوگیری از پس زدن مایع در داخل کانول باقی می‌ماند. تست بخاطر آوری. ۴۸ ساعت بعد از آموزش، تست بخاطر آوری انجام شد. حیوان در قسمت روشن پشت به درب قرار داده شد و پس از چرخیدن موش به طرف درب، درب باز شد. زمانی که طول می‌کشید (Step-through latency, STL) تا حیوان وارد قسمت تاریک شود و کل مدت زمانی که حیوان در مدت ۶۰۰ ثانیه تست در قسمت روشن و تاریک به سر می‌برد یادداشت شد.

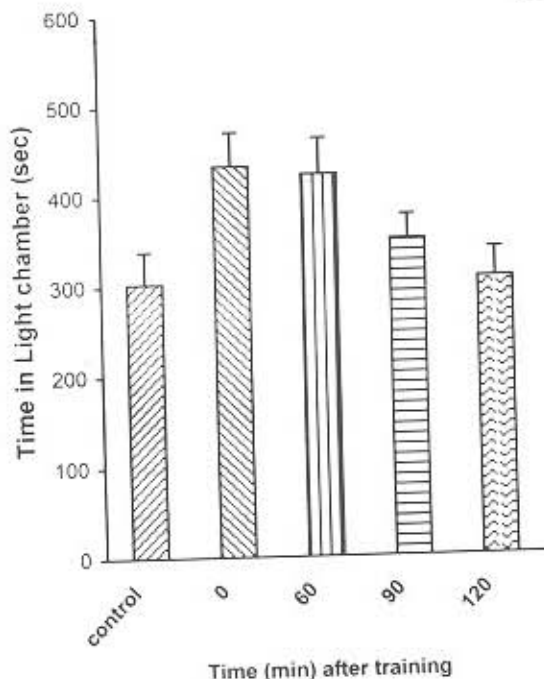
بافت شناسی. برای پی بردن به محل قرار گرفتن کانول، بعد از کامل شدن تست‌های رفتاری موش‌ها با دوز بالایی از اورتان (۱/۵ گرم به اِزاء کیلوگرم) بی‌هوش شدند و مغز آنها خارج گشته و برای ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. سپس مقاطع ۴۰ میکرومتری تهیه شد و با کریستال ویولت رنگ آمیزی شد و در زیر میکروسکوپ نوری مشاهده شد. داده‌های حیوان‌هایی که در آنها کانول در هسته مورد نظر قرار نگرفته بود از بررسی آماری حذف گردید.

آنالیز آماری. نتایج با آزمون آماری غیر پارامتریک Mann-Whitney آنالیز شدند. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

آنالیز STL گروه‌های مختلف در بار اول آموزش عدم تفاوت بین گروه‌های مختلف رانشان می‌دهد که حاکی از همگونی و یکنواختی گروه‌های مختلف است (داده‌ها نشان داده نشده است). شکل ۲ و ۳ نتایج به خاطر آوری را دو روز بعد از آموزش نشان می‌دهد. STL گروه‌های مختلف در شکل ۲ نشان داده شده است. آنالیز داده‌ها حاکی از این است که تزریق بلافاصله و ۶۰ دقیقه پس از

شکل ۳ زمان گذرانده شده را در محفظه روشن توسط گروه های مختلف را نشان می دهد. آنالیز داده ها نتایج مشابه آنالیز STL بدست می دهد. تزریق بلافاصله و ۶۰ دقیقه پس از آموزش دگزامتازون به داخل DG هیپوکمپ در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری بخاطر آوری اطلاعات را افزایش داده است ($P < 0/02$) ولی تفاوت بعد از ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد.

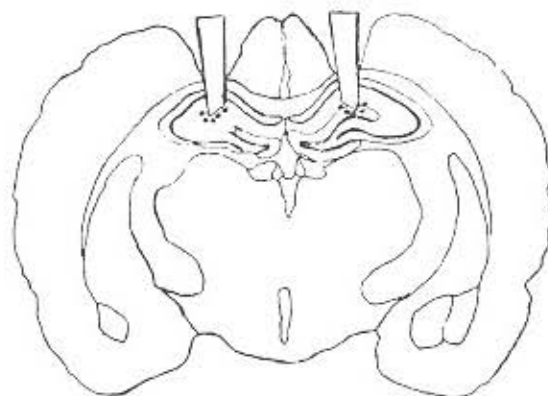


نمودار ۳. اثر تزریق دگزامتازون بر تثبیت یادگیری احترازی غیر فعال. محور عمودی، میانگین (+ میانگین انحراف معیار) زمان گذرانده شده در محفظه روشن در طی آزمایش به خاطر آوری که دو روز بعد از آموزش انجام شده است. $P < 0/02$ در مقایسه با گروه کنترل.

بحث

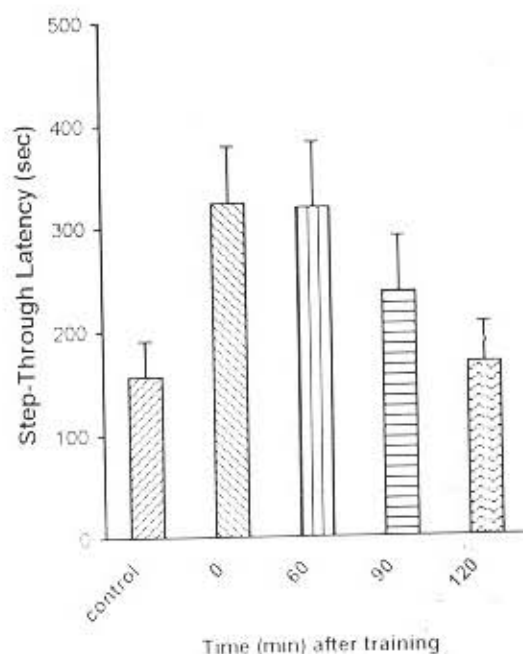
مهم ترین یافته های این مطالعه عبارت اند از: ۱- تزریق مستقیم دگزامتازون به داخل ناحیه DG هیپوکمپ سبب افزایش میزان بخاطر آوری موارد یاد گرفته جدید در مدل یادگیری احترازی غیر فعال می شود و ۲- این اثر وابسته به زمان است به طوری که حداقل تا ۶۰ دقیقه بعد از آموزش، تزریق دگزامتازون سبب افزایش ذخیره حافظه می شود.

هیپوکمپ حاوی تراکم بالایی از گیرنده های گلوکوکورتیکوئید و یکی از جایگاه های هدف برای



شکل ۱. نمایش ترسیمی یک صفحه کرونال از میان مکان تزریق با اقتباس از اطلس Paxinos و Watson [۱۸]. لکه های توپر مکان سر سوزن را در چندین مورد آزمایشی نشان می دهد که جایگاه آنها صحیح ارزیابی شده است.

آموزش دگزامتازون به داخل DG هیپوکمپ در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری بخاطر آوری اطلاعات را افزایش داده است ($P < 0/02$) ولی تفاوت بعد از ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه اختلاف معنی داری را نشان نداد.



نمودار ۲. اثر تزریق دگزامتازون بر تثبیت یادگیری احترازی غیر فعال. محور عمودی، میانگین (+ میانگین انحراف معیار) STL در طی آزمایش به خاطر آوری که دو روز بعد از آموزش انجام شده است. $P < 0/02$ در مقایسه با گروه کنترل.

فعال نیست. نشان داده شده است که تخریب DG بطور کامل اثرات گلوکوکورتیکوئیدها را در تعدیل ذخیره حافظه بلوک می‌کند. یافته‌های مطالعه اخیر نه تنها این یافته را تأیید می‌کند بلکه نشان می‌دهد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدها DG هیپوکمپ نقش کوتاه مدت در ذخیره حافظه بازی می‌کند. DG هیپوکمپ با ساختارهای دیگر مغزی به ویژه آمیگدال تعامل دارد. بنابراین، ممکن است که هیپوکمپ در واسطه‌گری اثرات گلوکوکورتیکوئید بر حافظه با آمیگدال تعامل داشته باشد. این نظر توسط مطالعات قبلی مبنی بر این که آمیگدال فعالیت گیرنده گلوکوکورتیکوئید را در هیپوکمپ تعدیل می‌کند تأیید می‌شود. از طرف دیگر نشان داده شده است که یک آمیگدال سالم برای پلاستیسیته در داخل هیپوکمپ مورد نیاز است و پیشنهاد شده است که آن به عنوان یک کوفاکتور برای این فرآیند می‌باشد [۱۳].

به طور کلی مطالعه ما نشان می‌دهد که حضور گلوکوکورتیکوئیدها در DG هیپوکمپ نقش مهمی در تثبیت اطلاعات بازی می‌کند و اثر آن وابسته به زمان است و حداقل فعالیت آنها تا ۶۰ دقیقه بعد از آموزش برای تثبیت اطلاعات ضروری است. البته برای تعیین سیستم‌های نوروترانسمیتری درگیر و اثرات متقابل با نواحی دیگر مطالعات بیشتری لازم است.

تقدیر و تشکر

از آقای دکتر علایی که با راهنمایی‌های ارزشمندشان اینجانبان را در انجام این تحقیق یاری نمودند و نیز از همکاران بخش فیزیولوژی اصفهان و سمنان تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

[1] Birmingham, M.K., Dexamethasone target sites in the central nervous system and their potential relevance to mental illness, *Cell Mol. Neurobiol.*, 13 (1993) 373-386.

گلوکوکورتیکوئیدها است [۱۳]. گلوکوکورتیکوئیدها در پاسخ به استرس آزاد می‌شوند و اثرات فراوانی روی آناتومی و فیزیولوژی هیپوکمپ و اعمال رفتاری مرتبط با این ساختمان دارد [۲۰، ۱۳]. این اثرات در کوتاه مدت بطور مهم تر روی سلول‌های هرمی در ناحیه CA می‌باشد در حالی که DG و گرانول‌های سلولی ظاهراً بطور وسیع تحت تاثیر نبوده است. ولی افزایش مزمن گلوکوکورتیکوئیدها موجب دژنراسیون مرفولوژیک سلولهای ناحیه CA3 می‌شود [۲۲، ۱۳]. برعکس کاهش در گلوکوکورتیکوئیدها به دنبال آدرنالکتومی سبب تغییرات مرفولوژیک شامل مرگ سلولی در سلول‌های گرانول DG می‌شود در حالی که اثر کمی بر سلول‌های هرمی هیپوکمپ دارد [۲۲، ۲۱].

مطالعات قبلی نشان داده است که ناحیه DG حاوی تراکم بالای گیرنده GR است [۲۱، ۲۰] و تزریق RU 38362، آگونیست اختصاصی GR، به داخل DG هیپوکمپ باعث افزایش ذخیره حافظه می‌شود [۱۶، ۱۳]. همچنین شواهد موجود نشان می‌دهد که فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در هیپوکمپ نقش مهمی در واسطه‌گری اثرات تزریق محیطی گلوکوکورتیکوئیدها بر حافظه بازی می‌کند [۱۳]. تزریق آنتاگونیست بتا آدرنرژیک به داخل DG هیپوکمپ افزایش حافظه ناشی از اثر سیستمیک یا داخل DG هیپوکمپ گلوکوکورتیکوئید را بلوک می‌کند [۱۵، ۸]. این یافته نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها از طریق فعال نمودن سیستم نورآدرنرژیک هیپوکمپ بر ذخیره حافظه اثر می‌گذارند [۲۰]. نتایج تحقیق ما، این یافته را که فعال شدن گیرنده GR هیپوکمپ سبب افزایش حافظه می‌شود را تأیید می‌کند. علاوه بر این، یافته‌های ما نشان می‌دهد که این اثر وابسته به زمان است و حداقل تا ۶۰ دقیقه بعد از آموزش دیده می‌شود. این موضوع نشان می‌دهد که فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها در DG هیپوکمپ برای مدت کوتاهی جهت تثبیت اطلاعات ضروری است و همچنین نشان می‌دهد که هیپوکمپ محل ذخیره طولانی مدت اطلاعات مربوط به یادگیری احترازی غیر

- amygdala complex, *Brain Res.*, 446 (1988) 37-49.
- [10] McGaugh, J.L., Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage, *Annu. Rev. Neurosci.*, 12 (1989) 255-287.
- [11] McGaugh, J.L., Dissociating learning and performance drug and hormone enhancement of memory storage, *Brain Res. Bull.*, 23 (1989) 339-345.
- [12] Rashidy-Pour, A., Motamedi, F. and Motaged-Larijani, Z., Effects of reversible inactivation of the medial septal area on reference and working memory versions of the morris water maze, *Brain Res.*, 709 (1996) 131-140.
- [13] Pavlides, C., Watanabe, Y. and McEwen, B., Effects of Glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation, *Hippocampus*, 3(1993) 183-192.
- [14] Roozendaal, B., Koolhaas, J.M. and Bohus, B., Central amygdala involvement in neuroendocrine correlates of conditioned stress responses, *J. Neuroendocri.*, 4 (1992) 483-489.
- [15] Roozendaal, B. and McGaugh, J.L., Amygdala nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task, *Neurobiol. learn. Mem.*, 65 (1996) 1-8.
- [16] Roozendaal, B. and McGaugh, J.L., Basolateral amygdala lisions block glucocorticoid induced modulation of memory for spatial learning, *Behav Neurosci.*, 110 (1996) 1074-1083.
- [2] Bohus, B., Bohus, R.I., Lökkema, D.S., Koolhaas, J.M., Nyakas, C., Oottmerssen, G., Prins, A., Deruiter, A. and Stettens, A., Neuroendocrine states and behavioral and physiological stress responses, *Prog. Brain Res.*, 17 (1987) 57-70.
- [3] Cahill, L. and Prins, B., β -Adernergic activation and memory for emotional event, *Nature*, 371 (1994) 702-704.
- [4] Cahill, L. and McGaugh, J.L., Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory, *Trends Nerurosci.*, 21 (1998) 294-299.
- [5] Cahill, L., Babinsky, R. Markowitsch, H.J. and McGaugh, J.L., The amygdala and emotional memory, *Nature*, 377(1995) 295-296.
- [6] Ishikawa, K., McGaugh, J.L. and Sakata, H., Brain processes and memory, *Proceeding of the 16th Nihon international symposium on Brain processes and memory*, Tokyo, Japan, 1995, 29 Nov-2 Dec, 39-54.
- [7] Liberzon, I. and Young, E.A., Effects of stress and glucocorticoid on CNS oxytocin receptor binding, *Psychoneuroendocrinology*, 22 (1997) 411-422.
- [8] McGaugh, J.L., Cahill, L. and Roozendaal, B., Involvement of the amygdala in memory storage interaction with other brain systems, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93 (1996) 13508-13514.
- [9] McGaugh, J.L. and Introini-Collison, I.B. and Nagahara, A.H., Memory- enhancing effects of posttraining naloxone: involvement of β -noradernergic influences in the

- noradrenergic activation in the basolateral amygdala, *Proc. Natl. Acad. Sci*, 94 (1997) 14053-14053.
- [21] Sandi, C. and Rose, S.P., Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm, *Brain Res*, 647 (1994) 106-112.
- [22] Sandi, C. and Rose, S.P., Corticosterone receptor antagonists amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks, *Euro. J. Neurosci.*, 6 (1994)1292-1297.
- [23] Vafaei, A. A., Rashidy-Pour, A., Sharifi, M.R., The effect of reversible inactivation of basolateral amygdala on passive avoidance learning in male and female rats, *Physiol, Res*, 48 (1999)132 (Abstract).
- [17] Roozendaal, B. and McGaugh, J.L., Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral amygdala but not central amygdala modulates memory storage, *Neurobiol. Learn. Mem.*, 67 (1996) 176-179.
- [18] Paxinos, G. and Watson, C., *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 2nd ed, Academic press, Orlando, 1986.
- [19] Parent, M.B. and McGaugh, J.L., Posttraining infusion in to the amygdala basolateral complex impairs retention of inhibitory avoidance training, *Brain Res*, 97 (1994) 97-103.
- [20] Quirarte, G.L., McGaugh, J.L. and Roozendaal, B., Glucocorticoid enhancement of memory storage involves

Effects of dexamethasone injection into dentate gyrus of the hippocampus on memory storage in rat

A. A. Vafaei*¹ (M.Sc), A. Rashidy-Pour² (Ph.D), M. R. Sharifi¹ (M.D)

1- Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2- Department of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

Introduction. The present experiments examined the role of glucocorticoids in dentate gyrus (DG) of the hippocampus on retention of passive avoidance learning.

Materials and Methods. Male wistar rats were implanted bilaterally with cannulae aimed at DG and were trained in one trial step-through passive avoidance task (1 mA footshock, 1.5 s). Glucocorticoids receptor agonist dexamethasone (2.5 μ g/ul per side) was injected bilaterally into DG immediately and 60, 90 or 120 min after training. Retention test was done two days later.

Results. The data indicated that infusion of dexamethasone immediately and 60 min but not 90 or 120 min after training into DG significantly enhanced retention performance.

Conclusion. The above results show that glucocorticoids play an important role in consolidation of emotional memory in DG of the hippocampus at least 60 min after training.

Key words: Dentate gyrus; Dexamethasone; Glucocorticoids; Memory retention

* Corresponding author. Fax: 0231-31551; Tel: 0231-32080