

بررسی اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در ناحیه پشتی هیپوکمپ بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی

عباسعلی وفايي*^{۱،۲} (M.Sc)، علی رشیدی پور^۲ (Ph.D)، محمدرضا شریفی^۲ (M.D)،
جان بورش^۱ (M.D, D.Sc)

۱- جمهوری چک، انستیتو فیزیولوژی پراگ، بخش نروفیزیولوژی حافظه
۲- دانشگاههای علوم پزشکی سمنان و اصفهان، بخش فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: شواهد زیادی نشان می‌دهند که گلوکوکورتیکوئیدهای مترشحه از قشر غده فوق کلیه در طی حالات هیجانی بر ذخیره حافظه اثر می‌گذارند. وجود گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید با تراکم بالا در ناحیه پشتی هیپوکمپ احتمال نقش آن را در ذخیره حافظه، در این ناحیه مطرح می‌سازد. هدف این تحقیق بررسی اثر تعدیل فعالیت گیرنده گلوکوکورتیکوئید در ناحیه پشتی هیپوکمپ بر ذخیره حافظه فضایی و تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده در مدل یادگیری احترازی مکانی است.

مواد و روش‌ها: موش‌های نر نژاد لانگ ایوانز (Long-Evans) با وزن ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم در این مطالعه استفاده شدند. ابتدا به صورت دو طرفه روی ناحیه پشتی هیپوکمپ کانول راهنما قرار داده شد. یک هفته بعد، موش تحت یادگیری فضایی مدل احترازی مکانی آموزش داده شد. در طی آموزش (۳۰ دقیقه) در دستگاه احترازی مکانی، حیوان یاد می‌گرفت که با کمک اشیاء اطراف مکان دریافت شوک (ناحیه منع شده) را شناسایی کند و از ورود به آن خودداری کند. بلافاصله و در زمان‌های ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش، دگزاتازون (۱/۱ میکروگرم در ۰/۶ ۳) میکرولیتر به ازای هر طرف) به عنوان آگونیست و یا RU38486 (۳ نانوگرم در ۰/۶ میکرولیتر به ازای هر طرف) به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید به صورت دو طرفه داخل هسته فوق تزریق شد. ۲۴ ساعت بعد از آموزش، میزان حافظه فضایی موش برای احتراز کردن از مکان شوک ارزیابی شد. این ارزیابی در یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای با کمک دو ملاک مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان برای بار اول وارد ناحیه منع شده (شوک) شود و تعداد دفعات ورود به ناحیه منع شده اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که تزریق آگونیست گلوکوکورتیکوئید بلافاصله و تا ۶۰ دقیقه پس از اکتساب یادگیری، به طور قابل توجهی ذخیره حافظه فضایی را افزایش داده است ($P < 0/01$). برعکس، تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید به طور معنی‌دار ذخیره حافظه فضایی را کاهش داده است ($P < 0/01$). تزریق داروها ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش اثر معنی‌داری بر ذخیره حافظه فضایی نداشت.

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که ناحیه پشتی هیپوکمپ و فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید در این ناحیه نقش مهمی در تعدیل ذخیره اطلاعات تازه آموخته شده فضایی مربوط به حوادث هیجانی حداقل تا ۶۰ دقیقه بعد از آموزش به دنبال رخداد حادثه را دارند.

واژه‌های کلیدی: دگزاتازون، RU38486، گیرنده گلوکوکورتیکوئید، هیپوکمپ، ذخیره حافظه فضایی،

یادگیری احترازی مکانی

مقدمه

شواهد زیادی نشان می‌دهد که تزریق داروهای مؤثر بر سیستم‌های نوروترانسمیتری و نرومدولاتوری بعد از آموزش، ذخیره حافظه مربوط به اطلاعات تازه آموخته شده را تعدیل می‌کنند. این شواهد پیشنهاد می‌کند که اثر داروها و هورمون‌ها بر حافظه از طریق دخالت آمیگدال و هیپوکمپ اعمال می‌شود [۳].

شواهد زیادی نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها در طی حالات هیجانی از قشر آدرنال رها شده و بر فعالیت‌های عصبی در نقاط مختلف مغز از طریق اتصال به گیرنده‌هایشان اثر می‌گذارند [۱۴]. گلوکوکورتیکوئیدها بسیار لیپوفیلیک هستند و فوراً وارد مغز شده و مستقیماً به دو نوع از گیرنده‌های داخل سلولی خود که عبارتند از: گیرنده مینرالوکورتیکوئید و گیرنده گلوکوکورتیکوئید [۱۳]. 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- آنها به وسیله افزایش حافظه اخباری به دنبال تحریکات تجربی 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 [۷، ۱۰]. ناحیه خلفی هیپوکمپ حاوی تراکم بالایی از گیرنده‌های استروئیدهای غده فوق کلیه است. نتایج حاصل از تزریق گلوکوکورتیکوئیدها یا آنتاگونیست‌های اختصاصی گیرنده آنها به داخل هیپوکمپ نشان می‌دهند که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکمپ در تعدیل ذخیره حافظه دخالت دارند. تزریق موضعی گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکمپ ذخیره حافظه را در مدل‌های مختلف بررسی حافظه تعدیل می‌کند [۱۱]. از طرف دیگر تزریق آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید (RU 28362) مستقیماً به داخل هیپوکمپ به صورت وابسته به دوز حافظه را افزایش می‌دهد [۱۰]. نشان داده شده است که تزریق بعد از آموزش آگونیست اختصاصی

گلوکوکورتیکوئید به داخل ناحیه پشتی هیپوکمپ ذخیره حافظه را در مدل یادگیری احترازی مهار می‌افزاید می‌دهد و تزریق قبل از آموزش آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوئید ذخیره حافظه فضایی را در مدل یادگیری ماز آبی مورس کاهش می‌دهد [۱۰].

این موضوع نشان می‌دهد که اثرات افزایش ذخیره حافظه در هیپوکمپ توسط گلوکوکورتیکوئیدها ناشی از فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئید در این ناحیه می‌باشد. به علاوه یافته‌های دیگر نشان می‌دهند که گلوکوکورتیکوئیدها بر تحریک پذیری عصبی و القاء تقویت طولانی مدت در هیپوکمپ مؤثر هستند [۷]. این یافته‌ها همراه با شواهد رفتاری نشان می‌دهند که گلوکوکورتیکوئیدها در تعدیل ذخیره حافظه دخالت دارد.

یافته‌های قبلی نشان داده که تزریق بعد از آموزش آگونیست اختصاصی گلوکوکورتیکوئید به طور سیستمیک (دگزامتازون) ذخیره حافظه را در مدل یادگیری احترازی مهار می‌دهد [۲]. تزریق بعد از آموزش آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوئید به داخل بطن جانبی ذخیره حافظه را در مدل یادگیری احترازی مهار می‌دهد [۱۰].

مطالعات قبلی در آزمایشگاه ما نشان داد که تزریق بعد از آموزش آگونیست اختصاصی گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون) به داخل ناحیه شکنج دنداندار هیپوکمپ ذخیره حافظه را در مدل یادگیری احترازی مهار می‌افزاید [۲].

بنابراین، یافته‌های فوق نشان می‌دهد که هیپوکمپ یک ساختمان مهم مغزی است که در تعدیل ذخیره حافظه توسط گلوکوکورتیکوئیدها شرکت می‌کند [۱۱]. تاکنون عمده مطالعات بررسی نقش مشخص گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکمپ در مدل یادگیری احترازی غیر فعال انجام شده است. از این رو هدف از این مطالعه بررسی نقش گلوکوکورتیکوئید در ناحیه خلفی هیپوکمپ در مدل یادگیری فضایی احترازی مکانی می‌باشد.

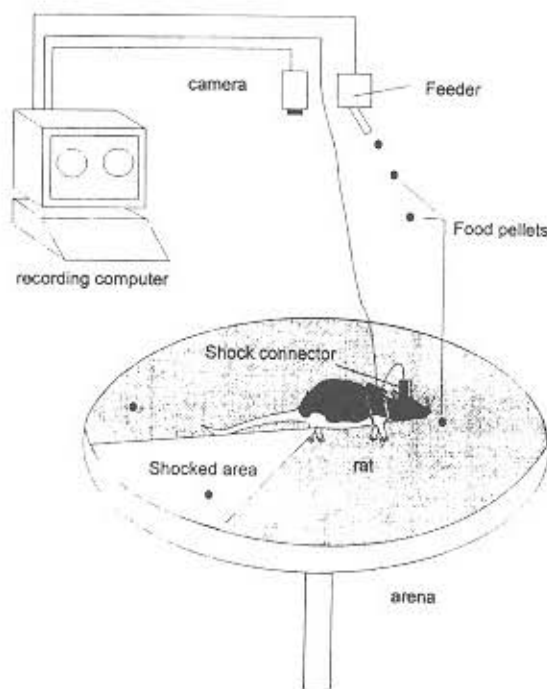
مواد و روش‌ها

حیوانات. در این مطالعه موش‌های نر از نژاد لانگ-ایوانز که در ابتدای آزمایشها ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم وزن داشتند استفاده شدند. موش‌ها در قفس‌های چهارتایی و در یک اتاق با درجه حرارت ۲۱ درجه و نور طبیعی نگهداری می‌شدند و آب آزادانه در اختیار آنها بود ولی هر روز فقط تا یک ساعت پس از آموزش غذا در اختیار داشتند مگر این‌که وزن آنها از ۹۰٪ وزن اولیه کمتر می‌شد که در این صورت تا تأمین ۹۰٪ وزن اولیه غذا آزادانه در اختیار آنان قرار می‌گرفت.

روش جراحی و قرار دادن کانول. ۱۰ دقیقه قبل از بیهوشی و جراحی داروی سولفات آتروپین (۵/۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. سپس موش‌ها با داروی تیوپنتال سدیم (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) که به صورت داخل صفاقی تزریق شد بیهوش گردیدند. پس از بیهوش شدن مجسمه موش، در دستگاه استریوتاکیسی فیکس شده و دو کانول از جنس استیل (شماره ۲۲ و با طول ۱۰ میلی‌متر) بر اساس اطلس Paxinos و Watson در سوراخ‌های ایجاد شده در مجسمه، هر دو طرف مغز بالای ناحیه پستی هیپوکمپ با مختصات $AP = -3 \text{ mm}$ $ML = \pm 1.5$ و $DV = 3$ از سطح مجسمه قرار داده شد [۸]. ضمناً فاصله انترورال ۳/۳- میلی‌متر بود. کانول‌ها با کمک دوپین T شکل و اکریل دندانپزشکی به مجسمه فیکس شدند. برای باز نگهداشتن کانول از سیم مسی که به روغن معدنی آغشته شده بود و در داخل کانول قرار می‌گرفت استفاده شد. بلافاصله پس از جراحی برای جلوگیری از عفونت، پنی‌سیلین، به میزان ۱۵۰۰۰-۳۰۰۰۰ واحد به صورت عضلانی تزریق شد. موش‌ها تا زمان به هوش آمدن در درجه حرارت کنترل شده قرار داشتند. بعد از پایان جراحی حداقل ۷ روز به موش‌ها استراحت داده شد تا بهبود یابند و استرس جراحی از بین برود و سپس آزمایش‌های مربوطه انجام گرفت.

دستگاه آموزش یادگیری احترازی مکانی. دستگاه شامل یک صفحه مدور فلزی بود که در وسط

یک اتاق با ابعاد ۴ در ۵ متر (۲۰ متر مربع)، ۵۰ سانتی‌متر بالاتر از کف قرار داشت. این صفحه فلزی ۸۰ سانتی‌متر قطر داشت و در صورت نیاز توسط یک الکتروموتور تعبیه شده در زیر آن با سرعت ۱ دور در دقیقه قابل چرخیدن بود. در اتاق حاوی دستگاه تعدادی اجسام قابل دیدن شامل درب، پنجره و عکس‌های چسبیده به دیوار قرار داشت. یک مخزن حاوی غذا حدود ۲ متر بالاتر از صفحه مدور قرار گرفته بود و ذرات غذا با وزن ۲۰ میلی‌گرم در هر ۱۰ ثانیه روی صفحه مدور در یک نقطه‌ای که به صورت تصادفی توسط یک سیستم کامپیوتری تعیین می‌شد از مخزن رها می‌شد. موش‌ها طبق پروتکل تنظیمی برای جستجو و یافتن غذا آموزش داده می‌شدند. دوره آموزش بین ۲۰ دقیقه در ابتدا و ۳۰ دقیقه در انتها متغیر بود که موش ضمن سازگاری با صفحه فلزی یاد می‌گرفت که برای پیدا کردن ذرات غذا بیشتر فعالیت کنند (شکل ۱).



شکل ۱. نمایش ترسیمی سیستم ثبت کامپیوتری برای یادگیری احترازی مکانی.

سیستم ثبت کامپیوتری وضعیت حرکت و موقعیت موش در دستگاه احترازی مکانی. برای ثبت وضعیت حرکت و موقعیت موش در صفحه فلزی،

در طی ارزیابی، هیچ گونه شوکی به حیوان وارد نمی شد. برای ارزیابی میزان حافظه فضایی از دو ملاک استفاده شد: ۱- مدت زمانی (Latency Time, LT) که طول می کشید تا حیوان برای بار اول به ناحیه منع شده وارد شود و ۲- تعداد دفعات ورود حیوان به ناحیه منع شده (Number of Entrances, NOE) در کل دوره ۳۰ دقیقه‌ای.

روش تزریق دارو. بلافاصله و در زمان‌های ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش، دگزامتازون (۱/۱ میکروگرم در ۰/۶ میکرولیتر به ازای هر طرف) به عنوان آگونیست یا RU38486 (۳ نانوگرم در ۰/۶ میکرولیتر به ازای هر طرف) به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید به صورت دو طرفه داخل هسته فوق تزریق شد. دوز داروها بر اساس مطالعات قبلی تعیین شدند [۷، ۱۰]. در گروه کنترل حجم مساوی از Vehicle (اتانول ۲ درصد و سالین) به داخل هسته فوق تزریق شد. برای تزریق دارو از یک سوزن شماره ۲۷ و با طول ۱۲ میلی متر که در داخل کانول قرار می گرفت و با کمک یک لوله پلی اتیلین به سرنگ هاملتون ۱۰ میکرولیتری متصل بود، استفاده می شد. تزریق با سرعت ۰/۶ میکرو لیتر در مدت ۶۰ ثانیه با کمک پمپ اتوماتیک صورت می گرفت و سوزن تزریق برای ۲ دقیقه برای جلوگیری از پس زدن مایع در داخل کانول باقی می ماند. لازم به ذکر است که آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید ابتدا در اتانول صددرصد حل گردید و سپس محلول به دست آمده به تدریج با سالین رقیق گردید تا درصد اتانول به ۲ درصد تقلیل یابد.

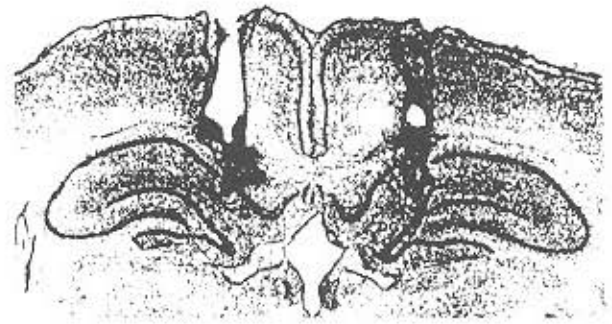
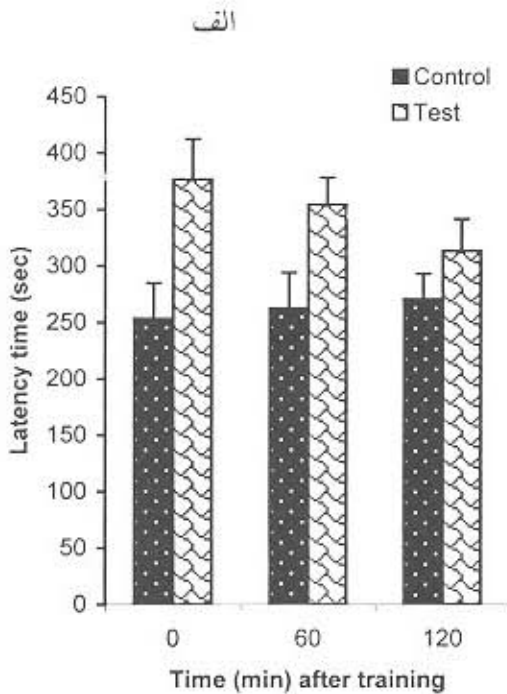
باقت شناسی. برای پی بردن به محل قرار گرفتن کانول، بعد از کامل شدن تست‌های رفتاری موش‌ها با دوز بالایی از تیوپنتال سدیم (۱۰۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم) بیهوش شدند و مغز آنها خارج گشته و برای ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. سپس مقاطع ۴۰ میکرومتری تهیه و با کریستال ویولت رنگ آمیزی و در زیر میکروسکوپ نوری مشاهده شد. داده‌های حیوان‌هایی که در آنها کانول در هسته مورد نظر قرار

یک دوربین مخصوص روی سقف بالای صفحه فلزی قرار گرفته بود. یک جلیقه پلاستیکی اطراف گردن و شانه موش قرار می گرفت. به این جلیقه یک LED (تولید کننده امواج مادون قرمز) متصل بود به طوری که LED در پشت حیوان قرار می گرفت و حرکت و موقعیت موش را شناسایی و ثبت می کرد. کوچکترین حرکت موش در فضا (۴/۰ سانتی متر) و در هر ۱۰۰ میلی ثانیه ثبت می شد. سیستم طوری برنامه ریزی و تنظیم شده بود که در صورت نیاز وقتی موش وارد ناحیه شوک می شد از طریق اتصال دهنده موجود روی سر، به حیوان شوک وارد می شد.

آموزش یادگیری احترازی مکانی. ۳ روز قبل و دو روز بعد از جراحی موش که به مدت ۲۴ ساعت از غذا محروم شده بود به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه به دستگاه عادت داده می شد و حیوان یاد می گرفت که برای پیدا کردن ذرات غذا در صفحه مدور جستجو کند. سپس آموزش احترازی مکانی شروع می شد. در طی آموزش ۳۰ دقیقه‌ای، وقتی حیوان به یک ناحیه ۶۰ درجه موسوم به ناحیه شوک وارد می شد و بیشتر از ۵/۰ ثانیه در آن باقی می ماند یک شوک ملایم (۵۰ هرتز و کمتر از ۰/۶ میلی آمپر) برای مدت ۵/۰ ثانیه که بین یک آمپدانس پایین در سیم شوک دهنده (کاشته شده) و آمپدانس بالا در پای موش و کف صفحه فلزی برقرار می شد دریافت می کرد. اگر حیوان برای مدت ۳ ثانیه از ناحیه منع شده خارج نمی شد شوک دو باره تکرار می شد. ناحیه شوک برای حیوان نامشخص بود و در یکی از چهار ربع صفحه قرار داشت و توسط یک برنامه نرم‌افزاری کامپیوتری تعیین می شد. این ناحیه برای هر گروه ثابت بود. شوک تنها یک حالت ناخوشایند بود که باعث می شد موش از ناحیه منع شده خارج شود. در دفعات بعدی موش با کمک علامت‌های موجود در اطراف صفحه، مرز ناحیه شوک را شناسایی کند.

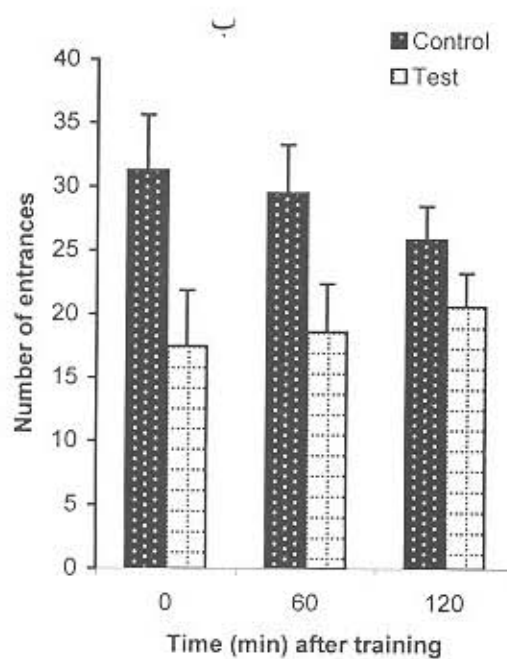
ارزیابی حافظه فضایی. ۲۴ ساعت بعد از آموزش میزان حافظه فضایی موش برای احتراز کردن از مکان شوک ارزیابی شد. موش به مدت ۳۰ دقیقه ارزیابی شد.

نگرفته بود از بررسی آماری حذف گردید (شکل ۲).



شکل ۲. یک فوتوگراف از ناحیه تزریق که قرار گرفتن دو طرفه کانول راهنما در هیپوکمپ پشتی را نشان می دهد.

بررسی آماری. نتایج با آزمون آماری آنالیز واریانس و T تست مورد بررسی قرار گرفت. اختلاف $P < 0/05$ بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.



یافته‌ها

آنالیز LT و NOE گروه‌های مختلف در بار اول آموزش عدم تفاوت بین گروه‌های مختلف را نشان می دهد که حاکی از همگونی و یکنواختی گروه‌های شکل مختلف است (داده‌ها نشان داده نشده است). شکل ۳ اثر دگزامتازون (آگونیست گلوکوکورتیکوئید) را بر حافظه فضایی در گروه‌های مختلف نشان می دهد. آنالیز داده‌ها (LT و NOE) حاکی از این است که تزریق آگونیست بلافاصله و ۶۰ دقیقه و ۱۲۰ دقیقه پس از آموزش به داخل ناحیه پشتی هیپوکمپ در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری بخاطر آوری اطلاعات را در گروه دریافت کننده در مقایسه با گروه کنترل افزایش داده است ($P < 0/01$).

شکل ۴ اثر RU38486 (آگونیست گلوکوکورتیکوئید) را بر حافظه فضایی در گروه‌های مختلف نشان می دهد. آنالیز داده‌ها (LT و NOE) حاکی از این است که تزریق آگونیست بلافاصله و ۶۰ دقیقه و ۱۲۰ دقیقه پس از آموزش به داخل ناحیه پشتی هیپوکمپ در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری بخاطر آوری اطلاعات را

شکل ۳. اثر تزریق آگونیست گلوکوکورتیکوئید بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش بر تثبیت ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی. (الف) محور عمودی: میانگین + انحراف معیار LT طی آزمایش به خاطر آوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است، $P < 0/01$ * در مقایسه با گروه کنترل. (ب) محور عمودی: میانگین + انحراف معیار NOE در طی آزمایش به خاطر آوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است، $P < 0/01$ * در مقایسه با گروه کنترل.

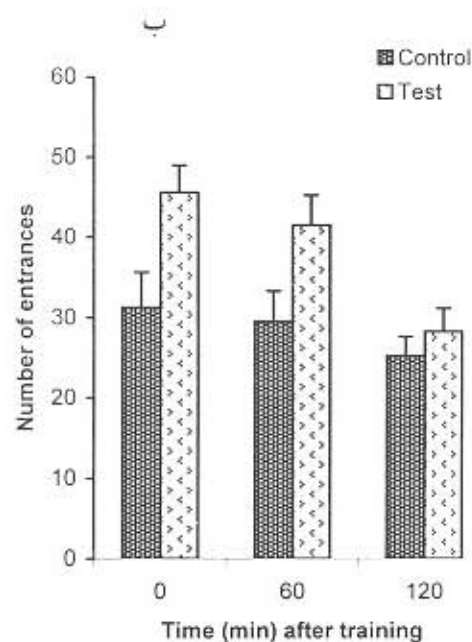
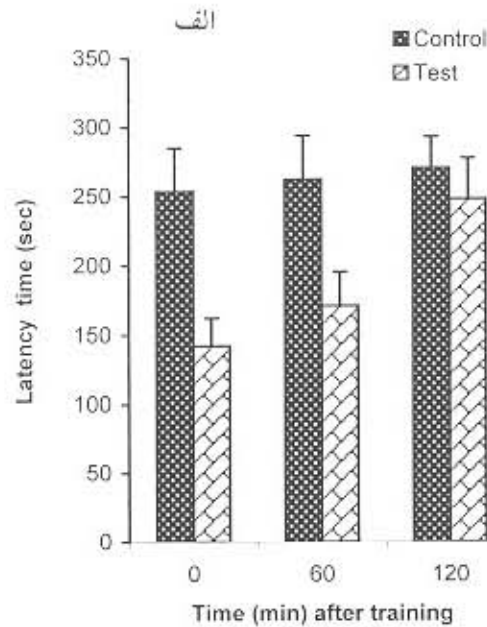
در گروه دریافت کننده در مقایسه با گروه کنترل کاهش داده است ($P < 0.01$).

بحث

مهم ترین یافته های این مطالعه عبارتند از: ۱- تزریق مستقیم آگونست و آنتاگونست گلوکوکورتیکوئید به داخل ناحیه پستی هیپوکمپ به ترتیب سبب افزایش و کاهش بخاطر آوری اطلاعات فضایی تازه آموخته شده مدل یادگیری احترازی مکانی می شود و ۲- این اثرات وابسته به زمان است و حداقل تا ۶۰ دقیقه پس از آموزش اعمال می شود.

یافته های تحقیق حاضر نشان می دهد که تغییر فعالیت گیرنده های گلوکوکورتیکوئید بر ذخیره حافظه فضایی به صورت ذیل اثر می گذارد: تزریق آگونست گیرنده گلوکوکورتیکوئید ذخیره حافظه را افزایش می دهد در حالی که تزریق آنتاگونست گیرنده گلوکوکورتیکوئید اثر مخرب بر ذخیره حافظه دارد. ناحیه خلفی هیپوکمپ حاوی تراکم بالایی از گیرنده های گلوکوکورتیکوئید است [۹،۷] و داروهای تزریق شده از طریق تغییر فعالیت این گیرنده ها بر ذخیره حافظه اثر گذاشته اند.

نتایج این مطالعه شواهد دیگری مبنی بر نقش گیرنده های گلوکوکورتیکوئید هیپوکمپ در تعدیل ذخیره حافظه فضایی ارائه می کنند و یافته های مطالعات قبلی مبنی بر دخالت گیرنده گلوکوکورتیکوئید هیپوکمپ در ذخیره حافظه در دیگر مدل های یادگیری (احترازی غیرفعال و ماز آبی مورس) همخوانی دارد. اگر چه هیپوکمپ یک ساختمان هدف مهم در تنظیم فیدبکی منفی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - قشر غده فوق کلیوی است، یافته های مطالعات رفتاری و الکتروفیزیولوژی قبلی پیشنهاد می کند که اثرات گلوکوکورتیکوئیدها روی ذخیره حافظه به طور مستقیم و موضعی واسطه گری می شود. برای مثال شواهد زیادی وجود دارد که گلوکوکورتیکوئیدها بر تحریک پذیری عصبی و LTP در ناحیه خلفی هیپوکمپ اثر می گذارند.



شکل ۴. اثر تزریق آنتاگونست گلوکوکورتیکوئید بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش بر تثبیت ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی. (الف) محور عمودی: میانگین ± انحراف معیار LT در طی آزمایش به خاطر آوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است، $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل. (ب) محور عمودی: میانگین ± انحراف معیار NOE در طی آزمایش به خاطر آوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است، $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.

ناحیه اعمال شود.

شواهد قبلی نشان می‌دهد که ناحیه پشتی هیپوکمپ در وساطت اثرات گلوکوکورتیکوئید بر حافظه با ساختارهای دیگر مغزی به ویژه آمیگدال تعامل دارد. این نظر توسط تحقیقات قبلی مبنی بر این که آمیگدال فعالیت گیرنده گلوکوکورتیکوئید در هیپوکمپ را تعدیل می‌کند تأیید می‌شود [۹، ۱۰] نشان داده شده است که یک آمیگدال سالم برای پلاستیسیته سیناپسی در داخل هیپوکمپ مورد نیاز است و پیشنهاد شده است که آمیگدال به عنوان یک کوفاکتور برای این فرآیند می‌باشد [۷] بر این اساس پیشنهاد می‌شود که اثرات آگونیست یا آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید ممکن است از طریق واسطه‌گری هسته آمیگدال به ویژه ناحیه قاعده‌ای جانبی اعمال شود.

به طور کلی مطالعه ما نشان می‌دهد فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئید در ناحیه خلفی هیپوکمپ نقش مهمی در تثبیت اطلاعات بازی می‌کند و اثر آنها وابسته به زمان است به طوری که فعالیت آنها تا ۶۰ دقیقه بعد از آموزش برای تثبیت اطلاعات ضروری است. برای تعیین سیستم‌های نوروترانسمیتری درگیر و اثرات متقابل با نواحی دیگر مطالعات بیشتری لازم است.

تقدیر و تشکر

از کارکنان بخش نوروفیزیولوژی حافظه انستیتو فیزیولوژی پراگ که در انجام کارهای عملی و آزمایش‌ها همیار ما بودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

- ۱] وفایی، ع، ع، رشیدی پور، ع، شریفی، م، ر، علایی، ح، نوبهار، م، اسماعیلی، م، ح. اثر حذف برگشت پذیر دو طرفه هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر ذخیره حافظه، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، شماره ۱۲، زمستان ۱۳۷۸، ص ۲۸-۲۰
- ۲] وفایی، ع، ع، رشیدی پور، ع، شریفی، م، ر. بررسی اثرات دگزامتازون در ناحیه شکنج دنداندار

با این وجود، اغلب این مطالعات نشان داده‌اند که فعال شدن گیرنده مینرالوکورتیکوئید موجب افزایش و فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئید موجب کاهش LTP در هیپوکمپ شوند [۷]، به نظر می‌رسد این نتایج با نتایج آزمایش‌های رفتاری حاضر مبنی بر این که فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئید با افزایش و بلوک شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئید با کاهش ذخیره حافظه فضایی همراه بوده است در تناقض است. دلیل این تناقض روشن نیست. یک احتمال این است که دوز استفاده شده داروها در این مطالعات تفاوت داشته است. در اکثر مطالعاتی که اثرات تخریبی فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئید مشاهده شده است، از مقادیر بالای گلوکوکورتیکوئید استفاده شده است [۵، ۶]، که ممکن است گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید را اشباع کنند. اشباع کامل گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید ممکن است اثر مهار بر حافظه فضایی داشته باشد.

یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید ناحیه پشتی هیپوکمپ تا زمان نسبتاً محدودی در تثبیت و اکتساب حافظه دخالت دارند. نتایج ناشی از تزریق تاخیری آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید به دنبال آموزش حاکی از این است که گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکمپ برای حداقل ۶۰ دقیقه بعد از آموزش برای تثبیت اطلاعات فضایی ضروری هستند. این یافته، گزارش‌های قبلی مبنی بر نقش کوتاه مدت گلوکوکورتیکوئیدها در ناحیه هیپوکمپ در ذخیره حافظه را تأیید می‌کند [۱۳].

یافته‌های مطالعات قبلی نشان داده است که سیستم بتا آدرنرژیک هیپوکمپ نقش مهمی در وساطت اثر گلوکوکورتیکوئید بر ذخیره حافظه دارند. تزریق آنتاگونیست بتا آدرنرژیک به داخل ناحیه پشتی هیپوکمپ افزایش حافظه ناشی از اثر سیستمیک یا داخل هیپوکمپ گلوکوکورتیکوئید را بلوک می‌کند [۵، ۸]. بر این اساس پیشنهاد می‌شود که اثرات مشاهده شده گلوکوکورتیکوئیدها بر ذخیره حافظه در مطالعه حاضر می‌تواند از طریق فعال شدن سیستم بتا آدرنرژیک در این

- noradrenergic activation in the basolateral amygdala, *Proc. Natl. Acad.Sci. USA*, 94 (1997) 14053-14057.
- [10] Roozendaal, B. and McGough, J.L., Basolateral amygdala lesions block the memory enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats, *Euro. J. Neurosci.*, 9 (1997) 76-83.
- [11] 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.
- [12] Roozendaal, B. and McGough, J.L., Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid induced modulation of memory for spatial learning, *Behav. Neurosci.*, 110 (1996) 1074-1083.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Vafaei, A. A., Rashidy-Pour, A. and 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).
- هیپوکمپ بر ذخیره حافظه، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، جلد ۱، شماره ۲، زمستان ۱۳۷۸، ص ۳۲-۲۵
- [3] Ammassari-Teule, M., Pavone, F., Castellano, C. and McGaugh, J.L., Amygdala and dorsal hippocampus lesions block the effects of GABAergic drugs on memory storage, *Brain Res.*, 551 (1991) 104-109.
- [4] Cahill, L. and McGough, J.L., Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory, *Trends. Neurosci.*, 21 (1998) 294-299.
- [5] Luine, V. Villegas, M., Martinez, C. and McEwen, B.S., Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Res.*,639 (1994) ,167-170.
- [6] 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.
- [7] Pavlides, C., Watanabe, Y. and McEwen, B., Effects of Glucocorticoids on hippocampal Long-term Potentiation, *Hippocampus.*3 (1993) 183-192.
- [8] Paxinos, G. and Watson, C., *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 2nd Ed, Academic press, Orlando, 1986.
- [9] Quirarte, G.L., McGaugh, J. L. and Roozendaal, B., Glucocorticoid enhancement of memory storage involves

Effect of posttraining injections of glucocorticoid agonist and antagonist into the dorsal hippocampus on spatial memory storage in place avoidance learning task

A. A. Vafaei^{*1,2} (M.Sc), A. Rashidy-Pour² (Ph.D), M. R. Sharifi² (M.D), J. Bures¹ (M.D, D.Sc)

1- Dept. of Neurophysiology of Memory, Institute of Physiology, Prague, Czech Republic

2- Dept. of Physiology, Isfahan and Semnan Universities of Medical Sciences, Iran

Introduction. The present experiment examined the effect of posttraining injections of glucocorticoid agonist and antagonist into the dorsal hippocampus (DH) on retention of spatial memory in place avoidance learning task.

Materials and Methods. Male Long-Evans strain rats were surgically implanted bilaterally with cannulae aimed at the DH and were trained to avoid a 60 degree segment of the arena entering which was punished by mild footshock. Place avoidance training occurred in a single 30-min session and the avoidance memory was assessed during a 30-min extinction trial 24 h later. The time to the first entry and the number of entrances into the punished sector during extinction were used to measure the place avoidance memory. Dexamethasone (0.1 $\mu\text{g}/0.6\mu\text{l}$, per side) as a glucocorticoid agonist and RU384486 (3 ng/0.6 μl per side) as a glucocorticoid antagonist were injected bilaterally into DH immediately and 60 and 120 min after training. Retention test was done one days later.

Results. Results indicated that infusion of glucocorticoid agonist and antagonist immediately and 60 min but not 120 min after training into DH significantly enhanced and impaired retention performance, respectively.

Conclusion. The above results show that glucocorticoid receptor plays an important role in consolidation of spatial memory in place avoidance learning at least 60 min after training.

Key words: Hippocampus; Spatial memory; Glucocorticoid; Agonist; Antagonist

* Corresponding author. Fax: 0231-31551; Tel: 0231-32080; E.mail: aavaf43@yahoo.com