مقاله پژوهشی
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
جلد سوم، شماره اول، زمستان ۱۳۸۲

نقش سیستم گلوکوکورتیکوییدی هسته اکومبنس بر تعدیل فرآیند حافظه و یادگیری در موش صحرایی

عباسعلی وفایی[۱*]، علی جلال[۲]، علی رشیدی‌پور[۳]

خلاصه

سابقه و هدف: مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی هسته اکومبنس احتمالاً در تعدیل فرآیند ذخیره حافظه هیجانی دخیل می‌باشند. هدف این مطالعه تعیین تأثیر تزریق آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوییدی در هسته اکومبنس بر تعدیل فرآیند یادگیری و حافظه (اکتساب، تثبیت و به خاطرآوری) در مدل یادگیری احترازی غیر فعال می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این پژوهش تجربی بر روی۱۲۰ سر (در ۱۲گروه) موش نر آلبینو از نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۲۰ گرم انجام شد. ابتدا به صورت دو طرفه روی هسته اکومبنس کانول راهنما گذاشته شد و یک هفته بعد، موش‌ها در دستگاه احترازی غیرفعال آموزش داده شدند. کورتیکوسترون به عنوان آگونیست (۱میکروگرم در ۱ میکرولیتر به ازای هرطرف) و RU38486 به عنوان آنتاگونیست (۳ نانوگرم در ۱میکرولیتر به ازای هر طرف) به صورت دو طرفه قبل و بلافاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری به داخل هسته فوق تزریق شد. گروه‌های کنترل به میزان هم حجم حلال دریافت نمودند. دو روز بعد آزمون به خاطرآوری انجام شد و در طی آن مدت زمانی که طول می کشید تا حیوان برای اولین بار وارد محفظه تاریک شود و کل زمانی که در محفظه روشن طی می‌نمود (در طی ۱۰ دقیقه آزمون) به عنوان معیار میزان حافظه در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که تزریق آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکویید به داخل هسته اکومبنس به طور دو طرفه بلافاصله بعد از آموزش به ترتیب موجب افزایش و اختلال در تثبیت حافظه می‌شود ($p<۰/۰۱$). تزریق آن‌ها قبل از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری تأثیر معنی‌داری بر فرآیند حافظه هیجانی نداشت ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی هسته اکومبنس نقش مهمی در تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده هیجانی در مدل احترازی غیر فعال دارند.

واژه‌های کلیدی: هسته اکومبنس، یادگیری و حافظه، کورتیکوسترون، RU38486، موش صحرایی

مقدمه

شواهد زیادی نشان می‌دهد که هسته اکومبنس به عنوان یک ساختار مهم مغزی در ناحیه مزانسفال، احتمالاً در

۱*- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان (نویسندهٔ مسئول)
۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان
۳- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2]

پردازش حافظه مربوط به رویدادهای هیجانی نقش مهمی را بازی می‌کند و بیان نموده‌اند با توجه به ارتباطات مستقیم و غیرمستقیم این هسته با آمیگدال و هیپوکامپ به نظر می‌رسد که قسمتی از یک شبکه باشد که در یادگیری هیجانی دخیل است [۱۱].

هم‌چنین مطالعات نشان داده‌اند که در جریان تحریک‌های هیجانی یک سری رویدادهای فیزیولوژیک ناشی از استرس (شامل فعال شدن بخش‌هایی از سیستم عصبی و ترشح هورمون‌های اختصاصی) رخ می‌دهد که با اثر بر سیستم‌های مغزی موجب تعدیل ذخیره حافظه کوتاه مدت و بلند مدت می‌شوند [۴،۷]. یکی از هورمون‌های مترشحه ناشی از استرس و هیجان در موش صحرایی گلوکوکورتیکویید است که در پاسخ به رفتارهای هیجانی از قشر غده فوق کلیه ترشح می‌شود. گلوکوکورتیکوییدها بسیار لیپوفیلیک هستند و فوراً وارد مغز شده و مستقیماً به دو نوع از گیرنده‌های داخل سلولی خود که عبارتند از: گیرنده مینرالوکورتیکویید و گلوکوکورتیکویید متصل گردیده و اثرات خود را اعمال می‌کند [۱،۲،۲۰]. در مطالعه دیگری نشان داده شد که آموزش تحت مدل‌های مختلف یادگیری هیجانی، محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- قشرغدد فوق‌کلیوی را فعال می‌کند، در نتیجه گلوکوکورتیکوییدها (برای مثال کورتیکوسترون) در موش به وسیله قشر آدرنال ترشح شده و اثر فوری بر پاسخ‌های رفتاری و اثر طولانی مدت بر عوامل شناختی دارند [۶،۱۸].

از طرفی یافته‌های قبلی نشان داده که تزریق بعد از آموزش آگونیست اختصاصی گلوکوکورتیکویید (دگزامتازون) به طور سیستمیک ذخیره حافظه را در مدل یادگیری احترازی مهاری افزایش می‌دهد [۱۰]. هم‌چنین تزریق بعد از آموزش RU 28362 به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکویید به داخل بطن جانبی با افزایش یادگیری در مدل یادگیری احترازی غیرفعال همراه است؛ از طرفی تزریق آنتاگونسیت اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکویید. "RU 38486"، بعد از آموزش به داخل بطن جانبی سبب اختلال حافظه در مدل یادگیری احترازی غیر فعال می‌شود [۱۲] و مشاهده شد که خارج کردن غدد فوق کلیه (آدرنالکتومی) ۴ تا ۵ روز قبل از آموزش با اختلال در حافظه همراه است و با تزریق دگزامتازون (۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بلافاصله بعد از آموزش تأثیر آدرنالکتومی تقلیل پیدا می‌کند و تزریق مستقیم RU28362 به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکویید به داخل هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال ذخیره حافظه را به صورت وابسته به دوز افزایش می‌دهد، در حالی که تخریب هسته اکومبنس این اثر را مهار می‌نماید. هم‌چنین نشان داده‌شده است که حداقل بخشی از اثرات افزایش دهندگی حافظه توسط گلوکوکورتیکوییدها ناشی از فعال‌شدن گیرنده گلوکوکورتیکویید در نواحی مختلف مغزی از جمله احتمالاً اکومبنس می‌باشد. هم‌چنین دیده شد که تخریب دو طرفه هسته اکومبنس یا استریاترمینالیس (فیبرهای عصبی که از آمیگدال به هسته اکومبنس مرتبط است) اثرات تعدیل عصبی ناشی از تزریق سیستمیک بعد از آموزش گلوکوکورتیکوییدها را مهار می‌کند که پیشنهاد شده احتمالاً اطلاعات از هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال و هیپوکمپ به هسته اکومبنس رله شده و در آنجا همگرایی پیدا نموده و در تثبیت حافظه نقش دارد. ضمنا تخریب هسته آکومبنس اثرات افزایشی حافظه ناشی از تزریق گلوکوکورتیکوییدها در هیپوکمپ و آمیگدال را در مدل یادگیری احترازی مهاری مهار می‌کند [۱۱،۱۹].

بنابراین بر اساس یافته‌های فوق اختمال می‌رود که هسته اکومبنس یک ساختمان مهم مغزی باشد که درتعدیل ذخیره حافظه توسط گلوکوکورتیکوییدها شرکت می‌کند. شواهد نشان می‌دهد در طی مطالعات قبلی نقش گلوکوکورتیکوییدها به شکل تزریق مستقیم در هسته اکومبنس بررسی نشده است از این رو هدف از این مطالعه بررسی نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکویید در این ناحیه در مدل یادگیری احترازی غیرفعال می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی بوده و در طی آن از ۱۲۰ سر (۱۲گروه ده تایی) موش نر آلبینو از نژاد ویستار با وزن ۲۲۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در قفس‌های ۵ تایی و در یک اطاق با درجه حرارت ۲۲ درجه‌سانتی‌گراد و ۱۲ ساعت

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2]

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 (۱۰۰ میلی‌گرم بازای هرکیلوگرم) و رمپوان (۱۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) با تزریق داخل صفاقی بی‌هوش شدند. سپس جمجمه موش در دستگاه استریوتاکسی فیکس شده و دو کانول فلزی از جنس ضد زنگ (شماره ۲۲ و طول ۱۰ میلی‌متر) طبق اطلس پاکسینیوس[1] و واتسون[2] [۸] درست بالای هسته اکومبنس در هر طرف (AP=+2 mm و ML=1.6mm و DV= 5mm از سطح‌جمجمه) قرار داده شدند. کانول‌ها با کمک دوپیچ ظریف عینک و آکریل دندانپزشکی به استخوان جمجمه فیکس شد. برای جلوگیری از بسته شدن کانول‌ها، یک سیم ظریف از جنس مس که به روغن معدنی آغشته شده بود در داخل کانول قرارداده شد. بلافاصله پس از جراحی برای جلوگیری از عفونت پنی سیلین به میزان ۱۵۰۰۰ - ۳۰۰۰۰ واحد به صورت عضلانی تزریق شد و تا زمان به هوش آمدن موش‌ها در درجه حرارت کنترل شده قرار داده شدند.

یادگیری احترازی غیر فعال: این نوع یادگیری نوعی شرطی شدن مهاری است که حیوان یاد می‌گیرد با مهار یک رفتار ویژه از دریافت محرک آسیب رسان اجتناب ورزد و بر این اساس از ورود به ناحیه تاریک اجتناب ورزد [۱۴].

۱- دستگاه و روش آموزش: دستگاه یادگیری احترازی غیرفعال یک محفظه پلکسی گلاس‌مکعب مستطیل با طول ۹۱ سانتی‌متر، عرض ۲۰ سانتی‌متر در قسمت بالا و ۶/۴سانتی‌متر 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. درکف هر دو بخش میله های 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.

۲- سازش یافتن: یک هفته پس از جراحی، حیوانات به طور تصادفی به گروه های مورد نظر تقسیم شدند و سپس 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 پس از چند ثانیه از قسمت تاریک گرفته و به قفس بازگردانیده می‌شد. این روش برای دو بار دیگر در فواصل ۳۰ دقیقه‌ای تکرارگردید.

۳- 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 در موارد استفاده از کورتیکوسترون، چون فرض بر تقویت یادگیری می‌باشد و باید سعی شود که حد اقل یادگیری در حیوان ایجاد شود، بنابراین شوک الکتریکی با شدت ۰/۴ میلی آمپر و به مدت ۱/۵ ثانیه و در موارد استفاده از آنتاگونیست گلوکوکورتیکویید، چون فرض بر اختلال یادگیری می‌باشد سعی می‌شود که یادگیری به میزان حد اکثر ایجاد شود، بنابراین شوک الکتریکی با شدت ۱ میلی‌آمپر و به مدت ۳ ثانیه از طریق سیم‌های استیل تعبیه شده در کف قسمت تاریک به حیوان اعمال شد[۱۴،۱۹].

۴- نحوه آزمایش: در طی آزمایش‌ها اثر تزریق داروها در هسته اکومبنس به‌صورت دوطرفه بر اکتساب و تثبیت و به خاطرآوری اطلاعات در مدل احترازی غیرفعال در گروه‌های مختلف بود.

روش تزریق دارو: در زمان ۵-۱۰ دقیقه قبل از آموزش و بلافاصله بعد از آموزش، و هم‌چنین ۵-۱۰ دقیقه قبل از آزمون به خاطرآوری کورتیکوسترون (ساخت شرکت سیگما انگلیس) به میزان ۱ میکروگرم در ۱ میکرولیتر به ازای هر طرف، به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکویید و RU38486 (ساخت شرکت ارگانون هلند) به میزان ۳ نانوگرم در ۱میکرولیتر، به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکویید به طور دوطرفه تزریق شد. برای تزریق از سرنگ هامیلتون ۵ میکرولیتری و لوله پلی‌اتیلن استفاده شد. در یک سر لوله

1- Paxinous
2- Watson

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2]

پلی‌اتیلن 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 ۱ میکرولیتر درمدت ۶۰ ثانیه با کمک پمپ اتوماتیک صورت می‌گرفت و سوزن تزریق برای ۲ دقیقه برای جلوگیری ازپس زدن مایع در داخل کانول باقی می‌ماند. ضمناً گروه‌های کنترل در زمان‌های مورد نظر هم حجم دارو وهیکل (سالین + اتانول ۲٪) دریافت کردند. لازم به ذکر است که داروهای مزبور ابتدا در اتانول ۹۶٪ حل و سپس رقیق شد تا درصد اتانول به ۲٪ تقلیل یابد.

آزمون به خاطرآوری: در مدل یادگیری احترازی غیر فعال ۴۸ ساعت بعد از آموزش آزمون به خاطرآوری انجام شد. حیوان در قسمت روشن پشت به درب‌قرار داده شد و پس از چرخیدن موش به طرف درب، درب باز شد. زمانی که طول می‌کشید تا حیوان برای اولین بار وارد قسمت تاریک شود و کل مدت زمانی که حیوان در مدت ۶۰۰ ثانیه آزمون در قسمت روشن و تاریک به سر می‌برد یادادشت شد.

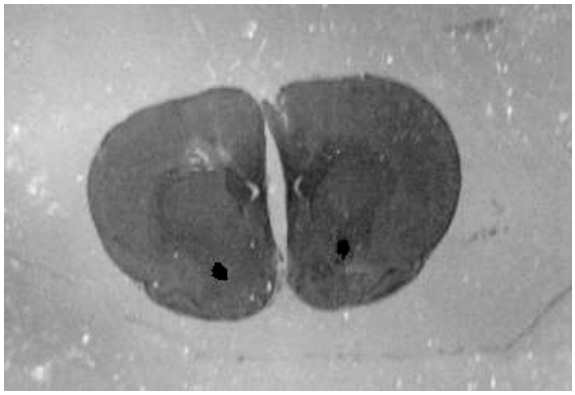
گروه‌های آزمایشی: گروه‌های ۱و۲و۳ که به ترتیب قبل، بلافاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری حلال دریافت نمودند.

گروه‌های ۴ و ۵ و۶ که به ترتیب قبل، بلافاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری کورتیکوسترون دریافت نمودند.

گروه‌های ۷، ۸ و ۹ که به ترتیب قبل، بلافاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری حلال دریافت نمودند.

گروه‌های ۱۰و۱۱و۱۲ که به ترتیب قبل، بلافاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری RU38486 دریافت نمودند.

بافت شناسی: برای پی بردن به محل قرار گرفتن کانول، بعد از کامل شدن آزمون‌های رفتاری موش‌ها با دوز بالایی از کتامین (۱۰۰میلی گرم به ازای هرکیلوگرم) 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 و یولت رنگ‌آمیزی شد و در زیر میکروسکوپ نوری مشاهده شد. داده‌های حیوان‌هایی که در آن‌ها کانول در هسته مورد نظر قرارنگرفته بود از بررسی آماری حذف گردید (شکل ۱).



شکل ۱: تصویر بافت شناسی از یک صفحه کرونال مغز موش که محل تزریق (لکه های سیاه رنگ) را در هسته اکومبنس نشان می‌دهد

بررسی‌آماری: نتایج با آزمون آماری تی‌تست و آزمون غیر پارامتریک Mann -Whitney آنالیز شدند و p<۰/۰۵ به عنوان ملاک معنی‌دار بودن بین گروه‌های مورد آزمایش در نظر گرفته شد و مقادیر بدست آمده به صورت (میانگین ± خطای استاندارد از میانگین) گزارش شد.

نتایج

آنالیز زمانی که طول می‌کشید تا حیوان برای اولین بار وارد قسمت تاریک شود در گروه‌های مختلف در طی مرحله آموزش عدم تفاوت بین گروه‌های مختلف را نشان داد که حاکی از همگونی و یکنواختی گروه‌های مختلف است (داده‌ها نشان داده نشده است).

نتایج قسمت اول (تزریق کورتیکوسترون):

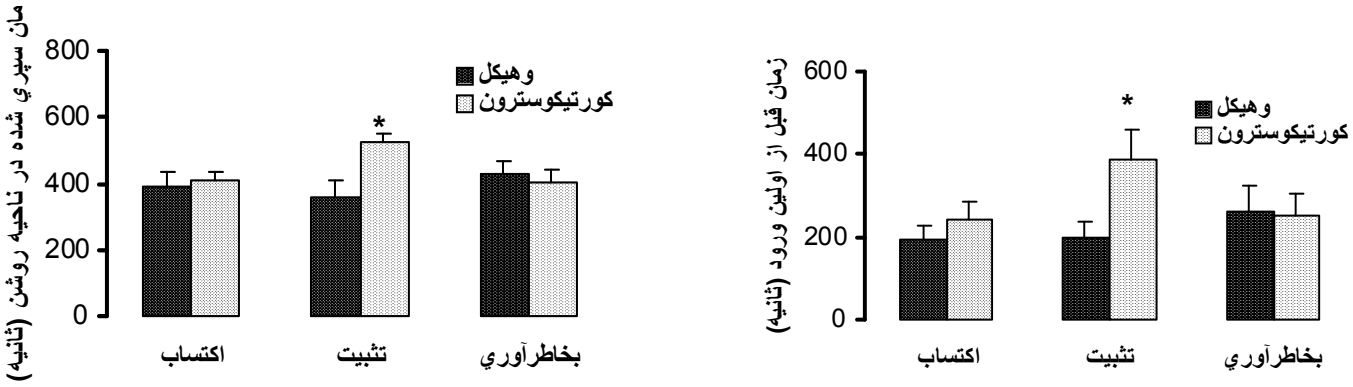
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2]

آنالیز داده‌ها مربوط به مدت زمان سپری شده قبل از اولین ورود به ناحیه تاریک و کل زمان صرف شده در ناحیه روشن طی ۶۰۰ ثانیه ارزیابی حاکی از این است که تزریق کورتیکوسترون بلافاصله بعد از آموزش در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری موجب تقویت تثبیت اطلاعات شده است ($p<$ ۰/۰۱). ولی تزریق آن قبل از آموزش به طور دو طرفه به داخل هسته اکومبنس بر اکتساب اطلاعات و هم‌چنین تزریق آن قبل از آزمون به خاطرآوری در مقایسه با گروه حلال تفاوت معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۱).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2]

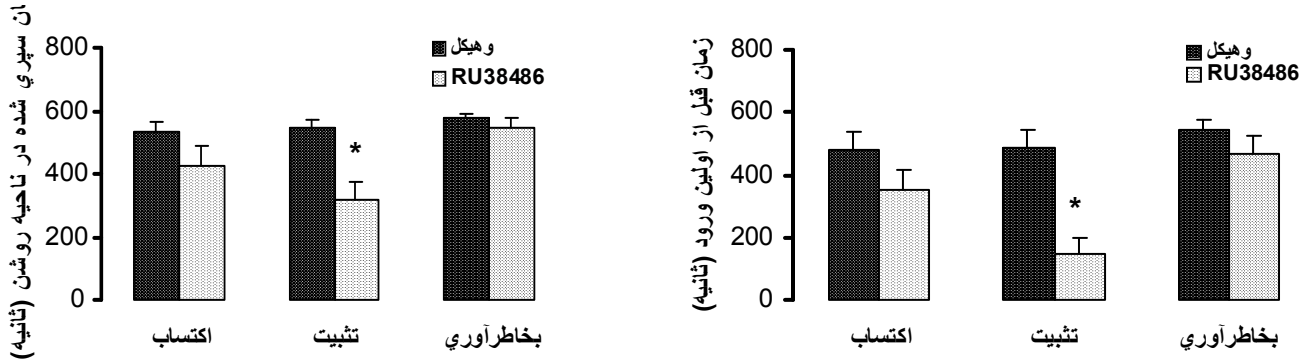


(الف) *(ب)*

نمودار۱ : اثر تزریق کورتیکوسترون به داخل هسته اکومبنس را بر اکتساب، تثبیت و به خاطرآوری اطلاعات در مدل یادگیری احترازی غیر فعال، در مقایسه با گروه حلال نشان می دهد. الف) مدت زمان سپری شده قبل از اولین ورود به ناحیه تاریک. ب) کل زمان سپری شده در ناحیه روشن طی ۶۰۰ ثانیه ارزیابی. *: اختلاف معنی‌دار بین گروه کورتیکوسترون و حلال با p<۰/۰۱

نتایج قسمت دوم (تزریق RU38486):

آنالیز داده‌ها مربوط به مدت زمان سپری شده قبل از اولین ورود به ناحیه تاریک و کل زمان صرف شده در ناحیه روشن حاکی از این است که تزریق RU38486 بلافاصله بعد از آموزش در مقایسه با گروه حلال به طور معنی‌داری موجب اختلال درتثبیت اطلاعات شده است (p< ۰/۰۱) ولی تزریق آن قبل از آموزش بر اکتساب و تزریق آن از قبل از آزمون به خاطرآوری در مقایسه با گروه حلال تاثیر معنی‌داری نداشت (نمودار ۲).



(الف) *(ب)*

نمودار۲ : اثر تزریق RU38486 به داخل هسته اکومبنس را بر اکتساب، تثبیت و به خاطرآوری اطلاعات در مدل یادگیری احترازی غیر فعال، در مقایسه با گروه حلال نشان می دهد. الف) مدت زمان سپری شده قبل از اولین ورود به ناحیه تاریک. ب) کل زمان سپری شده در ناحیه روشن طی ۶۰۰ ثانیه ارزیابی . *: اختلاف معنی‌دار بین گروه Ru38486 و حلال با p< ۰/۰۱

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2] [Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]

بحث

مهم‌ترین یافته‌های این مطالعه عبارتند از: ۱- تزریق مستقیم آگونیست گلوکوکورتیکوییید (کورتیکوسترون) و آنتاگونیست آن‌ها RU38486 بلافاصله بعد از آموزش به داخل هسته اکومبنس به ترتیب سبب تقویت و اختلال در تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده در مدل یادگیری احترازی غیر فعال می‌شود ۲- تزریق مستقیم آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوییید به داخل هسته اکومبنس قبل از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری بر اکتساب و به خاطرآوری اطلاعات فضایی تازه آموخته شده مدل یادگیری احترازی غیر فعال اثر معنی‌داری ندارد.

یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که تغییر فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییید به دنبال تزریق آگونیست آن‌ها روند تثبیت ذخیره حافظه را افزایش می‌دهد در حالی که تزریق آنتاگونیست آن‌ها در طی روند تثبیت موجب اختلال در ذخیره حافظه شده است، که این نتایج با مطالعات قبلی که در دیگر نواحی مغزی (آمیگدال و هیپوکمپ) صورت گرفته بود هم‌خوانی دارد [۱۵].

شواهد نشان داده‌اند که نواحی مختلف مغزی حاوی تراکم متفاوتی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییید است [۱۲،۱۶] و احتمالاً داروهای تزریق شده از طریق تغییر فعالیت این گیرنده‌ها بر ذخیره حافظه اثر می گذارند. از طرفی یافته‌های بدست آمده از مطالعات رفتاری و الکتروفیزیولوژی قبلی پیشنهاد می‌کنند که اثرات گلوکوکورتیکوییدها روی ذخیره حافظه به طور مستقیم وموضعی واسطه‌گری می‌شود. برای مثال شواهد زیادی وجود دارد که گلوکوکورتیکوییدها بر تحریک پذیری‌عصبی و LTP در ناحیه خلفی هیپوکمپ اثر می‌گذارند [۳،۹]. بر اساس نتایج این مطالعات به نظر می‌رسد که در مطالعه حاضر تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوییید بلافاصله بعد از آموزش با فعال نمودن گیرنده گلوکوکورتیکوییید منجر به افزایش و با مهار کردن گیرنده گلوکوکورتیکوییدی منجر به کاهش ذخیره حافظه شده باشند.

از طرفی یافته‌های این مطالعه برای اولین بار نشان داد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی در هسته اکومبنس در روند تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده هیجانی دخیل هستند. که این نکته تأییدی بر حضور گیرنده های گلوکوکورتیکوییدی در این ناحیه بوده هم‌چنین تاییدی بر مطالعات قبلی که احتمال داده بودند که هسته اکومبنس در وساطت اثرات گلوکوکورتیکوییید بر تثبیت حافظه با ساختارهای دیگر مغزی به ویژه آمیگدال تعامل دارد می‌باشد [۱۱].

مطالعات دیگری نشان داده اند که تخریب دوطرفه هسته اکومبنس یا استریا ترمینالیس (فیبرهای عصبی که از آمیگدال به هسته اکومبنس مرتبط است) اثرات تعدیل عصبی ناشی از تزریق سیستمیک گلوکوکورتیکوییدها را مهار می‌کند که پیشنهاد شده احتمالاً اطلاعات از هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال و هیپوکمپ به هسته اکومبنس رله شده و در آنجا همگرایی پیدا نموده و در تثبیت حافظه نقش داشته باشد. این یافته‌ها همراه با اثبات حضور سیستم‌های نروترانسمیتری مهم از قبیل دوپامینرژیک، گلوتامینررژیک، آدرنرژیک و کولینرژیک و... که نقش اساسی در فرایند یادگیری و حافظه دارند [۵،۱۱] در ناحیه هسته اکومبنس مؤید این موضوع می‌باشند که احتمالا اکومبنس هم می‌تواند در تعدیل تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده متأثر از رویدادهای هیجانی نقش مهمی بازی کند[۵،۱۷] و در این بین بر اساس نتایج مطالعه ما یکی از عوامل تاثیرگذار در خصوص نقش هسته اکومبنس در یادگیری حضور گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی در این ناحیه است.

هم‌چنین در مطالعات دیگری دیده شد که تزریق موضعی آگونیست یا آنتاگونیست گلوکوکورتیکوییدی در ناحیه خلفی هیپوکمپ و هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال ذخیره حافظه را درمدل‌های مختلف یادگیری تعدیل می‌کند، اما این اثرات تعدیلی به دنبال تخریب هستهٔ اکومبنس مهار می‌شود[۱۱] و یشنهاد شده بود که احتمالا گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی در ناحیه اکومبنس به طور مستقیم در فرآیند حافظه و یادگیری دخیل می‌باشند که بر این اساس نتایج مطالعه حاضر تأییدی بر این احتمال می‌باشد.

شواهد قبلی نشان می‌دهد که هسته اکومبنس در وساطت اثرات گلوکوکورتیکوییید بر حافظه با ساختارهای دیگر مغزی به ویژه هیپوکمپ و آمیگدال تعامل دارد. این نظر توسط

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2]

تحقیقات دیگر مبنی بر این که اکومبنس فعالیت گیرنده گلوکوکورتیکوییید در هیپوکمپ را تعدیل می‌کند، تایید می‌شود [۱۰،۱۱] نشان داده شده است که‌یک اکومبنس سالم برای اعمال اثر گلوکوکورتیکوییدها در هیپوکمپ مورد نیاز است و پیشنهاد شده است که هستهٔ اکومبنس به عنوان یک کوفاکتور برای این فرآیند می‌باشد [۱۹] بر این اساس پیشنهاد می‌شود که احتمالا اثرات آگونیست یا آنتاگونیست گلوکوکورتیکوییید در هسته اکومبنس ممکن است ازطریق واسطه‌گری هیپوکمپ و هسته آمیگدال به ویژه ناحیه قاعده‌ای - جانبی اعمال شود.

یافته‌های مطالعات دیگری نشان داده‌اند که سیستم بتاآدرنرژیک در اغلب نواحی مغزی (هیپوکمپ و آمیگدال) نقش مهمی در وساطت اثرگلوکوکورتیکوییید بر ذخیره حافظه دارند و دیده شده که تزریق آنتاگونیست بتا آدرنرژیک به داخل هسته اکومبنس موجب تعدیل ذخیره حافظه می‌شود [۹،۱۳]. براین اساس پیشنهاد می‌شود که احتمالا اثرات مشاهده شده گلوکوکورتیکوییدها بر ذخیره حافظه در مطالعه حاضر ممکن است از طریق فعال شدن سیستم بتاآدرنرژیک در این ناحیه اعمال شود که البته برای اثبات آن نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

به طور کلی مطالعه ما نشان می‌دهد فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوییید در ناحیه هسته اکومبنس نقش مهمی در تثبیت اطلاعات هیجانی تازه آموخته شده بازی می‌کند، ولی این فعالیت برای اکتساب و به خاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده ضروری نیست. برای تعیین سیستم‌های نروترانسمیتری درگیر و اثرات متقابل با نواحی دیگر مطالعات بیشتری لازم است.

تشکر و قدردانی

از همکاران محترم بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان به ویژه آقایان دکتر طاهریان، صادقی، میلادی گرجی، سجادی، جراحی و رجبی که در انجام کارهای عملی و آزمایش‌ها ما را یاری نمودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

[۱] وفایی عع، رشیدی‌پور ع، شریفی مر: بررسی اثرات دگزامتازون در ناحیه شکنج دندانه‌دار هیپوکمپ بر ذخیره حافظه. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ۱۳۷۸، جلد۱، شماره۲، صفحات: ۳۲-۲۵

[۲] وفایی عع، رشیدی‌پور ع، شریفی مر، بورش ج: بررسی اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوییید در ناحیه پشتی هیپوکمپ بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ۱۳۷۹، جلد۱، شماره۳، صفحات:۷۰-۶۳

[3] Akirav I, Richter-Levin G: Biphasic modulation of hippocampal plasticity by behavioral stress and basolateral amygdala stimulation in the rat. *J Neurosci.,* 1999; 19(23): 10530-35

[4] Cahill L, McGaugh JL: Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Nerurosci*., 1998; 21(7):294-299.

[5] Goldenberg G, Schuri U, Gromminger O, Arnold U: Basal forebrain amnesia: dose the nucleus accumbens contribute to human memory? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.,* 1999; 67(2): 163-168.

[6] Marinelli M, Piazza PV: Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur J Neurosci*., 2002; 16(3): 387-394.

[7] McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B: Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci USA.,* 1996; 93(24): 13508-14.

[8] Paxinos G, Watson C: The rat brain in stereotaxic coordinates, 3th ed, Academic Press, Orlando, 1997.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2]

[9] Pavlides C, Watanabe Y, McEwen BS: Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term Potentiation. *Hippocampus.,* 1993; 3(2): 183-192.

[10] Quirarte GL, Roozendaal B, McGaugh JL: Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA.,* 1997; 94(25): 14048-53.

[11] Roozendaal B, de Quervain DJ, Ferry B, Setlow B, McGaugh JL: Basolateral amygdala-nucleus accumbens interaction in mediating glucocorticoid enhancement of memory consolidation. *J Neurosci.,* 2001; 21(7): 2518-25

[12] Roozendaal B, McGough JL: Glucocorticoids receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. *Neurobiol Learn Mem.,* 1997; 67(2): 176-179.

[13] Roozendaal B, Nguyen BT, Power AE, McGough JL: Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA.,* 1999; 96(20):11642-11647.

[141 Roozendaal B, McGaugh JL: Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem.,* 1996; 65(1): 1-8.

[15] Roozendaal, B, McGough JL: Basolateral amygdala lesions block the memory - enhancing effect of glucocorticoids administration in the dorsal hippocampus of rats. *Euro J Neurosci.,* 1997; 9(1): 76-83.

[16] Rouge-Pont F, Deroche V, Le Moal M, Piazza PV: Individual differences in stress-induced dopamine release in the nucleus accumbens are influenced by corticosterone. *Eur J Neurosci.,* 1998 Dec;10(12):3903-3907.

[17] Schoenbaum G, Setlow B: Lesions of nucleus accumbens disrupt learning about aversive outcoms. *J Neurosci*., 2003; 23(30): 9833-9841.

[18] Sandi, C, Rose SP: Corticosterid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *Euro J Neurosci*., 1994; 6(8): 1292-1297.

[19] Setlow B, Roozendaal B, McGaugh JL: Involvement of a basolateral amygdala complex-nucleus accumbens pathway in glucocorticoid-induced modulation of memory consolidation. *Eur J Neurosci.,* 2000; 12(1): 367-375.

[20] Xu L, Holescher C, Anwyl R, Rowa MJ: Glococorticoid receptor and protein RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress. *Proc Natl Acad Sci USA.,* 1998; 95(6): 3204-3208.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2]

The Role of Glucocorticoid's System in Accumbens Nucleus on Learning and Memory Processes in Rat

AA. Vafaei PhD[1*], **A. Jalal** Medical Student[2], **A. Rashidy Pour** PhD[3]

1- Assistant Professor, Dept. of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
2- Medical Student, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
3- Associated Professor, Dept. of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Background: Previous study indicated that glucocorticoid's receptors (GRc) in accumbens nucleus (AN) probably are involved in modulation the processes of emotional memory storage. The aim of the present work was to determine the effect of agonist and antagonist of GRc on the modulation of memory processes (Acquisition, Consolidation and Retrieval) in AN of rat in Passive Avoidance Learning (PAL) model.

Materials and Methods: This experimental study was carried out on 120 (12 groups) male Albino Wistar rats (220 – 250 g body weight). Two cannulae implanted bilaterally at the AN and after week the animals were trained in PAL. Corticosterone (1 µg/µl/side) as an agonist and RU38486 (3ng/µl/side) as an antagonist of GRc were injected bilaterally before, immediately after the training and before the retrieval test. Control rats received the same volume of Vehicle. Two days later, retention test was done and Step-through Latency to the dark chamber and total time that spend in light chamber in 10 minutes used as two criteria for measurement of memory.

Results: Results indicated that bilateraly injection of agonist and antagonist of GRc immediately after training enhanced and impaired the memory consolidation respectively ($P<0.01$). But injection these drugs before the training and before the retrieval test had not significant effects on emotional memory processes.

Conclusion: Findings of this experiment showed that glucocorticoid's receptors in AN have important role in memory consolidation of new emotional data in PAL.

Key words: Accumbens nucleus, Learning and memory, Corticosterone, RU38486, Rat

Corresponding author, Tel: (0231) 3332080

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2003, 3(1), 25-33

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2]

حلال حلال حلال حلال حلال حلال

حلال

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.1.1.2]