

مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره هفتم، شماره دوم، تابستان ۱۳۸۷، ۱۳۰-۱۲۳

نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی ناحیه میانی سپتوم در روند تثبیت حافظه فضایی در موش صحرائی

دکتر عباسعلی وفایی^۱، علی جلال^۲، دکتر علی رشیدی پور^۳، دکتر عباسعلی طاهریان^۴

دریافت مقاله: ۸۶/۴/۳۰ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۶/۹/۲۸ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۶/۱۱/۱۸ پذیرش مقاله: ۸۶/۱۲/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات قبلی نشان داده که ناحیه میانی سپتوم نقش مهمی در یادگیری فضایی داشته و احتمالاً فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در این ناحیه بر یادگیری هیجانی و ذخیره حافظه فضایی اثر می‌گذارد. هدف این تحقیق تعیین نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی ناحیه میانی سپتوم در روند تثبیت حافظه فضایی موش صحرائی در مدل ماز آبی موریس بوده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی بوده و طی آن از ۵۰ سر موش نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. ابتدا روی ناحیه میانی سپتوم کانول راهنما قرار داده شد. یک هفته بعد موش‌ها تحت یادگیری فضایی مدل ماز آبی موریس (۸ بار در طی یک روز) آموزش داده شدند. بلافاصله بعد از آخرین مرحله آموزش، داروی کورتیکوسترون در دوزهای مختلف (۱۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ نانوگرم در ۰/۵ میکرولیتر) به داخل ناحیه میانی سپتوم تزریق شد. گروه کنترل نیز با حجم مساوی حلال دارو دریافت کرد. ۴۸ ساعت بعد، در طی تست Probe ۶۰ ثانیه‌ای، میزان حافظه حیوان با استفاده از متغیرهای درصد مدت زمان و مسافت طی شده در ناحیه هدف و مقابل ارزیابی شد.

یافته‌ها: بررسی آماری نتایج نشان داد که تزریق دوزهای مختلف کورتیکوسترون، بلافاصله بعد از آموزش در ناحیه میانی سپتوم در مقایسه با گروه کنترل تأثیر معنی‌داری بر میزان درصد زمان و مسافت طی شده در ناحیه هدف نداشته و تغییر معنی‌داری در روند تثبیت حافظه فضایی ایجاد نموده است.

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهند که گیرنده گلوکوکورتیکوئید ناحیه میانی سپتوم، نقشی در تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده حافظه فضایی در مدل ماز آبی موریس ندارد.

واژه‌های کلیدی: حافظه فضایی، کورتیکوسترون، ناحیه میانی سپتوم، ماز آبی موریس

۱- (نویسنده مسؤول) دانشیار گروه آموزشی فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

تلفن: ۰۲۳۱-۳۳۳۲۰۸۰، فاکس: ۰۲۳۱-۳۳۳۱۵۵۱، پست الکترونیکی: aavaf43@yahoo.com

۲- پزشک عمومی، گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

۳- استاد گروه آموزشی فیزیولوژی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

۴- مربی گروه آموزشی فیزیولوژی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

مقدمه

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ساختارهای مهم مغزی از جمله هیپوکمپ، آمیگدال، هسته اکومبسنس و ناحیه سپتوم در پردازش اطلاعات جدید مربوط به رویدادهای هیجانی نقش مهمی را بازی می‌کنند. این نواحی، ارتباطات عصبی فراوانی با یکدیگر و با قسمت‌های مختلف مغز دارند. از طرفی با توجه به وجود ارتباطات قوی عصبی (مستقیم و غیرمستقیم) بین هیپوکمپ و ناحیه سپتوم و اختلالات نسبتاً مشابهی که به دنبال تخریب این ساختمان‌ها و راه‌های ارتباطی آن‌ها در حافظه ایجاد می‌شود، پیشنهاد شده که نواحی فوق‌قسمتی از یک شبکه باشند که در یادگیری هیجانی دخیل هستند [۱].

از طرفی شواهد زیادی نشان می‌دهند که به دنبال بروز حوادث هیجانی، هورمون‌های مشخصی ترشح شده و همراه با واسطه‌گری ساختارهای معینی در مغز در تعدیل ذخیره حافظه دخالت می‌کنند [۲-۳]. یکی از هورمون‌های مترشح‌ه ناشی از هیجان و استرس در موش صحرایی، گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند که در پاسخ به رفتارهای هیجانی از غدد فوق‌کلیه ترشح شده و از طریق اتصال به گیرنده‌هایی در نواحی مختلف مغزی ضمن کمک به سازگاری با هیجان، در تعدیل ذخیره حافظه هیجانی دخالت می‌نمایند [۲]. هم‌چنین مطالعات قبلی نشان داده که بین اغلب نواحی مغزی که در یادگیری و حافظه هیجانی دخیل هستند و گلوکوکورتیکوئیدها اثر متقابل وجود دارد [۳]. از طرفی ناحیه میانی سپتوم یک ساختار مهم مغزی است که در مراحل مختلف یادگیری و ذخیره حافظه فضایی و به خصوص در اکتساب و تثبیت رویدادهای هیجانی نقش ضروری دارد [۴-۵]. علاوه بر این، یافته‌ها نشان می‌دهند که تزریق بعد از آموزش آگونیست اختصاصی گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون) به طور سیستمیک ذخیره حافظه را در مدل یادگیری احترازی مهاري (Avoidance Inhibitory) افزایش می‌دهد و تزریق بعد از آموزش آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوئید به داخل بطن جانبی ذخیره حافظه را در مدل یادگیری احترازی مهاري کاهش می‌دهد [۶-۷].

مطالعات قبلی ما نشان داد که تزریق بعد از آموزش آگونیست اختصاصی گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون) به داخل ناحیه شکنج دنداندار هیپوکمپ، هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال و هسته اکومبسنس ذخیره حافظه را در مدل‌های مختلف یادگیری افزایش می‌دهد [۱-۲].

هم‌چنین در مطالعه‌ای گزارش شد که نواحی مختلف مغزی از جمله کورتکس، سپتوم، هیپوکمپ، آمیگدال، تالاموس و هیپوتالاموس حاوی تراکم متوسط تا زیاد از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی می‌باشند و دگزامتازون می‌تواند موجب القای هایپرتروفی وابسته به سن در نرون‌های کولینرژیک ناحیه سپتوم شود [۸]. بدین ترتیب پیشنهاد می‌شود که گلوکوکورتیکوئیدها با تحریک گیرنده‌های خود در ناحیه میانی سپتوم احتمالاً موجب تغییر فعالیت نرون‌های این ناحیه می‌شوند به گونه‌ای که منجر به تعدیل فرآیندهای حافظه و یادگیری خواهند شد.

یافته‌های زیادی نشان می‌دهند در برخی نواحی مغزی به ویژه مکان‌هایی که در یادگیری و حافظه هیجانی دخیل هستند تعدیل ذخیره حافظه با واسطه‌گری گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی صورت می‌گیرد [۹]. براین اساس و از آن جا که نقش ناحیه میانی سپتوم نیز در فرآیند حافظه هیجانی اثبات شده است احتمال می‌رود که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در این ناحیه نیز در فرآیند حافظه فضایی نقش داشته باشند.

از آن جا که مجموعه تحقیقات آزمایشگاه ما در زمینه نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در ساختارها و نواحی مختلف مغز و اثر آن در یادگیری و حافظه بوده است و تاکنون عمده مطالعات در زمینه بررسی نقش مشخص گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکمپ، آمیگدال و هسته اکومبسنس انجام شده و هیچ مطالعه قبلی مبنی بر بررسی اثرات گلوکوکورتیکوئیدها در ناحیه میانی سپتوم انجام نشده است این مطالعه با هدف تعیین نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در ناحیه میانی سپتوم بر تثبیت یادگیری و حافظه فضایی در موش بزرگ آزمایشگاهی و در مدل ماز آبی موريس صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات: این مطالعه به روش تجربی بر روی ۵۰ سر موش نر از نژاد ویستار (در ۵ گروه ۱۰ تایی) با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم انجام گرفت. موش‌ها در قفس‌های پنج تایی و در یک اتاق با درجه حرارت ۲۲-۲۴ درجه سانتی‌گراد و نور طبیعی نگهداری می‌شدند و آب و غذا آزادانه در اختیار آن‌ها بود.

الف- کانول گذاری و سازگاری با محیط: ابتدا هر یک از موش‌های صحرایی با داروی کتامین (۷۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن) بیهوش شده و سپس در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. پس از برداشتن نسوج سطحی با استفاده از اطلس مغز موش صحرایی Paxino & Watson، مختصات ناحیه میانی سپتوم روی مجموعه موش صحرایی تعیین شد (AP=+۰/۷ میلی‌متر، L=۰/۰ میلی‌متر، DV=-۴/۵ میلی‌لیتر) [۱۰]. سپس به کمک متد دستی در نقطه تعیین شده سوراخ کوچکی به قطر ۰/۷ میلی‌متر تعبیه و کانول راهنما از طریق آن به داخل مغز هدایت شد. کانول به کمک اکریل دندانپزشکی و پیچ عینک ظریف در جای خود ثابت شد. برای باز ماندن کانول و جلوگیری از انسداد آن، از ماندن مسی کمک گرفته شد. پس از پایان جراحی جهت جلوگیری از عفونت پنی سیلین به مقدار ۱۵۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ واحد به صورت عضلانی تزریق گردید. پس از کانول گذاری جهت بهبودی و سازگاری با شرایط جدید هفت روز به رت‌ها فرصت داده شد. ۲۴ ساعت قبل از آزمایش هر یک از رت‌ها به طور جداگانه در ماز آبی پر از آب و فاقد سکوی پلکسی گلاس شنا کردند تا با محیط آزمایش آشنا شوند.

روش مطالعه یادگیری فضایی در ماز آبی مورس

دستگاه: ماز آبی یک مخزن فلزی حلقوی به قطر ۱۴۰ و ارتفاع ۵۵ سانتی‌متر می‌باشد که تا ارتفاع ۲۵ سانتی‌متری از آب ۲۲ درجه سانتی‌گراد پر شده و یک سکوی پلکسی گلاس شفاف به قطر ۱۱ سانتی‌متر به گونه‌ای که ۱ سانتی‌متر زیر سطح آب باشد، در مرکز یکی از چهار ربع ماز یعنی شمال شرقی، جنوب شرقی، شمال غربی یا جنوب غربی قرار داده شده است. سکوی پلکسی گلاس فقط وسیله‌ای برای فرار حیوان از آب می‌باشد. در اتافی که ماز در آن قرار گرفته بود

اجسام و علامت‌هایی قرار داده شد تا حیوان به کمک آن‌ها بتواند موقعیت سکو را تعیین کند.

ماز آبی مورس یک مدل مطالعه پایه عصبی و نوروشیمیایی حافظه فضایی است. در روش استاندارد ماز آبی، حیوان به درون یک مخزن حاوی آب رها می‌شود و باید یاد بگیرد که صفحه پلکسی گلاس موجود در زیر آب را پیدا کرده و روی آن قرار بگیرد. حیوان قادر است موقعیت صفحه را در فضا با استفاده از ارتباطات فضایی بین چندین علامت خارج مازی به راحتی تعیین کند که نشانگر توانایی‌های طبیعی حیوان برای اکتساب رفتار فضایی است. بنا براین، جستجو برای مکانی در فضا در ماز آبی مورس یک مدل حیوانی مناسب برای مطالعه عملکرد شناختی مغز است [۱۱].

- روش یادگیری ماز آبی مورس:

آموزش: در هر بار آموزش موش تصادفاً از یکی از چهار نقطه اصلی مخزن (شمال، جنوب، مشرق یا مغرب) که به وسیله نرم‌افزار رایانه‌ای و به صورت تصادفی تعیین می‌گردید، به داخل آب رها می‌شد. سپس موش شنا می‌کرد تا صفحه پلکسی گلاس غیرقابل دید را پیدا کند و روی آن قرار گیرد و در صورت پیدا نکردن صفحه در مدت ۶۰ ثانیه، با دست به طرف صفحه هدایت شده و اجازه داده می‌شد تا به مدت ۵۰ ثانیه روی صفحه باقی بماند. بعد از آخرین بار آموزش و پس از تزریق دارو، موش صحرایی با حوله خشک شده و به قفس باز گردانده می‌شد.

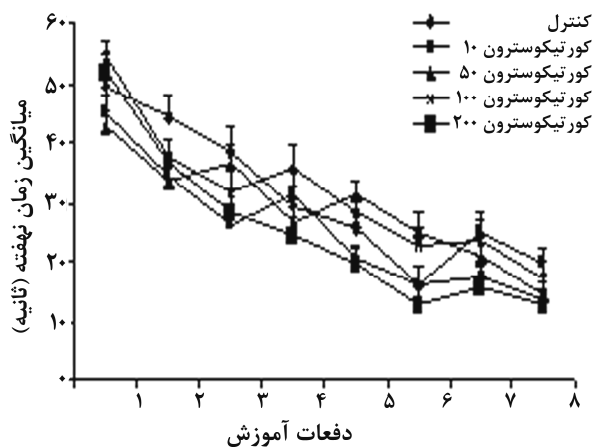
تعداد دفعات آموزش ۸ بار بود که پس از ۴ بار اول، به حیوان ۵ دقیقه استراحت داده شد و سپس ۴ بار آموزش بعدی انجام شد. قبل از آغاز آموزش، اطراف سینه حیوان یک نوار کشی بسته شد. به این نوار یک دیود ساطع‌کننده نور مادون قرمز که در درون یک محفظه کوچک قرار داشت، متصل شده بود به گونه‌ای که مجموعه مذکور، در پشت حیوان قرار می‌گرفت. حرکت و رفتار حیوان به وسیله یک دوربین مادون قرمز که در ارتفاع دومتری بالای ناحیه مرکزی ماز قرار گرفته بود ردیابی گردیده و سیگنال تلویزیونی دیجیتال وارد یک سیستم ردیاب کامپیوتری می‌شد که حرکت موش را هر ۱۰۰ میلی‌ثانیه ثبت می‌کرد. از این رو امکان ثبت دقیق مسیر

برش‌های ۴۰ میکرومتری تهیه و با کریسیل ویوله رنگ‌آمیزی گردید و محل قرار گرفتن کانول زیر میکروسکوپ نوری بررسی شد. نتایج به دست آمده از حیواناتی که محل کانول درست نبود در تحلیل آماری مورد استفاده قرار نگرفت.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات: برای آنالیز اطلاعات از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید و $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. ضمناً داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار ارایه شد.

نتایج

۱- ارزیابی روند آموزش حیوانات: در بررسی داده‌های حاصل از مرحله آموزش رت‌ها، یافته‌های آماری حاکی از آن است که همه رت‌ها یادگیری قابل قبولی داشتند و در این خصوص نمودار ۱، روند یادگیری رت‌ها را با پیشروی دفعات آموزش (Trial) نشان می‌دهد. آنالیز واریانس یکطرفه این زمان‌ها با اندازه‌گیری تکراری روی Trial، نشان داد که در همه رت‌ها با پیشرفت آموزش، زمان یافتن سکو Escape Latency کاهش یافته است [$F(7, 256) = 16.08, p < 0.05$]. این یافته نشان می‌دهد که همه گروه‌ها روند یادگیری مشابهی داشتند.



نمودار ۱- منحنی یادگیری حیوانات در طی دفعات آموزش در ارزیابی روند تثبیت حافظه.

۲- اثر تزریق دوزهای مختلف کورتیکوسترون به داخل ناحیه میانی سپتوم بر روند تثبیت اطلاعات: در این خصوص بلافاصله بعد از آموزش، کورتیکوسترون با دوزهای مختلف به داخل ناحیه میانی سپتوم تزریق و ۴۸ ساعت بعد تست Probe انجام شد و متغیرهای زیر محاسبه گردید:

الف- مدت زمان سپری شده در ناحیه هدف و مقابل آن:

شنای موش در هر بار آموزش و تست فراهم گردید و به وسیله آن متغیرهای زیر قابل اندازه‌گیری بودند:

- مدت لازم برای پیدا کردن سکوی پلکسی گلاس

- طول مسافت مسیر شنای موش در هر بار آموزش

- درصد زمانی که حیوان در هر ربع مخزن می‌گذراند

تزریق دارو: پودر خالص کورتیکوسترون (سیگما - آلمان)

ابتدا در محلول پروپیل‌گلیکول (حلال دارو) حل شده و سپس با سالین نرمال رقیق شد تا غلظت‌های مورد نظر به دست آید. بلافاصله بعد از پایان ۸ بار آموزش، کورتیکوسترون در دوزهای مختلف و توسط سرنگ هامیلتون از طریق کانول راهنما در گروه‌های آزمایشی متفاوت بر طبق گروه‌های پیش‌بینی شده تزریق گردید. تزریق با سرعت ۰/۵ میکرولیتر در مدت ۳۰ ثانیه صورت گرفته و برای جلوگیری از پس‌زدن مایع، سوزن تزریق برای مدت ۲ دقیقه در داخل کانول باقی گذاشته شده و سپس خارج گردید.

ب- ارزیابی حافظه (Probe test): ۴۸ ساعت بعد از آموزش

و تزریق دارو، رت‌ها تحت تست به خاطرآوری قرار گرفتند. به نحوی که در طی یک دقیقه، حرکت حیوان ارزیابی گردید و در طی آن درصد زمان حضور (درصد مدت زمانی است که حیوان در هر یک از نواحی طی می‌نماید)، مسافت (مسافت طی شده در هر یک از نواحی و مسافت طی شده طی یک دقیقه ارزیابی) و سرعت حرکت حیوان در هر یک از نواحی چهار گانه ماز، توسط نرم افزار رایانه‌ای، ثبت شده و مورد ارزیابی قرار گرفت.

گروه‌های مختلف آزمایشی:

۱- گروه کنترل که بلافاصله بعد از آموزش، حلال دارو به

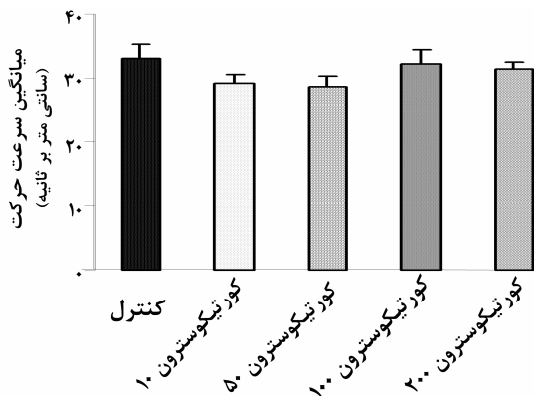
داخل ناحیه میانی سپتوم تزریق شد ($n=10$).

۲- گروه‌های تست که بلافاصله بعد از آموزش،

کورتیکوسترون در دوزهای مختلف به داخل ناحیه سپتوم تزریق شد ($n=40$).

ج- روش بررسی بافت‌شناسی: در پایان آزمایش‌ها

موش‌ها با تزریق کتامین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیهوش شده و پس از آن مغز موش از جمجمه خارج و برای مدت ۳ روز در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. سپس



نمودار ۴- میانگین سرعت حرکت در طی تست Probe در گروه‌های مختلف دوزهای مختلف کورتیکوسترون.

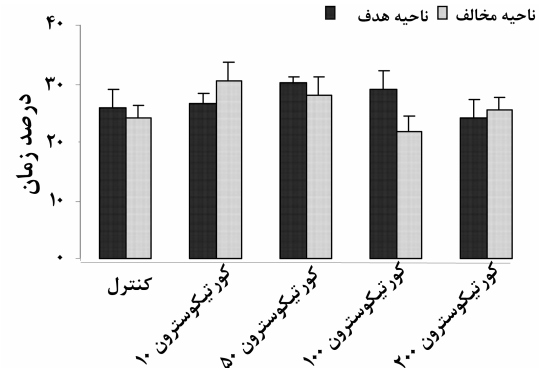
بحث

یافته‌های این مطالعه نشان دادند که تزریق مستقیم آگونیست گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید به داخل ناحیه میانی سپتوم بر روند تثبیت موارد یاد گرفته فضایی جدید در مدل ماز آبی موریس اثر معنی‌داری ندارد. این نتایج شواهد جدیدی ارائه می‌کند که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید در ناحیه میانی سپتوم در تعدیل ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری فضایی دخالت ندارند. این یافته با یافته‌های مطالعات قبلی که طی آن‌ها تأثیر گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی بر ذخیره حافظه در دیگر نواحی مغزی بررسی شده بود هم‌خوانی ندارد [۱۲-۱۳]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ساختمان‌های زیادی از مغز از جمله هیپوکمپ، آمیگدال و اکومینس با واسطه‌گری نقش گلوکوکورتیکوئیدها، در فرآیند حافظه فضایی دخیل هستند [۱-۲].

از آن جا که مطالعات قبلی حضور سیستم‌های نوروترانسمیتری فراوان از جمله کولی نرژیک، سروتونرژیک، گلوتامینرژیک، آدرنرژیک که در یادگیری و حافظه نقش مشخصی دارند را در ناحیه میانی سپتوم اثبات نموده‌اند [۵] احتمال می‌رود که نقش این ناحیه در یادگیری و حافظه هیجانی از طریق اثر متقابل با این سیستم‌ها به ویژه گیرنده‌های کلی نرژیک، آدرنرژیک و نه گلوکوکورتیکوئیدی یا عوامل دیگری اعمال شود.

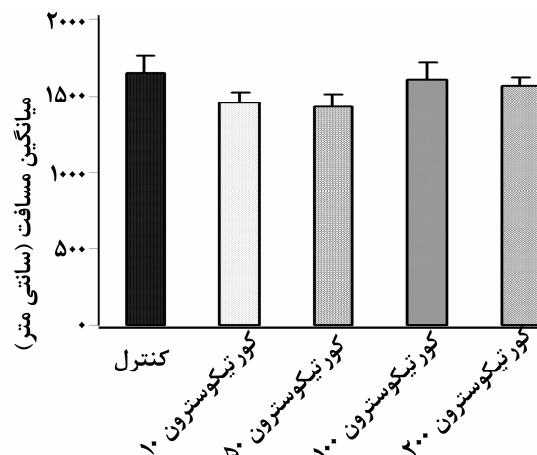
به علاوه، یافته‌های مطالعات رفتاری و الکتروفیزیولوژی قبلی نشان دادند که اثرات ایجاد شده ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها بر روی ذخیره حافظه به طور مستقیم و

نمودار ۲، درصد زمان گذرانده شده در ربع هدف و مقابل آن را نشان می‌دهد. آنالیز آماری حاکی از این بود که بین زمان گذرانده شده در ناحیه هدف و مقابل آن در بین گروه‌های دریافت کننده کورتیکوسترون و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.



نمودار ۲- اثر تزریق کورتیکوسترون در دوزهای مختلف به داخل ناحیه میانی سپتوم بر روند تثبیت اطلاعات.

ب- مسافت طی شده: نمودار ۳، مسافت طی شده در گروه‌های مختلف در طی تست Probe را نشان می‌دهد. آنالیز آماری حاکی از عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد.



نمودار ۳- میانگین مسافت طی شده در طی تست Probe در گروه‌های مختلف دوزهای مختلف کورتیکوسترون.

ج- سرعت حرکت: نمودار ۴، سرعت حرکت را در طی تست Probe نشان می‌دهد. آنالیز آماری حاکی از عدم وجود تفاوت بین گروه‌ها بود.

گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون) را بلوک می‌کند [۱۲]. بر این اساس احتمال می‌رود برای ظاهر شدن اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر تثبیت و ذخیره حافظه در ناحیه میانی سپتوم، فعال شدن سیستم بتآدرنرژیک و یا دیگر سیستم‌های نوروترانسمیتری و واسطه‌گری آن‌ها در این ناحیه ضروری باشد که برای شناخت و رفع ابهامات موارد بالا انجام آزمایشات تکمیلی لازم به نظر می‌رسد.

هم‌چنین بررسی داده‌ها طی مراحل آموزش نشان می‌دهد که همه حیوانات از روند یادگیری نسبتاً مطلوبی برخوردار بوده‌اند و ضمناً بررسی مسافت شنای طی شده توسط حیوانات و سرعت حرکت آن‌ها در طی مرحله پروب نشان می‌دهد که تزریق داروها بر فعالیت حرکتی حیوانات تأثیر معنی‌داری نداشته است [۱۷، ۷]. این نکته بیانگر این است که تزریق داروها بر فعالیت حرکتی حیوان بی‌اثر بوده و عدم تغییر معنی‌دار در روند تثبیت یادگیری ناشی از عدم تأثیر داروها بر این روند بوده است.

نتیجه‌گیری

به طور کلی مطالعه حاضر نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها در ناحیه میانی سپتوم نقش مهمی در واسطه‌گری فرآیند یادگیری و ذخیره حافظه هیجانی بازی نمی‌کنند. البته برای تعیین دیگر عوامل و سیستم‌های نوروترانسمیتری درگیر و اثرات متقابل با نواحی دیگر، مطالعات بیشتری لازم است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه جهت اخذ دکتری پزشکی بوده است. از کلیه اساتید و همکاران محترم گروه و مرکز تحقیقات فیزیولوژی به ویژه آقای صادقی که در انجام کارهای عملی همیار ما بودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

موضعی واسطه‌گری می‌شوند [۱۴] و ضمناً این اثرات در مکان‌هایی دیده می‌شوند که حداقل دارای تراکم متوسط تا بالایی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی باشند [۱۵-۱۶]. برای مثال شواهد زیادی وجود دارد که گلوکوکورتیکوئیدها بر تحریک‌پذیری عصبی و LTP (Long Term Potentiation) در ناحیه خلفی هیپوکمپ که دارای تراکم بالایی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی است اثر می‌گذارند [۶] و یا در هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال که دارای تراکم متوسطی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی است موجب تعدیل ذخیره حافظه می‌شوند [۹].

بنابراین احتمال می‌رود که ناحیه میانی سپتوم حاوی تراکم پایین‌تری از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی نسبت به نواحی دیگر باشد که در نتیجه دوز دارویی مورد استفاده در مطالعه حاضر نمی‌تواند اثر مطلوب بر فعالیت این گیرنده‌ها و نهایتاً تعدیل یادگیری و حافظه در این ناحیه داشته باشد و یا این که احتمالاً عامل ناشناخته دیگری اثرات گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی را بر تثبیت حافظه در ناحیه میانی سپتوم واسطه‌گری می‌کند.

از طرفی در مطالعات قبلی نشان داده شده که در خصوص اثرات کورتیکوسترون بر اکتساب و تثبیت حافظه تعامل بین گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی با سیستم‌های نوروترانسمیتری مغز از جمله اوپیوئید [۱۷] و نورآدرنرژیک در هیپوکمپ و هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال [۱۵] ضروری است. در این مورد یافته‌های مطالعات قبلی نشان داده است که سیستم بتآدرنرژیک هیپوکمپ و آمیگدال نقش مهمی در اثر گلوکوکورتیکوئید بر تثبیت و ذخیره حافظه دارند. تزریق آنتاگونیست بتآدرنرژیک به داخل ناحیه پشتی هیپوکمپ، افزایش حافظه ناشی از اثر سیستمیک یا داخل هیپوکمپ

References

- [1] Vafaei AA, Jalal A, Rashidy-Pour A. The role of glucocorticoids system in Accumbens nucleus on learning and memory processes in rat. *Journal of Rafsanjan University Medical Sciences*. 2003; (1): 25-34. [Farsi]
- [2] Vafaei AA, Rashidy-Pour A. The role of hippocampus and amygdala glucocorticoids receptor in modulation of memory storage in rats, Koomesh. *Journal of Semnan University Medical Sciences*. 2001; 2(3): 123-37. [Farsi]
- [3] Vafaei AA. The Effect of injection of glucocorticoids agonist and antagonist in the orbitofrontal cortex area on spatial memory of in rats. *Journal of Endocrine and Metabolism*, 2004; 6(4): 353-61. [Farsi]
- [4] Leutgeb S, Mizumori SJY. Excitotoxic septal lesions result in spatial memory deficits and altered flexibility of hippocampal single unit representations. *J Neurosci*, 1999; 19(15): 6661-72.
- [5] Rashidy-pour A, Motamedi F, Motahed-Larijani Z. Effects of reversible inactivation of the medial septal area on reference and working memory versions of the Morris water maze. *Brian Res*, 1996; 709: 131-40.
- [6] Pavlides C, Watanabe Y, McEwen BS. Effects of Glucocorticoids on hippocampal Long-term Potentiation. *Hippocampus*. 1993; 3(2): 183-92.
- [7] Khaksari M, Rashidy-Pour A, Vafaei AA. Central mineralocorticoid receptors are indispensable for corticosterone induced impairment of memory retrieval in rats. *Neuroscience*. 2007; 149(4): 729-38.
- [8] McGimsey WC, Cidlowski JA, Stumpf WE, Sar M. Immunocytochemical localization of the glucocorticoid receptor in rat brain, pituitary, liver, and thymus with two new polyclonal antipeptide antibodies. *Endocrinology*. 1991, 129(6): 3064-72.
- [9] Roozendaal B. Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Prog Neuro-psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2003; 27(8): 1213-23.
- [10] Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 5th ed. Elsevier Academic Press, Orlando. 2005.
- [11] Clark RE, Broadbent NJ, Squire LR. The hippocampus and Spatial Memory: findings with a novel modification of the water maze. *J Neurosci*, 2007; 27(25): 6647-54.
- [12] Roozendaal B, Okuda S, de Quervain DJ, McGaugh JL. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience*. 2006; 138(3): 901-10.
- [13] Roozendaal B, Hui GK, Hui IR, Berlau DJ, McGaugh JL, Weinberger NM. Basolateral amygdala noradrenergic activity mediates corticosterone-induced enhancement of auditory fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem*, 2006; 86(3): 249-55.
- [14] Okuda S, Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid's effects on object recognition memory requires training – associate emotional arousal. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004; 101(3): 853-8.
- [15] Roozendaal B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol Learn Mem*. 2002; 78(3): 578-95.
- [16] Roozendaal B, Quirarte GL, McGaugh JL. Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala beta-adrenoreceptor – cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. *Eur J Neurosci*, 2002; 15(3): 553-60.
- [17] Sajadi AA, Samaei SA, Rashidy-pour A. Blocking effects of intra-hippocampal naltrexone microinjections on glucocorticoid-induce impairment of spatial memory retrieval in rats. *Neuropharmacology*. 2007; 52(2): 347-54.

The Role of Glucocorticoids Receptor in Medial Septal Area on Spatial Memory in Rats

AA. Vafaei PhD¹, A. Jalal GP², A. Rashidy-Pour PhD³, AA. Taherian GP⁴

Received: 07/07/21

Sent for Revision: 07/12/19

Received Revised Manuscript: 08/02/07

Accepted: 08/03/03

Background and Objectives: Previous studies indicated that Medial Septal Area (MSA) plays an important role in spatial memory and glucocorticoid receptors have probably effects on emotional learning and memory storage in this area. The aim of this study was determination of the role of glucocorticoid receptors in MSA on spatial memory in rats.

Materials and Methods: In this experimental study 50 albino rats (250-300 g) were used. Animals that carrying cannula aimed at their MSA were trained in a water maze task in a session consisting of 8 trials per day. Immediately after last training session different doses of corticosterone (10, 50, 100 or 200 ng in 0.5 μ l) or vehicle were injected into MSA. Performance of each rat was tested 24 hours after the final training day in a 60 second probe trial. The parameters measured in probe test were percent time spent and swim distance in the target and opposite quadrants.

Results: Statistical analysis of data indicated that injection of different doses of corticosterone immediately after training into MSA did not cause significant differences between control and treated animals on probe test performance and consolidation process ($p > 0.05$).

Conclusion: Findings of this study showed that activation of glucocorticoid receptors in MSA did not play a role in spatial memory consolidation in rats.

Key words: Spatial Memory, Corticosterone, Medial Septum Area, Morris Water Maze

Funding: This research was funded by Vice president in reaserch of Semnan University of Medical Sciences.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of the Treatment of the Animals within Semnan University of Medical Sciences approved the study.

1- Associated Prof., Dept. of Physiology, Learning and Memory Lab., Physiology Research Center, University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Corresponding Author) Tel:(0231) 3332080, Fax: (0231) 3331551, E- mail: aavaf43@yahoo.com

2- General Physician, Dept. of Physiology, Learning and Memory Lab. Dept. and Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Prof., Dept. of Physiology, Learning and Memory Lab. Dept. and Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4- General Physician and Instructor Dept. of Physiology, Learning and Memory Lab. Dept. and Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran