

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

عباسعلی وفایی<sup>۱\*</sup>، علی جلال<sup>۲</sup>، علی رشیدی پور<sup>۳</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی هسته اکومبنس احتمالاً در تعدیل فرآیند ذخیره حافظه هیجانی دخیل می‌باشند. هدف این مطالعه تعیین تأثیر تزریق آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی 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 روی ۱۲۰ سر (در ۱۲ گروه) 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 (۱ میکروگرم در ۱ میکرولیتر به ازای هر طرف) و RU38486 به عنوان آنتاگونیست (۳ نانوگرم در ۱ میکرولیتر 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 گلوکوکورتیکوئید به داخل هسته اکومبنس به طور دو طرفه بلافاصله بعد از آموزش به ترتیب موجب افزایش و اختلال در تثبیت حافظه می‌شود ( $p < 0/01$ ). تزریق آن‌ها قبل از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری تأثیر معنی‌داری بر فرآیند حافظه هیجانی نداشت ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان داد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی 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 (نویسنده مسئول)

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

۳- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

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 گلوکوکورتیکوئید است که در پاسخ به رفتارهای هیجانی از قشر غده فوق کلیه ترشح می‌شود. 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 گلوکوکورتیکوئید 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 فوق کلیوی را فعال می‌کند، در نتیجه گلوکوکورتیکوئیدها (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 گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون) به طور سیستمیک ذخیره حافظه را در مدل یادگیری احترازی مهار می‌دهد [۱۰]. همچنین تزریق بعد از آموزش RU 28362 به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید به داخل بطن جانبی با افزایش یادگیری در مدل یادگیری احترازی غیرفعال همراه است؛ از طرفی تزریق آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوئید، "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 گلوکوکورتیکوئید به داخل هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال ذخیره حافظه را به صورت وابسته به دوز افزایش می‌دهد، در حالی که تخریب هسته اکومبیس این اثر را مهار می‌نماید. همچنین نشان داده شده است که حداقل بخشی از اثرات افزایش دهنده حافظه توسط گلوکوکورتیکوئیدها ناشی از فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئید در نواحی مختلف مغزی از جمله احتمالاً اکومبیس می‌باشد. همچنین دیده شد که تخریب دو طرفه هسته اکومبیس یا استریاترمینالیس (فیبرهای عصبی که از آمیگدال به هسته اکومبیس مرتبط است) اثرات تعدیل عصبی ناشی از تزریق سیستمیک بعد از آموزش گلوکوکورتیکوئیدها را مهار می‌کند که پیشنهاد شده احتمالاً اطلاعات از هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال و هیپوکامپ به هسته اکومبیس رله شده و در آنجا همگرایی پیدا نموده و در تثبیت حافظه نقش دارد. ضمناً تخریب هسته اکومبیس اثرات افزایشی حافظه ناشی از تزریق گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکامپ و آمیگدال را در مدل یادگیری احترازی مهار می‌کند [۱۱،۱۹].

بنابراین بر اساس یافته‌های فوق احتمال می‌رود که هسته اکومبیس یک ساختمان مهم مغزی باشد که در تعدیل ذخیره حافظه توسط گلوکوکورتیکوئیدها شرکت می‌کند. شواهد نشان می‌دهد در طی مطالعات قبلی نقش گلوکوکورتیکوئیدها به شکل تزریق مستقیم در هسته اکومبیس بررسی نشده است از این رو هدف از این مطالعه بررسی نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید 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 (۱۲ گروه ده تایی) موش نر آلبینو از نژاد ویستار با وزن ۲۲۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در قفس‌های ۵ 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 (۱۰۰ میلی‌گرم بازای هر کیلوگرم) 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<sup>۱</sup> و واتسون<sup>۲</sup> [۸] درست بالای هسته اکومبیس در هر طرف (AP=+2 mm و ML=1.6mm و DV=5mm از سطح جمجمه) قرار داده شدند. کانول‌ها با کمک دوپیچ ظریف عینک و آکريل 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 قرار داده 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 مهاري 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 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 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 تکرار گردید.

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 گلوکوکورتیکوئیدی، 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 [۱۹، ۱۴].

۴- نحوه آزمایش: در طی آزمایش‌ها اثر تزریق داروها در هسته اکومبیس به صورت 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 گلوکوکورتیکوئیدی و RU38486 (ساخت شرکت ارگانون هلند) به میزان ۳ نانوگرم در ۱ میکرولیتر، به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی به طور دوطرفه تزریق شد. برای تزریق از سرنگ هامیلتون ۵ میکرولیتری و لوله پلی‌اتیلن استفاده شد. در یک سر لوله

پلی اتیلن یک سوزن تزریق ( شماره ۲۷ با طول ۱۲ میلی متر) قرار داده شده بود که وارد کانول می شد و در سر دیگر سرنگ هامیلتون قرار می گرفت. تزریق با سرعت ۱ میکرولیتر درمدت 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. ضمناً گروه های کنترل در زمان های مورد نظر هم حجم دارو وهیکل (سالین + اتانول ۰.۲٪) دریافت کردند. لازم به ذکر است که داروهای مزبور ابتدا در اتانول ۰.۹۶٪ حل و سپس رقیق شد تا درصد اتانول به ۰.۲٪ تقلیل یابد.

**آزمون به خاطر آوری:** در مدل یادگیری احترازی غیر فعال ۴۸ ساعت بعد از آموزش آزمون به خاطر 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 می کشید 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 می برد یادداشت شد.

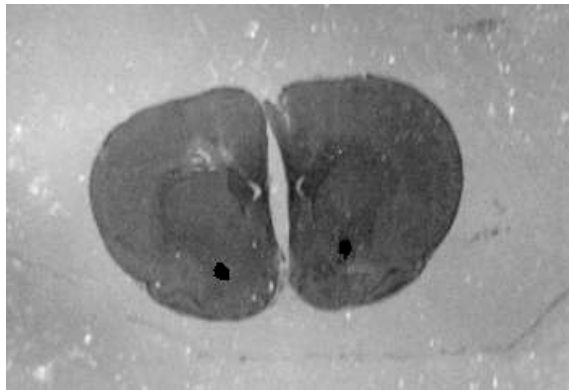
**گروه های آزمایشی:** گروه های ۱ و ۲ و ۳ که به ترتیب قبل، بلافاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطر آوری حلال دریافت نمودند.

گروه های ۴ و ۵ و ۶ که به ترتیب قبل، بلافاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطر آوری کورتیکوسترون دریافت نمودند.

گروه های ۷، ۸ و ۹ که به ترتیب قبل، بلافاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطر آوری حلال دریافت نمودند.

گروه های ۱۰ و ۱۱ و ۱۲ که به ترتیب قبل، بلافاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطر آوری RU38486 دریافت نمودند.

**باخت شناسی:** برای پی بردن به محل قرار گرفتن کانول، بعد از کامل شدن آزمون های رفتاری موش ها با دوز بالایی از کتامین ( ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) بی هوش 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 رنگ آمیزی شد و در زیر میکروسکوپ نوری مشاهده شد. داده های حیوان هایی که در آنها کانول در هسته مورد نظر قرار نگرفته 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 اکومبسن نشان می دهد**

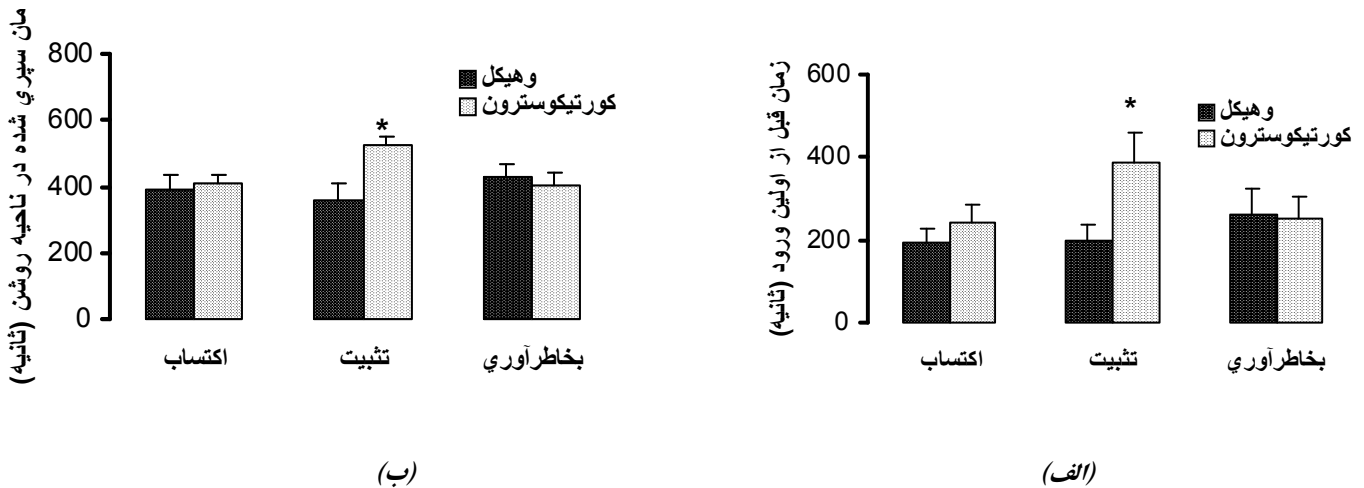
بررسی آماری: نتایج با آزمون آماری تی تست و آزمون غیر پارامتریک Mann -Whitney آنالیز شدند و  $p < 0.05$  به عنوان ملاک معنی دار بودن بین گروه های مورد آزمایش در نظر گرفته شد و مقادیر بدست آمده به صورت (میانگین  $\pm$  خطای استاندارد از میانگین) گزارش شد.

## نتایج

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

### نتایج قسمت اول (تزریق کورتیکوسترون):

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 ( $p < 0/01$ ). 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).



نمودار ۱: اثر تزریق کورتیکوسترون به داخل هسته اکومینس را بر اکتساب، تثبیت و به خاطر آوری 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 معنی دار بین گروه کورتیکوسترون و حلال با  $p < 0.01$ .

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 معنی داری موجب اختلال در تثبیت اطلاعات شده است ( $p < 0.01$ ) ولی تزریق آن قبل از آموزش بر اکتساب و تزریق آن از قبل از آزمون به خاطر آوری در مقایسه با گروه حلال تاثیر معنی داری نداشت (نمودار ۲).

Figure 2 consists of two bar charts, (الف) and (ب). Both charts compare the duration of light in the eye (in minutes) between a vehicle group (black bars) and a RU38486 group (hatched bars) across three conditions: aktsab, تثبیت, and بخاطر آوری. The y-axis for (الف) is 'زمان قبل از اولین ورود (ثانیه)' (0-800) and for (ب) is 'مان سپری شده در ناحیه روشن (ثانیه)' (0-800). Asterisks (\*) indicate significant differences (p < 0.01) in the تثبیت condition.

Condition	Vehicle (min)	RU38486 (min)
اکتساب	~480	~350
تثبیت	~480	~150*
بخاطر آوری	~530	~470

Condition	Vehicle (min)	RU38486 (min)
اکتساب	~520	~420
تثبیت	~540	~320*
بخاطر آوری	~560	~530

نمودار ۲: اثر تزریق RU38486 به داخل هسته اکومینس را بر اکتساب، تثبیت و به خاطر آوری 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 معنی دار بین گروه RU38486 و حلال با  $p < 0.01$ .



## بحث

مهم‌ترین یافته‌های این مطالعه عبارتند از: ۱- تزریق مستقیم آگونیست گلوکوکورتیکوئید (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 گلوکوکورتیکوئید به داخل هسته اکومبنس قبل از آموزش و قبل از آزمون به خاطر آوری بر اکتساب و به خاطر آوری اطلاعات فضایی تازه آموخته شده مدل یادگیری احترازی غیر فعال اثر معنی‌داری ندارد.

یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که تغییر فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید 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 گلوکوکورتیکوئید است [۱۶، ۱۲] و احتمالاً داروهای تزریق شده از طریق تغییر فعالیت این گیرنده‌ها بر ذخیره حافظه اثر می‌گذارند. از طرفی یافته‌های بدست آمده از مطالعات رفتاری و الکتروفیزیولوژی قبلی پیشنهاد می‌کنند که اثرات گلوکوکورتیکوئیدها روی ذخیره حافظه به طور مستقیم و موضعی واسطه‌گری می‌شود. برای مثال شواهد زیادی وجود دارد که گلوکوکورتیکوئیدها بر تحریک پذیری عصبی و LTP در ناحیه خلفی هیپوکمپ اثر می‌گذارند [۹، ۳]. بر اساس نتایج این مطالعات به نظر می‌رسد که در مطالعه حاضر تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید بلافاصله بعد از آموزش با فعال نمودن گیرنده گلوکوکورتیکوئید منجر به افزایش و با مهار کردن گیرنده گلوکوکورتیکوئید منجر به کاهش ذخیره حافظه شده باشند.

از طرفی یافته‌های این مطالعه برای اولین بار نشان داد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید در هسته اکومبنس در روند

تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده هیجانی دخیل هستند. که این نکته تأییدی بر حضور گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید در این ناحیه بوده هم‌چنین تأییدی بر مطالعات قبلی که احتمال داده بودند که هسته اکومبنس در وساطت اثرات گلوکوکورتیکوئید بر تثبیت حافظه با ساختارهای دیگر مغزی به ویژه آمیگدال تعامل دارد می‌باشد [۱۱].

مطالعات دیگری نشان داده‌اند 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 گلوکوکورتیکوئیدها 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 نورترانسمیتری مهم از قبیل دوپامینرژیک، گلوتامینرژیک، آدرنرژیک و کولینرژیک و... که نقش اساسی در فرایند یادگیری و حافظه دارند [۱۱، ۵]. در ناحیه هسته اکومبنس مؤید این موضوع می‌باشند که احتمالاً اکومبنس هم می‌تواند در تعدیل تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده متأثر از رویدادهای هیجانی نقش مهمی بازی کند [۱۷، ۵] و در این بین بر اساس نتایج مطالعه ما یکی از عوامل تاثیرگذار در خصوص نقش هسته اکومبنس در یادگیری حضور گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید در این ناحیه است.

هم‌چنین در مطالعات دیگری دیده شد که تزریق موضعی آگونیست یا آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در ناحیه خلفی هیپوکمپ و هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال ذخیره حافظه را در مدل‌های مختلف یادگیری تعدیل می‌کند، اما این اثرات تعدیلی به دنبال تخریب هسته اکومبنس مهار می‌شود [۱۱] و پیشنهاد شده بود که احتمالاً گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید 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 گلوکوکورتیکوئید بر حافظه با ساختارهای دیگر مغزی به ویژه هیپوکمپ و آمیگدال تعامل دارد. این نظر توسط



حاضر ممکن است از طریق فعال شدن سیستم بتا آدرنرژیک 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 گلوکوکورتیکوئید در ناحیه هسته اکومبسن 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 در گیر 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.

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

یافته‌های مطالعات دیگری نشان داده‌اند که سیستم بتا آدرنرژیک در اغلب نواحی مغزی (هیپوکمپ و آمیگدال) نقش مهمی در وساطت اثر گلوکوکورتیکوئید بر ذخیره حافظه دارند و دیده شده که تزریق آنتاگونیست بتا آدرنرژیک به داخل هسته اکومبسن موجب تعدیل ذخیره حافظه می‌شود [۹، ۱۳]. بر این اساس پیشنهاد می‌شود که احتمالاً اثرات مشاهده شده گلوکوکورتیکوئیدها بر ذخیره حافظه در مطالعه

### منابع

- [۱] وفایی ع، رشیدی پور ع، شریفی مر: بررسی اثرات دگزامتازون در ناحیه شکنج دندانه‌دار هیپوکمپ بر ذخیره حافظه. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ۱۳۷۸، جلد ۱، شماره ۲، صفحات: ۲۵-۳۲
- [۲] وفایی ع، رشیدی پور ع، شریفی مر، بورش ج: بررسی اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در ناحیه پشتی هیپوکمپ بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ۱۳۷۹، جلد ۱، شماره ۳، صفحات: ۶۳-۷۰
- [3] Akirav I, Richter-Levin G: Biphase 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 Neurosci.*, 1998; 21(7):294-299.
- [5] Goldenberg G, Schuri U, Gromminger O, Arnold U: Basal forebrain amnesia: does 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.

- [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.
- [14] 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 outcomes. *J Neurosci.*, 2003; 23(30): 9833-9841.
- [18] Sandi, C, Rose SP: Corticosteroid 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: Glucocorticoid 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.

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

AA. Vafaei PhD<sup>1\*</sup>, A. Jalal Medical Student<sup>2</sup>, A. Rashidy Pour PhD<sup>3</sup>

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 bilaterally 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*

حلال

حلال

حلال

حلال

حلال

حلال

حلال

حلال