کومش- جلد ۱۳، شماره ۳ (پیاپی ۴۳)، بهار ۱۳۹۱

اثرات استرس حاد و کورتیکوسترون بر خاموشی حافظه ترس در موش سوری

فاطمه دهباشی (M.D)، ندا علی‌زاده (M.D)، علی رشیدی‌پور (Ph.D)، عباسعلی وفایی (Ph.D)*

دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه و مرکز تحقیقات فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: خاموشی حافظه به دنبال فعال‌سازی حافظه‌های تثبیت شده قبلی اتفاق می‌افتد. مطالعات اخیر حاکی از اثرات تعدیلی استرس حاد و گلوکوکورتیکوئیدها بر خاموشی حافظه ترس هستند ولی این اثرات به روشنی مشخص نیست. هدف این مطالعه بررسی اثرات استرس حاد و کورتیکوسترون بر روند خاموشی حافظه ترس در مدل احترازی غیرفعال در موش سوری بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۴۸ سر موش‌های سوری نژاد آلبینو (۲۵-۳۰ گرم) استفاده شد. موش‌ها در دستگاه احترازی غیرفعال (۱ میلی‌آمپر، ۳ ثانیه) آموزش دیدند. کورتیکوسترون (۰/۵، ۱ و ۳ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن) به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی یا استرس حاد (با استفاده از محدودکننده و به مدت ۱۰ دقیقه) ۳۰ دقیقه قبل از فعال‌سازی حافظه استفاده شدند. روند خاموشی حافظه ترس در طی روزهای ۲، ۵، ۷ و ۹ بعد از فعال‌سازی حافظه با اندازه‌گیری مدت زمان طی شده قبل از اولین ورود حیوان به ناحیه تاریک ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تزریق کورتیکوسترون با دوزهای ۱ و ۳ میلی‌گرم و هعمال استرس حاد قبل از فعال سازی حافظه، خاموشی حافظه ترس را تسهیل می کند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که استرس حاد و گلوکوکورتیکوئیدها نقش مهمی در خاموشی حافظه ترس بازی می‌کنند. این یافته‌ها می‌توانند به عنوان یک روش درمانی احتمالی برای درمان بیماری‌های ناشی از حافظه‌های پاتوژنیک مثل PTSD و فوبیا کمک‌کننده باشد.

واژه‌های کلیدی: گلوکوکورتیکوئید، استرس حاد، خاموشی حافظه، حافظه ترس، دستگاه احترازی غیرفعال

مقدمه

شواهد زیادی نشان می‌دهد که روند یادگیری و حافظه دارای مراحل مختلف اکتساب، تثبیت، به خاطرآوری، باز تثبیت یا خاموشی می‌باشد. در این میان وقتی حافظه تثبیت شده در فاز بازیابی (فعال‌سازی) دچار ناپایداری می‌شود، ممکن است به سمت باز تثبیت یا خاموشی (که فقط از بین رفتن حافظه تثبیت شده نیست بلکه جای‌گزینی آن با یک تجربه جدید است) پیش برود [۱] گر چه بین باز تثبیت و خاموشی شباهت‌هایی وجود دارد ولی دو تفاوت اصلی آن‌ها در مدت زمان و مکان است به طوری که اگر مدت فعال‌سازی حافظه کوتاه باشد فرایند تثبیت مجدد غالب است ولی اگر طولانی باشد فرایند خاموشی غالب است. از نظر مکانی در پدیده ترس شرطی برای تثبیت مجدد آمیگدال و هیپوکمپ ضروری است ولی در مورد فرایند خاموشی قشر میانی پرفورانت ضروری است البته این دو فرایند از نظر بیوشیمیایی نیز تفاوت‌هایی با هم دارند [۲].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

هم‌چنین مطالعات قبلی نشان داده که گلوکوکورتیکوئیدها بر فرایند ذخیره‌سازی اطلاعات هیجانی جدید تاثیر گذاشته و موجب تعدیل آن می‌شوند [۳]. این هورمون‌ها در ساختارهای تنظیم‌کننده حافظه مثل سیستم لیمبیک و قشر فورنتال گیرنده‌های فراوانی داشته و از این طریق فرایندهای مختلف حافظه را تحت تاثیر قرار می‌دهند [۴]. تحقیقات نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوئیدها بر روند حافظه اثرات متفاوتی را اعمال می‌کنند به طوری که با دوزهای متوسط تثبیت حافظه را تقویت می‌کنند اما در دوزهای فوق‌العاده پایین و یا بالا حافظه را تخریب می‌کنند [۵]. ضمناً اثرات آن‌ها بر روند به خاطرآوری عکس اثرشان بر روند تثبیت اعمال می‌گردد [۶]. هم‌چنین مطالعات الکتروفیزیولوژی عمل تعدیلی دوگانه‌ی کورتیکوسترون را بر روی شکل‌پذیری نورونی نشان دادند. دیده شده که آدرنالکتومی و یا سطح بالای گلوکوکورتیکوئیدها از شکل‌پذیری سیناپسی ممانعت به عمل آورده و گزارش شده که هم در Invivo و هم در Invitro سطوح متوسط گلوکوکورتیکوئیدی با اشغال نسبی گیرنده‌های GRمنجر به تسهیل پدیده تقویت طولانی–مدت (Long term potentiation)می‌شود [۷].

از طرفی مطالعات نشان داده که استرس حاد و مزمن موجب تعدیل ذخیره یادگیری و حافظه شده و فرم مزمن آن منجر به تغییرات شدید در شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود [۸]. شواهد نشان داده که اثرات استرس بر یادگیری و حافظه عموماً توسط گلوکوکورتیکوئیدها اعمال می‌شود. در طی استرس محور هیپوتالاموس– هیپوفیز– غدد فوق کلیه فعال می‌شود که نتیجه نهایی فعال شدن این محور افزایش گلوکوکورتیکوئید خون (کورتیکوسترون در جوندگان و کورتیزول در انسان) می‌باشد [۹]. گلوکوکورتیکوئیدها هورمون‌های لیپوفیل هستند که به راحتی می‌توانند از سد خونی– مغزی عبور کنند و با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی خود، مناطق مختلفی از مغز را تحت تاثیر قرار دهند [۱۰]. البته دیده شده که استرس مزمن عموماً آسیب یادگیری و حافظه را در بر دارد [۱۱].

هم‌چنین مطالعات قبلی نشان داده است که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی نقش بسیار اساسی در روند خاموشی حافظه بازی می‌کنند. در این خصوص نتایج مطالعه‌ای نشان داد که خاموشی حافظه در مدل ترس شرطی به دنبال تزریق سیستمیک دگزامتازون به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی تسهیل می‌شود [۱۲] در حالی که تزریق متی‌راپون به عنوان مهارگر سنتز گلوکوکورتیکوئیدها موجب مهار خاموشی می‌گردد [۱۳،۱۲]. در مطالعه دیگری دیده شده که آدرنالکتومی موجب مهار خاموشی حافظه در مدل احترازی غیرفعال می‌گردد و تزریق زیر جلدی یا داخل بطنی– مغزی کورتیکوسترون موجب تعدیل اثر آدرنالکتومی بر خاموشی حافظه می‌شود [۱۴]. از طرفی تزریق داخل آمیگدالی RU38486 به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی موجب مهار اثرات تسهیلی دگزامتازون بر خاموشی حافظه در مدل ترس شرطی می‌گردد و پیشنهاد شده که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی آمیگدال نقش مهمی در خاموشی حافظه بازی می‌کنند [۱۲].

از آن‌جا که در طی مطالعات قبلی در آزمایشگاه ما و دیگران اثرات استرس حاد و گلوکوکورتیکوئیدها بر روندهای اکتساب، تثبیت و به خاطرآوری حافظه بررسی شده است ولی اثرات آن‌ها بر خاموشی حافظه در مدل احترازی غیرفعال به خوبی روشن نیست. هدف این مطالعه تعیین تاثیر استرس حاد و کورتیکوسترون بر روند خاموشی حافظه ترس در موش سوری در مدل احترازی غیرفعال بود.

مواد و روش‌ها

حیوانات. در این تحقیق از ۴۸ سر موش‌های سوری (آلبینو) در محدوده وزنی ۳۰– ۲۵ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۸ تایی با سیکل روشنایی– تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و میزان آب و غذای کافی نگه‌داری می‌شدند.

داروها. کورتیکوسترون که با دوزهای ۰/۵، ۱ و ۳ میلی‌گرم که در طی مطالعات قبلی هم مورد تایید قرار گرفته

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

بود در این مطالعه برای ارزیابی خاموشی حافظه ۳۰ دقیقه قبل از تست فعال‌سازی مورد استفاده قرار گرفت.

دستگاه احترازی غیرفعال. دستگاه یادگیری احترازی غیرفعال یک محفظه پلکسی‌گلاس مکعب مستطیل با طول ۴۰ سانتی‌متر، عرض ۱۰ سانتی‌متر در قسمت بالا و کف و ۱۶ سانتی‌متر ارتفاع می‌باشد. دستگاه توسط یک درب گیوتینی به دو قسمت روشن به طول ۱۹ سانتی‌متر و تاریک ۲۱ سانتی‌متر تقسیم می‌شود. در کف هر دو بخش میله‌های ضدزنگ به فاصله نیم سانتی‌متر از هم قرار دارند و کف قسمت تاریک دستگاه به یک مدار الکتریکی وصل می‌شود که با روشن شدن کلید مدار، جریان الکتریکی با مدت، شدت و فرکانس مشخص از کف آن عبور می‌کند. دستگاه در یک محل بدون صدا و رفت و آمد قرار می‌گیرد و ضمناً باز شدن درب گیوتینی و سنجش زمان‌های حضور حیوان در نواحی تاریک و روشن به صورت تعریف شده و اتوماتیک انجام می‌شود.

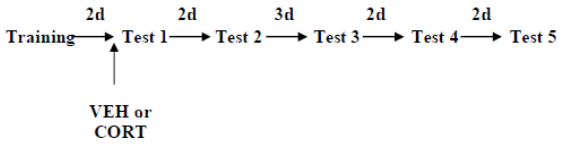
آموزش یادگیری احترازی غیرفعال:

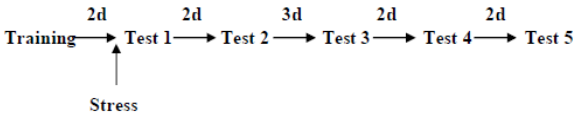
الف- سازش یافتن: هر موش ابتدا در قسمت روشن دستگاه پشت به درب قرار داده می‌شد و وقتی که موش به طرف درب می‌چرخید درب باز می‌شد و اجازه داده می‌شد حیوان وارد قسمت تاریک شد. بلافاصله درب بسته می‌شد و حیوان پس از چند ثانیه از قسمت تاریک گرفته و به قفس باز گردانیده می‌شد. این روش برای دو بار دیگر در فواصل ۳۰ دقیقه‌ای تکرار می‌گردید.

ب- آموزش (اکتساب یادگیری): ۳۰ دقیقه بعد از بار سوم سازش یافتن، اکتساب یادگیری انجام می‌شد. به دنبال وارد شدن موش به قسمت تاریک درب بسته شده و شوک الکتریکی با شدت ۱ میلی‌آمپر و به مدت ۳ ثانیه از طریق سیم‌های استیل تعبیه شده در کف قسمت تاریک به حیوان اعمال می‌شد.

ج- تست به خاطرآوری: ۴۸ ساعت بعد از آموزش تست به خاطرآوری انجام می‌شد. حیوان در قسمت روشن پشت به درب قرار داده می‌شد و پس از چرخیدن موش به طرف درب، درب باز می‌شد. زمانی که طول می‌کشید (Step-through latency, STL) تا حیوان برای اولین بار وارد قسمت تاریک می‌شد به طور اتوماتیک توسط دستگاه اندازه‌گیری می‌شد.

د- تست خاموشی حافظه. برای ارزیابی خاموشی حافظه، حیوانات به مدت دو هفته مورد ارزیابی قرار گرفتند به طوری که در روز اول به دنبال سازگاری، آموزش داده شد و ۴۸ ساعت بعد، قبل از تست فعال‌سازی حافظه تزریق داخل صفاقی داروی کورتیکوسترون (شکل ۱ الف) و یا استرس حاد (شکل ۱ ب) به مدت ۱۰ دقیقه به حیوانات داده شد و پس از آن فعال‌سازی حافظه (تست ۱) در آن‌ها صورت گرفت. سپس حافظه آن‌ها در طی روزهای ۲، ۵، ۷ و ۹ بعد از فعال‌سازی مورد ارزیابی قرار گرفت و مدت زمان طی شده قبل از اولین ورود به ناحیه تاریک اندازه‌گیری شد.





شکل ۱. مراحل زمانی آزمایش. الف: وهیکل یا کورتیکوسترون، ب: استرس

(VEH: Vehicle, CORT: Corticosterone)

نحوه ایجاد استرس حاد. برای این منظور حیوانات ۳۰ دقیقه قبل از فعال‌سازی حافظه به مدت ۱۰ دقیقه در یک تیوپ پلکسی‌گلاس محدودکننده قرار می‌گرفتند.

آزمایش‌ها و گروه‌های مختلف آزمایشی.

آزمایش ۱: هدف این آزمایش بررسی اثرات کورتیکوسترون (۰/۵، ۱ و ۳ میلی‌گرم) بر خاموشی حافظه بود (n=۳۲ در ۴ گروه). در بررسی خاموشی ۳۰ دقیقه قبل از تست فعال‌سازی کورتیکوسترون تزریق شد.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

گروه ۱: حامل (n=۸)، گروه‌های ۲، ۳و ۴: کورتیکوسترون (۰/۵، ۱ و ۳ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان (n=۲۴).

آزمایش ۲: هدف این آزمایش بررسی اثرات استرس حاد بر خاموشی حافظه بود (n=۱۶ در ۲ گروه). در بررسی خاموشی ۳۰ دقیقه قبل از تست فعال‌سازی استرس حاد به مدت ۱۰ دقیقه دریافت نمودند.

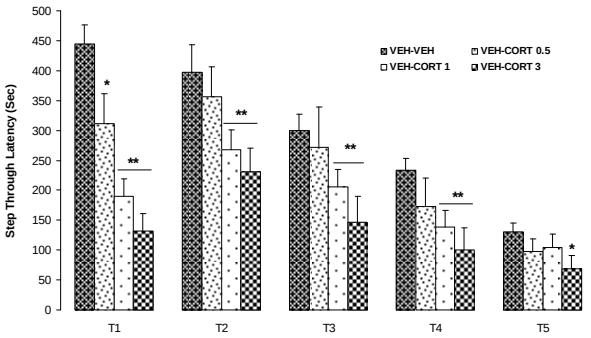
گروه ۱: بدون استرس حاد (n=۸)، گروه ۲: استرس حاد (n=۸)

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات. ارزیابی اطلاعات با توجه به توزیع پارامتریک داده‌ها با کمک آزمون آنالیز واریانس دو طرفه و تست Post-hoc توکی انجام شد.

نتایج

اثرات تزریق کورتیکوسترون به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی بر خاموشی حافظه ترس در همه گروه‌ها که تزریق محیطی وهیکل یا کورتیکوسترون به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید در آن‌ها انجام شد، مدت زمان صرف شده قبل از ورود حیوانات به داخل محفظه تاریک در طی دوره آموزش مورد ارزیابی قرار گرفت و آنالیز واریانس یک طرفه این زمان در طی آموزش حاکی از عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها ($F_{3,28}$=0.323, P=0.8) می‌باشد. این یافته نشان‌دهنده هم‌گون بودن گروه‌ها است (اطلاعات نشان داده نشده است).

از طرفی شکل ۲، اثرات تزریق محیطی کورتیکوسترون بر خاموشی حافظه را نشان می‌دهد. ملاک ارزیابی حافظه صرف مدت زمانی بود که طول می‌کشید تا حیوان وارد قسمت تاریک دستگاه شود. آنالیز واریانس دو طرفه (تست‌ها × گروه) با اندازه‌گیری تکراری حاکی از اثر معنی‌دار گروه‌ها ($F_{3,105}$=18.94, P<0.0001)، اثر معنی‌دار روزهای تست ($F_{4,105}$=22.85, P<0.0001) و عدم تعامل معنی‌دار بین دو متغیر فوق است ($F_{12,105}$=1.396, P=0.17). آنالیز بعدی نشان داد که کورتیکوسترون موجب تسهیل در خاموشی حافظه شده است. به گونه‌ای که تفاوت بین گروه‌های دریافت‌کننده کورتیکوسترون با گروه دریافت‌کننده وهیکل معنی‌دار است (P<0.01).



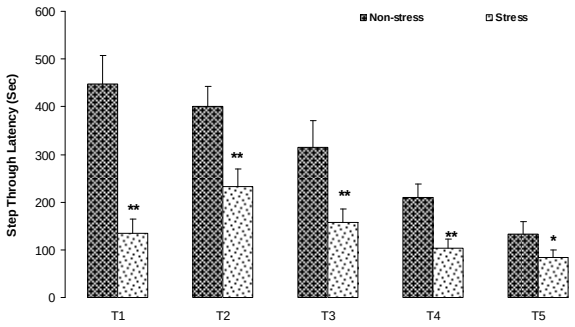
شکل ۲. اثرات تزریق محیطی کورتیکوسترون بر خاموشی حافظه در مدل احترازی غیر فعال. محور عمودی میانگین ± خطای استاندارد از میانگین را در مورد تاخیر زمان ورود به قسمت تاریک در طی تست فعال سازی و در طی تست های ارزیابی خاموشی (T2-T5) را نشان می دهد. *P<0.05 در مقایسه با گروه کنترل **P<0.01 در مقایسه با گروه کنترل در همان تست خودش

VEH: Vehicle, CORT: Corticosterone,

اثر استرس حاد بر خاموشی حافظه ترس. در گروه‌های غیراسترسی و تحت استرس حاد زمان ورود حیوانات به داخل محفظه تاریک در طی آموزش مورد ارزیابی قرار گرفت. آزمون تی تست در خصوص این زمان در طی آموزش حاکی از عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها (t_{14}=0.236, P=0.94) می‌باشد. این یافته نشان‌دهنده هم‌گون بودن گروه‌ها است (اطلاعات نشان داده نشده است).

از طرفی شکل ۳ اثر استرس حاد بر خاموشی حافظه را نشان می‌دهد. ملاک ارزیابی حافظه صرف مدت زمانی بود که طول می‌کشید تا حیوان وارد قسمت تاریک دستگاه شود. آنالیز واریانس دو طرفه (تست‌ها × گروه) با اندازه‌گیری تکراری حاکی از اثر معنی‌دار گروه‌ها (P<0.0001, $F_{1,35}$=10.05) اثر معنی‌دار روزهای تست (P<0.0001, $F_{4,35}$=41.31) و تعامل معنی‌دار بین دو متغیر فوق است ($F_{4,35}$=3.28, P=0.02). آنالیز بعدی نشان داد که استرس حاد موجب تسهیل در خاموشی حافظه شده است. به گونه‌ای که تفاوت بین گروه‌های دریافت‌کننده استرس با گروه غیراسترسی معنی‌دار است (P<0.01)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]



شکل ۳. اثرات استرس حاد بر خاموشی حافظه در مدل احترازی غیر فعال. محور عمودی میانگین ± خطای استاندارد از میانگین را در مورد تاخیر زمان ورود به قسمت تاریک در طی تست فعال سازی و در طی تست های ارزیابی خاموشی (T2-T5) را نشان می دهد. P<0.05 * در مقایسه با گروه کنترل P<0.01 ** در مقایسه با گروه کنترل در همان تست خودش

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های اصلی. تزریق محیطی کورتیکوسترون و استرس حاد به روش محدود کردن منجر به تقویت (تسهیل) خاموشی حافظه ترس می‌شود.

روش کار و دوز داروهای استفاده شده. در این مطالعه برای ارزیابی حافظه از دستگاه یادگیری احترازی غیرفعال استفاده شد. اعمال شوک بالا در این دستگاه، حافظه تروماتیک (حافظه ناشی از ترس) ایجاد می‌کند. این مدل معمولاً در مطالعات بررسی بازتثبیت و خاموشی حافظه استفاده می‌شود [۱۶،۱۵]. برای ارزیابی اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر خاموشی حافظه ترس از کورتیکوسترون (با دوز ۰/۵، ۱ و ۳ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم) استفاده شد. هم‌چنین برای ارزیابی اثر استرس حاد بر خاموشی حافظه ترس از ۱۰ دقیقه اعمال استرس حاد به روش محدود کردن حیوان استفاده شد.

اثرات استرس حاد و گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی بر خاموشی حافظه. نتایج این مطالعه نشان داد که استرس حاد و گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی نقش مهمی در خاموشی حافظه ترس بعد از فعال‌سازی حافظه بازی می‌کند. ما مشاهده کردیم که تزریق محیطی کورتیکوسترون به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی و اعمال استرس حاد منجر به تقویت خاموشی حافظه ترس (تسهیل آن) شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که این گیرنده‌ها نقش مهمی در خاموشی حافظه بازی می‌کنند. یافته‌های ما با مطالعات قبلی در این زمینه هم‌خوانی دارد. مطالعات قبلی در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که تزریق محیطی کورتیکوسترون موجب اختلال در به خاطرآوری [۱۷] و منجر به تسهیل خاموشی حافظه در مدل ترس شرطی می‌شود. در این خصوص نتایج مطالعه یانگ و همکاران نشان داد که تزریق سیستمیک دگزامتازون و یا تزریق داخل آمیگدال RU28362 به عنوان آگونیست گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی به صورت وابسته به دوز موجب تسهیل و تزریق متی‌راپون به عنوان مهارگر سنتز گلوکوکورتیکوئیدها موجب مهار خاموشی حافظه می‌شود. در این مطالعه پیشنهاد شده که گلوکوکورتیکوئیدها از طریق افزایش تثبیت خاموشی حافظه موجب تسهیل آن می‌شوند [۱۲]. بنابراین می‌توان تصور کرد که آگونیست‌های گیرنده گلوکوکورتیکوئید چنان‌چه قبل از فعال‌سازی حافظه تروماتیک تزریق شوند می‌توانند داروهای بالقوه برای درمان بیماری‌های ناشی از حافظه‌های پاتوژنیک مثل PTSD و فوبیا محسوب شوند.

گلوکوکورتیکوئیدها باعث القاء فعالیت محور هیپولاموس-هیپوفیز- آدرنال شده که باعث تنظیم مکانیسم‌های فیدبکی از طریق گیرنده‌های هسته‌ای و غشایی استروئیدها می‌شود [۱۸]. عوامل متعددی در تنظیم ترشح گلوکوکورتیکوئیدها به دنبال ترس نقش دارند که مهم‌ترین آن‌ها هورمون ACTH مترشحه از هیپوفیز قدامی است. فیبرهای عصبی که از هسته‌های آمیگدال می‌آیند، باعث بروز پاسخ‌های ترشحی ناشی از استرس‌های هیجانی می‌شود و از این طریق ترس، اضطراب و سایر ایمپالس‌ها که از مراکز مختلف روی هیپوتالاموس متمرکز می‌شوند در ایجاد پاسخ ترشح هیپوتالاموس به ترس و افزایش ترشح ACTH نقش دارند [۱۹] که نهایتاً همه این عوامل منجر به تعدیل ترشح گلوکوکورتیکوئیدها شده و می‌تواند در تعدیل فرایند یادگیری و حافظه نقش داشته باشد. از طرفی در مطالعات invitro

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

نشان داده شده که گلوکوکورتیکوئیدها اثرات زیادی بر عمل‌کرد نرون‌های عصبی دارند که از این جمله، انتقال گلوکز به داخل نورون‌ها را مهار می‌کنند [۲۰]. بنابراین احتمال می‌رود که از طریق اشاره شده فوق موجب تقویت (تسهیل) خاموشی حافظه گردند.

از طرفی شواهد قبلی نشان داده که ترشح گلوکوکورتیکوئیدها به دنبال استرس حاد اثرات آنی و مستقیم روی سیستم عصبی مرکزی دارد و دیده شده استرس مزمن نیز همانند استرس حاد اثرات تخریبی متعددی روی سیستم عصبی به خصوص نواحی مربوط به حافظه و یادگیری دارد، با این تفاوت که اثرات ایجاد شده توسط استرس مزمن بر روی سیستم عصبی، بسیار برجسته‌تر و پایدارتر از اثرات استرس حاد می‌باشد [۲۱،۲۰]. مطالعات قبلی نشان داده که به دنبال اعمال استرس، آبشاری از تغییرات عصبی و هورمونی در بدن موجود زنده ایجاد می‌شود. بنابراین استرس از طریق افزایش غلظت گلوکوکورتیکوئیدها، کاتکولآمین‌ها و نوروپپتیدهایی نظیر وازوپرسین و... در خون، باعث تغییر در خصوصیات الکتریکی، شکل و ظرفیت تکثیری سلول‌ها در مغز می‌شود که همگی این عوامل پاسخ مرکزی و رفتاری به استرس را شکل می‌دهد [۲۲] و احتمالاً از این طرق موجب تسهیل خاموشی حافظه می‌گردد.

هم‌چنین برخی مطالعات این حقیقت را نشان داده‌اند که روند خاموشی حافظه به روند به خاطرآوری آن وابسته است [۲۳]. بنابراین اگر عاملی بتواند به خاطرآوری حافظه را دچار اختلال کند می‌تواند بر خاموشی تاثیرگذار باشد و از آن‌جا که استرس و کورتیکوسترون قبل از به خاطرآوری موجب اختلال آن می‌شوند احتمالاً می‌توانند موجب تسهیل خاموشی حافظه در ادامه روند آن گردند.

مطالعات قبلی نشان داده که در طی ترس و اضطراب سطوح گلوکوکورتیکوئیدها بالا می‌رود [۲۴] ضمناً هورمون رهاکننده کورتیکوتروپین (CRH) در پاسخ‌های رفتاری گلوکوکورتیکوئیدها نسبت به محرک ترس دخیل است. هم‌چنین ثابت شده که افزایش غلظت گلوکوکورتیکوئیدها در مغز بیان ژن CRH را در بخش مرکزی آمیگدال و در هسته‌های Bed در استریا ترمینالیس افزایش می‌دهد که خود موجب افزایش غلظت گلوکوکورتیکوئیدها و CRH در بخش مرکزی آمیگدال می‌گردد، که این موضوع می‌تواند موجب افزایش فعالیت نوراپی‌نفرین در هسته لوکوس سرلئوس گردد و نهایتاً این افزایش در محرک‌های ایجادکننده ترس و اضطراب موجب افزایش رفتارهای مرتبط به ترس می‌شود [۲۵] که می‌تواند بر میزان خاموشی حافظه ترس تاثیرگذار باشد [۱۲]. این مکانیسم هم یکی دیگر از موارد پیشنهادی در مطالعه حاضر است که ممکن است، استرس حاد و افزایش کورتیکوسترون از طریق آن موجب تسهیل خاموشی شده باشند.

از طرفی شواهد نشان داده که خاموشی حافظه می‌تواند تحت تاثیر فعالیت گیرنده‌های سروتونرژیک و گاباارژیک [۲۶] و کانال‌های کلسیمی [۲۷] قرار گیرد. از آن‌جا که مطالعات قبلی نشان داده که اثرات متقابل فراوانی بین استرس و تغییرات سطوح گلوکوکورتیکوئیدی و سیستم‌های نروترانسمیتری فوق [۲۶] و یا فعالیت کانال‌های کلسیمی وجود دارد [۲۷]، احتمال می‌رود که تغییر سطوح کورتیکوسترون به دنبال تزریق و یا به دنبال اعمال استرس از طریق این عوامل موجب خاموشی حافظه ترس شده است.

به‌طور کلی نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که فعال نمودن گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی توسط تزریق کورتیکوسترون و یا اعمال استرس حاد قبل از فعال‌سازی حافظه، سبب تقویت (تسهیل) خاموشی حافظه ناشی از ترس شده و این اثر به فعال‌سازی حافظه وابسته است. البته برای شناسایی مکانیسم‌های دقیق مداخله‌کننده، نیاز به مطالعات بیش‌تر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه خانم‌ها فاطمه دهباشی و ندا علی‌زاده دانشجویان مقطع پزشکی عمومی طراحی شده بود استخراج شده است و بدین وسیله از همه همکاران مرکز

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

تحقیقات فیزیولوژی سمنان به ویژه آقایان صادقی و وفایی‌نژاد و خانم پاکدل که در تمامی مراحل اجرای آزمایشات هم‌یار ما بودند صمیمانه تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

[1] Vianna MR, Coitinho AS, Izquierdo I. Role of the hippocampus and amygdala in the extinction of fear-motivated learning. Curr Neurovasc Res 2004; 1: 55-60.

[2] Debiec J, LeDoux JE, Nader K. Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. Neuron 2002; 36: 527-538.

[3] Beylin AV, Shors TJ. Glucocorticoids are necessary for enhancing the acquisition of associative memories after acute stressful experience. Horm Behav 2003; 43: 124-131.

[4] Roozendaal B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. Neurobiol Learn Mem 2002; 78: 578-595.

[5] Flood JF, Vidal D, Bennett EL, Orme AE, Vasquez S, Jarvik ME. Memory facilitating and anti-amnestic effects of corticosteroids. Pharmacol Biochem Behav 1978; 8: 81-87.

[6] Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Taherian AA, Peripheral injection of corticosterone has different effects on consolidation and retrieval spatial memory. Tabriz Pharmaciut Sci 2009; 14: 237-245. (Persian).

[7] de Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long term spatial memory. Nature 1998; 394: 787-790.

[8] Sandi C, Pinelo-Nava MT. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. Neural Plast 2007; 78970.

[9] Magariños AM, Verdugo JM, McEwen BS. Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 14002-14008.

[10] Wolf OT. HPA axis and memory. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17: 287.

[11] Ghadrdoost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Hajisoltani R, Bandegi AR, Motamedi F, et al. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. Eur J Pharmacol 2011; 667: 222-229.

[12] Yang YL, Chao PK, Lu KT. Systemic and intra-amygdala administration of glucocorticoid agonist and antagonist modulate extinction of conditioned fear. Neuropsychopharmacology 2006; 31: 912-924.

[13] Barrett D, Gonzalez-Lima F. Behavioral effects of metyrapone on Pavlovian extinction. Neurosci Lett 2004; 371: 91-96.

[14] Bohus B, de Kloet ER. Adrenal steroids and extinction behavior: antagonism by progesterone, deoxycorticosterone and dexamethasone of a specific effect of corticosterone. Life Sci 1981; 28: 433-440.

[15] Paré WP. Enhanced retrieval of unpleasant memories influenced by shock controllability, shock sequence, and rat strain. Biol Psychiatry 1996; 39: 808-813.

[16] Nikzad S, Vafaei AA, Rashidy-Pour A. Assessment the effects of Metyrapone (as a glucocorticoids synthesis inhibitor) on memory retrieval and reconsolidation in rats. Tabriz Pharmaciutical Sci 2010; 16: 141-148. (Persian).

[17] Vafaei AA, Rashidy-Pour A. Evaluation the effects of acute stress and corticosterone on processes of emotional learning and memory in rat. Tehran Univ Med J 2009; 67: 241-249. (Persian).

[18] Khaksari M, Rashidy-Pour A, Vafaei AA. Central mineralocorticoid receptors are indispensable for corticosterone induced impairment of memory retrieval in rats. Neuroscience 2007; 149: 729-738.

[19] Reul JM, VandenBosch FR, De Kloet ER. Differential response of type I and type II corticosteroid receptors to changes in plasma steroid level and circadian rhythmicity, Neuroendocrinology 1987; 45: 407-412.

[20] Munck A, Mendel DB, Smith LI, Orti E. Glucocorticoid receptors and actions. Am Rev Respir Dis 1990; 141: S2-S10.

[21] Beato M, Sanchez-Pacheco A. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. Endocr Rev 1996; 17: 587-609.

[22] Roozendaal B. Stress activated hormonal systems and the regulation of memory storing: Post traumatic Stress disorder. Psychobiology 1996; 821: 247-258. (Persian).

[23] Garelick MG, Storm DR. The relationship between memory retrieval and memory extinction. Proc Natl Acad Sci USA zzvvv '

[24] Lyons DM, Wang OJ, Lindley SE, Levine S, Kalin NH, Schatzberg AF. Separation induced changes in squirrel monkey hypothalamic-pituitary-adrenal physiology resemble aspects of hypercortisolism in humans. Psychoneuroendocrinology 1999; 24: 131-142.

[25] Erickson K, Drevets W, Schulkin J. Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. Neurosci Biobehav Rev 2003; 27: 233-246.

[26] Matsumoto M, Togashi H, Konno K, Koseki H, Hirata R, Izumi T, et al. Early postnatal stress alters the extinction of context-dependent conditioned fear in adult rats. Pharmacol Biochem Behav 2008; 89: 247-252.

[27] Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Taherian AA, Miladi-Gorji H, Sadeghi H, Fathollahi Y, Bandehgi AR. Verapamil enhances acute stress or glucocorticoid-induced deficits in retrieval of long-term memory in rats. Behave Brain Res 2009; 203: 76-80.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

Effects of acute stress and corticosterone on fear memory extinction in mice

Fatmeh Dehbashi (MD), Neda Alizadeh (MD), Ali Rashidy-Pour (PhD) Abbas Ali Vafaei (PhD)*
Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 7 Aug 2011 Accepted: 24 Dec 2011)

Introduction: Memory extinction is the process that being after recalled and actively previously consolidated memories. Although recent studies suggest that acute stress and glucocorticoids have modulatory effects on fear memory extinction, but their effects are not known clearly. The aim of this study was to determine the effects of acute stress and corticosterone on fear memory extinction in passive avoidance task in mice.

Material and Methods: In this exprimental study, 48 male albino mice (25-30 gr) were used, which were trained in one trial inhibitory avoidance task (1mA, 3 s footshock). Corticosterone (0.5, 1 and 3 mg/kg) was systemically administrated 30 min prior to memory reactivation. In addtion, acute stress was induced in some groups using restrainer (plexiglass tube) for 10 min at the same time of cortisterone adminstration. The process of memory extinction was assessed by retention tests given 2, 5, 7 and 9 days after memory reativation. The latency to re-enter dark compartment of the apparatus was recorded.

Results: The results showed that systemic injection of corticosterone (1 or 3 mg/kg) or acute stress facilitates fear-related memory extiction significantly.

Conclusion: Our findings indicate that glucocorticoid system and acute stress play an important role in fear memory extiction. Our findings might be helpful to develop therapeutic methods to treat pathological emotional memories such as those seen in post-traumatic disorders and phobia.

Key words: Memory extinction, Acute stress, Glucocorticoids, Fear memory, Passive avoidance task

* Corresponding author: Fax: +98 231 3354186; Tel: +98 231 3354186
aavafe@gmail.com

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]