مجله دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
دوره دوازدهم، شماره سوم، پاییز ۱۳۹۱، صفحات ۳۲۱ الی ۳۳۲

تاثیر تزریق پیلوکارپین در آمیگدال قاعده‌ای- جانبی برکاهش حافظه ناشی از دگزامتازون در موش صحرائی نر

ثنا ملاحسینی[۱]، لطف اله خواجه پور[۱]، مهناز کسمتی[۱]، عبدالرحمن راسخ[۲]*

[۱] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
[۲] گروه آمار، دانشکده ریاضی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۶۳۱۱۷۴۶۲ فاکس: ۰۶۱۱۳۳۳۱۰۴۵ E-mail: Khajehpour@scu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات متعددی نشان داده اند که گلوکوکورتیکوئیدها فرآیند یادگیری و حافظه را با اثر بر اجزای مختلف سیستم لیمبک، از جمله آمیگدال، تحت تاثیر قرار می‌دهند. آمیگدال یکی از نواحی مهم مغزی درشکل گیری حافظه است. با توجه به اینکه ناحیه قاعده‌ای-جانبی آمیگدال (Baso-Laterl Amygdala: BLA) دارای توزیع گسترده‌ای از گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین است، در تحقیق حاضر، اثر تزریق پیلوکارپین در درون ناحیه BLA بر اثر دگزامتازون بر فراخوانی حافظه مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار: یادگیری اجتنابی مهاری به عنوان یک مدل یادگیری، با استفاده از دستگاه Step-through، در ۸۰ سر موش صحرائی نر از نژاد ویستار بررسی گردید. همه حیوانات به صورت دو طرفه در ناحیه BLA کانول گذاری شدند. آزمایش‌های رفتاری، یک هفته بعد از جراحی، طی دو مرحله آموزش (یادگیری) و آزمون (فراخوانی) با فاصله۲٤ ساعت انجام گرفتند. باثبت زمان تاخیر ورود حیوان به بخش تاریک دستگاه و مدت زمان صرف شده در این بخش، در مرحله آزمون، فراخوانی حافظه آن ها مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: تزریق زیرپوستی دگزامتازون پیش از آزمون، فراخوانی حافظه را در حیواناتی که یک روز قبل آموزش دیده بودند، تخریب نمود. تزریق پیلوکارپین (موش/میکروگرم۲و۱)، آگونیست گیرنده موسکارینی کولینرژیک، به درون ناحیه BLA قبل از استعمال دگزامتازون، مانع از اثر تخریبی دگزامتازون بر فراخوانی حافظه گردید.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این تحقیق نشان داد که اثرتخریبی گلوکوکورتیکوئیدها بر فرآیندهای حافظه ممکن است با کاهش عملکرد مکانیسم موسکارینی کولینرژیک ناحیه BLA میانجی‌گری گردد.

کلمات کلیدی: پیلوکارپین؛ آمیگدال قاعده ای-جانبی؛ حافظه؛ دگزامتازون؛ موش صحرائی

دریافت: ۹۰/٤/۲۵ **پذیرش:** ۹۰/۱۰/۱۹

مقدمه

گلوکوکورتیکوئیدها[1] دسته‌ای از هورمون‌های استرس هستندکه توسط قشر غده فوق کلیوی ترشح می‌شوند. مطالعات نشان داده اند که بخشی از اثرات استرس بر فرآیندهای یادگیری و حافظه، با آزادسازی این هورمون‌ها میانجیگری می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند مراحل مختلف حافظه (اکتساب، تثبیت و به یادآوری) را تحت تاثیر قرار دهند [۳-۱]. اثر گلوکوکورتیکوئیدها در تشکیل

[1] Glucocorticoides

لطفاً به این مقاله به شکل زیر ارجاع دهید:

Mollahoseini S, Khajehpour L, Kesmati M, Rasekh A. The Effect of Injection of Pilocarpine Intra Basolateral Amygdala on the Dexamethasone Induced Memory Deficiency in Male Rat. J Ardabil Univ Med Sci. 2012; 12(3): 321-332. (Full Text in Persian)

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

حافظه به زمان تزریق این هورمون‌ها وابسته است، به طوری‌که تزریق محیطی کورتیکوسترون اکتساب و تثبیت حافظه را تقویت می‌کند، در حالیکه موجب تخریب به یادآوری حافظه می‌گردد. اثر تزریق دگزامتازون[1]، آگونیست گلوکوکورتیکوئیدی، نیز مشابه اثر کورتیکوسترون برحافظه است [٤،٥]. از طرف دیگر مطالعات نشان داده‌اند که تزریق محیطی کورتیکوسترون پیش از آزمون، باعث تخریب به‌یادآوری حافظه می‌شود [۶]. به‌نظر می‌رسد گلوکوکورتیکوئیدها با اثر بر عملکرد نورونها در نواحی مختلف مغز، حافظه را تعدیل کنند. این اثر می‌تواند با واسطه سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف شامل نورآدرنرژیک، کولینرژیک، گاباارژیک و غیره اعمال گردد [۱].

نقش سیستم کولینرژیک در یادگیری و حافظه برای اولین بار توسط کارو[2] پیشنهاد شد. او و همکارانش دریافتند که هیوسین[3] یک مسدودکننده گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک شناخت و حافظه را تخریب می‌کند [۷]. بعضی از مطالعات نشان می‌دهند که تزریق محیطی و مرکزی آگونیست های سیستم کولینرژیک، باعث تقویت حافظه و یادگیری می‌شوند، در حالیکه تزریق آنتاگونیست‌های آن با تخریب سیستم کولینرژیک، موجب تخریب حافظه می‌گردد [۱،۸،۹]. یافته‌های دیگر نشان می‌دهند که زوال شناختی و کاهش حافظه در بیماری آلزایمر مربوط به نقص عملکرد کولینرژیک و کاهش میزان استیل کولین در مغز این بیماران است [۱۰]. مطالعات نوروفارماکولوژیک نشان می‌دهند که کاهش سطوح استیل کولین مغز حافظه را کاهش، و افزایش آن در نواحی مختلف مغز، حافظه را افزایش می‌دهد [۱۱،۱۲]. استیل کولین از طریق گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی کولینرژیک موجود در نواحی مختلف مغزی، از قبیل هیپوکامپ، استریاتوم و آمیگدال در فرآیند حافظه دخالت دارد و همچنین توزیع گسترده‌ای از گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک در آمیگدال به ویژه ناحیه BLA [4] وجود دارد [۱۵-۱۳]. آمیگدال بخشی از دستگاه لیمبیک واقع در لب گیجگاهی میانی می‌باشد که مجموعه‌ای از چندین هسته از جمله هسته‌های قاعده ای-جانبی است [۱۸-۱۶]. آمیگدال نقش مهمی در تشکیل حافظه‌ها از جمله حافظه هیجانی دارد و از طریق پدیده شکل‌پذیری سیناپسی در مدارهای نورونی فرآیند حافظه هیجانی و یادگیری پاداش و تنبیه را تعدیل می‌کند [۱۸،۱۹].

مطالعات نشان می‌دهند که پردازش حافظه در آمیگدال به گیرنده‌های سیستم کولینرژیک آن وابسته است. تزریق مستقیم آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های آن به داخل آمیگدال به ترتیب تشکیل حافظه را تقویت و تضعیف می‌کند [۸]. با توجه به اینکه تزریق آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های موسکارینی کولینرژیک به درون آمیگدال به ترتیب اثرات تخریبی و تقویتی بر حافظه دارد، از این‌رو پیشنهاد شده است که فعالیت گیرنده‌های موسکارینی یکی از مکانیسم‌هایی است که عمل آمیگدال را در شکل گیری حافظه میانجی‌گری می‌کند [۲۰،۲۱].

ناحیه BLA، یکی ازمهمترین نواحی آمیگدال می‌باشد که در بیان هیجانات، حافظه وابسته به پاداش و ایجاد ارتباط بین محرک‌های محیطی و حالات رفتاری نقش زیادی دارد [۲٤-۲۲]. همچنین از نظر آناتومیکی این ناحیه جایگاه مناسبی در ارتباط با یادگیری است. ناحیه BLA اطلاعات زیادی از نئوکورتکس، هیپوکامپ و هسته لوکوس سرلئوس دریافت می‌کند و پیام‌های عصبی را توسط استطاله‌های نورونی به بعضی مناطق مغزی تاثیرگذار در یادگیری و حافظه از جمله هیپوکامپ، هسته آکومبنس و استریاتوم ارسال می‌کند [۲۵،۲۶]. بسیاری از شواهد نشان می‌دهند

[1] Dexamethazon
[2] Carew
[3] Hyosin
[4] Baso-Laterl Amygdala

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

که ناحیه BLA دارای توزیع گسترده‌ای از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی است و یکی از نواحی اصلی در میانجی‌گری اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر حافظه است [۲۷]. از سوی دیگر این ناحیه یکی از مناطق مهم مغزی در اثرات سیستم کولینرژیک بر حافظه می‌باشد، به طوریکه تخریب هسته‌های قاعده‌ای آن که منبع عمده کولینرژیک BLA می‌باشد، حافظه احترازی غیر فعال را تخریب می‌کند [۲۸]. مطالعات پیشین نشان می‌دهند که فعالیت سیستم کولینرژیک ناحیه BLA در تشکیل حافظه ضروری است و BLA نقش کلیدی در اثرات گلوکوکورتیکوئیدها دارد، لذا با توجه به اینکه تاکنون دخالت گیرنده‌های موسکارینی ناحیه BLA در فرایند حافظه مورد بررسی قرار نگرفته است، در این تحقیق اثر تزریق پیلوکارپین[1]، آگونیست گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک، به درون ناحیه BLA بر اثرات تخریبی دگزامتازون بر فراخوانی حافظه اجتنابی غیر فعال در موش صحرائی، مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

در پژوهش حاضر، تعداد ۸۰ موش صحرائی از جنس نر بالغ، از نژاد ویستار (تهیه شده از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز) به وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم مورد استفاده قرارگرفت. حیوانات یک هفته قبل از جراحی برای عادت کردن به محیط به آزمایشگاه منتقل شده و به صورت گروه‌های ٤ تایی در قفس‌های مخصوص با شرایط دمایی ۲ ± ۲٤ درجهٔ سانتی گراد، دورهٔ روشنایی ۱۲ ساعته در شبانه روز و دسترسی به آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. برای سازش با شرایط محیط و آزمایش‌کننده، حیوانات قبل از آزمون، روزانه به مدت سه دقیقه دست آموز می‌شدند. آزمایشهای رفتاری در محدوده ساعت ۹ تا ١٤ انجام می‌گرفت. هر حیوان فقط یکبار برای انجام آزمایش مورد استفاده قرار می‌گرفت. برای انجام جراحی و کانول گذاری، حیوانات با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین (کیلوگرم/۵۰ میلی‌گرم) و زایلازین (کیلوگرم/۵ میلی‌گرم) بیهوش می‌شدند. سپس موهای سر حیوان تراشیده شده و در دستگاه استریوتاکس (ساخت شرکت استئولتینگ آمریکا) قرار می‌گرفت و با قرار دادن میله‌های گوشی در گوش‌های حیوان و میله دندانی (در وضعیت ۳/۳ میلی‌متر زیر صفر افقی) در دهان، سر حیوان به صورت ثابت و در سطح افقی قرار می‌گرفت. سپس پوست سر حیوان را شکافته و بافت‌های سطحی تمیز می‌گردید، تا سطح جمجمه کاملاً نمایان گردد. بعد از مشخص کردن نقاط برگما و لامبدا، بر اساس اطلس مغز موش [۲۹] مختصات ناحیه BLA برای فاصله پیشین-پسین نسبت به برگما (میلیمتر ۲/۸- = AP[2])، برای فواصل جانبی نسبت به خط وسط (میلیمتر ۵ ± = L[3]) و برای فاصله پشتی-شکمی یا عمودی از سطح جمجمه (۷میلیمتر=V[4]) را مشخص کرده و با استفاده از مته دندانپزشکی جمجمه سوراخ می‌گردید. کانول‌های راهنما (به طول ۱۳ میلی‌متر، تهیه شده از سر سوزن شماره ۲۲) را بصورت دو طرفه در درون جمجمه قرار داده، با سیمان دندانپزشکی تثبیت می‌گردید. آزمایشات رفتاری بر روی حیوانات، یک هفته پس از جراحی صورت می‌گرفت. برای سنجش حافظه اجتنابی غیرفعال از دستگاه سنجش حافظه Step-Through (ساخت شرکت برج صنعت ایران) استفاده گردید. این دستگاه از دو بخش تاریک (سیاه) و روشن (سفید) هر کدام به ابعاد ۳۰×۲۰×۲۰ سانتی‌متر تشکیل شده است. این دو بخش توسط یک درب گیوتینی به ابعاد ۹×۷ سانتی متر، واقع در

[1] Pilocarpine

[2] Anterior- Posterior
[3] Lateral
[4] Ventral

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

دیواره میانی، با یکدیگر ارتباط دارند. در کف بخش تاریک، نیز میله های فولادی (به قطر ۲/۵ میلی متر و با فواصل یک سانتی متر) تعبیه شده است، که توسط یک کابل ارتباطی به دستگاه استیمولاتور متصل است. این دستگاه یک جریان الکتریکی (به مدت ۳ ثانیه و شدت ۱/۵ میلی آمپر) را در این میله‌ها رها می‌کند، که در اینصورت شوک الکتریکی به دست و پای حیوان وارد می‌شود. برای بررسی حافظه طولانی مدت در مدل اجتنابی غیرفعال (مهاری) آزمایش‌ها طی دو مرحله با فاصله ٢٤ ساعت انجام می‌گیرد. مرحله آموزش، شامل آموزش‌دادن حیوان در دستگاه می‌باشد (مرحله یادگیری) و مرحله آزمون، که شامل بررسی یا سنجش میزان حافظه حیوانات آموزش دیده است (مرحله فراخوانی حافظه). در روز آموزش، حیوان درون بخش روشن دستگاه قرار داده می شود، بعد از مدت ۱۰ ثانیه دریچه گیوتینی باز می‌شود تا حیوان بر اساس تمایل ذاتی خود وارد بخش تاریک شود. به محض ورود حیوان به بخش تاریک، دریچه گیوتینی را بسته و مدت زمان تأخیر ورود حیوان به داخل بخش تاریک ثبت می شود.

سپس حیوان از دستگاه به قفس خود انتقال داده می‌شود (مرحله آشنائی حیوان با دستگاه). بعد از ۳۰ دقیقه مجدداً حیوان درون بخش روشن قرار داده می‌شود و پس از ده ثانیه درب گیوتینی باز شده، مدت زمان تاخیر ورود حیوان به بخش تاریک ثبت می‌گردد. با ورود حیوان به بخش تاریک دستگاه، بلافاصله دریچه بسته شده یک شوک الکتریکی به مدت ۳ ثانیه به دست و پای حیوان داده می‌شود. ۲۰ ثانیه بعد از دریافت شوک، حیوان به قفس خود انتقال داده می‌شود. بعد از ۲ دقیقه، مجدداً حیوان در بخش روشن قرار داده می‌شود و با همان روش میزان تاخیرش ثبت می‌گردد. اگر تأخیرحیوان بیشتر از ۱۲۰ ثانیه باشد، نشان‌دهنده این است که، یادگیری اجتنابی غیر فعال در حیوان شکل گرفته است.

مرحله آزمون برای سنجش حافظه طولانی مدت، ٢٤ ساعت بعد از آموزش انجام می‌گیرد. به این ترتیب که هر موش به طور جداگانه در بخش روشن دستگاه قرار داده و پس از ۱۰ ثانیه درب گیوتینی باز می‌شود. مدت زمان تاخیر ورود حیوان به بخش تاریک ثبت می‌گردد در این آزمایش‌ها سقف زمانی برای توقف موش در بخش روشن حداکثر ۳۰۰ ثانیه بود. حیوا نی که به یاد می‌آورد که در بخش تاریک دستگاه، شوک دریافت کرده است، تمایلش را برای ورود به این بخش مهار نموده و از ورود به آن اجتناب می‌کند (روش اجتنابی مهاری). افزایش زمان تاخیر در ورود به بخش تاریک دستگاه و کاهش مدت زمان سپری شده در این بخش نشان دهنده بهبودی حافظه حیوان است.

در این مرحله هیچ‌گونه شوک الکتریکی به حیوان داده نمی‌شود. در آزمایشات ما تمام حیوانات سالین، حلال دارو و دارو را بصورت پیش از آزمون دریافت کردند. داروهای بیهوشی کتامین هیدروکلراید و زایلازین (شرکت آلفاسان[1] هلند) به صورت درون صفاقی استعمال می گردید. دگزامتازون (شرکت ایران هورمون) حل شده درحلال دارو (سالین دارای اتانول ۲٪) به صورت زیر جلدی در حجم نهایی یک میلی لیتردر هر کیلوگرم و پیلوکارپین (شرکت سینا دارو) بصورت درون مغزی، به صورت محلول در سالین (۰/۹٪) و در حجم نهایی یک میکرولیتر به ازای هر موش تزریق می‌گردید. تزریق درون مغزی، با استفاده از سرنگ هامیلتون ۲ میکرولیتری انجام می‌گرفت. یک کانول تزریق (تهیه شده از سر سوزن شماره ۲۷، به طول ١٤ میلی متر)، که توسط یک لوله پلی اتیلن به سرنگ مرتبط بود، در درون کانول راهنما قرار می‌گرفت و در مدت ۶۰ ثانیه، مقدار ۰/۵ میکرولیتر محلول تزریقی در هر طرف (۱ میکرولیتر در هر حیوان) تزریق می‌گردید.

[1] Alphason

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

برای انتشار کامل دارو به داخل ناحیه BLA، کانول تزریق ۶۰ ثانیه پس از تزریق خارج می‌شد. پس از اتمام آزمایش برای اطمینان از صحت مختصات محل تزریق، بعد از کشتن حیوان و تزریق مقدار نیم میکرولیتر محلول آبی متیلن ۰/٤٪ به صورت دوطرفه، مغز حیوان از جمجمه خارج و در محلول فرمالین ۱۰٪ به مدت ۱۰ روز نگهداری می‌شد. با مقاطع تهیه شده از مغز با اطلس پاکسینوس تطبیق می‌گردید. داده‌های حیواناتی که محل کانول‌گذاری آن‌ها خارج از ناحیه BLA بود، مورد محاسبه آماری قرار نمی‌گرفت. در تحقیق حاضر حیوانات بصورت تصادفی در ۱۰ گروه آزمایشی (۸موش در هر گروه) و در سه تیمار قرار گرفتند: در تیمار اول، برای بررسی اثر تزریق محیطی پیش از آزمون دگزامتازون بر حافظه اجتنابی غیرفعال، چهار گروه از حیوانات ۳۵ دقیقه قبل از آزمون سالین (۱µl/rat) را در درون ناحیه BLA دریافت کردند و سپس، یک گروه تزریق زیر پوستی (s.c.) حلال دارو به میزان یک میلی‌لیتر در هر کیلوگرم و سه گروه دیگر تزریق زیرپوستی مقادیر مختلف دگزامتازون (۱، ۲mg/kg ،۰/۵) را ۳۰ دقیقه قبل از آزمون دریافت کردند و سپس مورد سنجش حافظه قرار گرفتند. در تیمار دوم، اثر تزریق پیش از آزمون پیلوکارپین در ناحیه BLA بر حافظه بررسی گردید. برای انجام این آزمایش چهار گروه حیوان ابتدا ۳۵ دقیقه قبل از آزمون، ریز تزریق پیلوکارپین (µg/rat, Intra-BLA ۲ و۱، ۰/۵، ۰) و ۵ دقیقه بعد حلال دارو (ml/kg, s.c. ۱) را دریافت کردند. ۳۰ دقیقه بعد فراخوانی حافظه آنها ارزیابی گردید. تیمار سوم، برای بررسی اثر تزریق پیش از آزمون پیلوکارپین در درون ناحیه [1] BLAبر اثر دگزامتازون فراخوانی حافظه، با استفاده از چهار گروه حیوان صورت گرفت. همه حیوانات در این تیمار، ابتدا ۳۵ دقیقه قبل از آزمون، پیلوکارپین (۲µg/rat, Intra-BLA، ۱، ۰/۵، ۰) و سپس ۵ دقیقه بعد دگزامتازون (۲mg/kg, s.c) دریافت کردند و ۳۰ دقیقه بعد حافظه آنها ارزیابی گردید.

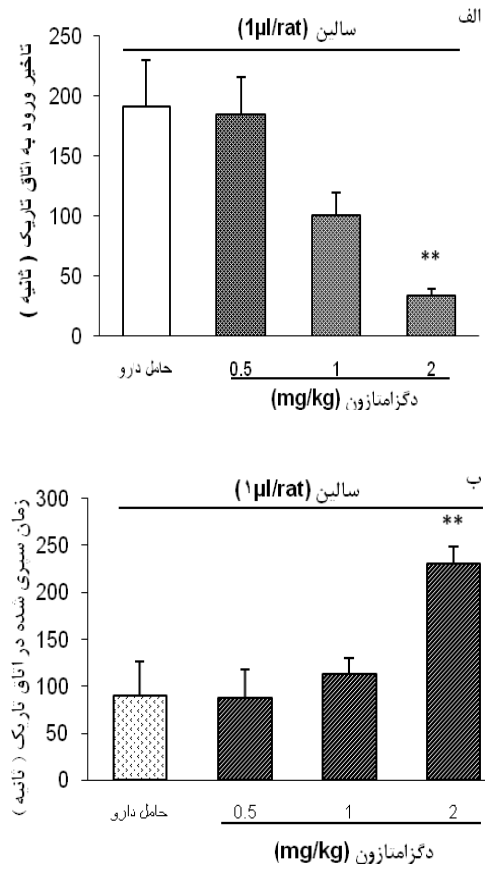
به منظور بررسی آماری داده‌های حاصل از آزمایش‌ها، از روش آنالیز واریانس (ANOVA) یکطرفه و دو طرفه و همچنین آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. معیار معنی‌دار بودن تفاوت‌ها، $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. محاسبات آماری با استفاده ازنسخه ۱٤ نرم افزار SPSS انجام گرفته است.

یافته ها

آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که تزریق پیش از آزمون دگزامتازون (mg/kg, s.c. ۲، ۱، ۰/۵) در تیمار اول بصورت وابسته به مقدار باعث کاهش تاخیر ورود حیوان به بخش تاریک ($p<۰/۰۱$) گردید، در حالی‌که مدت زمان سپری شده توسط حیوان در بخش تاریک را افزایش داد ($p<۰/۰۱$). آزمون تعقیبی توکی نشان داد، که مقدار ۲ میلیگرم دگزامتازون بیشترین اثر را در کاهش فراخوانی حافظه، در حیواناتی که ۲٤ ساعت قبل آموزش دیده بودند، داشت (شکل ۱- الف و ب). آنالیز واریانس دو طرفه، بین تیماری که پیش از آزمون، ریز تزریق مقادیر مختلف پیلوکارپین (µg/rat ۲ و ۱، ۰/۵ ،۰) را به صورت درون ناحیه BLA و حلال دارو (۱ml /kg) را بصورت زیرپوستی دریافت کرده و تیماری که پیش از آزمون، پیلوکارپین (µg/rat ۲ و ۱، ۰/۵،۰) را به صورت درون ناحیه BLA و مقدار ۲ میلی‌گرم دگزامتازون را بصورت زیر پوستی دریافت کرده‌اند، تفاوت معنی‌داری را هم در مدت زمان تاخیر ورود حیوان به اتاق تاریک و هم درمدت زمان سپری شده در اتاق تاریک ($p< ۰/۰۵$) برای تداخل اثر تیمار و مقدار دارو نشان داد.

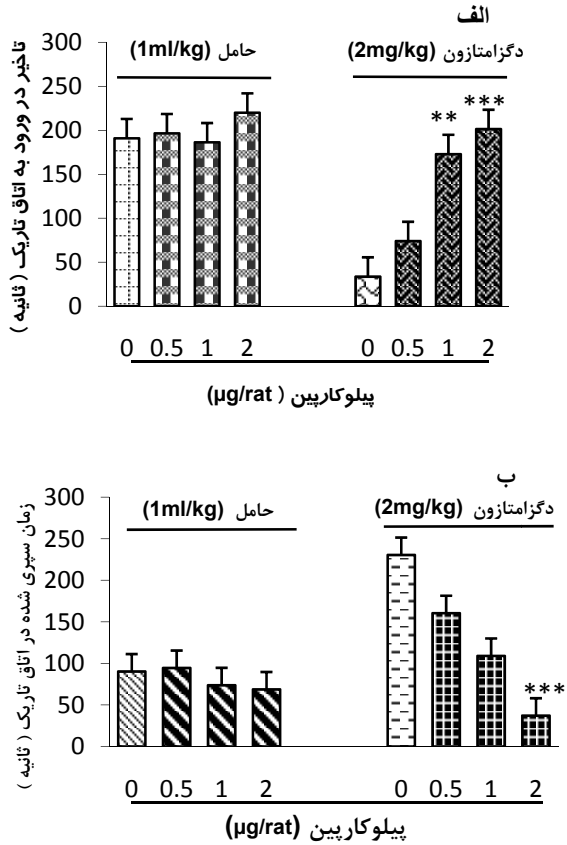
[1] Intra-BLA

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]



شکل ۱. اثر تزریق زیرپوستی پیش از آزمون دگزامتازون برحافظه اجتنابی غیر فعال: الف- مدت زمان تاخیر در ورودحیوان به اتاق تاریک و ب- زمان سپری شده در اتاق تاریک. همه حیوانات ۳۵ دقیقه پیش از آزمون سالین را بصورت درون ناحیه BLA و ۵ دقیقه بعد دگزامتازون یا حامل داورا بصورت زیرپوستی دریافت کردندو ۳۰ دقیقه بعد حافظه آنها ارزیابی گردید. هر ستون نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار در هر گروه (n= ۸) می باشد. $p<$۰/۰۱ ** در مقایسه با گروه سالین/ حامل دارو می باشد.

آنالیز واریانس یک طرفه بین گروه های تیمار دوم که مقادیر مختلف پیلوکارپین (۲ µl/rat, Intra-BLA و۱، ۰/۵، ۰) به اضافه حامل دارو (۱ml/kg, s.c) را دریافت کردند، تفاوت معنی‌داری را در هر دو شاخص تاخیر ورود حیوان به اتاق تاریک و مدت زمان سپری شده در اتاق تاریک ($p>$۰/۰۵) نشان نداد، که بی اثر بودن مقادیر پیلوکارپین مصرفی بر حافظه اجتنابی غیر فعال رانشان می‌دهد. درحالیکه، در هر دو شاخص تاخیر ورود حیوان به اتاق تاریک و مدت زمان سپری شده در اتاق تاریک بین گروه‌های دریافت‌کننده همان مقادیر پیلوکارپین (µl/rat, Intra-BLA ۲ و ۱، ۰/۵، ۰) به اضافه ۲ میلیگرم دگزامتازون (تیمار سوم) تفاوت معنی داری وجود دارد ($p<$۰/۰۰۱). بنابراین ریز تزریق مقادیری از پیلوکارپین، که به تنهائی اثری بر حافظه نداشت، به درون ناحیه BLA مانع از اثر تخریبی دگزامتازون بر فراخوانی حافظه گردیده است (شکل۲-الف وب).



شکل ۲. اثر تزریق پیش از آزمون پیلوکارپین در حضور و عدم حضور دگزامتازون بر حافظه اجتنابی غیر فعال: الف- مدت زمان تاخیر در ورود حیوان به اتاق تاریک ، ب- مدت زمان سپری شده در اتاق تاریک. حیوانات ۳۵ دقیقه قبل از آزمون مقادیر مختلف پیلوکارپین بصورت درون ناحیه BLA و ۵ دقیقه بعد حامل دارو یا دگزامتازون را بصورت زیرپوستی دریافت کردند و ۳۰دقیقه بعد مورد ارزیابی حافظه قرار گرفتند. هر ستون نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار برای هرگروه (n=۸) می باشد. $p<$۰/۰۵ *، $p<$۰/۰۱ ** و $p<$۰/۰۰۱ * در مقایسه با گروه (پیلوکارپین/ دگزامتازون) می باشد.**

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

بحث

شواهد زیادی نشان می‌دهند که گلوکوکورتیکوئیدها فرآیند حافظه را در انسان و حیوان تعدیل می‌کنند [۱،۳۰]. اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر روی مراحل مختلف حافظه همچون تثبیت و فراخوانی در مطالعات زیادی با تزریق آگونیست‌های آن، بصورت پیش و پس از آموزش و پیش از آزمون گزارش شده است [۳۳-۳۱]. مطالعات نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوئید ها از نظر مقدار و زمان تزریق دارای اثرات متفاوتی بر فرآیند حافظه می‌باشند، به طوریکه استعمال مقادیر متوسط کورتیکوسترون موجب تقویت حافظه شده و این نکته را مورد تایید قرار می‌دهد که اثر گلوکوکورتیکوئیدها برحافظه از یک رابطه مقدار- پاسخ به شکل U معکوس پیروی می نماید. به نظر می رسد که، این الگوی اثر به میزان اشباع گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی ارتباط داشته باشد [۳۳]. تزریق محیطی وبعد از آموزش کورتیکوسترون اکتساب و تثبیت حافظه را تقویت می‌کند، در حالیکه تزریق پیش ازآزمون آن موجب تخریب فراخوانی حافظه می‌گردد. استعمال دگزامتازون نیز شبیه اثر کورتیکوسترون است [٤،۵]. نتایج آزمایش‌های ما نیز نشان می‌دهد که تزریق محیطی پیش از آزمون مقادیر متوسط دگزامتازون سبب تخریب فراخوانی حافظه در روش اجتنابی غیرفعال در موش صحرائی گردیده است. این نتایج مؤید گزارش‌هایی است که در مورد اثر تخریبی گلوکوکورتیکوئیدها بر فرآیند حافظه ارائه شده است، از جمله بررسی‌های دکوروین[1] و همکارانش (۲۰۰۹) که نشان داده‌اند که تزریق محیطی کورتیکوسترون، با فاصله‌ی کوتاهی پیش از آزمون، باعث تخریب فراخوانی حافظه در یادگیری اجتنابی غیر فعال و یادگیری فضایی می‌شود [۶]. همچنین اعمال استرس برحیوان بافاصله کوتاهی پیش از آزمون همانند تزریق گلکوکورتیکوئید موجب تخریب حافظه می‌گردد [۳٤]. سایر گزارشات نیز نقش گلوکوکورتیکوئیدها در تعدیل فرایندهای حافظه در انواع یادگیری شامل یادگیری اجتنابی غیرفعال، ترس شرطی شده و یادگیری فضایی از نوع ماز آبی را بیان می‌کنند.

مکانیسم عمل گلوکوکورتیکوئیدها از طریق گیرنده‌های درون سلولی (مسیر ژنومی) است و می‌توانند با باند شدن مستقیم هومودیمرهای گیرنده به DNA و یا از طریق برهمکنش پروتئین- پروتئین با سایر فاکتورهای رونویسی، رونویسی ژن را تحت تاثیر قرار دهند. همچنین، پاسخ های سریع سلولی به گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است از طریق گیرنده‌های استروئیدی مرتبط با غشاءِ (مسیر غیر ژنومی) میانجیگری گردد. عمل گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است از طریق سیستم های نورومدولاتوری دیگر، همانند: نورآدرنرژیک، کولینرژیک، اپیوئیدرژیک و گاباارژیک انجام شود که مکانیسم ها ی آن به درستی شناخته نشده است [۶،۳۵].

سیستم کولینرژیک درنواحی مختلف مغز نقش کلیدی در فرآیندهای شناختی هم در انسان و هم در حیوانات آزمایشگاهی دارد، به طوریکه تزریق آگونیست‌ها و آنتاگونیست های کولینرژیک حافظه را تقویت و یا تخریب می‌کند [۷]. با توجه به اینکه برخی مطالعات نشان می‌دهند، که در هنگام یادگیری میزان استیل کولین در آمیگدال افزایش می‌یابد، به نظر می‌رسد که سیستم کولینرژیک، در میانجیگری این عمل آمیگدال دخالت داشته باشد [۱۵]. در این رابطه برخی مطالعات نشان داده‌اند که تزریق آگونیست-های موسکارینی کولینرژیک مانند اکسوترمورین و دیگر آگونیست‌های موسکارینی به صورت محیطی، یا تزریق آن به درون آمیگدال و به ویژه درون ناحیه BLA، حافظه را در انواع یادگیری شامل یادگیری اجتنابی غیر فعال، ترس شرطی شده و یادگیری وابسته به پاداش افزایش می‌دهد [۲۰،۳۶]. از طرف

[1] De Quervain

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

دیگر شواهد نشان می‌دهد ناحیه BLA دارای توزیع گسترده‌ای از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی وموسکارینی استیل کولینی است و یکی از نواحی اصلی در میانجی‌گری اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر حافظه است [۲۰،۲۷،۳۶]. اگرچه مطالعات نشان داده اند که فعال‌سازی گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک، توسط آگونیست های آنها، عملکرد حافظه را بهبود می‌بخشد [۹، ۷]، اما مقادیر پیلوکارپین، آگونیست موسکارینی، مورد استفاده در این مطالعه به تنهایی اثری بر فراخوانی حافظه نداشته است.

این یافته‌ها نتایج مطالعات قبلی، که بی اثر بودن تزریق مقادیر پائین پیلوکارپین به درون آمیگدال مرکزی در فراخوانی حافظه را گزارش کرده اند، را تأئید می‌کند [۲٤، ۳۷]. از طرف دیگر تزریق همان مقادیر پیلوکارپین به درون ناحیه BLA مانع از اثر تخریبی تزریق محیطی پیش از آزمون دگزامتازون بر فراخوانی حافظه گردیده است. اثر استرس و گلوکوکورتیکوئیدها برفرآیند حافظه وتداخل آنها با سیستم کولینرژیک در مطالعات مختلف بررسی شده است. میزوشیگ[1] و همکاران (۲۰۰۱)، نشان داده اند که، نورون های کولینرژیک هیپوکامپ می‌توانند به دنبال استرس مزمن حساس شوند. همچنین کریگ[2] و همکارانش (۲۰۰۸) گزارش داده‌اند که، به دنبال تزریق دگزامتازون فعالیت نورون های کولینرژیک ناحیه سپتوم افزایش می‌یابد، این ناحیه نقش مهمی در تشکیل حافظه دارد [۳۸،۳۹].

اثرات آمیگدال بر حافظه می‌تواند از طریق برهمکنش با هیپوکامپ و نواحی دیگرمغزی باشد، تخریب یا غیر فعال سازی قابل برگشت آمیگدال، تعدیل تثبیت حافظه القاشده توسط گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکامپ را در روش های یادگیری اجتنابی غیر فعال و یادگیری فضایی ماز آبی مختل می‌کند [۲۶،٤۰]. نشان داده شده است که آمیگدال با سایر نواحی مغزی در تعدیل کولینرژیکی حافظه ارتباط دارد [۲۰] و سیستم کولینرژیک نقش مهمی در میانجیگری حافظه هیپوکامپی و آمیگدالی دارد [۲٤،٤۱]. فعالیت کولینرژیک ناحیه BLA در اثرات آمیگدال در تثبیت حافظه [۳۱] و اثر گلوکوکورتیکوئیدها در تقویت حافظه [٤۲] اهمیت زیادی دارد.

تزریق آتروپین، آگونیست گیرنده موسکارینی، به درون ناحیه BLA مانع ازاثر تزریق بعد از آموزش دگزامتازون بر تشکیل حافظه می‌گردد [٤۳]. بر اساس یافته‌های ما و گزارش های پیشین به نظر می‌رسد که احتمالاً گیرنده‌های موسکارینی ناحیه BLA برای اثرات دگزامتازون بر فراخوانی حافظه ضروری باشد. علاوه بر این، ممکن است دخالت گیرنده‌های کولینرژیک ناحیه BLA در اثرات گلوکوکورتیکوئید هابر فرآیند حافظه به طور غیر مستقیم و از طریق سیستم های نوروترانسمیتری دیگر مانند سیستم‌های نورآدرنرژیک، اپیوئیدرژیک و گاباارژیک باشد.

بسیاری شواهد بیان می‌کنند که فعالیت نورآدرنرژیک ناحیه BLA برای میانجی گری اثرات سایر هورمون‌ها و نوروترانسمیترها بر حافظه ضروری است. تزریق آنتاگونیست‌های بتا نورآدرنرژیک به درون ناحیه BLA، افزایش حافظه ایجاد شده توسط تزریق آگونیست‌های گلوکوکورتیکوئیدی به درون همان ناحیه را مسدود می‌کند [۱،٤۰]. علاوه براین سیستم‌های کولینرژیک موسکارینی و نورآدرنرژیک آمیگدال در اثراتشان برذخیره و فراخوانی حافظه با هم تداخل دارند [٤۳]. رشیدی پور و همکاران (۲۰۰٤) نشان دادند که تزریق محیطی نالوکسان، آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی، از اثرات تخریبی تزریق پیش از آزمون کورتیکوسترون بر فراخوانی حافظه در مدل یادگیری اجتنابی غیر فعال ممانعت می کند [۳۰]. همچنین، تداخل مکانیسم های کولینرژیک موسکارینی آمیگدال

[1] Mizushige
[2] Craig

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

ونیکوتینی هیپوکامپ پشتی با اثرات مورفین در فراخوانی حافظه اجتنابی غیرفعال درمطالعات گذشته پیشنهاد شده است [۲۰،۲٤،٤۰]. با توجه به برهم‌کنش سیستم کولینرژیک با سیستم‌های دوپامینرژیک [۷] و گاباارژیک [٤٤]، ممکن است این سیستم‌ها، تداخل گیرنده های موسکارینی کولینرژیک ناحیه BLA را در کاهش حافظه ناشی از دگزامتازون میانجی گری کنند.

نتیجه گیری

بر اساس مطالعات سایر پژوهشگران و نتایج بدست آمده از این تحقیق به نظر می‌رسد که گلوکوکورتیکوئیدها بسته به زمان تزریق، تشکیل حافظه را تحت تاثیر قرار می‌دهند. استعمال پس از آموزش آنها تثبیت حافظه را تقویت و تزریق پیش از آزمون آنها فراخوانی حافظه را مختل می‌کند. این اثرات گلوکوکورتیکوئیدی توسط سیستم‌های نوروترانسمیتری موجود در نواحی مختلف مغز از جمله آمیگدال میانجیگری می‌گردد. با توجه به اینکه یافته‌های آزمایش های ما نشان داد که فعال سازی گیرنده های موسکارینی کولینرژیک ناحیه BLA مانع از اثرات تخریبی تزریق پیش از آزمون دگزامتازون بر فراخوانی حافظه می‌گردد، بنابراین پیشنهاد می‌شود که احتمالاً اثرات تخریبی گلوکوکورتیکوئیدها بر فراخوانی حافظه، به طور مستقیم یا با واسطه سایر نوروترانسمیترها، به‌علت کاهش فعالیت مکانیسم‌های موسکارینی کولینرژیک ناحیه BLA باشد.

References

1- McGaugh JL, Roozendaal B. Modulation of memory. Scholarpedia. 2008 Jun ;3 (6):3453.Avialable from:URL:http://www. Scholarpedia.org/article.

2- Roozendaal B, Okuda S, de Quervain DJ, McGaugh JL. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. Neuroscience. 2006 Mar; 138(3): 901-10.

3- Roozendaal B. System mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat. 2003Dec; 27(8): 1213-1223.

4- Herman J, Doglas C, Carlson S. Ventral subiculum regulates hypothalamo- pituitary-adrenocortical and behavioral responses to cognitive stressors. Neuroscience. 1998 Sep; 86(2): 449-459.

5- Roozendaal, B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. Neurobiol Learn Mem. 2002 Nov; 78(3): 578-95.

6- De Quervain DJF, Aerni A, Schelling G, Roozendaal B. Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. Front Neuroendocrinol. 2009Aug; 30(3): 358-370.

7- Zangeneh FZ, Motammedi F, Bakhtiarian A. Role of cholinergic system on the construction of memory and its intraction with dopaminergic system. Acta Medica Iranica. 2006 Aug; 44(3): 172-180.

8- Power AE, Vazdarjanov A, McGaugh J L. Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. Neurobiol Learn Mem. 2003 Nov; 80: 178-193.

9- Vander Staay FJ, Bouger P, Lehmann O, Lazarus C, Cosquer B, Koenig J, et al. Long-term effects of immunotoxic cholinergic lesions in the septum on acquisition of the cone-field task and noncognitive measures in rats. Hippocampus. 2006 Oct; 16(12): 1061-1079.

10- Blokland M. Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory. Brain Res Rev. 1996Nov; 21(3): 258-300.

11- Bontempi B, Whelan KT, Risbrough VB, Rao TS, Buccafusco JJ, Lioyd GK, et al. (+/-)-4-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]phenol hydrocholoride, a subtype-selective ligand for nicotinic acetylcholine receptors with putative cognitive-enhancing properties: effects on working and

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

refrence memory performances in aged rodents and nonhuman primates. Journal Pharmacol Exp Ther. 2001Oct; 299(1): 297- 306.
12- Mishima K, Egashira N, Matsumoto Y, Iwasaki K, Fujiwara M. Involvement of reduced acetylcholine release in Delta9-tetrahydrocannabinol- induced impairment of spatial memory in 8-arm radial maze. life sci. 2002 Dec; 2(4-5): 397- 407.
13- Barros DM, Ramirez MR, Dos Reis EA, Izquiredo I. Participation of hippocampal nicotinic receptors in acquisition, consolidation and retrieval of memory for one trial inhibitory oviodance in rat. Neuroscience. 2004 May; 126(3): 651 - 656.
14- Ericson M, Blomqust O, Engel JA, soderpaln B. Voluntary ethanol intake in the rat and associated accunbaldopaminergic overflow are blockade by ventral tegmental mecamylamine. Eur J Pharmacol. 1998 Oct; 358(3): 189 - 98.
15- McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experience. Annu Rev Neurosci. 2004 Jul; 27:1 - 28.
16- La Bar KS. Emotional Memory Functions of the human amygdala. Curr Neurol Neurosci Rep. 2003 Sep; 3(5):363 -364.
17- Cahill L, McGough JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory.Trends Nerurosci. 1998 Jul; 21(7): 294-299.
18- Richardson MP, Strange BA, Dolan RJ. Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. Nat Neurosci. 2004Mar; 7(3): 278-85.
19- Fu Y, Shininnik-Gallagher P. Two intra-amygdaloid pathways to the central amygdale exhibit different mechanisms of long-term potentiation. J Neurophysiol. 2005May; 93(5):3012-3015.
20- McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE. Amygdala Modulation of Memory Consolidation: Interaction with other Brain Systems. Neurobiol Learn Mem. 2002Nov; 78(3): 539-552.
21- Ingles JL, Beninger RJ, Jhamandas KH, Boegman RJ. Scopolamine injected into the rat Amygdala impairs working memory in the double Y- Maze. Brain Res Bull. 1993 Mar; 32(4): 339-344.
22- Guyton AC, Hall JE. Text book of Medical Physiology. 11th ed. Elsevier Saunders. Pennsylvania. 2006: 723-727, 950-959.
23- kaada BR. Stimulation and regional ablation of the amygdaloid complex with references to functional representation. In: Eleftheriou BE, editor. The neurobiology of amygdala. New York: plenum.1972: 205-282.
24- Rezayof A, Khajehpour L, Zarrindast MR, The amygdala modulates morphine-induced state-dependent memory retrieval via muscarinic acetylcholine receptors. Neuroscience. 2009May; 160(2): 225-263.
25- Amorapanth P, Ledoux JE, Nader K. Different lateral amygdala outputs mediate reaction and actions elicited by a fear arousing stimulus. Nat Neurosci. 2000Jan; 3(1): 74-79.
26- Mc Gaugh JL. Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective.Trends Neurosci. 2002 Sep; 25(9): 456-461.
27- Robertson LT. Memory and the brain. J Dent Educ. 2002Jan; 66(1): 30-42.
28- Power AE, McGaugh JL. Phthalic acid amygdalopetal lesion of the nucleus basalis magnocellularis induces reversible memory deficits in rats. Neurobiol Learn Mem. 2002May; 77(3): 372-388.
29- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates, 6th ed. San Diego, CA: Academic Press. 2007.
30- Rashidy-pour A, Sadeghi H, Taherian AA, Vafaei AA, Fathollahi Y. The effects of acute resistant stress and dexamethasone on retrieval of long-term memory in rats: an interaction with opiate system. Behav Brain Res. 2004Sep; 154(1): 193-198.
31- Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala.Neuroscience. 2009Jun; 10(6):423-433.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

32- Ferry B, Roozendaa1 B, McGaugh JL. Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala. Biol Psychiatry. 1999Nov; 46(9): 1140-1152.
33-Vafaei AA, Rashidy-Pour A. A comparative evaluation of acute stress and corticosterone on the process of learning and emotional memory in rat. Teh Univ Med J. 2009Jul; 67(4): 241-249. (Fulltext in persion)
34- Schwabe L, Wolf OT. Learning under stress impairs memory formation. Neurobiol Learn Mem. 2010Feb; 93(2): 183-188.
35- Tomaza C, Franka J E, Condeb C. Integrative function of the amygdala in emotional memory storage. Internat Cong Ser. 2003Oct; 1250: 335-346.
36- Boccia MM, Blake MG, Baratti CM, McGaugh JL. Involvement of the basolateral amygdala in muscarinic cholinergic modulation of extinction memory consolidation.Neurobiol Learn Mem. 2009Jan; 91(1): 93-97.
37- Khajehpour L, Rezayof A, Zarrindast MR. Involvement of central amygdale muscarinic receptors in morphine-induced amnesia in rat. Physiol Pharmacol. 2010Feb; 13(4): 340 -352
38- Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, Sasaki H, Tabira T. Effect of chronic stress on cholinergic transmission in rat hippocampus. Brain Res. 2001 Oct; 915(1):108-111.
39- Craig LA, Hong NS, Kopp J, McDonald RJ. Emergence of spatial impairment in rats following specific cholinergic depletion of the .medial septum combined with chronic stress .Eur J Neurosci . 2008 May; 27(9): 2262-71.
40- Roozendaal B, Griffith QK, Buranday J, de Quervain DJF, McGaugh JL. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: Dependence on the basolateral amygdala. Proc Nat Acad Sci USA. 2002 Feb; 100(3): 1328-1333.
41- Khajehpour L, Rezayof A, Zarrindast MR. Involvement of dorsal hippocampal nicotinic receptors in the effect of morphine on memory retrieval in passive avoidance task. Eur J Pharmacol. 2008Apr; 584(2-3):343-51.
42- Dalmaz C, Introini-Collison IB, McGaugh JL. Noradrenergic and cholinergic interactions in the amygdala and the modulation of memory storage. Behav Brain Res. 1993 Dec; 58 (1-2): 167-174.
43- Power AE, Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory consolidation in the rat is blocked by muscarinic receptor antagonist in the basolateral amygdala. The Eur J Neurosci. 2000 Oct; 12(10): 3481-3487.
44- Zarrindast MR, Ahmadi S, Haeri-Rohani A, Rezayof A, Jafari MR, Jafari-Sabet M. GABA-A receptors in the basolateral amygdala are involved in mediating morphine reward. Brain Res. 2004 Apr; 1006(1):49-58.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

The Effect of Injection of Pilocarpine Intra Basolateral Amygdala on the Dexamethasone Induced Memory Deficiency in Male Rat

Mollahoseini S[1], Khajehpour L[*1], Kesmati M[1], Rasekh A[2]

[1] Department of Biology, School of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
[2] Department of Statistics, School of Mathematics, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

* Corresponding Author. Tel: +986113331045 Fax: +989163117462 E-mail: Khajehpour@scu.ac.ir

Received: 15 July 2011 Accepted: 8 January 2012

ABSTRACT

Background & Objectives: Several studies have shown that Glucocorticoids affect learning and memory processes by influences on limbic structures such as amygdala. The amygdala is an important region for memory formation. Considering the existence of the muscarinic acetylcholine receptors in the basolateral amygdala (BLA), the aim of the present study was to investigate the effect of intra-BLA microinjection of pilocarpine on the effect of dexamethasone on memory retrieval.

Methods: As a model of learning, using a step-through apparatus, inhibitory avoidance was used for assessment of long-term memory in 80 adult male Wistar rats. All animals were bilaterally implanted with cannulas into the BLA and were trained and tested (with 24 h interval) 7 days after surgery. Memory retrieval was evaluated by recording of the step-through latencies and the time spent in dark chamber of apparatus in the testing day.

Results: Pre-test subcutaneous (s.c) administration of dexamethasone (2 mg/kg) impaired memory retrieval in animals when trained 24 h in advance. Co-pretest microinjection of different doses of pilocarpine (1, 2 μg/rat, intra-BLA), a muscarinic acetylcholine receptor agonist, with the dexamethasone (2 mg/kg, s.c) caused enhancement of memory retrieval.

Conclusion: Results of this research indicate that impairment effect of dexamethasone on memory processes may be mediates by decrease of mechanisms of BLA muscarinic cholinergic.

Keywords*:* Pilocarpine; BLA; Memory; Dexamethasone; Rat

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]