IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۳، دوره ۸، پیاپی ۱۸، صفحه ۱۲۴-۱۱۵

مقاله پژوهشی

مهار گیرنده‌های آلفا–آدرنرژیک در ناحیه قاعده‌ای–جانبی آمیگدال اختلالات حافظه به دنبال استرس در موش صحرایی نر را تشدید می‌کند

علی دهقانی[۱]، هدایت صحرایی[۲]، غلام حسین مفتاحی[۲*]

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران

دریافت: ۳۰ مرداد ۱۴۰۳ پذیرش: ۲۹ آبان ۱۴۰۳

چکیده

زمینه و هدف: سیستم نورآدرنرژیک موجود در آمیگدال قاعده‌ای–جانبی و هیپوکمپ عملکردهای شناختی را تنظیم می‌کند. این نواحی مغزی حساسیت زیادی را نسبت به اثرات مخرب قرار گرفتن در معرض استرس دارند. در این تحقیق با استفاده از مهارکننده گیرنده‌های آلفا–آدرنرژیک (فنتولامین) در آمیگدال قاعده‌ای–جانبی به دنبال استرس میزان دخالت گیرنده‌های موجود در این ناحیه را بر تغییرات حافظه شرطی‌شدن غیرفعال و ریخت‌شناسی نورون‌ها در ناحیه CA1 هیپوکمپ مورد بررسی قرار دادیم.

روش‌ها: با استفاده از دستگاه استرئوتاکس، کانول‌گذاری به‌صورت دوطرفه در آمیگدال قاعده‌ای–جانبی در موش‌های صحرایی نر انجام شد. هفت روز پس از بهبودی، جهت ایجاد استرس شوک الکتریکی کف پا از دستگاه استرس اتاق ارتباطی به مدت چهار روز استفاده گردید. بیست دقیقه قبل از استرس، فنتولامین (یک میکروگرم در یک میکرولیتر) به‌صورت دوطرفه در آمیگدال قاعده‌ای–جانبی تزریق گردید. آزمون شاتل باکس و رنگ‌آمیزی گلژی–کاکس استفاده گردید.

یافته‌ها: استرس شوک الکتریکی کف پا به مدت چهار روز سبب کاهش زمان تاخیر در آزمون شاتل باکس گردید. همچنین تزریق فنتولامین در آمیگدال قاعده‌ای–جانبی در شرایط با و بدون استرس به‌طور معنی‌داری باعث کاهش زمان تأخیر نسبت به گروه استرس شد. نتایج رنگ‌آمیزی گلژی–کاکس نشان داد که تعداد خارهای دندریتی در نورون‌هایCA1 هیپوکمپ در شرایط استرس و تزریق فنتولامین در آمیگدال قاعده‌ای–جانبی نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد.

نتیجه‌گیری: باتوجه‌به نتایج مطالعه حاضر، استرس باعث اختلال حافظه و تغییرات ریخت‌شناسی نورون‌های هرمی CA1 هیپوکامپ می‌شود که ممکن است از طریق مکانیسم گیرنده‌های آلفا–آدرنرژیک در آمیگدال قاعده‌ای–جانبی واسطه‌گری شود.

واژه‌های کلیدی: استرس، حافظه، خارهای دندریتی، ناحیه CA1 هیپوکمپ

مقدمه

تحقیقات نشان داده‌اند که هیپوکمپ یکی از اصلی‌ترین نواحی مغز است که در پاسخ‌های استرسی نقش دارد. استرس باعث فعال‌شدن محور هیپوتالاموس– هیپوفیز– آدرنال[۱] و سیستم عصبی خودمختار[۲] می‌شود [۱]. مطالعات نشان دادند که انواع مختلف استرس در ارتباط با فعال‌سازی سطوح مختلف آمیگدال می‌باشند. هم‌چنین کمپلکس آمیگدال به‌ویژه ناحیه آمیگدال قاعده‌ای–جانبی[۳] نقش تعیین‌کننده‌ای در تنظیم احساسات مربوط به حافظه دارد. ازطرفی آمیگدال قاعده‌ای–جانبی با هیپوکمپ که ناحیهٔ اصلی عملکرد حافظه است، ارتباط عصبی دارد. علاوه بر این، نقش مهمی به‌عنوان واسطه استرس و اثرات آن ازطریق هورمون‌های استرس و فعال‌سازی

[1] Hypothalamus pituitari adrenal axis (HPA)
[2] Autonomic nervous system
[3] Basolateral amygdala

* نویسندگان مسئول مکاتبات: hossein.meftahi@bmsu.ac.ir or meftahi208@yahoo.com (ORCID ID 0000-0003-0665-186X)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

آدرنرژیک دارد [۲]. آسیب به آمیگدال و یا غیرفعال‌سازی آن (ازطریق موسیمول، آگونیست گیرنده $GABA_A$)، اثرات استرس در تقویت طولانی‌مدت هیپوکمپ و حافظه فضایی در موش صحرایی را متوقف می‌کند. همچنین تحقیقات نشان داده‌اند که آمیگدال، به‌ویژه آمیگدال قاعده‌ای-جانبی نقش مهمی در یکپارچه‌سازی اثرات هورمونی و نوروترنسمیتر بر عملکرد حافظه ایفا می‌کند [۳]. این ناحیه به‌طور حیاتی در تنظیم فرآیندهای یادگیری، تثبیت و بازیابی اشکال مختلف حافظه درگیر است. در زمان استرس، آمیگدال توسط نورون‌های کاتکول آمینرژیک ساقه مغز فعال می‌شود. هم‌چنین آمیگدال می‌تواند اجزاء مسیرهای مرکزی سیستم استرس را تحریک کند و باواسطه هیپوتالاموس باعث ترشح هورمون‌های هیپوفیز قدامی به خصوص هورمون آدرنوکورتیکوتروپین شود [۴].

همچنین گزارش‌هایی وجود دارد مبنی بر اینکه سیستم گیرنده آلفا-آدرنرژیک یک نقش حیاتی در تنظیم پاسخ استرس عصبی-روانی حاد و رفتار کنار آمدن با تنش دارد. از سوی دیگر مدارک زیادی وجود دارند که نشان می‌دهند نورآدرنالین و گیرنده‌های آدرنرژیک در یادگیری و حافظه نقش دارند [۵]. شواهد قابل‌توجهی نشان داده‌اند که آمیگدال قاعده ای-جانبی نقشی حیاتی در اثرات واسطه‌ای داروهای آدرنرژیک بر ذخیره حافظه بازی می‌کند. برای مثال، جراحات آمیگدال یا استریا ترمینالیس[4]، مسیر آمیگدال اصلی، اثرات فزاینده ناشی از اپی‌نفرین بر حافظه را متوقف می‌کند [۶]. همچنین نشان داده است موش‌هایی که در معرض استرس یا کورتیکواسترون قرار دارند (در دوزهای قابل‌مقایسه با موارد مشاهده‌شده در پاسخ به استرس) دارای نقصان حافظه هستند [۷]. عوامل استرس‌زای طولانی‌مدت و یا آسیب‌رسان باعث ایجاد تغییرات ریخت‌شناسی در هیپوکمپ می‌شوند. استرس حاد باعث ایجاد سیناپس‌های خارهای دندریتی در ناحیه CA1 هیپوکمپ می‌شود و هر دو استرس حاد و مزمن نیز تشکیل سیناپس خارهای دندریتی را در آمیگدال، افزایش می‌دهد اما استرس مزمن انجام این نوع سیناپس‌ها را در هیپوکمپ کاهش می‌دهد. در هرحال استرس مزمن عملکرد شناختی وابسته به هیپوکمپ را تخریب می‌کند و ترس ناآگاهانه وابسته به آمیگدال و ترس شرطی را افزایش می‌دهد [۸]. قرار گرفتن در معرض استرس مزمن منجر به تغییرات طولانی‌مدت در فعالیت لوکوس سرولئوس و ترشح نوراپی نفرین در مناطق هدف مغزی لوکوس سرولئوس می شود [۹]. نوراپی نفرین همچنین در مکانیسم های عصبی مانند حساس شدن و شرطی سازی ترس که با استرس مرتبط هستند، دخیل است. این یافته‌ها با درک اختلالات روانپزشکی، مانند اختلال هراس و اختلال استرس پس از سانحه[5] مرتبط هستند، که علائم آن به تغییرات در عملکرد نورآدرنرژیک مرتبط است [۱۰].

تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که هیپوکمپ و آمیگدال اجزای اساسی مدارهای واسطه‌ای عصبی در پاسخ به استرس هستند. ازطرفی آمیگدال قاعده‌ای-جانبی نقش مهمی را در ادغام تأثیرات هورمونی و انتقال‌دهنده‌ها در تشکیل حافظه بازی می‌کند، اما نقش گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک در ناحیهٔ قاعده‌ای جانبی آمیگدال در پاسخ به استرس، در یادگیری و حافظه و ریخت‌شناسی نورون‌ها در ناحیه CA1 هیپوکمپ موش بزرگ آزمایشگاهی هنوز شناخته‌نشده است، لذا در این پژوهش از مهارکننده گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک در قاعده‌ای جانبی آمیگدال به دنبال استرس مزمن، میزان دخالت گیرنده‌های موجود در این ناحیه را بر تغییرات رفتاری حافظه شرطی‌شده غیرفعال و ریخت‌شناسی نورون‌ها در نورون‌های CA1 هیپوکمپ مورد بررسی قراردادیم.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش

در این تحقیق از ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ، نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۲۰ گرم استفاده گردید. این حیوانات از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه بقیه الله تهران تهیه گردیدند. سپس در قفس‌های نگهداری حیوانات نگهداری شده، آب و غذای آماده به میزان کافی به جز هنگام آزمایش در دسترس آن‌ها قرار گرفت. موش‌ها درشرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی، در دمای ۲ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۵۰-۴۵ درصد نگهداری شدند. تمامی آزمایش‌ها با توجه به دستورالعمل‌های جهانی نگهداری حیوانات، انجام و مقررات اخلاقی برخورد با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. تمامی

[4] Stria terminalis

[5] Post-traumatic stress disorder

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

آزمایشات مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله انجام شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به پنج گروه ۸ تایی به شرح زیر تقسیم شدند: ۱- گروه سالم: نه تحت استرس قرار گرفتند و نه جراحی شدند. گروه کنترل: تحت استرس قرار نگرفتند ولی نرمال سالین در هسته قاعده ای جانبی آمیگدال به صورت دوطرفه تزریق گردید. ۳- گروه استرس: روزانه به مدت ۲ ساعت تحت استرس شوک الکتریکی کف پا قرار گرفتند. ۴- گروه فنتولامین: فنتولامین در هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال به‌صورت دوطرفه تزریق گردید ولی استرس دریافت نکردند. ۵- گروه فنتولامین + استرس: فنتولامین به صورت دو طرفه بیست دقیقه قبل از استرس درهسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال حیوان تزریق می‌گردید.

جراحی استرئوتاکسی و کانول‌گذاری

در این تحقیق ابتدا حیوانات تحت جراحی کانول‌گذاری قرار گرفتند. به‌این‌منظور از سر سوزن دندانپزشکی استفاده شد، که طول این سرسوزن باید به اندازه عمق مختصات ناحیه‌ی قاعده‌ای-جانبی آمیگدال بریده می‌شد. مسیر عبور دارو از کانول با سر سوزن دندان پزشکی (۳۰ گاژ) کنترل شد. جهت بیهوشی به حیوانات کلرال هیدرات (۳۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی تزریق گردید. پس از بیهوشی کامل، حیوان به دستگاه استرئوتاکسی منتقل شد. پس از تعیین نقاط برگما و لامبدا محل نگدارنده کانول دستگاه برروی نقطه برگما تنظیم شده و با استفاده از مختصات ارائه شده در اطلس پاکسینوس محل قرارگرفتن کانول راهنما محاسبه و ناحیه تعیین شده علامت‌گذاری شد و سپس به‌وسیله مته دندانپزشکی سوراخی در محل علامت‌گذاری شده بر روی جمجمه ایجاد شد که این سوراخ به قطر ۰/۶ میلی‌متر و تا پرده مننژ ادامه داشت. مختصات محل قرارگیری کانول راهنما درناحیه قاعده‌ای-جانبی آمیگدال در موش بزرگ آزمایشگاهی با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۲۰ گرم بدین‌ترتیب است: AP: ۲/۸- میلیمتر، ML: ۵+ میلیمتر و DV: ۵- میلیمتر. بعد از سوراخ‌کردن جمجمه در محل قاعده‌ای-جانبی آمیگدال به سرعت اطراف کانول با آکریل دندانپزشکی مخلوط‌شده با منومر می‌پوشاندیم. بعد از پایان جراحی، حیوان در قفس انفرادی قرارداده شد و بعد از سپری شدن دوره بهبودی هفت‌روزه آزمایشات برروی آن‌ها انجام شد. تزریق سالین یا فنتولامین، بسته به نوع گروه مورد تحقیق به داخل نواحی کانول‌گذاری‌شده ازطریق یک سر سوزن دندانپزشکی شماره ۳۰ که توسط یک رابط پلی‌اتیلنی به سرنگ هامیلتون وصل شده بود، صورت گرفت. در ابتدا لوله پلی‌اتیلنی و کانول تزریق سالین و یا داروهای آماده شده پر شد. سپس سر سوزن تزریق درکانول راهنما تعبیه قرارداده شد و دارو به آهستگی و به‌مدت یک دقیقه به‌داخل ناحیه مورد نظر تزریق شد. پس از پایان کار سر سوزن تزریق به آرامی از داخل کانول راهنما خارج شد و حیوانات جهت القاء استرس به دستگاه اتاق ارتباطی[6] انتقال داده شدند.

روش القاء استرس با دستگاه اتاق ارتباطی

این دستگاه ازجنس پلکسی گلاس بوده که کاملاً شفاف است و دارای ۹ قسمت می‌باشد که حیوان قادر به خروج از آن نمی‌باشد. کف دستگاه دارای میله‌های استیل زنگ نزن متصل به ژنراتور است که ولتاژ و مدت زمان شوک (۱/۵ میلی‌آمپر، به مدت ۱ ثانیه با فواصل ۱۰ دقیقه) توسط رایانه کنترل می‌شود [۱۱]. به‌این‌ترتیب حیواناتی که در این قسمت‌ها قرار می‌گرفتند هر روز (صبح بین ساعت ۱۱-۹) به‌طور تصادفی شوک الکتریکی تنظیم‌شده‌ای را (که نوعی استرس فیزیکی محسوب می‌شود) دریافت می‌کردند. آن دسته از موش‌هایی که تحت استرس قرار می‌گرفتند، بیست دقیقه قبل از آن سالین یا فنتولامین دریافت می‌کردند. پس از پایان‌یافتن استرس، یک ساعت فرصت داده می شد تا موش‌ها آرام شده و از شوک ناشی از استرس خارج شوند. این روش القاء استرس در ۴ روز متوالی انجام شد. این روند برای این گروه به‌مدت ۴ روز تکرار می‌شد. باتوجه‌به یافته‌های تحقیقات قبلی، حجم و دوز مناسب فنتولامین (یک میکروگرم در یک میکرولیتر) انتخاب شد [۱۲].

آزمون یادگیری شرطی‌شدن غیرفعال

جهت ارزیابی حافظه احترازی (یادگیری شرطی‌شدن غیرفعال) از دستگاه اجتناب غیرفعال (شاتل باکس) استفاده شد. این دستگاه شامل دو محفظه، هر کدام به ابعاد ۵۰ × ۲۵ × ۲۰ سانتی‌متر بود و توسط یک درب کشویی گیوتینی با کنترل

[6] Communication box

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

دستی از هم جدا می شد. یک محفظه از جنس پلکسی گلاس سفید رنگ با منبع نور در بالا تشکیل شده بود و محفظه دیگر از جنس پلکسی‌گلس سیاه رنگ برای شبیه‌سازی یک اتاق تاریک تشکیل شده بود. کف محفظه شوک الکتریکی (بخش تاریک) از میله‌های فلزی رسانا برق تشکیل شده بود. این آزمون شامل سه مرحله (عادت، یادگیری و حفظ حافظه) بود. در آزمایش عادت (یک روز پس از استرس)، هر موش به‌مدت ۶۰ ثانیه در محفظه روشن قرار داده شد. دو ساعت بعد، حیوانات در محفظه روشن قرار گرفتند و برای آزمایش یادگیری به اتاق تاریک منتقل شدند. پس از ورود موش به اتاق تاریک، در بسته شد و یک شوک الکتریکی (۰/۵ میلی‌آمپر، ۵۰ هرتز، ۲ ثانیه) توسط میله‌های شوک به حیوان وارد شد. سپس حیوان پس از ۱۲۰ ثانیه از محفظه تاریک خارج و به قفس خانه بازگردانده شد. پس از پنج دقیقه، همان آزمایش تکرار شد و اگر موش در مدت ۳۰۰ ثانیه وارد اتاقک تاریک نمی‌شد، نشان‌دهنده کسب موفقیت‌آمیز پاسخ اجتنابی غیرفعال بود. در مرحله حفظ حافظه، که بیست و چهار ساعت پس از آزمایش آموزشی انجام شد، موش‌ها در محفظه نور قرار گرفتند و شوکی دریافت نکردند. به حیوان اجازه داده شد تا وارد اتاقک تاریک شود و سپس زمان تأخیر موش برای ورود به اتاق تاریک[7] (STL) به‌عنوان شاخص حافظه ثبت شد. بنابراین کاهش زمان STLنشان دهنده اختلال حافظه است.

مطالعات بافت‌شناسی

حیوانات یک روز پس از دریافت چهار روز متوالی شوک الکتریکی کف پا، تحت بررسی مطالعات بافت‌شناسی قرار گرفتند. پس از انجام تمام آزمون‌های رفتاری، با تزریق درون‌صفاقی کتامین و زایلازین بیهوشی عمیق به حیوانات القا شد. پس از بیهوش‌شدن، حیوان به پشت روی تخته جراحی خوابانده شده، دست و پاهای حیوان بسته شد. با برشی در خط وسط تا حدود یک سانتیمتر پایین‌تر از زائده زایفوئید استرنوم، قفسه سینه باز شده و قلب از پریکارد جدا گردید. با کنار زدن ریه چپ، کانول پرفیوژن را از رأس قلب وارد بطن چپ نمودیم. با برقرار ساختن جریان آرام نرمال سالین به درون بطن چپ، دهلیز راست شکافته شد تا خون‌ها خارج شوند. میزان ۲۵۰-۲۰۰ سی‌سی سرم فیزیولوژی (نرمال سالین) برای شستشو به رگ‌های حیوان وارد شد. این‌کار تا شفاف شدن مایع خروجی از دهلیز راست و سفید شدن دست و پای حیوان ادامه یافت. پس از اتمام این مرحله، از همان محل اتصالی به میزان ۲۵۰- ۲۰۰ سی‌سی تثبیت‌کننده فرمالین ۴ درصد به رگ‌های حیوان وارد شد. بلافاصله پس از پرفیوژن، سر حیوان را جدا کرده و مغز آن به‌طور سالم خارج کردیم و جهت انجام مطالعات بافت‌شناسی درون محلول فرمالین ۱۰ درصد نگهداری شدند.

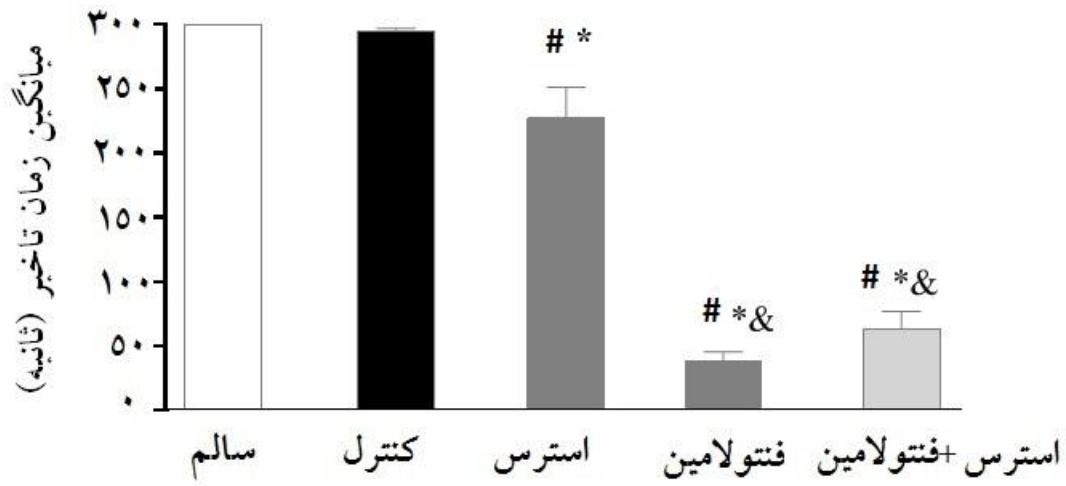
رنگ‌آمیزی گلژی-کاکس[8]

برای بررسی تغییرات ریخت‌شناسی نورون های CA1 هیپوکمپ از رنگ‌آمیزی گلژی کاکس استفاده شد. برای تهیه محلول گلژی کاکس ابتدا ۱۵ گرم دی‌کرومات‌پتاسیم و ۱۵ گرم کلرید جیوه را در ۳۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر حل کردیم. سپس ۵۰ میلی‌لیتر محلول کلرید جیوه، ۵۰ میلی لیتر محلول دی‌کرومات‌پتاسیم و ۴۰ میلی‌لیتر محلول کرومات پتاسیم را با هم مخلوط کرده و در ۱۰۰ میلی لیتر آب دوبار مقطر حل کردیم. محلول را به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق و دور از نور قرار دادیم. مغزهای برداشته‌شده به مدت هفت روز در محلول گلژی کاکس قرار گرفتند. مغزها توسط دستگاه میکروتوم به بخش‌های ۱۰۰ میکرومتری تقسیم شدند. در مرحله ظهور رنگ ابتدا مقاطع به مدت ۵ دقیقه در آب مقطر قرار گرفتند. سپس در محلول الکل ۵۰ درصد وارد شدند پس از ۱۰ دقیقه، نمونه‌ها به محلول تیوسولفات سدیم ۵ درصد وارد شده و به مدت ۸ دقیقه در تاریکی انکوبه شدند. سپس نمونه‌ها به‌مدت یک دقیقه با آب مقطر شسته و در الکل های ۷۰، ۸۰، ۹۰ و ۱۰۰ درصد هر کدام به‌مدت ۶ دقیقه و در زایلول به‌مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شدند. نمونه ها با لامل‌های پوششی و چسب بافت شناسی پوشانده شدند. پس از پردازش بافت، مقاطع رنگ‌آمیزی با استفاده از میکروسکوپ نوری Nikon Eclipse 50i (با بزرگنمایی ۴۰ برابر) متصل به دوربین Nikon Ds fi1 ارزیابی شدند. سپس تصاویر بااستفاده‌از نرم‌افزار J Image تجزیه و تحلیل شدند. تعداد خارهای دندریتی در هر نورون برآورد شد. برای هر گروه پنج اسلاید مورد ارزیابی قرار گرفت، و حداقل هشت نورون از تمام بخش‌های هر موش انتخاب شد. نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ مورد بررسی قرار گرفتند. شکل بدن سلول، وجود دندریت‌ها و شفت‌های آکسونی، و عدم وجود

[7] Step-through latency

[8] Golgi-Cox staining

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



نمودار ۱- اثرات تزریق فنتولامین در ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر حافظه اجتنابی غیرفعال در آزمون شاتل باکس. زمان تاخیر ورود به اتاق تاریک. از آنالیز واریانس دوطرفه برای مقایسه میانگین تفاوت بین گروه‌ها استفاده کردیم و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی انجام شد. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد از میانگین ارائه شده است. *: معنی‌داری با گروه سالم با $p < ۰/۰۵$ ، #: معنی‌داری با گروه کنترل با $p < ۰/۰۵$، معنی‌داری با گروه استرس $p < ۰/۰۰۱$.

تغییرات ریخت‌شناسی عصبی با روش رنگ‌آمیزی معیارهای اصلی انتخاب نورون‌ها برای تجزیه و تحلیل بودند.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

بعد از اطمینان از نرمال‌بودن توزیع متغیرهای کمی با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (one-way ANOVA) و تست متعاقب توکی، با استفاده از نرم افزار Prism Pad Graph 8 استفاده شد. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین برای هر گروه در نظر گرفته شد و در تمامی مراحل ($p < ۰/۰۵$) به‌عنوان سطح معنی‌داربودن در نظر گرفته شد.

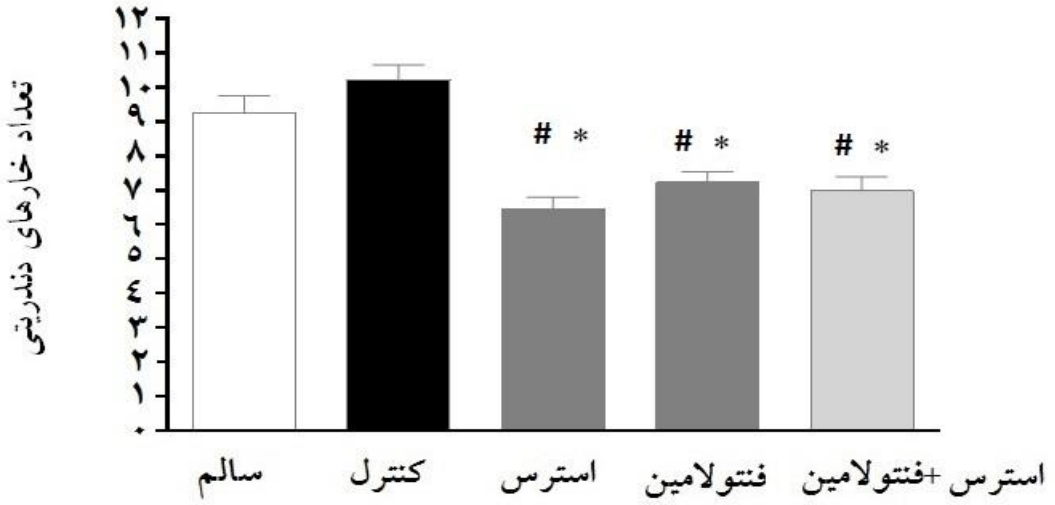
یافته‌ها

در همه گروه‌ها، موش‌ها برای حافظه اجتنابی غیرفعال با مقایسه زمان تأخیر در ورود به اتاق سیاه (STL) با آزمایش اتاق شاتل مورد آزمایش قرار گرفتند. نتایج آنالیز آماری تفاوت معنی داری را در میانگین زمان تاخیر در ورود به اتاق سیاه در بین گروه های مورد مطالعه نشان داد. همانطور که در نمودار ۱ نشان داده شده است، تجزیه و تحلیل post hoc نشان داد که زمان تاخیر در ورود به اتاق سیاه به‌طور معنی‌داری ($p < ۰/۰۵$) در موش تحت استرس در مقایسه با گروه سالم و کنترل کاهش یافته است. تزریق فنتولامین در ناحیه آمیگدال قاعده‌ای-جانبی هم در شرایط استرس (استرس + فنتولامین) و هم شرایط بدون استرس (فنتولامین به تنهایی) به طور قابل توجهی ($p < ۰/۰۰۱$) زمان تأخیر در ورود به اتاق سیاه را در مقایسه با گروه سالم، کنترل و استرس کاهش داد. بنابراین مهار گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک با فنتولامین در ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال حافظه اجتنابی غیرفعال را هم در شرایط استرس هم بدون استرس کاهش داد. تفاوت معنی‌داری در زمان تأخیر در ورود به اتاق سیاه بین گروه کنترل و سالم مشاهده نشد.

اثرات تزریق فنتولامین در ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر خارهای دندریتی در CA1 هیپوکمپ

در مقایسه با گروه سالم (۰/۵۳ ± ۹/۲۳) و کنترل (۰/۴۲ ± ۲۲/۱۰)، چهار روز متوالی استرس الکتریکی شوک کف پا (۰/۳۶ ± ۶/۴۴)، تعداد خارهای دندریتی را به‌طور معنی‌داری ($p < ۰/۰۵$) در نورون‌های CA1 هیپوکامپ کاهش داد. همچنین همانطور که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود تزریق فنتولامین در ناحیه قاعده‌ای-جانبی آمیگدال هم در شرایط استرس (۰/۴۲ ± ۶/۹۸) و هم شرایط بدون‌استرس (۰/۳۱ ± ۲۳/۷) به‌طور معنی‌داری ($p < ۰/۰۵$) تعداد خارهای دندریتی را در نورون‌های CA1 هیپوکامپ نسبت به گروه سالم

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



نمودار ۲- اثرات تزریق فنتولامین در ناحیه قاعده‌ای جانبی-آمیگدال بر خارهای دندریتی در ناحیه CA1 هیپوکمپ. رنگ‌آمیزی گلژی کاکس نشان داد که چهار روز استرس شوک الکتریکی کف پا باعث کاهش تعداد خارهای دندریتیک در نورون‌های هرمی CA1 می‌شود. همچنین تزریق فنتولامین هم در شرایط استرس هم بدون استرس در ناحیه قاعده‌ای جانبی-آمیگدال باعث کاهش تعداد خارهای دندریتیک در نورون های هرمی CA1 می شود. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد از میانگین ارائه شده است. *: معنی‌داری با گروه سالم با $p < ۰/۰۵$ ، #: معنی‌داری با گروه کنترل با $p < ۰/۰۵$.

و کنترل کاهش داد. نتایج آنالیز آماری تفاوت معنی‌داری را بین گروههای استرس، فنتولامین و استرس + فنتولامین در تعداد خارهای دندریتی در نورون‌های CA1 هیپوکامپ نشان نداد (شکل ۱).

بحث

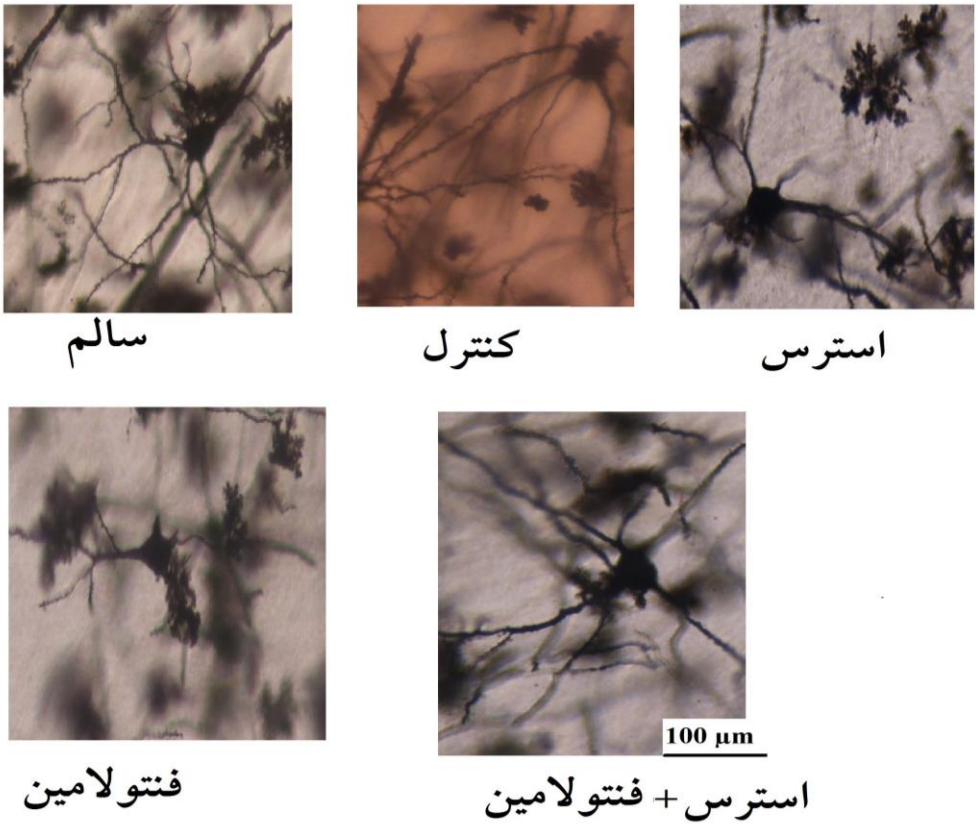
در مطالعه حاضر اثرات مهار گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک (با تزریق فنتولامین) در آمیگدال قاعده‌ای جانبی بر حافظه در گروه‌های کنترل و استرس مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های حاضر نشان می‌دهد که استرس الکتریکی شوک پا به‌طور موثر حافظه را در آزمون دستگاه اجتناب غیرفعال (شاتل باکس) (کاهش زمان تأخیر در ورود به اتاق تاریک) مختل می‌کند. مطابق با نتایج ما، مطالعات نشان داده‌اند که استرس یادگیری و شکل‌گیری حافظه را مختل می‌کند. مطابق با مطالعات انسانی، موش‌هایی که تحت تجارب استرس غیرقابل کنترل قرار گرفتند، اختلالات حافظه را در وظایف مختلف وابسته به هیپوکامپ نشان دادند. به‌عنوان‌مثال، اختلال حافظه به دلیل استرس در آزمون Y-Maze [۱۳]، ماز آبی موریس [۱۴] و آزمون شناخت اجسام جدید[9] [۱۵] نشان داده شده است.

بین اختلالات حافظه ناشی از استرس و افزایش سطح کورتیکوسترون در هیپوکامپ ارتباط وجود دارد. مطالعات نشان داده‌اند که استرس مزمن ریخت‌شناسی نورون‌ها، شکل‌پذیری سیناپسی را تغییر می‌دهد، نوروژنز را سرکوب می‌کند و حجم هیپوکامپ را کاهش می‌دهد. پس از قرارگرفتن طولانی‌مدت در معرض استرس، محور HPA باعث افزایش سطح گلوکوکورتیکوئید می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها به‌عنوان واسطه‌های کلیدیِ تأثیر استرس بر هیپوکامپ شناخته می‌شوند [۱۶].

داده‌های ما نشان داد که سرکوب گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک در آمیگدال قاعده‌ای جانبی توسط فنتولامین باعث کاهش حافظه اجتنابی غیرفعال می‌شود (کاهش زمان تأخیر در ورود به اتاق تاریک). به‌عبارت‌دیگر، در هر دو شرایط با و بدون‌استرس تزریق فنتولامین (مهارکننده گیرنده α-آدرنرژیک) در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی اختلال حافظه اجتنابی غیرفعال را افزایش داد. در مطالعات دیگر نشان داده شده است که تزریق نوراپی نفرین و آگونیست‌های بتا-آدرنرژیک به آمیگدال قاعده‌ای جانبی، حافظه اجتنابی غیرفعال و حافظه فضایی ماز آبی موریس را افزایش می‌دهد [۱۷]. همچنین نشان داده شده است که کورتیکوسترون با کاتکول‌آمین‌ها در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی تعامل دارد و تثبیت حافظه طولانی

[9] Novel object recognition

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



شکل ۱- نمونه‌ای از نورون‌های رنگ‌آمیزی شده در نورون‌های CA1 هیپوکامپ. نوار مقیاس نشان‌دهنده ۱۰۰ میکرومتر است.

مدت رویدادهای عاطفی را تقویت می‌کند. این تعامل نقش مهمی در تشدید رمزگذاری و حفظ خاطرات عاطفی ایفا می‌کند. بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که فعال‌شدن سیستم نورآدرنرژیک در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی نقش مهمی در تسهیل تأثیر برانگیختگی عاطفی بر تثبیت حافظه در مناطق مختلف هدف دارد. علاوه‌براین، اختلال در نورون‌های نورآدرنرژیک در آمیگدال منجر به کاهش عملکرد حافظه می‌شود [۱۸]. بنابراین، آمیگدال قاعده‌ای-جانبی بخش کلیدی و محوری تنظیم جنبه‌های مختلف پاسخ‌های استرس در حافظه فضایی است. یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که فعالیت نورآدرنالین در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی در حافظه اجتنابی غیرفعال می‌تواند حداقل تا حدی ازطریق گیرنده‌های α-آدرنرژیک اعمال شود.

در بخش دیگر مطالعه حاضر نتایج نشان داد که استرس شوک الکتریکی کف پا به مدت چهار روز سبب کاهش خارهای دندریتی در ناحیه CA1 هیپوکمپ می شود. همچنین تزریق فنتولامین در ناحیه قاعده‌ای-جانبی آمیگدال در هر دو شرایط با و بدون استرس سبب کاهش خارهای دندریتی در ناحیه CA1 هیپوکمپ گردید. شواهد نشان می‌دهد که قرارگرفتن در معرض استرس مزمن در مدل‌های جوندگان، شاخه‌های دندریتی را در طیف وسیعی از نواحی مغز تغییر می‌دهد. برای مثال نشان داده شده است که در قشر پری‌فرونتال استرس باعث کاهش شکل‌پذیری [۱۹] و در هیپوکمپ باعث کاهش شکل‌پذیری و آتروفی دندریتی می‌گردد [۲۰].

مطالعات زیادی نشان داده است که پس از تجویز مزمن کورتیکوسترون یا تجربه استرس مزمن اختلال در حافظه و یادگیری در جوندگان رخ خواهد داد. افزایش غلظت گلوکوکورتیکوئیدهای در حوادث استرس‌زا، تغییر شکل ریخت‌شناسی و تأخیر عملکرد را در سلول‌های هرمی هیپوکمپ تسریع می‌کنند. این تغییر شکل‌ها شامل کاهش گسترده درخت دندریتی و تقلیل جسم سلولی به دلیل هورمون‌ها است. آن‌ها بر روی گیرنده‌های واقع در سیتوپلاسم سلول و گیرنده‌های سطح غشای سلول نورون‌های هرمی هیپوکمپ عمل می‌کنند. این تغییرات ریخت‌شناسی در هیپوکمپ منجر به کاهش عملکرد

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

شناختی ازجمله کاهش حافظه و یادگیری می‌شود. رابطه عملکردی بین آمیگدال قاعده ای-جانبی و هیپوکمپ به‌خوبی قابل‌درک است. رزندال[10] و همکاران نشان داده‌اند که برای تثبیت حافظه در هیپوکمپ آمیگدال قاعده ای-جانبی ضروری است. تأثیر گلوکوکورتیکوئیدها در کاهش حافظه فضایی به فعالیت آمیگدال قاعده ای-جانبی بستگی دارد. به‌عبارت‌دیگر، عملکرد تقویت حافظه توسط گلوکوکورتیکوئید در هیپوکمپ نیاز به عملکرد آمیگدال قاعده‌ای-جانبی دارد. گلوکوکورتیکوئیدها با فعال‌کردن گیرنده‌های گلوتامات، انتقال عصبی را که بر یادگیری و حافظه تأثیر می‌گذارند را فعال می‌کنند [۲۱].

تزریق سیستمیک پروپرانولول منجر به کاهش فعالیت خود به خودی نورون‌های آمیگدال قاعده ای-جانبی می‌شود [۲۲]. هسته قاعده‌ای-جانبی آمیگدال با ارسال فیبرها به هیپوکامپ، ممکن است در تنظیم اثرات استرس بر عملکرد هیپوکامپ و افزایش برون‌ده هیپوکامپ به سایر نواحی مغز نقش داشته باشد. ازنظرآناتومیک آمیگدال قاعده‌ای-جانبی بطور غیرمستقیم الیاف را ازطریق قشر آنتورینال به هیپوکامپ می‌فرستد و به‌طور مستقیم الیاف را از قسمت‌های مگنوسلولار[11] و پاراونتریکولار[12] خود به نواحی CA1 و سابیکولوم می‌فرستد که می‌تواند بر عملکرد هیپوکامپ تأثیر بگذارد. مطالعات انجام شده، هماهنگی و همگامی بین ریتم‌های تتا در آمیگدال و هیپوکامپ را در طول بازیابی حافظه ترس نشان داده‌اند [۲۳]. همچنین نوراپی نفرین تحریک‌پذیری سلولی، انعطاف پذیری و انتقال سیناپسی را در شکنج دندانه‌دار[13] موش‌ها افزایش می‌دهد [۲۴]. نوراپی نفرین، از طریق فعال شدن گیرنده های آلفا-آدرنرژیک، قدرت انتقال سیناپسی را در سیناپس‌های گلوتاماترژیک افزایش می‌دهد و تغییراتی را در سیناپس‌ها از طریق سیگنال‌های cAMP و سنتز پروتئین ایجاد می‌کند، درنتیجه باعث افزایش انعطاف‌پذیری طولانی‌مدت از چند دقیقه تا چند ساعت می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که تحریک گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک باعث افزایش گیرنده‌های NMDA می‌شود که به‌نوبه‌خود باعث افزایش انتقال سیناپسی و انعطاف‌پذیری در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی می‌شود و تثبیت حافظه ترس را تسهیل می‌کند [۲۵].

در توضیح نتایج، به‌نظر می‌رسد مهار فعالیت گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک با تزریق فنتولامین در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی احتمالاً باعث اختلال حافظه در هیپوکامپ و کاهش خارهای دندریتی در ناحیه CA1 هیپوکمپ شده است. بااین‌حال، مطالعات بیشتری با استفاده از داروهای انتخابی دیگر و دوزهای مختلف عوامل دارویی و آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های (مهارکننده) آلفا-آدرنرژیک برای تعیین اثرات این گیرنده‌ها در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی و سایر نواحی مغز بر انواع مختلف حافظه مورد نیاز است. یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر تزریق فقط یک دوز از فنتولامین در ناحیه آمیگدال بود و اثرات دوزهای دیگر مورد بررسی قرار نگرفت.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نقش گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی بر حافظه اجتنابی غیرفعال را تایید می‌کند. همچنین به‌نظر می‌رسد گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی واسطه ایجاد خارهای دندریتی در هیپوکمپ هستند و مهار فعالیت این گیرنده‌ها در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی می‌تواند بر ریخت‌شناسی نورون‌ها تاثیر بگذارد. بنابراین، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک در آمیگدال قاعده‌ای-جانبی بخش محوری سیستم تنظیم حافظه هستند که می‌توانند عملکرد خود را ازطریق ارتباط متقابل با هیپوکامپ انجام دهند.

سپاسگزاری

نویسندگان این طرح از آزمایشگاه مرکز تحقیقات علوم اعصاب و همچنین دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله کمال تشکر را دارند.

ملاحظات مالی

این پژوهش با حمایت مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله انجام شد. نتایج این مطالعه مورد تایید همه نویسندگان مقاله می‌باشد.

[10] Roozendaal
[11] Magnocellular
[12] Paracellular
[13] Dentate gyrus

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

تعارض در منافع

نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچگونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

نقش نویسندگان

ع.د.: انجام مطالعه؛ ه.ص.: کمک در آنالیز داده‌ها؛ غ.ح.م.: ایده، آنالیز داده‌ها، نگارش مقاله و نظارت بر حسن اجرای مطالعه.

فهرست منابع

[1] Larosa A, Wong TP, The hippocampus in stress susceptibility and resilience: Reviewing molecular and functional markers. ***Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psych*** 119 (2022) 110601.

[2] Sharp BM, Basolateral amygdala and stress-induced hyperexcitability affect motivated behaviors and addiction. ***Transl Psychiatry*** 7 (2017) e1194.

[3] LeDoux J, The amygdala. ***Current Biol*** 17 (2007) R868-R874.

[4] Smith SM, Vale WW, The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. ***Dial Clin Neurosci*** 8 (2006) 383-395.

[5] Laarakker MC, van Raai JR, van Lith HA, Ohl F, The role of the alpha 2A- adrenoceptor in mouse stress-coping behaviour. ***Psychoneuroendocrinol*** 35 (2010) 490-502.

[6] 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*** 86 (2006) 249-255.

[7] Tatomir A, Micu C, Crivii C, The impact of stress and glucocorticoids on memory. **Clujul Med** 87 (2014) 3-6.

[8] McEwen BS, Nasca C, Gray JD, Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. ***Neuropsychopharmacol*** 41 (2016) 3-23.

[9] Zhai X, Zhou D, Han Y, Han MH, Zhang H, Noradrenergic modulation of stress resilience.***Pharmacol Res*** 187 (2023) 106598.

[10] Vieira JS, de Souza GR, Kalil-Cutti B, Giusti-Paiva A, Vilela FC, Post-traumatic stress disorder increases pain sensitivity by reducing descending noradrenergic and serotoninergic modulation. ***Behav Brain Res*** 411 (2021) 113367.

[11] Faraji N, Meftahi GH, Shiravi A, Bahari Z, Evaluation of the effects of phenylephrine and prazosin injection into basolateral amygdala on the post-stress experience of memory retrieval in rats. ***Learn Motiv*** 81 (2023) 101868.

[12] Jin H, Teng Y, Zhang X, Yang C, Xu M, Yang L, Noradrenergic mechanism involved in the nociceptive modulation of hippocampal CA3 region of normal rats. ***Neurosci Lett*** 574 (2014) 31-35.

[13] Liu Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y, Dim blue light at night induces spatial memory impairment in mice by hippocampal neuroinflammation and oxidative stress. ***Antioxidants*** 11 (2022) 1218.

[14] Kim JJ, Lee HJ, Welday AC, Song E, Cho J, Sharp PE, Jung MW, Blair HT, Stress-induced alterations in hippocampal plasticity, place cells, and spatial memory. ***Proc Nat Acad Sci USA*** 104 (2007) 18297-18302.

[15] Vargas-López V, Torres-Berrio A, González-Martínez L, Múnera A, Lamprea MR, Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task. ***Behav Brain Res*** 291 (2015) 60-66.

[16] Miller JK, McDougall S, Thomas S, Wiener JM, Impairment in active navigation from trauma and post-traumatic stress disorder. ***Neurobiol Learn Mem*** 140 (2017) 114–123.

[17] Hatfield T, McGaugh JL, Norepinephrine infused into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in a spatial water maze task. ***Neurobiol Learn Mem*** 71 (1999) 232-239.

[18] Chen Y, Barsegyan A, Kasri NN, Roozendaal B, Basolateral amygdala noradrenergic activity is required for enhancement of object recognition memory by histone deacetylase inhibition in the anterior insular cortex. ***Neuropharmacol*** 141 (2018) 32-41.

[19] Csabai D, Wiborg O, Czéh B, Reduced synapse and axon numbers in the prefrontal cortex of rats subjected to a chronic stress model for depression. ***Front Cell Neurosci*** 12 (2018) 24.

[20] Chenani A, Weston G, Ulivi AF, Castello-Waldow TP, Huettl RE, Chen A, Attardo A, Repeated stress exposure leads to structural synaptic instability prior to disorganization of hippocampal coding and impairments in learning. ***Transl Psychiatry*** 12 (2022) 381.

[21] Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S, Stress, memory and the amygdala. ***Nat Rev Neurosci*** 10 (2009) 423-433.

[22] Buffalari DM, Grace AA, Noradrenergic modulation of basolateral amygdala neuronal activity: opposing influences of α-2 and β receptor activation. ***J Neurosci*** 27 (2007) 12358-12366.

[23] Yang Y, Wang JZ, From structure to behavior in basolateral amygdala-hippocampus circuits. ***Front Neural Circuits*** 11 (2017) 86.

[24] Marzo A, Bai J, Otani S, Neuroplasticity regulation by noradrenaline in mammalian brain. ***Curr Neuropharmacol*** 7 (2009) 286-295.

[25] Qu LL, Guo NN, Li BM, β1 and β2 Adrenoceptors in basolateral nucleus of amygdala and their roles in consolidation of fear memory in rats. ***Hippocampus*** 18 (2008) 1131-1139.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

Research paper

Inhibition of alpha-adrenergic receptors in the basolateral amygdala exacerbates stress-induced memory impairment in male rats

Ali Dehghani[1], Hedayat Sahraei[2], Gholam Hossein Meftahi[2*]

[1]*Student Research Committee, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[2]*Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Received: 20 August 2024 Accepted: 19 November 2024

Abstract

Background and Aim: The noradrenergic system in the basolateral amygdala and hippocampus regulates cognitive functions. These brain regions are susceptible to the damaging effects of exposure to stress. In this study, by infusing an antagonist of alpha-adrenergic receptors (phentolamine) in the basolateral amygdala following stress, we investigated the involvement of these receptors in this area in the changes in passive avoidance memory and the morphology of neurons in the CA1 area of the hippocampus.

Methods: Cannulation was performed bilaterally in the basolateral-amygdala in male rats using a stereotaxic device. Seven days after recovery, the animals were placed in the communication box and were subjected to stress for four days. Twenty minutes before stress, phentolamine (one microgram/one microliter) was injected bilaterally into the basolateral amygdala. The shuttle box test and Golgi-Cox staining were used.

Results: The results of the shuttle box test showed that four days of foot-shock stress decreased step-through latency time. Also, the injection of phentolamine in the basolateral amygdala in with and without stress conditions significantly reduced the step-through latency time compared to the stress group. The results of Golgi-Cox staining showed that the number of dendritic spines in hippocampal CA1 neurons decreases under stress conditions and phentolamine injection in the basolateral amygdala compared to the control group.

Conclusion: According to the results of the present study, stress causes memory impairment and changes in the morphology of hippocampal CA1 pyramidal neurons, which may be mediated through the mechanism of alpha-adrenergic receptors in the basolateral amygdala.

Keywords: Stress, Memory, Dendritic spines, Hippocampal CA1 region

Please cite this article as follows:

Dehghani A, Sahraei H, Meftahi GH, Inhibition of alpha-adrenergic receptors in the basolateral amygdala exacerbates stress-induced memory impairment in male rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 8 (2024) 115-124.

*Corresponding authors: hossein.meftahi@bmsu.ac.ir or meftahi208@yahoo.com (ORCID ID 0000-0003-0665-186X)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]