The Modulatory Effects of Salbutamol in the Basolateral Nucleus of the Amygdala on Learning and Memory Impairments Induced by Foot-shock Stress in the Male Rat

Gholam Hossein Meftahi[1], Zahra Bahari[2] Mohammad Reza Afarinesh[3], Boshra Hatef[4]

1. Associate Professor, Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran., (Corresponding Author), Email: hossein.meftahi@bmsu.ac.ir , meftahi208@yahoo.com, Tel; 021-87554148, ORCID ID: 0000-0003-0665-186X.
2. Assistant Professor, Department of Physiology and Medical Physics, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-3205-1235.
3. Assistant Professor, Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5122-9900.
4. Assistant Professor, Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-2638-3463.

ABSTRACT

Background and Aim: Beta-adrenergic receptors in the basolateral nucleus of the amygdala (BLA) have been associated with stress, learning, and memory. In this study, we tested the effects of intra-BLA microinfusions of the β_2-adrenergic receptor agonist, salbutamol, on spatial, passive avoidance memory and long-term potentiation (LTP) in the CA1 region of the hippocampus in response to stress.

Materials and Methods: Forty male rats were randomly divided into five groups (n=8/per group): control, sham, stress, salbutamol+control, and salbutamol+stress. Bilateral cannulation was performed in the BLA, by using stereotaxic apparatus. Then, the rats were transferred to the communication box and foot-shock stress induction continued for four consecutive days. Five minutes before stress, salbutamol (4 µl/side) was injected bilaterally into the BLA. Barnes maze and shuttle box were examined for spatial and passive avoidance memory, respectively. The field potential recording was also used to investigate LTP in the CA1 neurons of the hippocampus.

Results: The results of the passive avoidance test showed that bilateral injection of salbutamol in the BLA five minutes before stress increased step-through latency time significantly compared to the stress group. Barnes maze results showed that intra-BLA microinfusions of salbutamol before stress, reduced the latency time, the number of errors, and the distance traveling to achieve the target hole compared to the stress group. Field potential recording revealed that salbutamol injection before stress decreased the population spike amplitude significantly and caused fEPSP slope 60 minutes after high-frequency stimulation compared to the stress groups.

Conclusion: It seems that the salbutamol in the BLA can improve memory deficits induced by stress.

Keywords: Barnes maze, β_2-adrenergic receptors, Foot-shock Stress, Passive Avoidance Test, Salbutamol

Received: June 19, 2019 **Accepted:** July 9, 2019

How to cite the article: Gholam Hossein Meftahi, Zahra Bahari Mohammad Reza Afarinesh, Boshra Hatef . The Modulatory Effects of Salbutamol in the Basolateral Nucleus of the Amygdala on Learning and Memory Impairments Induced by Foot-shock Stress in the Male Rat. SJKU. 2021;26(1):53-71.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و شش / فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۰-۷۱/۵۳

اثرات تعدیلی سالبوتامول در هسته قاعده ای–جانبی آمیگدال بر اختلالات حافظه و یادگیری ناشی از استرس شوک الکتریکی کف پا در موش صحرایی نر

غلام حسین مفتاحی[۱]، زهرا بهاری[۲]، محمد رضا آفرینش[۳]، بشری هاتف[۴]

۱ . دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران. (نویسنده مسئول)، پست الکترونیک: hossein.meftahi@bmsu.ac.ir و meftahi208@yahoo.com، تلفن: ۰۲۱۸۷۵۵۴۱۴۸، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۰۶۶۵-۱۸۶x

۲. استادیار، گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۳۲۰۵-۱۲۳۵

۳ . استادیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب ، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۵۱۲۲-۹۹۰۰

۴. استادیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۲۶۳۸-۳۴۶۳

چکیده

زمینه و هدف: رسپتورهای بتا-آدرنرژیک در هسته قاعده‌ای–جانبی آمیگدال در ارتباط با استرس و حافظه و یادگیری می‌باشند. در مطالعه حاضر اثرات تزریق آگونیست رسپتورهای بتا۲-آدرنرژیک، سالبوتامول، در هسته قاعده‌ای–جانبی آمیگدال به دنبال استرس بر حافظه فضایی، احترازی غیرفعال و تقویت طولانی مدت سیناپسی در نورون‌های CA1 هیپوکمپ مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: چهل سر موش صحرایی نر بطور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند (n=۸ در هر گروه): کنترل، شم، استرس، سالبوتامول+کنترل و سالبوتامول+استرس. در دستگاه استرئوتاکس کانول‌گذاری بصورت دوطرفه در هسته قاعده‌ای–جانبی آمیگدال انجام شد. سپس حیوانات در دستگاه جعبه ارتباطی قرار داده شدند و به مدت چهار روز تحت استرس شوک الکتریکی کف پا قرارگرفتند. پنج دقیقه قبل از استرس، سالبوتامول (۴ µl/side) بصورت دوطرفه در ناحیه هسته قاعده‌ای–جانبی آمیگدال تزریق گردید. ماز بارنز و شاتل باکس به ترتیب برای بررسی رفتارهای حافظه فضایی و احترازی غیرفعال مورد بررسی قرارگرفت. جهت بررسی تقویت طولانی مدت در نورون‌های CA1 هیپوکمپ از ثبت پتانسیل میدانی استفاده گردید.

یافته ها: نتایج حافظه احترازی غیرفعال نشان داد که تزریق دوطرفه سالبوتامول در ناحیه هسته قاعده‌ای–جانبی آمیگدال پنج دقیقه قبل از استرس افزایش معنی‌داری را در زمان تاخیر نسبت به گروه استرس نشان داد. تزریق سالبوتامول در هسته قاعده‌ای–جانبی آمیگدال قبل از استرس زمان رسیدن، مسافت و تعداد خطاها در رسیدن به سوراخ هدف را در تست بارنز بطور معنی‌داری نسبت به گروه استرس کاهش داد. نتایج ثبت پتانسیل میدانی نشان داد که تزریق سالبوتامول قبل از استرس، کاهش معناداری در دامنه برانگیختگی جمعی و شیب پتانسیل تحریکی پس سیناپسی میدانی در طول ۶۰ دقیقه بعد از تحریک با فرکانس بالا در مقایسه با گروه استرس ایجاد می کند.

نتیجه‌گیری: بنظر می‌رسد که سالبوتامول در هسته قاعده‌ای–جانبی آمیگدال می‌تواند نقایص حافظه را که به دنبال استرس ایجاد شده بود را بهبود بخشد.

واژه های کلیدی: ماز بارنز، گیرنده های β_2–آدرنرژیک، استرس شوک کف پا، تست احترازی غیرفعال، سالبوتامول

وصول مقاله: ۹۸/۱۱/۲۰ اصلاحیه نهایی: ۹۹/۳/۶ پذیرش: ۹۹/۷/۱۲

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

مقدمه

استرس واکنش جسمانی، روانی و عاطفی در برابر یک محرک بیرونی یا درونی است که می‌تواند موجب سازگاری فرد با تغییرات شود. به عبارت دیگر، استرس مجموعه واکنش‌هایی است که در پاسخ به هر عاملی که موجب به هم خوردن تعادل درونی، هومئوستاز، شود به وجود می‌آید (۱). امروزه مطالعه پیرامون استرس و عوارض ناشی از آن اهمیت ویژه‌ای پیدا کرده است، زیرا استرس‌های حاد و مزمن یکی از مشکلات بهداشت روانی جوامع بشری است (۲). استرس خصیصه بارز، طبیعی و غیرقابل اجتناب زندگی است و باعث هیجان می گردد. پاسخ بدن به عوامل استرس‌زای مطلق، سازگاری با طبیعت است و هورمون‌های استرس (گلوکوکورتیکوئیدها و آدرنالین) می‌توانند به سادگی از سد خونی- مغزی عبور کنند و با اتصال به گیرنده‌های نواحی مختلف مغز بر روی یادگیری و حافظه تاثیر بگذارند (۳). استرس حاد موجب بهبود حافظه و استرس مزمن تخریب حافظه می شود. استرس تحت مزمن با توجه به زمان و نوع آن رفتار متفاوتی دارد (۴). در دستگاه ارتباطی اعمال استرس شوک الکتریکی کف پا، استرس فیزیکی شوک و استرس روانی ناشی از اعمال شوک به موش های دیگر بر روی حیوان اعمال می شود (۵). پاسخ‌های استرسی شامل تغییراتی در رفتار، عملکرد سیستم اتونومیک، ترشح چندین هورمون، افزایش میزان مصرف گلوکز مغز، تغییرات متابولیک وتغییرات بافتی در مغز و آدرنال و حتی تغییر در سطح بیان پروتئین‌ها در شرایط استرس مزمن می باشد. استرس سبب اختلال در عملکرد سیستم‌های انتقال دهنده عصبی و اختلال در نظم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA; Hypothalamic-pituitary-adrenal) می‌شود (۶).

نواحی مختلفی از مغز در پاسخ به استرس نقش دارند که یکی از مراکز اصلی درگیر در پاسخ به استرس مجموعه آمیگدال به ویژه هسته قاعده‌ای-جانبی آمیگدال (BLA; Basolateral Nucleus of the Amygdala) می‌باشد (۷). هم‌چنین مطالعات نشان داده‌اند که هیپوکمپ (ناحیه‌ای از مغز که در حافظه و یادگیری نقش دارد) نیز در استرس دچار تغییراتی می‌شود (۸). یکی از مهمترین هورمون‌هایی که در زمان استرس آزاد می‌شود نورآدرنالین است. نشان داده شده است که نورآدرنالینی که در زمان هیجانات ترشح می‌شود در ذخیره حافظه بلند مدت نقش دارد و استرس شدید می‌تواند عملکردهای شناختی را از طریق مکانیسم‌های آدرنرژیک مختل کند (۹). ناحیه BLA و هیپوکمپ مقادیر قابل توجهی ورودیهای نورآدرنرژیک از لوکوس سرولئوس دریافت می کنند و میزان نورآدرنرژیک در BLA در زمان استرس به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۰). هسته آمیگدال و هیپوکامپ با یکدیگر در ارتباط بوده و از طریق فعالیت‌های نورونی مستقیم و غیرمستقیم بر جنبه‌های مختلف حافظه و یادگیری تأثیرگذار می‌باشند. به عنوان مثال غیرفعال سازی هسته آمیگدال باعث مهار تحریک حافظه بلند مدت (Long Term Potentiation; LTP) در هیپوکامپ و هم‌چنین از بین رفتن حافظه فضایی می گردد (۱۱). هم چنین نشان داده‌اند که آمیگدال به ویژه هسته BLA آن در تنظیم، تثبیت و به خاطر آوردن انواع حافظه نقش دارند (۱۲). علاوه براین اثرات استرس بر کسب و حافظه به ارتباط بین هیپوکمپ وآمیگدال بستگی دارد و نیز مطالعات بر روی انسان نشان داده است که در جریان یادگیری ارتباط بین هیپوکمپ وآمیگدال افزایش می‌یابد (۱۳) و این دو ناحیه می توانند مکمل یکدیگر در تشکیل حافظه باشند (۱۴). همچنین نشان داده شده است که BLA در تعدیل پلاستیسیتی و القا LTP در هیپوکمپ نقش دارد و سبب افزایش خروجی‌های هیپوکمپ به سایر مناطق مغز می‌شود. برای مثال آسیب به آمیگدالا اثرات تحریکی اپی‌نفرین را در افزایش حافظه مهار می‌کند (۱۵). استرس‌های تکراری یا مزمن به هیپوکمپ آسیب وارد کرده و به دنبال آن حافظه دچار آسیب می‌شود. استرس مزمن منجر به کاهش دندریت‌ها و نوروژنز در هیپوکمپ می‌شود. مطالعات زیادی پیشنهاد

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

می‌کند که ورودی‌های BLA نقش اصلی را در اعمال هیپوکمپ دارا می‌باشد. برای مثال تحریک الکتریکی BLA، القاء LTP و شکل پذیری سیناپسی را در ناحیه CA1 مختل می‌کند (۱۶). اثرات تعدیلی آمیگدال در تثبیت حافظه از طریق فعال شدن گیرنده های نورآدرنرژیک در BLA ایجاد می شود (۱۷). برای مثال، تزریق آنتاگونیست‌های بتا-آدرنرژیک در آمیگدال سبب فراموشی شده در صورتی که تزریق آگونیست‌های بتا-آدرنرژیک سبب افزایش تثبیت حافظه می‌گردد (۱۸). علاوه بر این مطالعات نشان داده اند که تزریق نوراپی نفرین یا آگونیست‌های بتا-آدرنوسپتور در آمیگدال بعد از آموزش سبب افزایش ذخیره حافظه می‌شود، در صورتی که تزریق پروپرانولول، آنتاگونیست بتا-آدرنوسپتور، در آمیگدال بعد از آموزش سبب آسیب به حافظه می‌شود (۱۹).

بنابراین با توجه به تحقیقات قبلی، به نظر می‌رسد که آمیگدال و به ویژه هسته BLA نقش مهمی در بروز پاسخ به استرس داشته باشد. همچنین این ناحیه دارای توزیع گسترده ای از گیرنده های بتا-آدرنرژیک می‌باشد (۱۵). شواهد زیادی احتمال داده اندکه هسته BLA آمیگدال در یادگیری‌های هیجانی و تعدیل و پردازش فرایند یادگیری حافظه فضایی دخالت دارد (۱۸، ۱۹)، ولی از آنجایی که فعال شدن رسپتورهای β_2-آدرنرژیک درگیر در BLA در پاسخ به استرس به خوبی مشخص نیست لذا در این تحقیق برآن بودیم که با استفاده از سالبوتامول (آگونیست رسپتورهای β_2-آدرنرژیک) در BLA به دنبال استرس میزان دخالت گیرنده‌های موجود در این ناحیه را بر تغییرات رفتاری حافظه فضایی و اجتنابی غیرفعال و تقویت طولانی مدت سیناپسی در نورون‌های CA1 هیپوکمپ مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش ها

حیوانات:

در این مطالعه تجربی چهل سر موش صحرایی (رت) نر بالغ، نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۲۰ گرم استفاده گردید. حیوانات از دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله خریداری شده و پس از انتقال به اتاق حیوانات درگروه های ۲ تا ۴ تایی در قفس‌های پلاستیکی شفاف مخصوص به ابعاد (۱۵ × ۳۰ × ۴۵) در شرایط آزمایشگاهی استاندارد با آب و غذای مناسب و تازه و همچنین دوره ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۴°C-۲۲ نگهداری شدند. حیوانات برای سازش با محیط جدید آزمایشگاه یک هفته قبل از شروع آزمایش به محیط آزمایش منتقل شدند. رت‌ها جهت تخصیص به گروه های مختلف به طورکاملاً تصادفی انتخاب شدند. کلیه پروتکل‌های مربوط به مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی تدوین شده توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (با کد اخلاق IR.BMSU.REC.1396.814) در این مطالعه مورد توجه قرار گرفته و رعایت شدند.

گروه های مورد مطالعه :

دراین تحقیق،حیوانات به طورتصادفی ساده به گروه‌های زیرتقسیم می شدند: ۱) گروه کنترل (کنترل منفی، n=۸): بدون دریافت دارو یا سالین، بدون دریافت استرس. ۲) گروه شم (sham)، (n=۸): حیوانات جراحی می‌شدند، سالین (به عنوان حلال سالبوتامول) در BLA تزریق می‌گردید ولی استرس دریافت نمی‌کردند.۳) گروه استرس، (n=۸): این گروه دارو و یا سالین دریافت نمی‌کرد ولی ۴ روز متوالی استرس شوک الکتریکی کف پا اعمال می‌شد. ۴) گروه کنترل سالبوتامول (سیگما آلدریچ) (آگونیست β2-آدرنرژیک)، (n=۸): سالبوتامول به صورت دو طرفه درناحیه BLA حیوان تزریق می‌گردید ولی استرسی دریافت نمی‌کرد. ۵) گروه سالبوتامول با استرس، (n=۸): سالبوتامول به صورت دو طرفه ۵ دقیقه قبل از استرس شوک الکتریکی کف پا درناحیه BLA حیوان تزریق می‌گردید.

روش جراحی و تعبیه کانول راهنما :

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

ابتدا رت‌ها از حیوانخانه به محل آزمایش انتقال داده شده و جهت بیهوشی حیوانات کلرال هیدرات (سیگما آلدریچ) (۳۵۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. پس از بیهوشی کامل حیوان آن را درون دستگاه استرئوتاکس (Stoelting, Wood Dale, IL) فیکس نمودیم. مختصات استرئوتاکسی ناحیه BLA با توجه به اطلس پاکسینوس و واتسون (۲۰۰۷) بصورت AP= -۲/۸mm، DV= ۷/۵ mm و ML= ±۴/۸mm محاسبه شد. سپس به وسیله مته دندانپزشکی سوراخی در محل علامت‌گذاری شده بر روی جمجمه ایجاد شد که این سوراخ به قطر ۱ میلی‌متر بوده و تا پرده مننژ ادامه داشت. قبل از گذاشتن کانول راهنما (Alibaba; INTR) پیچ های ریز عینک در حد فاصل ۲ میلیمتری محل قرارگیری کانول بر روی سطح جمجمه جهت محکم نگه داشتن کانول راهنما تعبیه شد. بعد از سوراخ کردن جمجمه کانول راهنما به کمک دستگاه استریوتاکس به آرامی وارد مغز شده سپس به سرعت اطراف کانول و پیچ های عینک با اکریل دندانپزشکی مخلوط شده با منومر پوشیده شده و بعد از سفت شدن سیمان دندانپزشکی به آرامی سوزن دستگاه استریوتاکس را از درون کانول خارج کرده و سیمی از فولاد زنگ نزن که به اندازه ارتفاع کانول ساخته شده بود را درون آن قرار داده و حیوان را از دستگاه خارج نمودیم. بعد از پایان جراحی حیوان در قفس انفرادی قرار داده شد و برای سپری شدن دوره بهبودی ۷ روز به حیوان استراحت داده و بعد از این دوره آزمایشات بر روی آن‌ها انجام شد. کانول‌گذاری در ناحیه BLA به صورت دوطرفه انجام شد.

روش تزریق دارو در BLA :

تزریق سالین یا سالبوتامول (۴ µg/rat) (۲۰) به داخل ناحیه BLA از طریق سرسوزن تزریق ۳۰Gage که توسط یک رابط پلی اتیلنی به سرنگ هامیلتون وصل شده بود، صورت گرفت. طول سرسوزن تزریق یک میلیمتر بلندتر از کانول راهنما انتخاب شد. درابتدا لوله پلی اتیلنی و سرسوزن تزریق با سالین و یا سالبوتامول پر شد. سپس سرسوزن تزریق در کانول راهنما تعبیه شده قرارداده و دارو به آهستگی و به مدت دو دقیقه به داخل ناحیه BLA (۰/۲۵ µl/side) تزریق شد. سپس سرسوزن تزریق به آرامی از داخل کانول راهنما خارج و در سمت مقابل نیز به همین شیوه تزریق انجام شد. ۵ دقیقه پس از تزریق سالین و یا سالبوتامول به ناحیه BLA حیوانات جهت القاء استرس به دستگاه جعبه ارتباطی (Communication Box) انتقال داده شدند.

روش القاء استرس شوک الکتریکی کف پا توسط دستگاه جعبه ارتباطی :

این دستگاه (شرکت برج صنعت آزما، تهران، ایران) ازجنس پلکسی گلاس بوده که کاملاً شفاف است و دارای ۹ قسمت مجزا برای ۹ موش آزمایشگاهی می‌باشد. هریک ازقسمت ها دارای ابعادی درحدود ۵۰×۱۶×۱۶سانتی مترهستند، به طوری که حیوان قادر به خروج ازآن نمی باشد. کف دستگاه حاوی سیم‌های استیل ضد زنگ به قطر ۴ میلی‌متر می‌باشد، که به فاصله ۱/۳ میلی‌متر از هم قرارگرفته و به دستگاه الکتروشوکی که توسط رایانه کنترل می‌شود، ارتباط می‌یابد. در تحقیق حاضر، شوک الکتریکی با فرکانس ۱۰ هرتز، ولتاژ ۴۰ میلی ولت به مدت ۶۰ ثانیه درنظر گرفته شد (۲۱ و ۲۲). به این ترتیب حیواناتی که دراین قسمت‌ها قرار می گرفتند هر روز به طورتصادفی شوک الکتریکی تنظیم شده‌ای را (که نوعی استرس فیزیکی محسوب می‌شود) دریافت می کردند. از طرفی غیرقابل گریز بودن محفظه دستگاه را به عنوان جزء روانی استرس می‌بایست درنظر گرفت. آن دسته ازموش‌هایی که تحت استرس قرار می گرفتند، ۵ دقیقه قبل از آن سالین یا دارو (سالبوتامول) دریافت می کردند. پس از پایان یافتن استرس یک ساعت فرصت داده می شد تا موش ها آرام شده و از شوک ناشی از استرس خارج شوند. این روش القاء استرس در ۴ روز متوالی انجام شد. اما در هر روز زمان القاء استرس تغییر کرده و به صورت تصادفی در ساعات مختلف اجرا گردید. این کار برای جلوگیری از شرطی شدن حیوانات نسبت به زمان القاء استرس بود.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

روش ارزیابی حافظه فضایی به وسیله ماز بارنز :

ماز بارنز روشی است جهت اندازه گیری حافظه فضایی در موش‌های کوچک آزمایشگاهی و موش صحرایی. این ماز از یک صفحه‌ی مدور از جنس پلاکسی‌گلاس شیری رنگ ساخته شده که ۹۲ سانتیمتر قطر دارد. در اطراف این ماز به فاصله‌ی ۲ سانتیمتر از لبه‌ی ماز ۱۲ سوراخ به قطر ۸ سانتیمتر تعبیه شده است. فاصله‌ی سوراخ‌ها از هم ۵ سانتیمتر است. در زیر یکی از این سوراخ‌ها (سوراخ هدف) یک اتاقک از جنس پلاکسی‌گلاس تیره به ابعاد ۲۰×۲۰ سانتیمتر قرار دارد که می‌تواند از یک سوراخ به سوراخ دیگر جابه‌جا شود. این ماز بر روی یک پایه به ارتفاع ۱۰۰ سانتیمتر قرار دارد و یک لامپ ۵۰۰ وات (کم مصرف) در ارتفاع ۱۰۰ سانتیمتر بالای آن تعبیه شده است. برای آموزش حیوانات، هر حیوان در روز صفر به مدت ۳ دقیقه بر روی ماز قرار می‌گرفت. در این حالت لامپ خاموش بود و اتاقک نیز در زیر هیچ سوراخی قرار نداشت (روز آشنایی). ۲۰ دقیقه پس از آشنایی، ابتدا اتاقک در محل خود قرار می‌گرفت، حیوان به ماز برگردانده می‌شد و در زیر یک محفظه از جنس پلاکسی گلاس به ابعاد ۱۵×۱۵ سانتیمتر قرار می‌گرفت. ۱۰ ثانیه بعد لامپ روشن شده و محفظه برداشته می‌شد. به حیوان ۹۰ ثانیه وقت داده میشد تا سوراخ هدف را پیدا کند. اگر سوراخ هدف را پیدا نمی‌کرد با دست آن را به سمت سوراخ هدف هدایت می کردیم. پس از یافتن سوراخ هدف، لامپ خاموش شده و یک صفحه‌ی نیز بر روی سوراخی که حیوان در آن قرار داشت گذاشته میشد و ۶۰ ثانیه حیوان در همان حالت باقی می‌ماند. این روش ۴ بار در هر روز برای هر حیوان انجام می‌شود که برای هر حیوان ۴ روز (روز اول تا چهارم استرس شوک الکتریکی کف پا) پشت سرهم تکرار میشد و در روز پنجم (۲۴ ساعت پس از ۴ روز استرس شوک الکتریکی کف پا) روز آزمون حافظه بود. پس از هر آزمایش، تمام سطح ماز با محلول الکل ۷۰٪ تمیز می‌شد تا اثرات بویایی در سطح ماز باقی نماند. برای هر حیوان هم اتاقک مقصد پیش از شروع آزمایش با محلول فوق شسته میشد. پارامترهای مورد بررسی جهت سنجش حافظه فضایی شامل تعداد سوراخ‌های خطا، مسافت طی شده توسط حیوان و زمان رسیدن به سوراخ هدف بود.

تست یادگیری احترازی غیرفعال (Passive-avoidance test):

برای انجام این تست از دستگاه شاتل باکس (Shuttle box) (شرکت برج صنعت آزما، تهران، ایران) تشکیل شده از دو محفظه تاریک و روشن مجزا، همراه با یک درب گیوتینی قابل کنترل بین دو محفظه استفاده شد.

مرحله سازش پذیری (Adaptation trial)

دراین مرحله حیوان به طوری که رو به درب گیوتینی باشد، درون محفظه روشن قرار داده شد و پس از ۱۰ ثانیه به آرامی درب میانی باز و مدت زمان تاخیر (Step through latency; STL) برای ورود حیوان به بخش تاریک ثبت شد. در صورتی که این زمان بیش از ۳۰۰ ثانیه بود به دلیل عدم تمایل حیوان به بخش تاریک حیوان ازمطالعه خارج می‌شد.

مرحله آموزش (Training trial):

دو ساعت پس از مرحله سازش پذیری، حیوان همچون مرحله قبل درون محفظه روشن قرارگرفت، با این تفاوت که به محض ورود حیوان به محفظه تاریک درب بسته شده و به کف دست و پای حیوان شوک الکتریکی با شدت ۰/۵ میلی آمپر و فرکانس ۵۰ هرتز به مدت ۲ ثانیه اعمال شد و پس از ۲۰ ثانیه حیوان را از دستگاه خارج کردیم و ۲ دقیقه بعد مجدداً این مرحله تکرار شد. درصورت امتناع حیوان از ورود به بخش تاریک در دفعات دوم و سوم آموزش، به آرامی حیوان را با دست به محفظه تاریک هدایت شده و شوک اعمال گردید. مرحله آموزش حداکثر چهار مرتبه تکرار شد (۲۸). این مرحله در روز اول استرس انجام گردید.

مرحله یادآوری (Retention trial)

مرحله یادآوری در روزهای ۱ و ۴ پس از آموزش انجام گرفت که به ترتیب معادل روزهای ۲ و ۲۴ ساعت پس از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

روز ۴ استرس شوک الکتریکی کف پا بودند. بدین صورت که همچون مراحل قبل حیوان در محفظه روشن قرار داده شد و مدت زمان تاخیر (STL) جهت ورود به محفظه تاریک ثبت شد. حداکثر زمان سنجش جهت ورود به بخش تاریک ۳۰۰ ثانیه در نظرگرفته شد.

ثبت الکتروفیزیولوژی :

در این مطالعه از تکنیک ثبت پتانسیل میدانی (field potential recording) (شرکت پرتو دانش، تهران، ایران) استفاده شد. مسیر شافر جانبی(schaffer collateral) تحریک و از stratum radiatum ناحیه CA1 ثبت صورت گرفت. در اجرای این تکنیک از الکترود از جنس استیل ضد زنگ (stainless steel) با روکش تفلن (PFA-Coated Stainless Steel, Diameter: 0.005 inch; A-M system, USA) به قطر ۱۰۰-۲۰۰ میکرومتر استفاده شد. ۲۴ ساعت پس از ۴ روز شوک الکتریکی کف پا، حیوان توسط کلرال هیدرات بیهوش و در دستگاه استرئوتاکس قرارداده شد. الکترود تحریک در مسیر شافرجانبی با مختصات استروتاکسی AP= -۳/۱mm، mm ML=۳/۱ و DV= -۲/۳-۵/۵ mm میلیمتر و یک جفت الکترود بعنوان الکترود ثبت در ناحیه CA1 هیپوکمپ با مختصات استروتاکسی AP= -۲/۸ mm، ML=۳/۱ mm و DV= -۲/۳-۵/۵ mm میلیمتر قرار داده شدند. جهت اطمینان از صحت محل قرارگیری الکترود، بطور همزمان اعمال تحریک مسیر شافرجانبی سمت راست و مشاهده پاسخ نورون‌های CA1 در همان سمت صورت گرفت. الکترود رفرانس را نیز به یک پیچ عینک متصل کرده و پیچ را درون استخوان پس سری جمجمه قرار دادیم. با تحریک مسیر انشعابات شافر جانبی، پتانسیل‌های برانگیخته میدانی از ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 ثبت گردید. دستور تحریک پالس آزمون (موج مربعی مونوفاز یک با شدت زمان ۲۰۰ میکروثانیه وتواتر ۰/۱ هرتز) بعد از تعریف درنرم افزار، به قسمت Data Acquisition ارسال و بعد از گذشتن از ایزولاتور، توسط الکترود دو قطبی به مسیر شافر کولترال اعمال گردید. برای رسیدن به ثبت مطلوب و پایدار از ناحیه CA1 گاهی ضرورت داشت جای الکترود تحریک و ثبت چندین بارعوض شود تا بهترین نقاط تحریک وثبت حاصل گردد. برای به حداقل رساندن آسیب به بافت مغز الکترودها با سرعت کم جابه جا شد. پس از پیدا کردن جای مناسب وتعیین دقیق محل ثبت و تحریک، تحریکات حداقل به مدت ۲۰ دقیقه تا زمانی که پاسخ پایدار شود اعمال گردید. منظور از پایدار بودن پاسخ یعنی میزان تغییر شیب fEPSP کمتراز ۱۰ درصد باشد. پس از تأیید پاسخ برانگیختگی مناسب، با استفاده از میانگین ۱۰ برانگیختگی جمعی (Population Spike; PS) القا شده با جریان‌های مختلف (۱۰۰-۱۲۰۰ µA) منحنی ورودی/خروجی (Input/Output curve; I/Q) رسم شد. جریان مورد نیاز برای رسیدن به ٪۵۰-۴۰ حداکثر پاسخ PS و پتانسیل تحریکی پس سیناپسی میدانی (field Excitatory Post Synaptic Potential; fEPSP) بوسیله منحنی I/O محاسبه شد و از آن برای اخذ ثبت پایه (Baseline) و القای پتانسیل طولانی مدت (LTP) استفاده شد. ثبت پایه پاسخ متعاقب تک پالس‌ها حداقل در بازه زمانی به مدت ۲۰ دقیقه قبل از القای LTP انجام شد (۱۰۰ پاسخ). جهت القای LTP تحریکات با الگوی کزازی یا تحریکات با فرکانس بالا (HFS; High Frequency Stimulation) (۱۰ دوره ۲۰ پالسی به طول ۲۰۰µs و فرکانس ۴۰۰Hz و فاصله بین هر دو دوره ۲ ثانیه در نظر گرفته شد) به ناحیه مسیر شافرجانبی اعمال شد. در طول ثبت پس از القای LTP از ناحیه CA1 جریان مورد استفاده ۱/۵ برابر جریان مورد استفاده در القای LTP محاسبه و اعمال شد. میانگین ۷۲ پاسخ در طول ۱۲ دقیقه (۱-۱۲، ۱۳-۲۴، ۲۵-۳۶، ۳۷-۴۸ و ۴۹-۶۰ دقیقه) در مدت زمان ۶۰ دقیقه پس از القای LTP (۳۶۰ پاسخ در ۶۰ دقیقه) ثبت شد. برای هر موش، میانگین شیب fEPSP و بزرگی PS قبل از القای LTP به ٪۱۰۰ استاندارد سازی شد (میانگین ثبت پایه). سپس پارامترهای

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

محاسبه در هر بازه زمانی پس از القای LTP، بوسیله ثبت پایه استاندارد سازی شدند.

روش تجزیه و تحلیل داده ها:

در این تحقیق، برای بررسی وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (One-Way Analysis of Variance: ANOVA) و Post-hoc متناسب داده ها (Tukey)، با استفاده از دو نرم افزار Prism Pad Graph و SPSS استفاده شد. برای تست بارنز از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه (Two-Way repeated (Analysis of Variance: ANOVA measure استفاده شد. داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین برای هر گروه در نظر گرفته شد و در تمامی مراحل $P<0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثرات تزریق داروهای β_2-آدرنوسپتور در BLA بر تست احترازی غیرفعال:

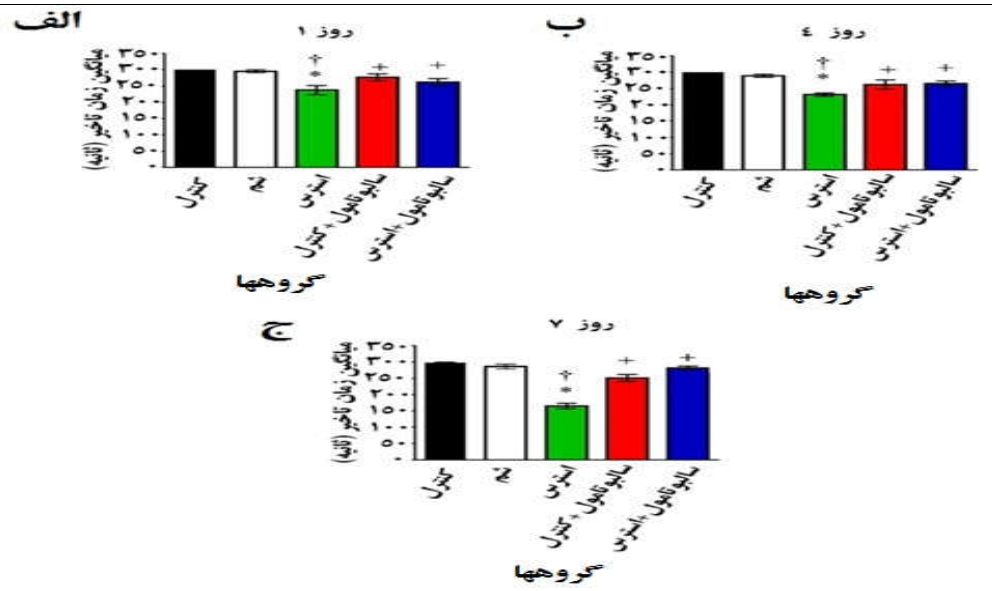
تزریق سالبوتامول به صورت دوطرفه در BLA پنج دقیقه قبل از استرس و هم چنین در شرایط بدون استرس انجام شد. نتایج نشان داد استرس شوک الکتریکی کف پا باعث اختلال در به خاطرآوری و حافظه احترازی غیرفعال شد، به طوری که ۲۴ ساعت بعد از یادگیری (روز اول بعد از استرس شوک الکتریکی کف پا) میانگین زمان تاخیر (STL) در گروه استرس کاهش یافت (n=8 ,۲۳۷/۱۶۶±۱۴/۱۱)، که به طور معنی‌داری (P<۰/۰۵) نسبت به گروه کنترل (n=۷; P≤۰/۰۱ ,۳۰۰/۰±۰۰) و گروه شم (n=۷;P ≤۰/۰۱ , ۲۹۵/۱۶۶±۱/۸) کمتر بود (شکل ۱- الف).

در روز چهارم آموزش (روز چهارم استرس)، زمان تاخیر در حیواناتی که تحت استرس (۲۳۱/۵۰±۵/۳۵) قرارگرفته بودند در مقایسه با گروه کنترل (۳۰۰/۰۰±۰۰) و شم (۲۸۹/۵۰±۴/۰۹) کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۵) را نشان دادند (شکل ۱-ب). علاوه بر این، هفت روز پس از اولین استرس (روز هفتم بعد از اولین روز استرس) زمان تاخیر به صورت معنی‌داری (P<۰/۰۵) در رت های استرس دیده (۱۶۵/۵۰ ± ۸/۷۴۷)، نسبت به گروه‌های کنترل (۲۹۷/۶۶±۲/۳۳) و شم (۲۸۶/۹±۷/۳۶) کاهش یافت (شکل ۱-ج). به عبارت دیگر، زمان تاخیر در رت‌هایی که در روزهای ۱، ۴ و ۷ بعد از استرس تحت آزمایش قرار گرفتند، نسبت به گروه‌های کنترل و شم به طور معنی‌داری (p < ۰/۰۱) کاهش یافته بود.

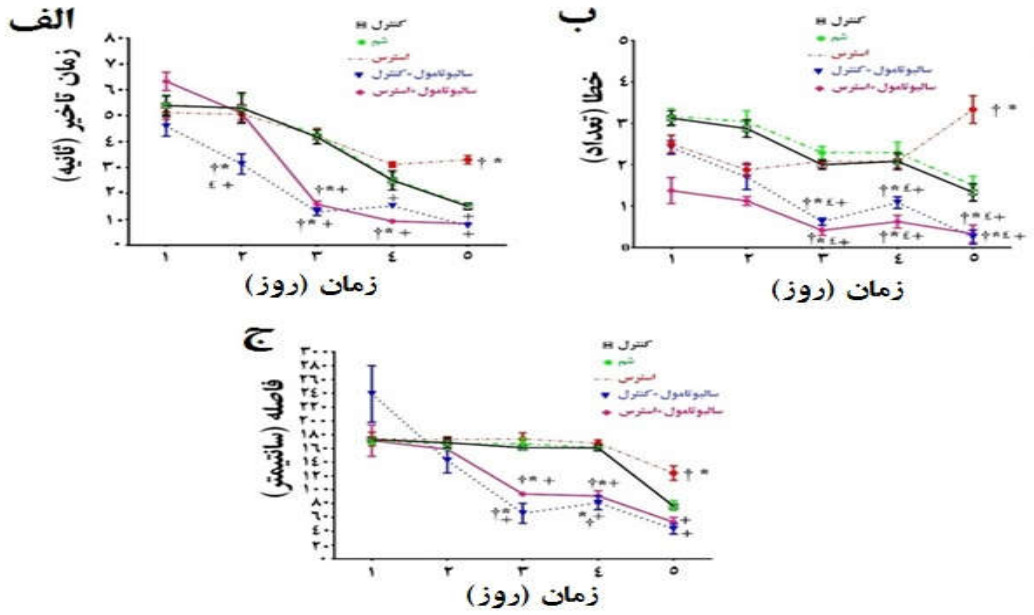
نتایج حافظه احترازی غیرفعال در شاتل باکس نشان داد که در حیوانات گروه کنترل سالبوتامول به صورت معنی‌داری (P<۰/۰۵) میانگین زمان تاخیر در مقایسه با گروه استرس بیشتر بود (گروه کنترل سالبوتامول، ۱۰/۶۵± ۲۷۶/۳۶، ۱۴/۳۳± ۲۶۲/۳۶، ۱۰/۵۴± ۲۵۱/۳۲ به ترتیب در روزهای ۱، ۴ و ۷ پس از آموزش). تزریق دو طرفه ی سالبوتامول در ناحیه BLA ۵ دقیقه قبل از استرس (n=۸) در رت‌ها (گروه سالبوتامول و استرس) افزایش معنی‌داری (p < ۰/۰۱) در میانگین زمان تاخیر نسبت به گروه استرس در روز اول نشان داد. از طرفی نتایج نشان داد که ۴ روز پس از استرس و ۷ روز پس از اولین روز استرس تزریق سالبوتامول در BLA تغییر معنی‌داری (P<۰/۰۵) در مدت زمان تاخیر نسبت به گروه کنترل و شم ایجاد نکرد ولی نسبت به گروه استرس این زمان افزایشی معنی داری (P<۰/۰۵) داشت (گروه سالبوتامول و استرس: ۱۱/۳۶ ± ۲۶۱/۲۲، ۸/۱۲ ± ۲۶۵/۳۵، ۶/۳۲ ± ۲۸۱/۶۵ به ترتیب در روزهای ۱، ۴ و ۷ پس از آموزش).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]



شکل ۱. اثرات تزریق دو طرفه سالبوتامول در ناحیه قاعده ای-جانبی آمیگدال در شرایط با و بدون استرس در تست احترازی غیر فعال بر حافظه . الف) یک روز پس از مرحله آموزش تست ب) چهار روز پس از مرحله آموزش تست ج) هفت روز پس ازمرحله ی آموزش. * بیانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل. † بیانگر اختلاف معنی دار با گروه شم. + بیانگر اختلاف معنی داربا گروه استرس.



شکل ۲. اثرات تزریق دو طرفه سالبوتامول در ناحیه قاعده‌ای-جانبی آمیگدال در شرایط استرس و بدون استرس در تست بارنز. الف) زمان رسیدن به سوراخ هدف، ب) تعداد خطاهای رخ داده در یافتن سوراخ هدف و ج) مسافت طی شده برای رسیدن به سوراخ هدف. * بیانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل. † بیانگر اختلاف معنی دار با گروه شم. + بیانگر اختلاف معنی داربا گروه استرس. £ بیانگر اختلاف معنی دار با گروه سالبوتامول+استرس.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

اثـرات تزریـق آگونیسـت β_2–آدرنوسـپتور در BLA بـر حافظه فضایی:

نتایج زمان رسیدن به سوراخ هـدف در اثـر تزریـق دو طرفـه آگونیسـت β_2–آدرنوسپتور در ناحیـه BLA در تسـت مـاز بارنز:

نتایج نشان دادند کـه در طـول دوره پـنج روزه تسـت بـارنز، متعاقب مراحل آموزش و یـادگیری تسـت زمـان رسـیدن بـه سوراخ هدف در همه گروه‌ها روند کاهشی داشتند. از سوی دیگر این زمان در روز پنجم در همه گروه ها نسبت به زمـان ثبت شده در روز اول تست بـه طـور معنـی داری ($P<۰/۰۵$) کاهش یافته بود. ولی همان گونه که در شـکل۲-الـف نشـان داده شده است، در روز پنجم تست بارنز حیواناتی که چهـار روز متـوالی اسـترس دریافـت کردنـد (گـروه اسـترس، ۱/۶۳±۳۳)، برای رسیدن به سوراخ هدف در مقایسه با گروه کنتـرل (۱/۲۶±۱۵) و گـروه شـم (۰/۷۶±۱۵/۶۶) بـه طـور معنی‌داری ($P<۰/۰۱$) زمان طولانی‌تری را سپری کردند. در گروهـی از حیوانـات کـه تزریـق دو طرفـه سـالبوتامول در BLA پنج دقیقه قبل از استرس انجام شده بود، زمان رسیدن به سـوراخ هـدف بـه طـورمعنی داری ($P<۰/ ۰۵$) نسـبت بـه گروه استرس کوتاه‌تر بود. ولی همان گونه کـه در شـکل ۲-الف دیده می شود زمـان رسـیدن بـه سـوراخ هـدف در بـین گروه های کنترل سالبوتامول (۰/۶۷±۸/۳۳) و سالبوتامول و اسـترس (۰/۵۶±۷/۵۰) ، تفـاوت معنـی داری ($P<۰/۰۵$) مشاهده نشد.

نتایج تعداد خطاهای رخ داده در یافتن سوراخ هدف در اثـر تزریق دو طرفه آگونیست β2– آدرنوسپتور در ناحیه BLA در تست ماز بارنز :

تعداد خطاهایی که حیوانات در مدت یکسـان بـرای رسـیدن به سوراخ هدف در صفحه بارنز درجریان پنج روز، مرتکـب شدند در تمام گروه ها مورد ارزیابی قرارگرفت. نتایج نشـان داد که در طول ایـن دوره ی پـنج روزه بـا افـزایش جلسـات آموزش تعداد خطا ها در تمام گروه ها، به جز گروه استرس کـاهش یافـت. در حـالی کـه در گـروه هـای شـم و کنتـرل تغییری معناداری مشاهده نشد. هم چنان کـه در شـکل ۲-ب نشان داده شده است، رت هایی که به صورت دو طرفه در BLAسالبوتامول را پنج دقیقه قبل از اسـترس دریافـت کـرده بودند و گروه هـای تیمـار شـده بـا دارو بـه تنهـایی، کـاهش معنـاداری ($P<۰/۰۵$) را در تعـداد خطاهـا در رسـیدن بـه سوراخ هدف نسبت به گروه استرس نشان دادنـد، ولـی بـین گـروه هـای کنتـرل سـالبوتامول و سـالبوتامول بـا اسـترس، اختلاف معنی داری دیده نشد (گـروه کنتـرل: ۰/۲۱±۱/۳۳، گروه شم: ۰/۲۲ ± ۱/۵، گروه استرس: ۰/۳۳±۳/۳۳ ، گروه کنتـرل سـالبوتامول: ۰/۱۷±۰/۲۵، گـروه سـالبوتامول و استرس: ۰/۲۱±۰/۳۳).

نتایج مسافت طی شده برای رسیدن به سوراخ هـدف در اثـر تزریـق دوطرفـه سـالبوتامول در ناحیـه BLA در تسـت مـاز بارنز:

نتایج نشان داد که مسافت سپری شده به تدریج در طـی پـنج روز کاهش یافت. ولی هـم چنـان کـه در شـکل ۲-ج نشـان داده شده است رت ها با تیمار به وسیله سالبوتامول از طریـق تزریق دوسویه در BLA پنج دقیقه قبل از استرس به صورت معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) در مقایسـه بـا گـروه اسـترس مسـافت کمتری را طـی کردنـد (گـروه کنتـرل ۷۶/۳۳±۳/۶۶ cm، گـروه شـم ۷۷/۳۳±۲/۹۰ cm، گـروه اسـترس ۴/۲۷± cm ۱۲۴/۳۳، گروه کنترل سالبوتامول ۴۳/۳۳±۳/۰۰cm، گروه سـالبوتامول و اسـترس: ۵۳/۳۳±۲/۸۶ cm). نتـایج ثبـت پتانسیل میدانی در ناحیه CA1 هیپوکمپ در اثـر تزریـق دو طرفه سالبوتامول در ناحیه BLA :

۲۴ ساعت پس از ۴ روز شوک الکتریکی کف پـا آزمـایش ثبت پتانسیل میدانی انجـام شـد. جهـت انجـام پتانسـیل ثبـت میدانی از طریق الکترودهای قرار گرفتـه شـده در مسیرشـافر جـانبی، پـالس هـای تحریکـی اعمـال و پاسـخ هـای EPSP برانگیخته شده در مدت زمان ۶۰ دقیقه از طریق الکترودهای تعبیه شده در سلول های ناحیه CA1 در موش ها ثبت و سـه پـارامتر دامنـه PS (Population Spike Amplitude)،

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

شیب fEPSP و زمان تاخیر شروع پاسخ (Spike onset latency) مورد بررسی قرار گرفت.

این پارامترها برای ۶۰ دقیقه و در فواصل زمانی: ۰ تا۵، ۶ تا ۱۲، ۱۳تا ۲۴، ۲۵ تا ۳۶، ۳۷ تا ۴۸ و ۴۹ تا ۶۰ دقیقه بعد از تحریک تتانیک در نورون های CA1 مورد بررسی قرارگرفت (شکل ۳-الف). نتایج حاصل، نشان داد که در طی ۶۰ دقیقه بعد از HFS، دامنه PS در همه گروه ها نسبت به حالت پایه (Baseline) افزایش معنی داری (P<۰/۰۵) یافت (گروه کنترل: n=۷ , ٪ ۱۸۶/۲۴±۵/۶۴ در مقایسه با حالت پایه، گروه شم: n=۷ , ٪ ۱۸۰/۱۵۲±۱۱/۲۴ در مقایسه با حالت پایه ، گروه استرس: n=۷ ,٪ ۶/۴۵± ۱۴۴/۰۶ در مقایسه با حالت پایه). از طرفی دامنه PS درگروه استرس، در مقایسه با گروه کنترل و شم افزایش کمتری داشت و به عبارت دیگر دامنه PS در گروه کنترل و شم در مقایسه با حالت پایه در مدت ۶۰ دقیقه بعد از HFS افزایش معنی داری (P<۰/۰۵) نسبت به گروه استرس از خود نشان داد، درحالی که میزان این تغییر، درگروه استرس به نسبت حالت پایه کمتر بود. نتایج نشان داد که تزریق سالبوتامول پنج دقیقه قبل از القای استرس، کاهش معنا داری (P<۰/۰۵) را در دامنه PS، درطول ۶۰ دقیقه بعداز HFS در مقایسه با گروه های کنترل، شم و استرس ایجاد کرد (گروه سالبوتامول و استرس: P< ۰/۰۵ n=۸ ,٪ ۱۱۲/۴۶±۷/۲۱، گروه کنترل سالبوتامول: ۰/۰۵ > p n=۱۰ ,٪ ۲/۵۱± ۱۴۴/۶۲).

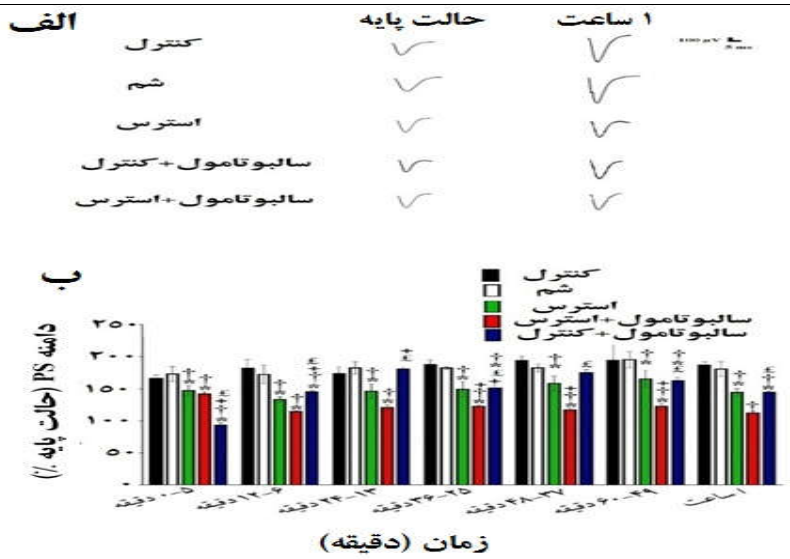
علاوه براین، تزریق سالبوتامول به تنهایی و بدون القای استرس کاهش معنی داری (P<۰/۰۵) را در دامنه PS در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم ایجاد کرد، ولی در مقایسه با گروه استرس به تنهایی کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۵) را نشان نداد. هر چند در گروه کنترل سالبوتامول نسبت به گروه سالبوتامول و استرس دامنه PS افزایش معنی داری (P<۰/۰۵) نشان داد (شکل۳-ب).

میانگین شیب fEPSP بلافاصله بعد از اعمال HFS در همه گروه ها در مقایسه با حالت پایه در مدت ۶۰ دقیقه، مورد بررسی قرار گرفت. میانگین شیب محاسبه شده بین گروه کنترل با شم و استرس به تنهایی، تفاوت معنی داری (P<۰/۰۵) را نشان نداد. درحالی که تزریق دو طرفه ی سالبوتامول در BLA، قبل از القا استرس کاهش معنی داری (P<۰/۰۵) در شیب fEPSP در طول ۶۰ دقیقه در قیاس با حالت پایه ، نسبت به گروه های کنترل، شم، استرس داشت. هم چنان که درشکل ۴-الف مشخص است، گروه تیمار شده با سالبوتامول بدون استرس تغییر معنی داری (P<۰/۰۵) در شیب fEPSP نسبت به گروه کنترل و شم و استرس نداشت ولی نسبت به گروه سالبوتامول+استرس این شیب به طور معنی داری (P<۰/۰۵) افزیش یافته بود.

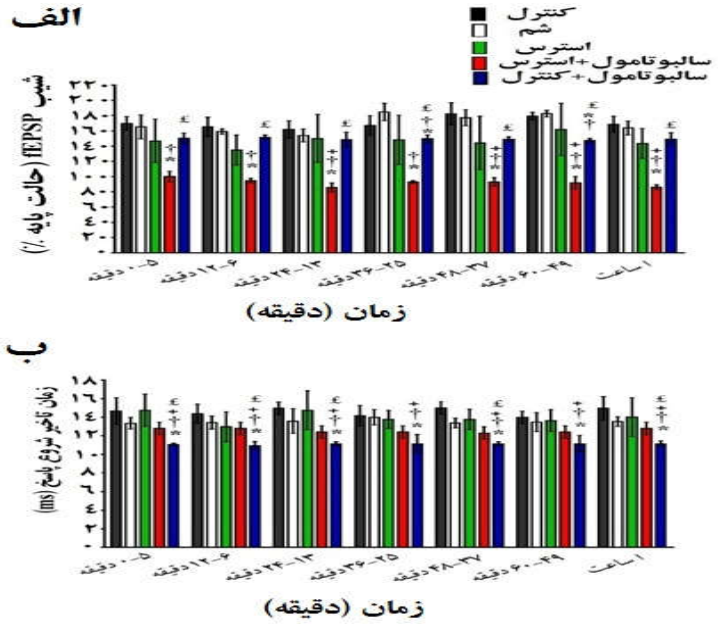
در نهایت، زمان تاخیر شروع پاسخ (spike onset latency) بین گروه های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. همان طور که در شکل ۴-ب مشاهده می شود زمان تاخیر شروع پاسخ درگروه کنترل نسبت به استرس به تنهایی و شم تغییر معنی داری (p<۰/۰۵) را نشان نداد. تزریق دوطرفه سالبوتامول در BLA در شرایط استرس (گروه سالبوتامول+ استرس) نیز تغییر معنی داری (P<۰/۰۵) را در زمان تاخیر شروع پاسخ نسبت به گروه های کنترل، شم و استرس به تنهایی نشان نداد. در حالی که زمان تاخیر شروع پاسخ در گروه سالبوتامول+کنترل در مقایسه با سایر گروه ها کاهش معنی‌داری (p<۰/۰۵) یافته بود.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]



شکل ۳. اثر تزریق دو طرفه سالبوتامول در ناحیه قاعده ای-جانبی آمیگدال بر ویژگی های ثبت نورون های CA1 هیپوکمپ. الف) مقایسه نمونه ثبت پتانسیل میدانی در حالت پایه (baseline) و ۶۰ دقیقه بعد از تحریک تتانیک بین گروه های کنترل، شم،استرس، سالبوتامول+کنترل و سالبوتامول+استرس ب) دامنه PS به عنوان میانگین اختلاف ولتاژ با حالت پایه. * بیانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل. † بیانگر اختلاف معنی دار با گروه شم. + بیانگر اختلاف معنی دار با گروه استرس. £ بیانگر اختلاف معنی دار با گروه سالبوتامول+استرس.



شکل ۴. اثر تزریق دو طرفه سالبوتامول در ناحیه قاعده ای-جانبی آمیگدال بر روی پایداری پاسخ نورون‌های CA1 هیپوکمپ در طول زمان ثبت ۶۰ دقیقه‌ای تقویت طولانی مدت سیناپسی (LTP). الف) تغییرات شیب پتانسیل پس سیناپسی تحریکی (fEPSP) و ب) زمان تاخیر در شروع پاسخ . * بیانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل. † بیانگر اختلاف معنی دار با گروه شم. + بیانگر اختلاف معنی دار با گروه استرس. £ بیانگر اختلاف معنی دار با گروه سالبوتامول+استرس.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

بحث

درتحقیق حاضر نقش گیرنده‌های β_2-آدرنرژیک در BLA بر تقویت طولانی مدت سیناپسی (LTP) در نورون های CA1 هیپوکمپ، حافظه هیجانی و حافظه فضایی به دنبال استرس شوک الکتریکی کف پا مورد بررسی قرار گرفت. به عبارت دیگر هدف از مطالعه حاضر این بود که آیا فعالیت گیرنده‌های β_2-آدرنرژیک در BLA می‌تواند حافظه هیجانی و فضایی و نیز تقویت طولانی مدت سیناپسی را در نورون‌های هرمی CA1 هیپوکمپ در پاسخ به استرس غیرقابل اجتناب تغییر دهد؟ همان گونه که در بالا ذکر شد، از سالبوتامول به عنوان آگونیست اختصاصی β_2-آدرنرژیک استفاده شد.

نتایج حاصل از مطالعات رفتاری با استفاده از تست شاتل باکس برای بررسی حافظه احترازی غیرفعال نشان داد که در روز ۱ و ۴ القای استرس و نیز روز ۷ بعد از اولین استرس، حافظه احترازی غیرفعال دچار آسیب می‌شود. نتایج حافظه احترازی غیرفعال نشان داد که در حیوانات گروه کنترل سالبوتامول، STL به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه استرس افزایش یافته بود. نتایج حافظه احترازی غیرفعال نشان داد پیش درمانی با سالبوتامول قبل از اعمال استرس موجب بهبود حافظه احترازی غیر فعال در روز اول شد اما در روز ۴ و ۷ پس از استرسSTL در مقایسه با گروه شم و استرس افزایش نیافت، لذا موجب بهبود حافظه نشد. نتایج بررسی حافظه فضایی در تست بارنز نشان داد که پیش درمانی با سالبوتامول قبل از اعمال استرس زمان رسیدن به سوراخ هدف، تعداد خطاها و مسافت طی شده در رسیدن به سوراخ هدف را نسبت به گروه استرس کاهش داد. بعبارتی تزریق سالبوتامول (آگونیست β2–آدرنوسپتور) در ناحیه BLA از تخریب حافظه فضایی و احترازی غیرفعال متعاقب استرس جلوگیری کرده است.

استرس مزمن نواحی مختلف مغزی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و هم‌چنین توانایی فضایی هیپوکمپ بر اساس ساختارهای مغز در جریان آموزش‌های رفتاری تغییر می‌کند. مطالعات مختلفی اثرات استرس مزمن را بر اعمال وابسته به هیپوکمپ مورد ارزیابی قرار داده‌اند. برای مثال تخریب حافظه فضایی بر اثر استرس در ماز آبی موریس نشان داده شده است (۲۳). یافته‌های به دست آمده از مطالعات رفتاری در انسان و حیوانات نشان داده است که به طور کلی انواع حافظه به دنبال استرس مزمن دچار آسیب می‌شود. هم چنین مطالعات بر روی حیوانات نشان می‌دهد که متعاقب استرس مزمن شکل پذیری سیناپسی وخواص نورونی هیپوکمپ با تغییر مواجه می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که استرس مزمن مورفولوژی نورونی را تغییر می‌دهد و موجب سرکوب نوروژنز شده و حجم هیپوکمپ را کاهش می‌دهد. به دنبال بروز استرس محور HPA سطح گلوکوکورتیکوئیدها را افزایش می‌دهد که به عنوان یکی از واسطه‌های اثرات استرس بر هیپوکمپ به شمار می‌رود که اعمال هیپوکمپ را در حد گسترده‌ای تغییر می‌دهد. سطح پایین گلوکوکورتیکوئیدها یادگیری فضایی را افزایش می دهد، در حالی که سطوح بالاتر موجب آسیب حافظه می گردد (۲۴). مطالعات یادگیری حاصل از ماز آبی فعالیت آدرنرژیک را به عنوان میانجی احتمالی در تثبیت حافظه مطرح کرده است و نشان داده‌اند که تزریق پروپرانولول (آنتاگونیست β–آدرنرژیک) در BLA منجر به فراموشی در تست ماز آبی می‌شود (۲۵). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استرس مزمن سبب کاهش حافظه فضایی می‌شود. هم راستا با نتایج ما، در سایر مطالعات در رت هایی که تحت تاثیر استرس مزمن قرار گرفته بودند یادگیری و انواع حافظه فضایی کاهش یافته بود. نشان داده شده است که تزریق نوراپی نفرین و آگونیست بتا-آدرنرژیک در درون هسته های قاعده ای–جانبی آمیگدال حافظه احترازی غیرفعال و حافظه فضایی ماز آبی را افزایش می‌دهد. همچنین تخریب نورون‌های نورآدرنرژیک آمیگدال حافظه را کاهش می‌دهد (۲۶). آمیگدال یک بخش کلیدی و محوری در تعدیل جنبه های مختلف پاسخ‌های استرسی در حافظه و یادگیری فضایی و هیجانی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

برای رویدادهای یادآوری هیجانی می‌باشد. نتایج این پژوهش نشان داد که فعالیت‌های نورآدرنالین در BLA، در حافظه و یادگیری حداقل در بخشی می‌تواند از طریق گیرنده‌های β_2-آدرنرژیک اعمال شود.

هاتفیلد و مک‌گاف در سال ۱۹۹۹نشان داده‌اند که تزریق بعد از آموزش نوراپی‌نفرین به BLA، یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی موریس را افزایش می‌دهد، درحالی که تزریق پروپانولول به درون BLA منجر به اختلال در حافظه در این تست می‌شود (۲۷). همچنین فری و مک‌گاف در سال ۱۹۹۹ نشان دادند که تجویز کلنبوترول (Clenbuterol) که آگونیست آدرنوسپتور می‌باشد به BLA سبب افزایش حافظه احترازی می‌شود (۲۸). مطالعات نشان داده‌اند که اپی‌نفرین بر روی تثبیت حافظه از طریق فعالیت نورآدرنرژیک در آمیگدال تاثیرمی‌گذارد. برای مثال مک‌گاف و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان داد که تزریق نوراپی نفرین در BLA سبب افزایش و تثبیت یادگیری اعمالی می‌شود که در اثر محرک های آزار دهنده ایجاد می شود (۲۹). همچنین مهار گیرنده های نوراپی‌نفرین در آمیگدال با تجویز پروپانولول یا کاهش میزان نوراپی‌نفرین درآمیگدال از طریق تزریق نوروتوکسین DSP-(N-2-chloroethyl-N-ethyl-bromobenzylamine)

اثر افزایشی اپی نفرین در ایجاد حافظه را مهار می کند (۳۰). به علاوه گودی و همکارانش در ۲۰۱۶ نشان دادند که تزریق پروپانولول به طور مستقیم در BLA سبب مهار افزایش ترس در حافظه عادتی (memory habit) می‌شود. آن ها پیشنهاد کردند که اثرات وابسته به قوه حافظه (mnemonic) محرک های هیجانی احتمالا به هر دو سیستم نورآدرنرژیک و نقش تنظیمی BLA بستگی دارد. به عبارت دیگر، آن ها نشان دادند که فعالیت نورآدرنرژیک به ویژه در ناحیه BLA، برای برانگیختگی هیجانی نیاز است تا از این طریق ناحیه پشتی- جانبی استریاتوم (dorsolateral striatum; DLS) که وابسته به حافظه عادتی است را تحت تاثیر قرار دهد (۳۱). علاوه براین، مطالعات نشان داده اند که وقتی فعالیت β-آدرنرژیک به وسیله تزریق سیستمیک و منظم پروپانولول مهار می‌شود، اثر افزایش هیجانی انگیزشی همانند اثر حافظه در آمیگدال کاسته می‌شود.

آبراهام و همکاران در سال ۲۰۰۸ با بررسی آگونیست ها و آنتاگونیست های β-آدرنوسپتورها نوع ۱ و ۲ برانتقال سیناپسی در BLA نشان دادند که xamoterolol (آگونیست اختصاصی β_1-آدرنوسپتور) سبب تسهیل پتانسیل میدانی سیناپسی تحریکی در BLA می‌شود ولی در حضور بتاکسالول (betaxolol) (آنتاگونیست اختصاصی β_1-آدرنوسپتور) این اثرات تسهیل سیناپسی کاهش می‌یابد. همچنین سالمترول(salmeterol) (آگونیست اختصاصی β_2-آدرنوسپتور) نیزسبب تسهیل پتانسیل میدانی سیناپسی تحریکی در BLA می شود ولی در حضور ICI 118,551 (آنتاگونیست اختصاصی β_2-آدرنوسپتور) این اثرات تسهیل سیناپسی کاهش می یابد. بنابراین آنها پیشنهاد کردند که بتا-آدرنوسپتورها سبب تسهیل انتقال سیناپسی در BLA از طریق هر دو نوع رسپتورهای بتا ۱ و ۲ می شوند (۳۲). همچنین هم راستا با نتایج مطالعه حاضر، سایر مطالعات نیز بر دخالت و اهمیت فعالیت نورآدرنرژیک در کمپلکس آمیگدال و BLA بر تثبیت حافظه تاکید دارند. علاوه براین مطالعاتی تاثیر فعالیت نورآدرنرژیک ها در BLA و اهمیت آن ها در بازیابی و یادآوری اطلاعات را نشان داده اند. در مطالعه‌ای کرو و شاو در سال ۱۹۹۷ نشان دادند، آگونیست‌های α و β-آدرنرژیک را بلافاصله بعد از آموزش به کار بردند. آنها نشان دادند که نورآدرنالین، نقش اصلی را در تثبیت حافظه دارد و انواع گیرنده β_2 عامل اصلی فاز میانی در تشکیل حافظه است. به علاوه آنها سالبوتامول را بلافاصله بعد از نوروتوکسین DSP-4 که نوعی نورآدرنرژیک بود، به کار بردند تا اثرات آن را بر حافظه مورد سنجش قرار دهند. نورآدرنالین و سالبوتامول هر دو در بهبود حافظه ای که به وسیله ی DSP-4 ایجاد شده بود موثر بودند و در تثبیت حافظه قدرت تقویت کمی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

داشتند. آن‌ها بیان کردند که نقش کلی نورآدرنالین در تثبیت حافظه است، در حالی که گیرنده β_2 در فاز تشکیل حافظه دخالت دارد (۳۳).

در بخش دیگری از مطالعه حاضر، اثرات تزریق آگونیست β_2-آدرنوسپتور در BLA در شرایط بدون استرس و تحت شرایط استرس بر ویژگی‌های LTP نورون‌های هرمی CA1 هیپوکمپ در شرایط in vivo مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که استرس سبب آسیب به LTP در نورون های CA1 هیپوکمپ در رت‌ها می‌شود. از طرفی نتایج ثبت پتانسیل میدانی نشان داد که تزریق سالبوتامول پنج دقیقه قبل از القای استرس، کاهش معناداری را در دامنه PS و شیب fEPSP درطول ۶۰ دقیقه بعداز HFS در مقایسه با گروه های کنترل، شم و استرس ایجاد کرد.

بنابراین نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده اثر بازدارنده نورآدرنالین، از طریق گیرنده های β_2-آدرنرژیک در BLA بر LTP در نورون های CA1 هیپوکمپ به دنبال استرس شوک الکتریکی کف پا است که به طور متناقض و برخلاف اثرات تسهیل کنندگی سالبوتامول بر رفتارهای حافظه فضایی و هیجانی دیده شده است. به عبارت دیگر نتایج ما نشان داد که عملکرد سالبوتامول در BLA از طریق رسپتورهای β_2 در شرایط با و بدون استرس بر LTP در نورون‌های CA1 به صورت مهاری است.

گزارش شده است که بعد از استرس مزمن، اولا ساختار ناحیه‌ی CA1 بعد از استرس مزمن تغییر می‌کند و کاهشی کلی در حجم منطقه جلویی-پشتی CA1 به وجود می‌آید. همچنین تغییراتی درطول بخش پایانه دندریتی سلول‌های هرمی درناحیه CA1 ایجاد می‌شود. نشان داده شده است که نوراپی‌نفرین در BLA می تواند اثرات مهاری را از طریق مکانیسم های مختلفی اعمال کند. یک مکانیسم احتمالی این است که نوراپی نفرین یک اثر مهاری همه جانبه بر روی اکثریت نورون های BLA دارد که می‌تواند منجر به افزایش نسبت سیگنال به نویز(signal-to-noise) واحدهایی که تحریک شده اند داشته باشد و این می‌تواند ارسال واحدهای تحریک شده را به بخش پایینی BLA افزایش دهد تا پاسخ‌های رفتاری مشاهده گردد (۳۴). مکانیسم احتمالی دیگر این است که مهار BLA می‌تواند موجب عدم بازداری (disinhibition) هسته‌های مرکزی آمیگدال (CeA) شود، چراکه BLA اثر مهاری مهمی بر روی ناحیه CeA دارد (۳۵). عدم بازدارندگی CeA می‌تواند موجب فعالیت نواحی پایینی مغز که درگیر پاسخ های رفتاری هستند شود. CeA فیبرهای تحریکی را به بسیاری از نواحی مغزی که به شدت در ایجاد پاسخ‌ها و رفتارهای وابسته به استرس دخالت دارند، ارسال می کند. ازجمله مهمترین این نواحی نورون‌های هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین CRH; Corticotropin-releasing (hormone) است که ورودی هایی به لوکوس سرولئوس می‌فرستد و همچنین هسته‌های پاراونتریکولار هیپوتالاموس (PVN; Paraventricular nucleus) (۳۶) می‌باشد.

بوفالاری و گریس (۲۰۰۷) نشان دادند که تزریق سیستمیک پروپانولول موجب کاهش فعالیت خود به خودی (spontaneous activity) نورون‌های BLA می‌شود (۳۷). این مطالعات و اطلاعات نشان می‌دهد که BLA ازطریق ارسال پیام‌هایی به هیپوکمپ ممکن است در تعدیل اثرات استرس بر اعمال هیپوکمپ و افزایش خروجی هیپوکمپ به دیگر نواحی مغزی نقش داشته باشد. از نظرآناتومیکی BLA به صورت غیرمستقیم فیبرهایی را از طریق کورتکس انتورینال به هیپوکمپ و به صورت مستقیم فیبرهایی را از بخش های ماگنوسلولار و(magnocellular) و پاراونتریکولار (paraventricular) به CA1 و سوبیکولوم می فرستند که می‌تواند بر روی اعمال هیپوکمپ اثر بگذارد.

مطالعات هماهنگی و همزمانی را بین ریتم تتا در آمیگدال و هیپوکمپ طی بازیابی ترس شرطی (conditioned fear) را نشان داده‌اند (۳۸). هم چنین، نوراپی نفرین سبب افزایش تحریک پذیری سلولی، پلاستیسیتی و انتقال سیناپسی در شکنج دندانه ای رت‌ها می‌شود. فعال شدن گیرنده های β-

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

آدرنرژیک می‌تواند موجب تسهیل انتقال سیناپسی شود، که این ویژگی می‌تواند از طریق مکانیسم‌هایی صورت گیرد که سبب افزایش میزان cAMP درون سلولی و سنتز پروتئین جدید گردد و در نتیجه باعث کسب، تثبیت وحفظ حافظه می‌شود. به عبارت دیگر، گیرنده‌های β–آدرنرژیک در غشا نورونی به آدنیلات سیکلاز (AC) از طریق Gs پروتئین متصل می‌گردد. با این اتصال AC تشکیل cAMP را افزایش می‌دهد، که آن نیز باعث فعال شدن پروتئین کیناز A (PKA) و در نتیجه فسفریله شدن بسیاری از سوبسترهای سیناپسی و پروتئین‌های داخل سلولی از جمله CREB (response element binding protein) می‌شود. احتمال آن وجود دارد که گیرنده‌های β–آدرنرژیک درغشا نورونی، این مسیر سیگنالینگ عمومی را طی کرده و از این طریق تشکیل حافظه و پلاستیسی سیناپسی را تنظیم می‌کنند (۳۹). در واقع مطالعاتی نشان داده اند که تحریک گیرنده های β-آدرنرژیک سبب افزایش گیرنده NMDA می‌شوند که آن نیز انتقال سیناپسی و پلاستیسیتی را در BLA افزایش می‌دهد و تشکیل ترس شرطی را تسهیل می‌کند (۳۸).

همان گونه که در بالا ذکر شد، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق دو سویه آگونیست اختصاصی گیرنده های β_2–آدرنرژیک (سالبوتامول) به BLA قبل از القا استرس نتوانست از آسیب LTP در نورون های CA1 هیپوکمپ به دنبال استرس شوک الکتریکی کف پا جلوگیری کند. نشان داده شده است که فعالیت گیرنده های بتا-آدرنرژیک در BLA برتثبیت حافظه بر اساس یک منحنی U شکل معکوس می باشد. بدین صورت که که فعالیت بسیار کم و یا خیلی زیاد گیرنده β–آدرنرژیک تثبیت حافظه را در مقایسه با فعالیت متوسط این گیرنده‌ها آسیب می‌رساند. نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نیز نشان می‌دهد که ممکن است که یک ارتباط U شکل معکوسی بین فعالیت گیرنده های β_2–آدرنرژیک در BLA و LTP در نورون های CA1 با تکرار استرس وجود داشته باشد. بدین صورت که استرس شوک الکتریکی کف پا به طور مکرر در هیپوکمپ موجب آسیب حافظه شده که ازطریق تحریک فارماکولوژیکی گیرنده ای β_2–آدرنرژیک (سالبوتامول) در BLA این آسیب بیشتر می شود. علاوه براین بیشتر شدن فعالیت گیرنده های β_2–آدرنرژیک در BLA شکل گیری حافظه در هیپوکمپ را کاهش می دهد. در توضیح نتایج اخیر، باید گفت که افزایش بیش از حد فعالیت گیرنده های β_2–آدرنرژیک در BLA، احتمالا موجب افزایش آسیب حافظه در هیپوکمپ شده است. به عبارت دیگر، فعالیت متوسط گیرنده های β_2–آدرنرژیک در BLA برای تشکیل حافظه درهیپوکمپ مفید است. به هرحال مطالعات بیشتری با استفاده از سایر داروهای انتخابی و دوز های متفاوت عوامل فارماکولوژیکی و آنتاگونیست β2–آدرنرژیک نیاز است تا اثرات این رسپتورها در BLA و سایر نواحی مغزی را بر انواع حافظه مشخص کرد.

نتیجه گیری

یافته‌های مطالعه حاضر تاییدی بر نقش گیرنده‌های β_2–آدرنرژیک در BLA است که می‌توانند در حافظه فضایی و احترازی غیرفعال تاثیرگذار باشند. هم‌چنین، به نظر می‌رسد که β–آدرنوسپتورها در BLA میزان LTP را در ناحیه CA1 هیپوکمپ در حالت‌های طبیعی و استرس میانجی‌گری می‌کنند و افزایش بیش از حد فعالیت این رسپتورها در BLA می‌تواند ویژگی‌های LTP در ناحیه CA1 هیپوکمپ را تحت تاثیر قرار دهد. لذا نتایج مطالعه حاضر نشان داد که گیرنده های β_2–آدرنرژیک در BLA یک بخش محوری در سیستم تنظیم حافظه هستند که می‌تواند عمل خود را از طریق ارتباط متقابل با هیپوکمپ انجام دهد. به عبارتی در مطالعه حاضر تزریق سالبوتامول در BLA قبل از استرس توانست اختلال در حافظه احترازی غیرفعال و فضایی ایجاد شده ناشی از استرس را بهبود بخشد که این اثرات به نظر می رسد مستقل از اثرات آن در ایجاد LTP در نورون های CA1 هیپوکمپ باشد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بدینوسیله تشکر و سپاس خود را از حمایت مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله اعلام می‌دارند. کلیه پروتکل‌های مربوط به مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی تدوین شده توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (با کد اخلاق IR.BMSU.REC.1396.814) در این مطالعه مورد توجه قرار گرفته و رعایت شدند. هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاهها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

منابع

1.Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. Mol Cell. 2014;54(2):281-8.
2.Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. Front Behav Neurosci. 2018;12:1-23.
3.McIntyre CK, Roozendaal B. Adrenal stress hormones and enhanced memory. Neural Plasticity and Memory: From Genes to Brain Imaging (Bermudez-Rattoni, F. Ed.). CRC Press Boca Raton. 2007:267-8.
4.Ranjbar H, Aghaei I, Moosazadeh M, Shabani M. Angiotensin II type 1 receptor blocker losartan attenuates locomotor, anxiety-like behavior, and passive avoidance learning deficits in a sub-chronic stress model. Iran J Basic Med Sci. 2018;21(8):856.
5.Nazeri M, Shabani M, Ravandi SG, Aghaei I, Nozari M, Mazhari S. Psychological or physical prenatal stress differentially affects cognition behaviors. Physiol Beh. 2015;142:155-60.
6.McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms of stress in the brain. Nat Neurosci. 2015;18(10):1353.
7.Ressler KJ. Amygdala activity, fear, and anxiety: modulation by stress. Biol Psychiatry. 2010;67(12):1117-9.
8.Wingenfeld K, Wolf OT. Stress, memory, and the hippocampus. Front Neurol Neurosci. 2014;34:109-20 .
9.Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. Nat Rev Neurosci. 2009;10:410-422
10.Hansen N. The longevity of hippocampus-dependent memory is orchestrated by the locus coeruleus-noradrenergic system. Neural Plast. 2017;2727602;1-10.
11.McCall JG, Siuda ER, Bhatti DL, Lawson LA, McElligott ZA, Stuber GD, et al. Locus coeruleus to basolateral amygdala noradrenergic projections promote anxiety-like behavior. Elife. 2017;6:e18247.
12Nathan SV, Griffith QK, Mcreynolds JR, Hahn EL, Roozendaal B. Basolateral amygdala interacts with other brain regions in regulating glucocorticoid effects on different memory functions. Ann N Y Acad Sci. 2004;1032(1):179-82.
13.de Voogd LD, Klumpers F, Fernández G, Hermans EJ. Intrinsic functional connectivity between amygdala and hippocampus during rest predicts enhanced memory under stress. Psychoneuroendocrinol. 2017;75:192-202.
14.Yang Y, Wang JZ. From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits. Front Neural Circuits. 2017;11:86.
15.Roozendaal B, McGaugh JL. Memory modulation. Behav Neurosci. 2011:125:797–824.
16.Vouimba RM, Richter-Levin G. Physiological dissociation in hippocampal subregions in response to amygdala stimulation. Cereb Cortex. 2005;15:1815–1821.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

17.LaLumiere RT, Buen TV, McGaugh JL. Post-training intra-basolateral amygdala infusions of norepinephrine enhance consolidation of memory for contextual fear conditioning. Neurosci. 2003;23:6754-6758.
18.Tully K, Bolshakov VY. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. Mol Brain. 2010;3:1-9.
Tully, K., Bolshakov, V.Y. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. *Mol Brain* **3,** 15 (2010).
19.Ferry B, McGaugh JL. Involvement of basolateral amygdala α2-adrenoceptors in modulating consolidation of inhibitory avoidance memory. Learn Mem. 2008;154:238-243.
20.Valizadegan F, Oryan S, Nasehi M, Zarrindast MR. Interaction between Morphine and Noradrenergic System of Basolateral Amygdala on Anxiety and Memory in the Elevated Plusmaze Test Based on a Test-retest Paradigm. Arch Iran Med. 2013;16(5):281-287.
21.Ehteram BZ, Sahraei H, Meftahi GH, Khosravi M. Effect of intermittent feeding on gonadal function in male and female NMRI mice during chronic stress. Braz Arch Biol Technol. 2017;60:e170607.
22.Hassantash M, Sahraei H, Bahari Z, Meftahi GH, Vesali R. The role of dopamine D2 receptors in the amygdala in metabolic and behavioral responses to stress in male Swiss-Webster mice. Front Biology. 2017;12(4):298-310.
23.Mereu G, Fà M, Ferraro L, Cagiano R, Antonelli T, Tattoli M, et al. Prenatal exposure to a cannabinoid agonistproduces memory deficits linked to dysfunction inhippocampal long-term potentiation and glutamaterelease.Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(8):4915-20.
24.Conrad CD, Magariños AM, LeDoux JE, McEwen BS. Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. Behav Neurosci. 1999;113(5):902–913.
25.Kim EJ, Pellman B, Kim JJ. Stress effects on the hippocampus: a critical review. Learn Mem. 2015;22(9):411-6.
26.Lindau M, Almkvist O, Mohammed AH. Effects of stress on learning and memory. InStress: Concepts, cognition, emotion, and behavior. Academic Press. 2016;153-160
27.Hatfield T, McGaugh JL. Norepinephrine infused into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in a spatial water maze task. Neurobiol Learn Mem. 1999;71(2):232-9.
28.Ferry B, McGaugh JL. Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. Neurobiol Learn Mem. 1999;72(1):8-12.
29.McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE. Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. Neurobiol Learn Mem. 2002;78(3):539-52.
30.Quirarte GL, Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(25):14048-53.
31.Goode TD, Leong KC, Goodman J, Maren S, Packard MG. Enhancement of striatum-dependent memory by conditioned fear is mediated by beta-adrenergic receptors in the basolateral amygdala. Neurobiol Stress. 2016;3:74-82.
32.Abraham PA, Xing G, Zhang L, Eric ZY, Post R, Gamble EH, et al. β1-and β2-adrenoceptor induced synaptic facilitation in rat basolateral amygdala. Brain Res. 2008;1209:65-73.
33.Crowe SF, Shaw S. Salbutamol overcomes the effect of the noradrenergic neurotoxin DSP-4 on memory function in the day-old chick. Behav Pharmacol. 1997;8(2-3):216-22.
34.Devilbiss DM, Waterhouse BD. The effects of tonic locus ceruleus output on sensory-evoked responses of ventral posterior medial thalamic and barrel field cortical neurons in the awake rat. J Neurosci. 2004;24(48):10773-85.
35.Rosenkranz JA, Buffalari DM, Grace AA. Opposing influence of basolateral amygdala and footshock stimulation on neurons of the central amygdala. Biol Psychiatry. 2006;59:801-811.
36.Pitts MW, Todorovic C, Blank T, Takahashi LK. The central nucleus of the amygdala and corticotropin-releasing factor: insights into contextual fear memory. J Neurosci. 2009;29(22):7379-88.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]

37.Buffalari DM, Grace AA. Noradrenergic modulation of basolateral amygdala neuronal activity: opposing influences of α-2 and β receptor activation. J Neurosci. 2007;27(45):12358-66.
38.Seidenbecher T, Laxmi TR, Stork O, Pape HC. Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. Science. 2003;301(5634):846-50.
39.Qu LL, Guo NN, Li BM. β_1-and β_2-Adrenoceptors in basolateral nucleus of amygdala and their roles in consolidation of fear memory in rats. Hippocampus. 2008;18(11):1131-9.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-07-10]

[DOI: 10.52547/sjku.26.1.53]