Physiology and Pharmacology, 11(4), 282 - 292
Winter 2008 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Central mineralocorticoid receptors mediate impairing effects of corticosterone on memory retrieval in rats

Mehdi Khaksari, Ali Rashidy-Pour*, Abbas Ali Vafaei

Laboratory of Learning and Memory, Department and Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Received: 22 Oct 2007 **Revised:** 19 Jan 2008 **Accepted:** 24 Jan 2008

Abstract

Introduction: Previous studies have indicated that stress levels of glucocorticoid hormones induce impairment of long term memory retrieval, but the underlying mechanisms (genomic or non-genomic) are not clear. To clarify this issue, we investigated the involvement of brain corticosteroid receptors and protein synthesis in the glucocorticoid-induced impairment of memory retrieval.

Methods: 140 young rats were trained in the water maze (WM) task with six trials per day for six consecutive days. Retention of the spatial training was assessed 24 h after the last training session with a 60-s probe trial. Experiments included intraventricular injections of anisomycin (187.5 or 450 µg/5µl), a specific protein synthesis inhibitor or specific antagonists for mineralocorticoid receptors (MR, 37.5, 75, 150 µg/5µl) or glucocorticoids receptors (GR, 75 or 150 µg/5ul) before corticosterone administration (1 mg/kg) shortly before retention testing.

Results: The results showed that administration of anisomycin did not change the corticosterone response. Administration of the MR, but not GR, antagonist blocked the corticosterone-induced response.

Conclusion: These findings provide evidence for the view that glucocorticoids impair memory retrieval through non-genomic mechanisms involving an interaction with central MRs.

Keywords: Glucocorticoids, Mineralocorticoid receptor, Glucocorticoid receptor, Spironolactone, RU 38486, Anisomycin, Memory retrieval, Water Maze

* Coresponding Author Email: rashidy-pour@sem-ums.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۱ (۴)، ۲۸۲ – ۲۹۲
زمستان ۱۳۸۶

فیزیولوژی و فارماکولوژی

گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئید مرکزی اثرات مخرب کورتیکوسترون را بر به خاطر آوری حافظه فضایی وساطت می‌کنند

مهدی خاکساری، علی رشیدی‌پور*، عباس‌علی وفایی
دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی

دریافت: مهر ۸۶ بازبینی: دی ۸۶ پذیرش: دی ۸۶

چکیده

مقدمه: مطالعات قبلی نشان داده‌اند که غلظت‌های بالای گلوکوکورتیکوییدها به خاطر آوری حافظه طولانی مدت را مختل می‌کنند ولی مکانیسم‌های درگیر در این اثرات مشخص نمی‌باشد. هدف این مطالعه بررسی نقش گیرنده‌های مرکزی کورتیکوستروئیدها و سنتز پروتئین در اثرات مخرب گلوکوکورتیکوئیدها بر فاز به خاطرآوری حافظه فضایی در مدل ماز آبی موریس است.

روش‌ها: ۱۴۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار (۲۵۰– ۳۰۰ گرم) در ماز آبی موریس (روزی۶ بار برای۶ روزمتوالی) تحت آموزش قرار گرفتند. ۲۴ ساعت پس از اجرای آخرین مرحله آموزش، تست به خاطرآوری انجام شد. ۶۰ دقیقه قبل از تست به خاطرآوری آنیزومایسین ۱۸۷.۵ و ۴۵۰ میکروگرم) به عنوان مهارگر سنتزپروتئین یا RU38486 (۷۵ و ۱۵۰ نانوگرم) به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید یا اسپیرونولاکتون (۳۷/۵، ۷۵ و ۱۵۰ نانوگرم) به عنوان آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئید به صورت داخل بطنی و ۳۰ دقیقه قبل از تست، کورتیکوسترون (۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که کورتیکوسترون سبب اختلال به خاطرآوری اطلاعات می‌شود. این اثر مخرب کورتیکوسترون بر به خاطرآوری توسط اسپیرونولاکتون به صورت وابسته به دوز مهار شد ولی آنیزومایسین و RU38486 اثری نداشتند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهند که اثرات مخرب گلوکوکورتیکوییدها بر به خاطرآوری حافظه از طریق مکانیسم‌های غیر ژنی و به واسطه گیرنده‌های مرکزی مینرالوکورتیکوئیدی اعمال می‌شود.

واژه‌های کلیدی: کورتیکوسترون، به خاطرآوری حافظه. RU38486، حافظه فضایی، اسپیرونولاکتون، آنیزومایسین

مقدمه

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی (کورتیکوسترون در موشها و کورتیزول در انسانها) در طی استرس از قشر غده فوق کلیوی آزاد شده و بر فعالیت‌های شناختی تاثیر می‌گذارند [۱، ۱۱]. گلوکوکورتیکوئیدها به آسانی وارد مغز شده و به دو نوع گیرنده استرویدی داخل سلولی موسوم به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی (MR) و گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی (GR) متصل می‌شوند. گیرنده MR تمایل بالایی هم برای کورتیکوسترون و کورتیزول و هم برای آلدسترون دارند. این گیرنده‌ها عمدتاً در هیپوکامپ و سپتوم قرار دارند. گیرنده GR تمایل پائینی برای کورتیکوسترون و کورتیزول دارند و تمایل بالائی برای آنالوگ سنتتیک گلوکوکورتیکوئیدها مثل دگزامتازون و RU28362 دارند. این گیرنده‌ها در تمام نواحی مغزی

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: rashidy-pour@sem-ums.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

خصوصاً هیپوکامپ، هسته پاراونتریکولار، آمیگدال و قشر پری فورنتال پراکنده هستند. گیرنده هایGR فقط در طی استرس و در پیک ریتم شبانه روزی، وقتی غلظت گلوکوکورتیکوئیدها بالاست، اشغال می‌باشد [۱۵، ۲۴] .

مطالعات گذشته نشان می‌دهند که گلوکوکورتیکوئیدها بر مراحل مختلف (اکتساب، تثبیت و به خاطرآوری) حافظه اثر می‌گذارند. تجویز حاد گلوکوکورتیکوئیدها به صورت وابسته به دوز تثبیت حافظه بلند مدت را افزایش می‌دهد [۳۰]. گلوکوکورتیکوئیدها نه تنها براکتساب و تثبیت حافظه اثر گذار هستند بلکه می‌توانند به خاطرآوری حافظه بلند مدت را با تأثیر بر فرایندهای به خاطرآوری تحت تأثیر قرار دهند [۲۶]. تزریق سیستمیک کورتیکوسترون با دوزهای استرس به موشها قبل از تست به خاطرآوری در مدل هایی که با اطلاعات فضائی یا زمینه‌ای ارتباط دارد (شامل ماز آبی و مدل یادگیری احترازی غیر فعال) به خاطرآوری را مختل می‌کند [۲۰، ۲۷، ۳۳، ۳۴]. بعلاوه تزریق گلوکوکورتیکوئیدها به انسانها قبل از تست به خاطرآوری منجر به اختلال یاد آوری موضوعات کلامی یاد گرفته شده وابسته به هیپوکامپ می‌شود [۳، ۱۰].

مطالعات قبلی در آزمایشگاه ما نشان داد که تزریق کورتیکوسترون ۳۰ دقیقه قبل از تست به خاطرآوری منجر به اختلال آن می‌شود [۳۳، ۳۴] ولی مکانیسم‌های درگیر مشخص نمی‌باشند. این زمان برابر با زمانی است که گلوکوکورتیکوییدها نیاز دارند تا فعالیت نرونهای هیپوکامپ را در in vivo وin vitro کاهش دهند [۶, ۷]. همچنین مهار فعالیت نرونهای هیپوکامپ توسط گلوکوکورتیکوییدها که ۳۰ دقیقه بعد از تزریق روی می‌دهد با مهار کننده سنتز پروتئین بلوک می‌شود [۷]. این یافته‌ها نشان می‌دهند که اثر ژنتیکی گلوکوکورتیکوییدها در عرض ۳۰ دقیقه ظاهر می‌شوند و با مشاهدات قبلی مبنی بر بروز اثرات ژنتیکی استروییدها با یک تاخیر ۱۵ دقیقه تا ۲ ساعت که به مهارکننده‌های سنتز پروتیین نیز حساس هستند همخوانی دارد [۹, ۷, ۲۲].

به منظور تمایز بین اثرات ژنی و غیر ژنی گلوکوکورتیکوییدها معمولا از روش‌های زیر استفاده می‌شود. ۱– مهارکننده نسخه برداری و سنتز پروتئین که این عوامل اثرات ژنتیکی گلوکوکورتیکوییدها را مهار می‌کند. ۲– بلوک کننده‌های (آنتاگونیست) گیرنده GRو گیرنده MR. این گیرنده‌ها داخل سلولی هستند و اثر ژنتیکی گلوکوکورتیکوییدها را وساطت می‌کنند. بنابراین، اگر مهارکننده سنتز پروتئین و نسخه برداری و یا بلوک گیرنده‌های GR وMR قادر نبودند اثرات گلوکوکورتیکوییدها را مهار نمایند می‌توان گفت که این اثرات از طریق مکانیسم‌های غیر ژنی رخ داده‌اند [۱۲]. تا کنون، وجود گیرنده‌های غشایی برای گلوکوکورتیکوییدها و اثرات سریع و غیرژنی آنها در در بعضی رفتارها نشان داده شده است [۴، ۵، ۱۹، ۳۵].

از این رو، هدف مطالعه حاضر استفاده ار مهارکننده سنتز پروتئین و آنتاگونیست گیرنده GRو MR برای بررسی مکانیسم‌های درگیر در اثرات گلوکوکورتیکوییدها بر به خاطرآوری حافظه است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ۱۴۰ سر موش‌های نر بزرگ آزمایشگاهی با وزن ۳۰۰–۲۰۰ گرم از نژاد Wistarاستفاده شد. حیوانات درقفس‌های ۵ تایی و در یک اتاق با درجه حرارت ثابت (۲± ۲۴) و با شرایط مناسب از نظر نور نگهداری می‌شدند و آب و غذای کافی در اختیار آنها بود. آزمایش‌ها بین ساعات ۱۰ صبح تا ۱بعد از ظهر انجام شد.

داروهای مورد استفاده عبارتند از: کورتیکوسترون (Corticosterone, CORT) با دوز ۱ میلی گرم درهر میلی لیتر. این دارو در ترکیب آلی پروپیل گلیکول به عنوان حلال حل شد. آنیزومایسین (Anisomycin، ANI) با دوزهای ۱۸۷/۵ و۴۵۰ میکروگرم. آین دارو در سرم فیزیولوژیک حل شد.RU38486 (انتاگونیست گیرندهGR) با دوزهای ۷۵ و۱۵۰ نانوگرم و اسپیرونولاکتون (Spironolactone, SPR) (آنتاگونیست گیرندهMR) با دوزهای۳۷/۵، ۷۵ و۱۵۰ نانوگرم. داروهای فوق در الکل به عنوان حلال حل شدند. تمام داروهای فوق از شرکت سیگما (انگلیس) تهیه شدند. مطالعات رفتاری قبلی، موثر بودن دوزهای داروهای فوق را نشان داده‌اند [۱۸، ۲۵، ۱۶، ۱۷، ۳۱، ۳۲].

برای قرار دادن کانول و تزریق دارو ابتدا موشها با داروی کتامین (۷۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) که به صورت داخل صفاقی تزریق می‌شد بیهوش شدند. پس از بیهوش شدن،

جمجمه موش در دستگاه استریوتاکسی فیکس شده و یک کانول از جنس استیل (شماره۲۳ و با طول ۸ میلی متر) بر اساس اطلس Paxinos و [Watson ۲۱] در سوراخ ایجاد شده در طرف راست جمجمه مغز با مختصات AP= -.6 DV= -3.9 ML =1.5 روی بطن جانبی قرار داده شد. کانولها با کمک پیچ عینک و اکریل دندانپزشکی به جمجمه فیکس شدند. برای باز نگهداشتن کانول یک سیم مسی آغشته به روغن معدنی در داخل کانول قرار داده شد. بلافا صله پس از جراحی برای جلوگیری از عفونت پنی سیلین به میزان ۳۰۰۰۰-۱۵۰۰۰ واحد به صورت عضلانی تزریق شد. تا زمان به هوش آمدن موشها در درجه حرارت کنترل شده قرار گرفتند. بعد ار پایان جراحی حداقل ۷ روز به موشها استراحت داده شد تا بهبود یابند و استرس جراحی از بین برود و سپس آزمایش‌های مربوطه انجام شد.

تزریق داروها قبل ازتست بخاطرآوری انجام شد. حیوانات دو تزریق دریافت نمودند. تزریق اول به صورت داخل بطنی بود. برای این منظور داروهای مورد نظرتوسط سرنگ هامیلتون از طریق کانول‌های راهنما انجام می‌شد. تزریق با سرعت ۰/۵ میکرولیتر در مدت ۳۰ ثانیه صورت گرفته و سوزن تزریق برای مدت ۲ دقیقه برای جلوگیری از پس زدن مایع در داخل کانول باقی گذاشته شده و سپس خارج می‌شد. تزریق دوم که ۳۰ دقیقه بعد از تزریق اول انجام شد شامل تزریق محیطی کورتیکوسترون یا حامل آن بود.

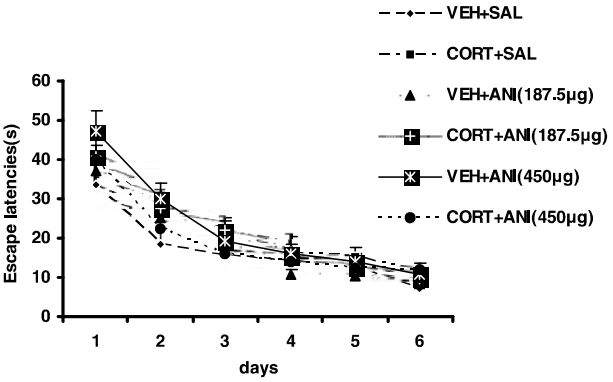
برای آموزش یادگیری فضایی از دستگاه ماز آبی موریس استفاده شد. ماز آبی یک مخزن فلزی حلقوی با دیواره مشکی (۱۴۰ سانتی متر قطر و ۵۵ سانتی متر ارتفاع) است که تا ارتفاع ۲۵ سانتی متری از آب ۲±۲۲درجه سانتی گراد پر شده است. یک سکوی پلگسی گلاس روشن (با قطر ۱۱ سانتی متر) ۱ سانتی متر زیر سطح آب درمرکز یکی از چهار ربع‌های شمال شرقی، جنوب شرقی ،شمال غربی، جنوب غربی‌قرار داده شد. اتاقی که ماز درآن قرار داشت حاوی اجسام و علامت‌های اضافی تعبیه شده از قبیل پوستر وقفسه وپنجره‌ها وغیره بود. فعالیت‌های موش توسط یک سیستم نرم افزاری ثبت و تجزیه و تحلیل شدند.

به منظور عادت کردن به ماز، ۲۴ ساعت قبل از آموزش موش‌ها به مدت سه دقیقه در مخزن فاقد صفحه پلکسی گلاس شنا کردند.

در مرحله آموزش موشها روزانه ۶ بار به مدت سه روز جهت یافتن سکویی که در وسط یک ربع مخزن قرار داشت تحت آموزش قرارگرفتند. در هر بار آموزش موش به طور تصادفی از یکی از چهار نقطه اصلی مخزن (شمال، جنوب، شرق، غرب) به داخل آب رها شدند. سپس موش شنا کرده تا سکوی پلگسی گلاس زیر آب را پیدا کند و روی آن قرار گیرد. پس از پیدا کردن سکو به موش اجازه داده می‌شد که به مدت ۳۰ ثانیه روی آن باقی بماند. در صورتی که موش قادر به پیدا کردن سکو در مدت ۶۰ ثانیه نبود با دست به طرف آن هدایت می‌شد. مدت زمان پیدا کردن سکو و مسافت کل طی شده در هر بارآموزش اندازه‌گیری می‌شد. پس از آخرین بار آموزش حیوان از حوضچه خارج و با حوله خشک گشته و به قفس خود باز گردانده می‌شد. در هر روز آموزش زمانی که طول می‌کشید تا حیوان سکو را پیدا کند (Latency) و مسافت طی شده اندازه‌گیری شد.

در آزمون به خاطر آوری یک روز بعد از آخرین آموزش، حافظه فضایی حیوانات مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. در این مرحله موشها در یک آزمون ۶۰ ثانیه‌ای که در طی آن سکو از داخل آب بر داشته می‌شد مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند و مدت زمان گذرانده شده در ربع هدف و مخالف، تعداد بارهای ورود به ناحیه هدف سرعت شنا کردن و نیز مسافت کل طی شده اندازه‌گیری می‌شد.

برای بررسی اثرتزریق داخل بطنی آنیزومایسین (ANI) بر اثرات مخرب کورتیکوسترون بر به خاطرآوری اطلاعات، ۴۲ موش (۷ موش برای هر گروه) انتخاب و به شش گروه زیر تقسیم شد: ۱- Saline(SAL) + Vehicle (VEH): یک ساعت قبل از تستSAL و نیم ساعت قبل از تست VEH دریافت کردند. ۲- گروه VEH + CORT: یک ساعت قبل از تست SAL و نیم ساعت قبل از تست CORTبا دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم دریافت کردند. ۳- گروه ANI + VEH: یک ساعت قبل از تست ANI با ۱۸۷/۵ میکروگرم در ۵ میکرولیتر و نیم ساعت قبل از تست VEH دریافت کردند. ۴- گروه ANI + VEH: یک ساعت قبل از تست ANI با دوز ۴۵۰ میکروگرم در ۵ میکرولیتر و نیم ساعت قبل از تست VEH دریافت کردند. ۵- گروه ANI + CORT: یک ساعت قبل از تست ANI با دوز ۱۸۷/۵ میکروگرم در ۵ میکرولیتر ونیم ساعت قبل از تست CORT با دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم دریافت کردند. ۶- گروه

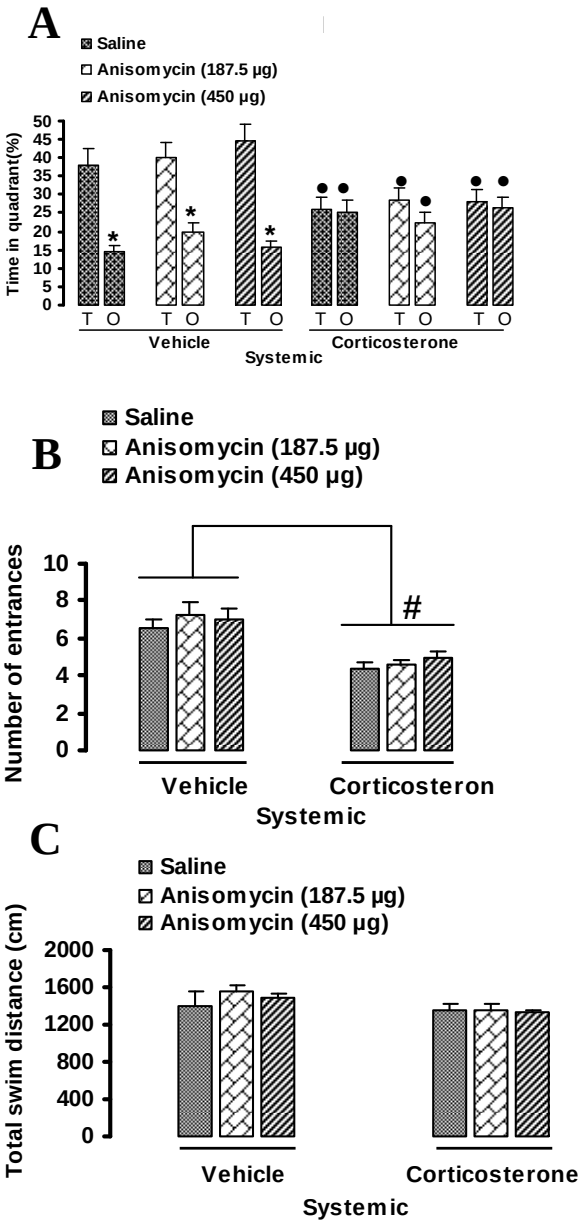


شکل ۱- منحنی یادگیری حیوانات در طی روزهای آموزش.

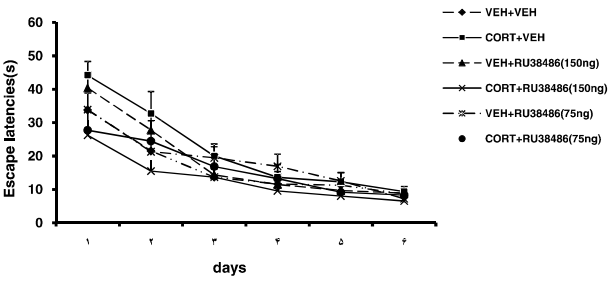
ANI + CORT: یک ساعت قبل از تست ANI با دوز ۴۵۰ میکروگرم در ۵ میکرولیتر و نیم ساعت قبل از تست CORT با دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم دریافت کردند. در تمام موارد، تزریق اول داخل بطنی و تزریق دوم داخل صفاقی انجام شد.

برای بررسی اثرتزریق داخل بطنی RU38486 به عنوان آنتاگونیست گیرندهGR بر اثرات مخرب کورتیکوسترون بر خاطر آوری اطلاعات، ۴۲ موش (۷ موش برای هر گروه) انتخاب و به شش گروه زیر تقسیم شد: ۱- گروه VEH + VEH: یک ساعت قبل از تست حلال RU38486 و نیم ساعت قبل از تست حلال کورتیکوسترون دریافت کردند. ۲- گروه VEH + CORT: یک ساعت قبل از تست VEH و نیم ساعت قبل از تست CORT (1mg/kg) دریافت کردند. ۳- گروه VEH + RU38486: یک ساعت قبل از تستRU38486 با دوز ۷۵نانوگرم و نیم ساعت قبل از تست VEHدریافت کردند. ۴- گروه+ VEH RU38486: یک ساعت قبل از تست RU38486با دوز ۱۵۰نانوگرم (و نیم ساعت قبل از تست VEH دریافت کردند. ۵ -گروه RU38486 + CORT: یک ساعت قبل از تست RU38486 با دوز ۷۵ نانوگرم و نیم ساعت قبل از تست CORT با دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم دریافت کردند. ۶ - گروه RU38486 + CORT: یک ساعت قبل از تست RU38486با دوز ۱۵۰ نانوگرم و نیم ساعت قبل از تست CORT با دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم دریافت کردند. در تمام موارد، تزریق اول داخل بطنی و تزریق دوم داخل صفاقی انجام شد.

برای بررسی اثرتزریق داخل بطنی اسپیرونولاکتون (SPR) به عنوان آنتاگونیست گیرنده MR بر اثرات مخرب کورتیکوسترون بر خاطرآوری اطلاعات، ۵۶ موش (۷ موش برای هر گروه) انتخاب و به هشت گروه زیر تقسیم شد: ۱- گروه VEH + VEH: یک ساعت قبل از تست حلال SPR و نیم ساعت قبل از تست حلال کورتیکوسترون دریافت کردند. ۲-



شکل ۲- اثر تزریق داخل بطنی دوزهای مختلف آنیزومایسین بر اثرات مخرب کورتیکوسترون بر به خاطرآوری اطلاعات. الف و ب به ترتیب: میانگین (±SEM) زمان گذرانده شده در دو ناحیه هدف و مخالف و تعداد دفعات وارد شده به ناحیه هدف در طی فاز ارزیابی. ج: میانگین (±SEM) مسافت طی شده در طی فاز ارزیابی. کورتیکوسترون (۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی) ۳۰ دقیق قبل از تست به خاطرآوری و و آنیزومایسین با دوز ۱۸۷/۵ و ۴۵۰ میکرو گرم (به صورت داخل بطنی). ۶۰ دقیقه قبل از تست به خاطر آوری تزریق شدند. *, $P<0.01$ د ر مقایسه با زمان گذرانده شده در ناحیه هدف. ●, $P<0.01$ در مقایسه با گروه حامل که همان دارو را دریافت کرده است. # $P<0.01$ در مقایسه با گروه حامل.



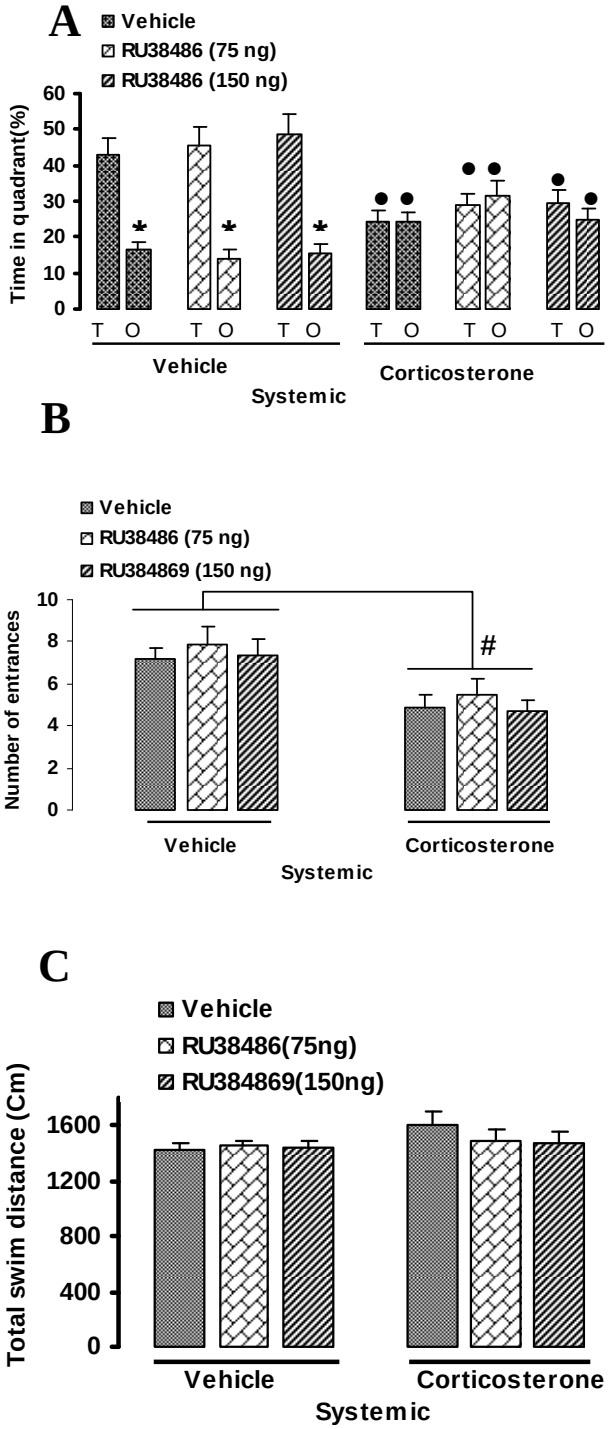
شکل ۳- منحنی یادگیری حیوانات در طی روزهای آموزش.

گروه VEH + CORT:یک ساعت قبل از تست VEH و نیم ساعت قبل از تست CORT (1mg/kg) دریافت کردند. ۳- گروه+ VEH SPR: یک ساعت قبل از تستSPR با دوز ۳۷/۵ نانوگرم و نیم ساعت قبل از تستVEH دریافت کردند. ۴- گروه+ VEH SPR: یک ساعت قبل از تستSPR با دوز ۷۵ نانوگرم (به صورت داخل بطنی) و نیم ساعت قبل از تستVEH (I.P) دریافت کردند. ۵- گروه+ VEH SPR: یک ساعت قبل از تست SPRبا دوز ۱۵۰ نانوگرم و نیم ساعت قبل از تست VEHدریافت کردند. ۶- گروه SPR + CORT: یک ساعت قبل از تست SPR با دوز ۳۷/۵ نانوگرم و نیم ساعت قبل از تست CORT با دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم دریافت کردند. ۷- گروه SPR + CORT: یک ساعت قبل از تست SPR با دوز ۷۵ نانوگرم و نیم ساعت قبل از تست CORT با دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم دریافت کردند. ۸- گروه SPR + CORT: یک ساعت قبل از تست SPRبا دوز ۱۵۰ نانوگرم و نیم ساعت قبل از تست CORT با دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم دریافت کردند. در تمام موارد، تزریق اول داخل بطنی و تزریق دوم داخل صفاقی انجام شد.

یافته‌ها

شکل ۱ Latency گروه‌های مختلف را در طی آموزش نشان می‌دهد. آنالیز واریانس دو طرفه (روز × گروه) حاکی از اثر معنی دار روزهای آموزش ($F_{5,42}$=101.58 P<0.0001)، فقدان اثرات گروهها ($F_{5,42}$=2.28ا P=0.1) و فقدان تعامل بین دو متغیر فوق است ($F_{25,4}$2=0/687 P=0.86). یافته‌های فوق نشان می‌دهد که با پیشروی آموزش،Latency در همه گروه‌ها کم می‌شود و یادگیری در همه گروهها مشابه است.

شکل۲- الف زمان گذرانده شده در ربع هدف (Target (T) و



شکل ۴- اثرتزریق داخل بطنی دوزهای مختلف و RU38486 بر اثرات مخرب کورتیکوسترون بر به خاطرآوری اطلاعات. الف و ب به ترتیب: میانگین (±SEM) زمان گذرانده شده در دو ناحیه هدف و مخالف و تعداد دفعات وارد شده به ناحیه هدف در طی فاز ارزیابی. ج: میانگین (±SEM) مسافت طی شده در طی فاز ارزیابی. کورتیکوسترون (۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی) ۳۰ دقیق قبل از تست به خاطر آوری و RU38486 با دوز ۷۵ و۱۵۰نانوگرم (به صورت داخل بطنی). ۶۰ دقیقه قبل از تست به خاطر آوری تزریق شدند. P <0.01 ,* د ر مقایسه با زمان گذرانده شده در ناحیه هدف. P<0.01 ,● در مقایسه با گروه حامل که همان دارو را دریافت کرده است. P<0.01 # در مقایسه با گروه حامل.

مخالف (O) Opposite را نشان می‌دهد. آنالیز واریانس سه طرفه حاکی از اثرات معنی دار کورتیکوسترون روی زمان کاوش در دو ربع هدف و مخالف ($F_{1,42}$=8.67, 0.005 =P) و فقدان اثرمعنی دار آنیزومایسین ($F_{2,42}$=0.57, 0.57 =P) بر روی زمانهای کاوش در دو ربع فوق و فقدان تعامل بین کورتیکوسترون و آنیزومایسین ($F_{2,42}$=1.61, P=0.21) است. تست توکی نشان داد که گروه کنترل (SAL+VEH) زمان بیشتری در ربع هدف در مقایسه با ربع مخالف گذراندند (P<0.01) که حاکی از حافظه خوب آنها است. حیوانات گروه دریافت کننده کورتیکوسترون (SAL+CORT) زمان کمتری در ناحیه هدف و هم زمان، زمان بیشتری در ناحیه مخالف در مقایسه با گروه کنترل (SAL+VEH) گذراندند (P<0.01). تزریق داخل بطنی دوزهای مختلف ANI به تنهایی اثری بر زمان گذرانده شده در ناحیه هدف ومخالف در مقایسه با گروه کنترل نداشت. یافته‌های فوق نشان می‌دهدکه ANI به تنهایی یا در حضور کورتیکوسترون اثری بر زمانهای فوق نداشته است.

نتایج تعداد دفعات وارد شده به ناحیه هدف در شکل ۲- ب نشان داده شده است. آنالیز واریانس دو طرفه حاکی از اثر معنی دار CORT ($F_{1,42}$=43.55, P<0.0001) فقدان اثر معنی دار ANI($F_{2,42}$=1.8, P=0.18) و فقدان تعامل معنی دار بین آنها است ($F_{2,42}$=2.08, P=0.14). تزریق محیطی CORT، تعداد ورود را در مقایسه با گروه کنترل را به مقدار معنی داری کم نموده است (P<0.01) و این اثر با تزریق داخل بطنی ANI مهار نگردیده است.

نتایج کل مسافت طی شده در شکل ۲- ج نشان داده شده است. آنالیز واریانس دو طرفه حاکی ازفقدان اثر معنی دار CORT ($F_{1,42}$=2.98 , P=0.1) فقدان اثر معنی دار ANI ($F_{2,42}$=0.03, P=0.96) و فقدان تعامل معنی دار بین آنها است ($F_{2,42}$=0.26, P=.0.76). این یافته‌ها نشان می‌دهد که داروهای تزریق شده اثری بر فعالیت‌های حرکتی موش‌ها در طی تست بخاطر اوری نداشته اند.

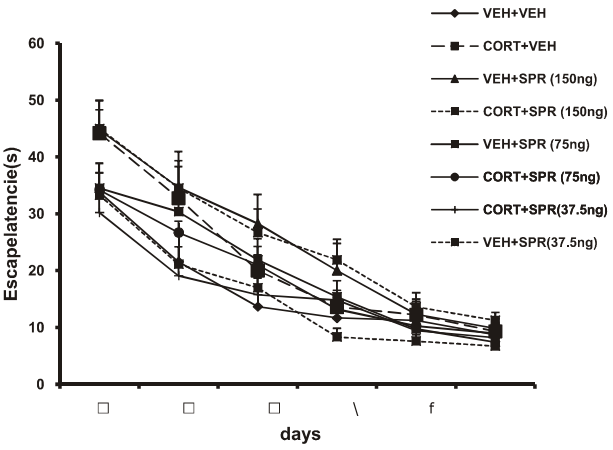
شکل ۳ Latencyگروههای مختلف را در طی آموزش نشان می‌دهد. آنالیز واریانس دو طرفه (روز × گروه) حاکی از اثر معنی دار روزهای آموزش($F_{5,36}$=77.99 P<0.0001)، فقدان اثرات گروهها ($F_{5,36}$=1.57, P=0.19) و فقدان تعامل بین دو متغیر فوق است($F_{25,3}$6=1.37 , P=0.1 ()). یافته‌های فوق نشان می‌دهد که با پیشروی آموزش، Latency در همه گروهها کم می‌شود و یادگیری در همه گروهها مشابه است.

شکل ۴-الف زمان گذرانده شده در ربع هدف و مخالف را نشان می‌دهد. آنالیز واریانس سه طرفه حاکی از اثرات معنی دار کورتیکوسترون روی زمان کاوش در دو ربع هدف ومخالف ($F_{1,36}$=8.91,P= 0.005) و فقدان اثرRU38486 (P= 0.095 $F_{2,36}$=2.51,) بر روی زمانهای کاوش در دو ربع فوق و فقدان تعامل بین کورتیکوسترون و RU38486 ($F_{2,36}$=0.39, P=0.67) است. تست توکی نشان داد که گروه کنترل (SAL+VEH) زمان بیشتری در ربع هدف در مقایسه با ربع مخالف گذراندند (P<0.01) که حاکی از حافظه خوب آنها است. حیوانات گروه دریافت کننده کورتیکوسترون (SAL+CORT) زمان کمتری در ناحیه هدف وهم زمان، زمان بیشتری در ناحیه مخالف در مقایسه با گروه کنترل (SAL+VEH) گذراندند (P<0.01). تزریق داخل بطنی دوزهای مختلف RU38486 به تنهایی اثری بر زمان گذرانده شده در ناحیه هدف و مخالف در مقایسه با گروه کنترل نداشت. یافته‌های فوق نشان می‌دهدکه RU38486 به تنهایی یا در حضور کورتیکوسترون اثری بر زمانهای فوق نداشته است.

نتایج تعداد دفعات وارد شده به ناحیه هدف در شکل ۴- ب نشان داده شده است. آنالیز واریانس دو طرفه حاکی از اثر معنی دار CORT ($F_{1,36}$=5.26 , P=0.04) فقدان اثر معنی دار RU38486 ($F_{2,36}$=4.07, P=0.28) و فقدان تعامل معنی دار بین آنها است ($F_{2,36}$=2.08, P=0.14). تزریق محیطی CORT، تعداد ورود را در مقایسه با گروه کنترل را به مقدار معنی داری کم نموده است (p<0.01). واین اثر با تزریق داخل بطنیRU38486 مهار نگردیده است.

نتایج کل مسافت طی شده در شکل ۴-ج نشان داده شده است. آنالیز واریانس دو طرفه حاکی از فقدان اثر معنی دار CORT ($F_{1,36}$=1.85 ,P=0.19) فقدان اثر معنی دار RU38486 ($F_{2,36}$=1.2, P=0.31) و فقدان تعامل معنی دار بین آنها است ($F_{2,36}$=2.31, P= 0.12). این یافته‌ها نشان می‌دهد که داروهای تزریق اثری بر فعالیت‌های حرکتی موش‌ها در طی تست بخاطر اوری نداشته اند.

شکل ۵ Latencyگروههای مختلف را در طی آموزش نشان می‌دهد آنالیز واریانس دو طرفه (روز × گروه) حاکی از اثر معنی



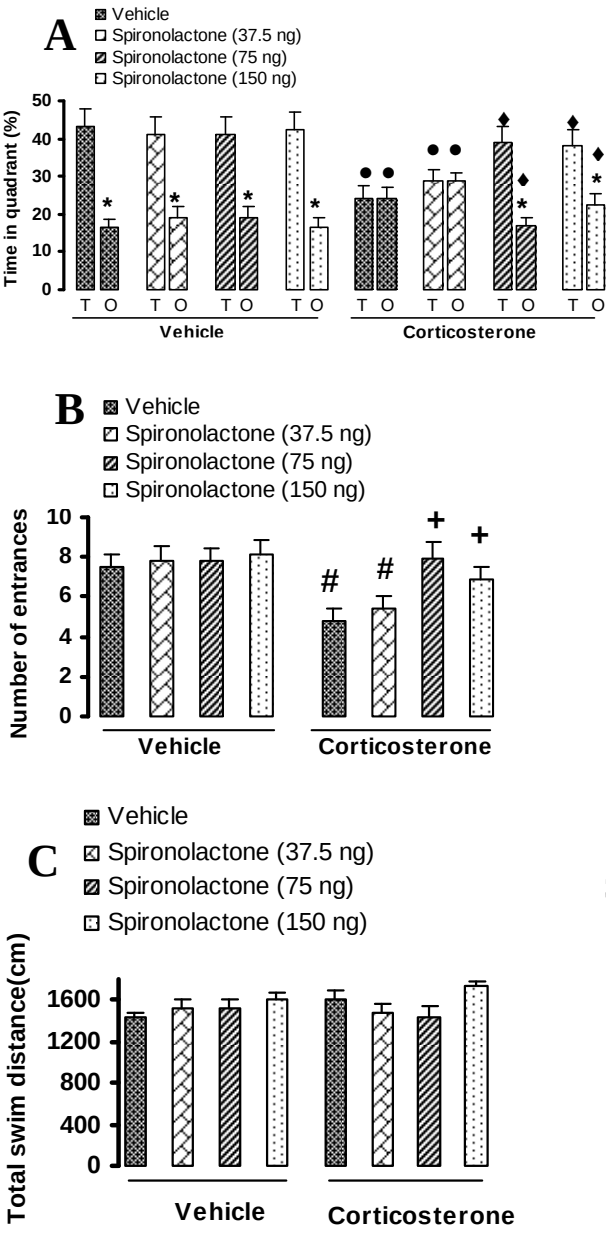
شکل ۵- منحنی یادگیری حیوانات در طی روزهای آموزش

دار روزهای آموزش ($F_{7,56}$=88.69 , P<0.0001)، فقدان اثرات گروهها ($F_{7,56}$ =2.08 P=0.1) و فقدان تعامل بین دو متغییر فوق است$F_{49,5}$6=1.2 (P=0.25). یافته‌های فوق نشان می‌دهد که با پیشروی آموزش،Latency در همه گروهها کم می‌شود و یادگیری در همه گروهها مشابه است

شکل ۶- الف زمان گذرانده شده در ربع هدف و مخالف را نشان می‌دهد. آنالیز واریانس سه طرفه حاکی از اثرات معنی دار کورتیکوسترون روی زمان کاوش در دو ربع هدف ومخالف ($F_{1,48}$=4.08,P= 0.05) و فقدان اثر SPR (P= 0.28 ,$F_{3,48}$=1.3) بر روی زمانهای کاوش در دو ربع فوق و تعامل بین کورتیکوسترون و SPR ($F_{3, 48}$=4.55,P=0.007) تست توکی نشان داد که حیوانات دریافت کننده دوز ۷۵ و۱۵۰نانوگرم SPR همراه باCORT نسبت به گروه (SAL+CORT) زمان بیشتری در ناحیه هدف (P<0.01) و زمان کمتری در ناحیه مخالف (P<0.01) گذرانده اند. بعلاوه تفاوت معنی داری بین زمان گذرانده شده در ربع‌های هدف ومخالف بین گروه‌های SPR (۷۵ یا ۱۵۰) نانوگرم همراه با CORT با گروه‌های (VEH+VEH) یا (VEH+SPR) وجود نداشت.

نتایج تعداد دفعات وارد شده به ناحیه هدف در شکل ۶- ب نشان داده شده است. آنالیز واریانس دو طرفه حاکی از اثر معنی دار CORT (F1,48=11.73 , P=0.005) اثر معنی دار SPR (F3,48=5.23, P=0.004) و تعامل معنی دار بین آنها است (F3,48=3.29, P=0.03). این نتایج نشان می‌دهد که اثرات کورتیکوسترون روی فاز بخاطرآوری حافظه توسط تزریق داخل بطنی اسپیرونولاکتون بصورت وابسته به دوز بلوک می‌شود.

نتایج کل مسافت طی شده در شکل ۶- ج نشان داده شده



شکل ۶- اثر تزریق داخل بطنی دوزهای مختلف SPRبر اثرات مخرب کورتیکوسترون بر به خاطرآوری اطلاعات. الف و ب به ترتیب: میانگین ((±SEM) زمان گذرانده شده در دو ناحیه هدف و مخالف و تعداد دفعات وارد شده به ناحیه هدف در طی فاز ارزیابی. ج: میانگین (±SEM) مسافت طی شده در طی فاز ارزیابی. کورتیکوسترون (۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی) ۳۰ دقیق قبل از تست به خاطرآوری وSPR با دوزهای ۳۷/۵، ۷۵ و۱۵۰ نانوگرم (به صورت داخل بطنی) ۶۰ دقیقه قبل از تست به خاطر آوری تزریق شدند. *, P <0.01 د ر مقایسه با زمان گذرانده شده در ناحیه هدف. ●, P<0.01 در مقایسه با گروه حامل که همان دارو را دریافت کرده است.P <0.01 ♦, در مقایسه با ناحیه مربوط در گروه حامل-کورتیکوسترون. P<0.01 # در مقایسه با گروه حامل که همان دارو را دریافت کرده است. P<0.01 + در مقایسه با گروه حامل-کورتیکوسترون

است. آنالیز واریانس دو طرفه حاکی ازفقدان اثر معنی دار CORT (F1,48=0.88 , P=0.36) فقدان اثر معنی دارSPR (F3,48=2.2 ,P=0.104) و فقدان تعامل معنی دار بین آنها است (F3,48 =1.94 ,P=139). این یافته‌ها نشان می‌دهد که داروهای تزریق اثری بر فعالیت‌های حرکتی موش‌ها در طی تست بخاطراوری نداشته اند.

بحث

یافته‌های اصلی نشان می‌دهند که تزریق کورتیکوسترون سبب اختلال به خاطرآوری اطلاعات می‌شود. تزریق داخل بطنی آنیزومایسین یا RU38486 به عنوان آنتاگونیست گیرنده GR° قادر به بلوک نمودن اثرات تخریبی کورتیکوسترون بر فاز به خاطر آوری نیست ولی تزریق داخل بطنی اسپیرونولاکتون به عنوان آنتاگونیست گیرنده MRبه صورت وابسته به دوز این اثر را بلوک می‌کند.

نتایج ما نشان داد که تزریق کورتیکوسترون، اندکی قبل از تست به خاطرآوری، فراخوانی اطلاعات فضایی را مختل می‌کند. این یافته نتایج مطالعات قبلی ما را تایید می‌نمایید [۳۳،۳۴] . به علاوه نتایج نشان می‌دهد که کورتیکوسترون به تنهایی و یا همراه با آنیزومایسین یا آنتاگونیست‌های گیرنده‌های کورتیکوستروییدد اثری بر کل مسافت شنای حیوانات در طی فاز ارزیابی ندارد. این یافته بیانگر این امر است که اثر مخرب کورتیکوسترون ناشی از اثر غیر اختصاصی آن بر فعالیت حرکتی حیوان نبوده و این عامل به طور اختصاصی فاز به خاطر آوری را مختل نموده است. نتایج فوق با یافته‌های مطالعات قبلی که نشان داده‌اند که تجویز کورتیکوسترون پیش از آموزش قادر به مختل کردن فاز اکتساب و یا به خاطرآوری فوری اطلاعات در ماز آبی موریس نمی‌باشد همخوانی دارد [۴۸,۷].

سنتز پروتئین نقش مهمی در اعمال اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بازی می‌کند. برای مثال، نشان داده شده است که اثرات مهاری گلوکوکورتیکوئیدها بر فعالیت نرونهای هیپوکامپ در Invivoو Invitroدرعرض ۳۰ دقیقه ظاهر می‌شود [۶، ۲۲] و توسط مهار کننده سنتز پروتئین بلوک می‌شود [۷]. این نشان می‌دهد که که اثر ژنتیکی گلوکوکورتیکوییدها در عرض ۳۰ دقیقه ظاهر می‌شود و با مشاهدات قبلی مبنی بر بروز اثرات ژنتیکی استروییدها با یک تاخیر ۱۵ دقیقه تا ۲ ساعت که به مهارکننده‌های سنتز پروتیین حساس هستند همخوانی دارد [۹,۷,۶]. در این مطالعه ما نشان دادیم که تزریق داخل بطنی آنیزومایسین اثرکورتیکوسترون را تغییر نمی‌دهد. این یافته با مشاهدات قبلی ما بر عدم توانایی تزریق داخل هیپوکامپی آنیزومایسین در بلوک نمودن اثرات تخریبی کورتیکوسترون سازگار است [۳۳]. هر چند تزریق داخل بطنی آنیزومایسین اثری بر پاسخ ایجاد شده توسط کورتیکوسترون نداشت ولی مطالعات قبلی نشان داده که این روش تزریق منجر به مهار تثبیت مجدد و خاموشی در تست‌های حافظه می‌شود [۱۴]. همچنین مطالعات قبلی نشان داد که تزریق داخل صفاقی کورتیکوسترون منجر به اقزایش سریع و زودگذر اسیدهای آمینه تحریکی در هیپوکامپ موش متحرک می‌شود که این اثر با تزریق داخل هیپوکمپی آنیزومایسین تغییری نمی‌کند [۳۶]. این نتایج نشان می‌دهند که دوزهای تزریق شده آنیزومایسین مناسب و موثر هستند. از این رو، بنظر می‌رسد که مکانیسم سنتز پروتئین در اثرات کورتیکوسترون بر به خاطر آوری اطلاعات نقشی ندارد واحتمالا اثر کورتیکوسترون از طریق مکانیسم‌های غیر ژنتیکی وغیر وابسته به سنتز پروتئین انجام می‌شود.

نقش گیرنده‌های MR و GR در اثرات گلوکو کورتیکوئیدها بر به خاطرآوری اطلاعات متفاوت است. نشان داده شده است که بلوک گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی مدت کوتاهی قبل از تست به خاطرآوری در مازآبی موریس سبب اختلال عملکرد موشها می‌شود که به صورت تغییر در الگوی جستجو و پاسخهای رفتاری جدید بروز می‌کند [۱۶]. با این حال اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر اختلال به خاطرآوری از چند جهت با اثرات مشاهده شده بعد از بلوک MR متفاوت باشد. ۱- افزایش گلوکوکورتیکوئیدها به صورت انتخابی به خاطرآوری را مختل می‌کند در حالی که تزریق آنتاگونیست MR، مطابق با نقشی که در رفتار جستجو دارد هم به خاطرآوری و هم اکتساب را تغییر می‌دهد. ۲- تزریق یک آگونیست ویژه GR، اثرات مشابه با اثرات بعد از تزریق کورتیکوسترون ایجاد می‌کند که به نظر می‌رسد تطبیق آن با اختلال عملکرد MR مشکل باشد. ۳- گلوکوکورتیکوئیدها به خاطرآوری آزاد لغات قبلا یاد گرفته شده را در انسانها مختل می‌کند [۳، ۱۰]. این عمل به پاسخ حرکتی

یا رفتار کاوشگرانه بستگی ندارد. آنچه گفته شد نشان می‌دهد که اختلال به خاطرآوری حافظه فضایی یا زمینه‌ای (درموشها) و اطلاعات اخباری (درانسانها) توسط گلوکوکورتیکوئیدها ناشی از افزایش عملکرد GR در زمان تست به خاطرآوری است [۲۹].

در آزمایش ۲ و ۳ ما مشاهده نمودیم که تزریق داخل بطنی RU38486 به عنوان آنتاگونیست گیرندهٔ GR تاثیری بر اثر مخرب کورتیکوسترون ندارد ولی تزریق اسپیرونولاکتون به عنوان آنتاگونیست گیرنده MR به صورت وابسته به دوز این اثر را بلوک می‌کند. این یافته نشان می‌دهد که در اثرات مخرب کورتیکوسترون بر به خاطر آوری اطلاعات گیرندهای MR نقش دارند. این یافته با مشاهدات قبلی در مورد خصوصیات گیرنده MR سازگار نیست. همان گونه که ذکر شد گیرنده‌های MR میل ترکیبی بیشتری نسبت به گیرنده‌های GR برای کورتیکوسترون دارند و این گیرنده‌ها در غلظت‌های پایه اشباع می‌باشند [۱۵، ۲۴]. بنابراین، در شرایط این مطالعه، این گیرنده‌ها قاعدتا باید از قبل توسط کورتیکوسترون شرایط پایه اشباع شده باشند. بنابراین کورتیکوسترون تزریق شده در مطالعه حاضر (به میزان ۱mg/kg) که بعد از ۳۰ دقیقه غلظت کورتیکوسترون را به میزان حالت استرس متوسط تا شدید بالا می‌برد (۲) باید گیرنده‌های GR را فعال نماید. بنابر این توضیح اینکه چگونه گیرنده‌های MR اثرات مخرب کورتیکوسترون را روی فاز بخاطر آوری وساطت می‌کنند مشکل است. یک احتمال قوی این است که گیرنده‌های MR وساطت کننده اثرات کورتیکوسترون با گیرندهای کلاسیک MR متفاوت باشند و در واقع یک فرم تغییر یافته این گیرنده باشد که میل ترکیبی کمتری نسبت به گیرنده کلاسیک داشته باشند به گونه‌ای که این گیرنده‌ها در غلظت‌های بالاتر کورتیکوسترون اشغال شوند. شواهدی وجود دارد که این نظر را تایید می‌کند. برای مثال، نشان داده شد که اثرات سریع کورتیکوسترون بر فعالیت نورونهای نورونهای هیپوکامپ توسط آنتاگونیست گیرندهMR) اسپیرونولاکتون) مهار می‌شود ولی آنتاگونیست گیرنده GRاثری ندارد. حداقل غلظت کورتیکوسترون برای بروز اثرات سریع ۱۰ نانومول بود که این غلظت فقط در شرایط استرس ایجاد می‌شود [۸]. بنابراین، این مطالعه نشان می‌دهد که گیرنده‌های MR در بروز اثرات غلظت‌های بالای کورتیکوسترون نقش دارند. این گیرندها احتمالا در غشاء پلاسمایی قرار دارند. دخالت این گیرنده‌ها در اثرات سزیع کورتیکوسترون بر رهایش نوروترانسمیترها در هیپوکمپ نشان داده شده است [۱۳].

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهند که گلوکوکورتیکوییدها از طریق مکانیسم‌های غیروابسته به سنتز پروتئین و گیرنده GR به خاطر آوری اطلاعات را مختل می‌کنند. به علاوه، یافته‌های مطالعات قبلی ما نشان می‌دهد که در این اثرات گلوکوکورتیکوییدها سیستم اوپیوییدی و دوپامینرژیک دخالت دارند [۲۰، ۳۴]. با توجه به بروز سریع اثرات، به نظر می‌رسد که گلوکوکورتیکوییدها از طریق مکانیسم‌های غیرژنی که مستلزم فعال شدن گیرنده MR و چندین سیستم نوروترانسمیتری در مغز شامل نورآدرنرژیک [۲۷، ۲۸] ،دوپامینرژیک [۲۰] و سیستم اوپیوئیدی [۳۴] است به خاطرآوری حافظه را مختل می‌کنند.

منابع

[1] Belanoff JK, Gross K, Yagar A, Schatzberg AF, Corticosteroids and cognition. ***J Psychia Res*** 35 (2001) 127-145.

[2] de Quervain DJF, Roozendaal B, McGaugh JL, Stress and glucocorticoids impair retrieval of long term spatial memory. ***Nature*** 394 (1998) 787-790.

[3] de Quervain DJF, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C, Acute cortisone administration impairs retrieval of long term declarative memory in humans. ***Nat Neurosci*** 3 (2000) 313-314.

[4] Evans SJ, Murray TF, Moore FJ, Partial purification and biochemical characterization of a membrane glucocorticoid receptor from an amphibian brain. ***J Steroid Biochem Mol Biol*** 72(2000) 209-221.

[5] Hua SY, Chen YZ, Membrane receptor mediated electrophysiological effects of glucocorticoid on mammalian neurons. ***Endocrinology*** 124 (1989) 687-691.

[6] Joels M, de Kloet ER, Effects of glucocorticoids and norepinephrine on the excitability in the hippocampus. ***Science*** 245 (1989) 1502-1505.

[7] Joels M, de Kloet ER, Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. ***Trends Neurosci 15*** (1992) 25-30.

[8] Karst H, Berger S, Turiault M, Troncge F, Schutz G,

neuronal membranes. ***Proc Natl Acad Sci*** 89 (1992) 3830-3834.

[20] Pakdel R, Rashidy-Pour A, Glucocorticoid-induced impairment of long-term memory retrieval in rats: an interaction with dopamine D2 receptors. ***Neurobiol Learn Mem*** 85 (2006) 300-306.

[21] Paxinos G, Watson C, editors. The rat brain in stereotaxic coordinates. 54th ed. Orlando, Florida: Academic Press, 1988.

[22] Pfaff DW, Silva MTA, Weiss JM, Telemetered recording of hormone effects on hippocampal neurons. ***Science*** 172 (1971) 394-395.

[23] Rashidy-Pour A, Sadeghi H, Taherian AA, Vafaei AA, Fathollahi Y, The effects of acute restraint stress and dexamethasone on retrieval of long term memory in rats: an interaction with opiate system. ***Behav Brain Res*** 154 (2004) 193-198.

[24] Reul JMHM, de Kloet ER, Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. ***Endocrinology*** 117 (1985) 2505-2512.

[25] Robinson MJF, Franklin KBJ, Effects of anismoycin on consolidation and reconsolidation of a morphine-conditioned place preference. ***Behav Brain Res*** 178 (2007)146-153.

[26] Roozendaal B, Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. ***Neurobiol Learn Mem*** 78 (2002) 578-595.

[27] Roozendaal B, de Quervain DJ, Schelling G, McGaugh JL, A systemically administered β-adrenoceptor antagonist blocks corticosterone-induced impairment of contextual memory retrieval in rats. ***Neurobiol Learn Mem*** 81 (2004a) 150-154.

[28] Roozendaal B, Hahn EL, Nathan SV, de Quervain DJF, McGaugh JL. Glucocorticoid effects on memory retrieval require concurrent noradrenergic activity in the hippocampus and basolateral amygdala. ***J Neurosci*** 24 (2004b) 8161-8169.

[29] 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 Natl Acad Sci*** 100 (2003) 1328-1333.

[30] Sandi C, Loscertales M, Guanza C, Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial Joels M, Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. ***Proc Natl Acad Sci*** 102 (2005) 19204-19027.

[9] Karst H, Joels M, The induction of corticosteroid actions on membrane properties of hippocampal CA1 neurons requires protein synthesis. ***Neurosci Lett*** 130 (1991) 27-31.

[10] Kuhlmann S, Kirschbaum C, Wolf OT, Effects of oral cortisol treatment in healthy young women on memory retrieval of negative and neutral words. ***Neurobiol Learn Mem*** 83 (2004) 158-162.

[11] Lupien SJ, McEwen BS, The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. ***Brain Res Rev*** 24 (1997) 1-27.

[12] Makara GB, Haller J, Non-genomic effects of glucocorticoids in the neural system. Evidence, mechanisms and implication. ***Prog Neurobiol*** 65 (2001) 367-390.

[13] Meijer OC, de Kloet ER, A role for the mineralocorticoid receptor in a rapid and transient suppression of hippocampal 5-HT1A receptor mRNA by corticosterone. ***J Neuroendocrinol*** 7 (1995) 653-657.

[14] Meiri N, Rosenblum K, Lateral ventricle injection of the protein synthesis inhibitor anisomycin impairs long-term memory in a spatial memory task**.** ***Brain Res*** 789 (1998) 48-55.

[15] Morimoto M, Morita N, Ozawa H, Yokoyama K, Kawata M, Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study. ***Neurosci Res*** 26 (1996) 235-269.

[16] Otizl MS, deKloet ER, Selective corticosteroid antagonists modulates specific aspects of spatial orientation learning. ***Behav Neurosci*** 106 (1992) 62-71.

[17] Otizl MS, Fluttert M, de Kloet ER, The effect of corticosterone on reactivity to spatial novelty is mediated by central mineralocorticoid receptors**.** ***Eur J Neurosci*** 6 (1994) 1072-1079.

[18] Oitzl MS, Josephy M, Spruijt BM, An ACTH/MSH (4-9) analog counteracts the behavioral effects of a mineralocorticoid receptor antagonist. ***Pharmcol Biochem 44 Behav*** (1993) 447-450.

[19] Orchinik M, Murray TF, Franklin PH, Morre FL, Guanyl nucleotides modulate binding to steroid receptors in

memory formation in the water maze. ***Eur J Neurosci*** 9 (1997) 637-642.

[31] Sandi C, Rose SPR.Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance in only one day –old chicks. ***Eur J Neurosci*** 6 (1994) 1292-1297.

[32] Sandi C, Venero C, Guaza C, Novelty-related locomotor effects of corticosterone in rats. ***Eur J Neurosci*** 8 (1996) 794-800.

[33] Sajadi AA, Samaei SA, Rashidy-Pour A, Intra-hippocampal microinjections of anisomycin did not block glucocorticoid-induced impairment of memory retrieval in rats: An evidence for non-genomic effects of glucocorticoids. ***Behav Brain Res*** 173 (2006) 158-162.

[34] Sajadi AA, Samaei SA, Rashidy-Pour A, Intra-hippocampal microinjections of naltrexone block glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval in rats. ***Neuropharmacology*** 6 (2007) 347-354.

[35] Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R, Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane – associated receptors. ***Endocrinology*** 147 (2006) 5549-5556.

[36] Venero C, Borrell J, Rapid glucocorticoid effects on excitability amino acid levels in the hippocampus: a microdialysis study in freely moving rats. ***Eur J Neurosci*** 11 (1999) 2465-2473.