

## نقش هسته‌ی پاراونتریکولر در اکتساب و به خاطر آوری حافظه و یادگیری در روش یادگیری اجتنابی غیر فعال موش صحرائی

زینب اعلائی بخش<sup>۱</sup>(MD)، سیما شهبابی<sup>۲</sup>(MSc)، منوچهر اشرف پور<sup>۳</sup>(PhD)\*

پذیرش: ۹۵/۵/۳۱

اصلاح: ۹۵/۵/۲۲

دریافت: ۹۵/۵/۱۱

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.  
۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.  
۳- مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

\* نویسنده مسئول: دکتر منوچهر اشرف پور

آدرس: بابل، جاده گنج افروز، دانشگاه علوم پزشکی بابل، گروه فیزیولوژی.

تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۳۹۵۹۱

پست الکترونیک: mnrashrafpour@yahoo.com

\* مقاله حاضر حاصل پایان نامه زینب اعلائی بخش دانشجوی پزشکی و طرح تحقیقاتی شماره ۸۲ دانشگاه علوم پزشکی بابل می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: یادگیری، حافظه، هسته‌ی

پاراونتریکولر، اجتنابی غیر فعال، لیدوکائین

### چکیده

**سابقه و هدف:** واسطه‌های عصبی زیادی در فرآیند حافظه و یادگیری دخالت دارند که آرژنین وازوپرسین و اکسی‌توسین از جمله آن‌ها هستند که توسط هسته‌های پاراونتریکولر و سوپرااپتیک ساخته می‌شوند. پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر هسته‌ی پاراونتریکولر بر اکتساب و به خاطر آوری حافظه را در مدل یادگیری اجتنابی غیر فعال انجام گرفته است.

**مواد و روش‌ها:** در مطالعه‌ی تجربی حاضر، رت‌های نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم به‌طور تصادفی در گروه‌های ۷ تایی شم، کنترل دریافت‌کننده‌ی سالین و دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین قرار گرفتند. کانول‌گذاری در هسته با روش استریوتاکسی انجام گرفت. جهت غیر فعال کردن هسته‌ی پاراونتریکولر، ۰/۵ میکرولیتر لیدوکائین ۲٪ با سرنگ هامیلتون به صورت میکروسکوپی از طریق کانول به داخل هسته تزریق شد. آزمون رفتاری جهت بررسی اکتساب و به خاطر آوری با استفاده از دستگاه شاتل‌باکس انجام و زمان تأخیر مربوط به ورود به محفظه تاریک ثبت گردید. **یافته‌ها:** آنالیز داده‌ها نشان داد که در مرحله‌ی اکتساب یادگیری، بین گروه دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین و گروه‌های کنترل و شم اختلاف معنی‌داری در زمان تأخیر در ورود به محفظه تاریک وجود ندارد ( $p > 0/05$ )، ولی نتایج آزمون به خاطر آوری نشان داد که در گروه دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین از نظر زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک ( $18/14 \pm 3/8$ ) در مقایسه با گروه شم ( $31/14 \pm 11/7$ ) و گروه دریافت‌کننده‌ی نرمال سالین ( $33/7 \pm 12/1$ ) کاهش معناداری ایجاد شده است (به ترتیب  $p = 0/03$  و  $p < 0/01$ ).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های مطالعه نشان داد که هسته‌ی پاراونتریکولر هیپوتالاموس ممکن است در مرحله به خاطر آوری یادگیری نقش داشته باشد. این در حالی است که نتایج بر عدم نقش این هسته در مرحله اکتساب یادگیری دلالت می‌نمایند.

### مقدمه

نورومادولاتوری در مغز هم برخوردارند (۴). این عوامل علاوه بر اثرات شناخته‌شده، در تنظیم عصبی CNS و در حافظه و یادگیری نیز دخالت دارند (۴و۲). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که AVP در تنظیم طیفی از رفتارهای اجتماعی و شناختی دخالت دارد و بیماران مبتلا به آلزایمر بیش از ۳۰٪ کاهش mRNA وازوپرسین در هسته سوپراکیاسماتیک (SCN) خود نشان می‌دهند (۲). بر پایه نتایج مطالعات گزارش گردید که ژن سنتز AVP علاوه بر هیپوتالاموس، در نواحی زیادی از مغز به ویژه در CA1 و CA3 هیپوکامپ و شکنج دندانه‌ای (DG) بیان می‌شود ولی

حافظه و یادگیری فرآیندهای پیچیده‌ای هستند و در رمزگذاری و شکل‌گیری مراحل مختلف آن شبکه وسیعی از نواحی مغزی و همچنین نوروترانسمیترهای متعددی درگیر می‌شوند (۱). واسطه‌های عصبی زیادی در فرآیند حافظه و یادگیری دخالت دارند که آرژنین وازوپرسین (AVP) و اکسی‌توسین (OT) از جمله آن‌ها هستند (۳و۲). نوروپپتیدهای آرژنین وازوپرسین و اکسی‌توسین نه تنها به عنوان هورمون‌های محیطی عمل می‌کنند، بلکه از عملکرد نوروترانسمیتری یا

تمیز و ضد عفونی کردن سر، پوست ناحیه برداشته شده تا جرمه نمایان شود. در مرحله بعد حیوان روی دستگاه استریوتاکس (Stoelting) گذاشته شد و به کمک اطلس پاکسینوس-واتسون (۷) موقعیت PVN با مختصات  $AP: -1/8 \text{ mm}$ ،  $DV: 4 \text{ mm}$ ،  $ML: \pm 0/8 \text{ mm}$  از سطح جرمه مشخص شد. سپس با استفاده از مته دندان پزشکی سوراخی در جرمه و در موقعیت تعیین شده ایجاد و بعد از وارد کردن کانول راهنما به کمک پیچ عینک و آکریل دندان پزشکی تثبیت گردید.

برای سنجش حافظه و یادگیری از روش یادگیری اجتنابی غیرفعال استفاده شد. دستگاه یادگیری احترازی غیرفعال یک محفظه پلکسی گلاس مکعب مستطیل متشکل از دو محفظه روشن و تاریک است. ابعاد هر محفظه  $20 \times 21 \times 60$  سانتی متر است. دو محفظه توسط درب گیوتینی با یکدیگر مرتبط هستند. کف قسمت تاریک به یک مدار الکتریکی وصل است که با روشن شدن کلید، جریان الکتریکی با مدت، شدت و فرکانس مشخص از کف آن عبور می‌کند.

یک هفته پس از جراحی، حیوانات به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. برای عادت دادن پس از قرار دادن حیوان در قسمت روشن، بعد از ۵ ثانیه، درب گیوتینی باز شده و اجازه داده می‌شد تا حیوان وارد قسمت تاریک شود. بلافاصله بعد از ورود حیوان به قسمت تاریک درب بسته شده و حیوان از قسمت تاریک به قفس بازگردانیده می‌شد. این کار برای دو بار دیگر در فواصل ۳۰ ثانیه‌ای تکرار گردید.

در مرحله آموزش یا اکتساب یادگیری ۳۰ دقیقه بعد از سازش موش در محفظه روشن قرار داده شد و بلافاصله بعد از ورود موش به قسمت تاریک، درب بسته و شوک الکتریکی به شدت یک میلی‌آمپر به مدت یک ثانیه با فرکانس ۵۰ هرتز، از طریق سیم‌های استیل تعبیه شده در کف به حیوان اعمال می‌شد. عدم ورود به قسمت تاریک در مدت ۱۲۰ ثانیه به عنوان اکتساب موفقیت‌آمیز در نظر گرفته شد. در غیر این صورت با ورود حیوان در قسمت تاریک برای بار دوم درب بسته شده و حیوان برای بار دوم همان شوک را دریافت می‌کرد. ۲۴ ساعت بعد از آموزش، موش‌ها تحت تست به خاطر آوری قرار گرفتند، به نحوی که ابتدا حیوان در قسمت روشن قرار داده شد و پس از باز شدن درب گیوتینی، زمان تأخیر در ورود به محفظه تاریک **Step Through Latency (STL)** برای گروه‌های مختلف آزمایش ثبت گردید. آزمون‌ها برای هر سه گروه در ساعات ۱۳ تا ۱۷ انجام می‌شد.

۵ تا ۱۰ دقیقه قبل از آموزش و تست به خاطر آوری، تزریق لیدوکائین ۲٪ (لیدوکائین هیدرو کلراید؛ سیگما-آلدريج) به صورت یک طرفه و در سمت راست و به میزان ۰/۵ میکرولیتر انجام شد (۱۴ و ۱۵). برای تزریق از سرنگ هاملتون ۵ میکرولیتری و لوله پلی‌اتیلن ۱۰ استفاده شد. در یک سر لوله پلی‌اتیلن یک سوزن تزریق بود که وارد کانول می‌شد و در سر دیگر سرنگ هاملتون قرار می‌گرفت. تزریق با سرعت ۱ میکرولیتر در طی ۶۰ ثانیه صورت می‌گرفت و سوزن برای ۲ دقیقه برای جلوگیری از پس زدن مایع در داخل کانول باقی می‌ماند. بعد از آزمون‌های رفتاری برای پی بردن به محل قرار گرفتن کانول، حیوانات با دوز بالایی از کانامین بی‌هوش و حجم کمی از جوهر در هسته پاروانتریکولر تزریق شد. سپس مغز خارج و ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰ درصد قرار می‌گرفت و بعد از مقطع گیری در زیر میکروسکوپ نوری مشاهده شد. داده‌های حیواناتی که کانول در هسته مزبور قرار نگرفته بود از مطالعه حذف گردید. نتایج با استفاده از آزمون آماری تی تست آنالیز شدند و  $P < 0/05$  نیز به عنوان ملاک معنی‌داری مقایسه گروه‌ها در نظر گرفته شد.

اهمیت عملی حضور آن در این نواحی ناشناخته است. به طور کلی حافظه و یادگیری، کنترل پاسخ نورواندوکراین و رفتارهای اجتماعی و اعمال اتونوم از نقش‌های فیزیولوژیکی هستند که برای این سیستم وازوپرسینژیک مرکزی گزارش گردیدند (۵ و ۶). هیپوتالاموس منبع اصلی AVP و OT مغز است و توسط نورون‌های ماگنوسولولار و پاروسولولار هسته‌های پاروانتریکولار (PVN) و سوپراپتیک (۷) و نیز هسته‌های فرعی سنتز می‌شوند (۴). هسته پاروانتریکولر محل مهمی برای هماهنگی اعمال نورواندوکراین و اتونوم به شمار می‌رود (۸). تنظیم دریافت غذا، تشنگی، کنترل اعمال قلبی عروقی، سازمان‌دهی پاسخ‌های اتونوم و اندوکراین و نیز کنترل فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) از سایر اعمال فیزیولوژیکی PVN هستند (۹). در PVN که بخش مهمی از محور HPA است، نورون‌های پاروسولولار علاوه بر وازوپرسین و آکسی‌توسین، حاوی هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)، هورمون آزاد کننده تیروئید (TRH) و بسیاری از نوروترانسمیترهای دیگر هستند (۱۰). بیش از ۴۰٪ نورون‌های پروجکشن PVN وازوپرسینژیک هستند (۵). هسته پاروانتریکولر دارای ارتباطات نورونی با هیپوکامپ و آمیگدال است. نورون‌های حاوی وازوپرسین هیپوتالاموس به هیپوکامپ پروجکت می‌شوند و مطالعات نشان می‌دهند گیرنده‌های وازوپرسین در سلول‌های لایه پیرامیدال هیپوکامپ وجود دارند (۶). از طرف دیگر، نورون‌های آکسی‌توسینژیک نیز از PVN به نواحی خارج هیپوتالاموسی از جمله هیپوکامپ پروجکت می‌یابند (۱۱). علاوه بر ارتباطی که بین PVN و هیپوکامپ وجود دارد پروجکشن‌هایی از آمیگدال نیز به هیپوتالاموس و PVN می‌رسند و از این طریق نقش تسهیلی برای محور HPA ایفا می‌کنند (۱۲).

مسیر آمیگدالو-هیپوتالامیک فعالیت سیستم نورواندوکراین هیپوتالاموسی هیپوفیزی و اعمال رفتاری را کنترل می‌کند و نشان داده شده است که تغییرات محور HPA موجب نواقصی در شناخت، حافظه و یادگیری می‌شود (۱۳). با وجود ارتباط نورونی PVN و سیستم لیمبیک و اینکه PVN منبع مهم نورون‌های وازوپرسینژیک و آکسی‌توسینژیک و جزء مهمی از محور HPA بشمار می‌رود که به نحوی با حافظه و یادگیری مرتبط است ولی از دیدگاه فیزیولوژی نقش هسته PVN در مراحل مختلف حافظه و یادگیری تا کنون مورد مطالعه قرار نگرفته است. بنابراین در پژوهش حاضر تأثیر هسته پاروانتریکولار بر اکتساب و به‌خاطر آوری حافظه در مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال مورد مطالعه قرار گرفته است.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی بوده که روی موش‌های نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم انجام گرفت. موش‌ها در شرایط دمای  $22 \pm 2$  درجه و ۱۲ ساعت تاریکی / ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. حیوانات به سه گروه جراحی (شم) که تحت جراحی استرئوتاکسی قرار گرفتند ولی هیچ تزریقی دریافت نکردند، گروه کنترل سالی که قبل از آموزش و به خاطر آوری، سالی تزریقی داخل هسته دریافت نمودند، و گروه لیدوکائین که بعد از جراحی استرئوتاکسی قبل از آموزش و قبل از به خاطر آوری لیدوکائین برای غیرفعال کردن هسته پاروانتریکولار دریافت نمودند. برای هر گروه ۷ سر موش در نظر گرفته شد. جهت کانول گذاری در هسته ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کانامین با دوز  $80 \text{ mg/kg}$  و زایلازین  $2/5 \text{ mg/kg}$  بی‌هوش شد. سپس متعاقب

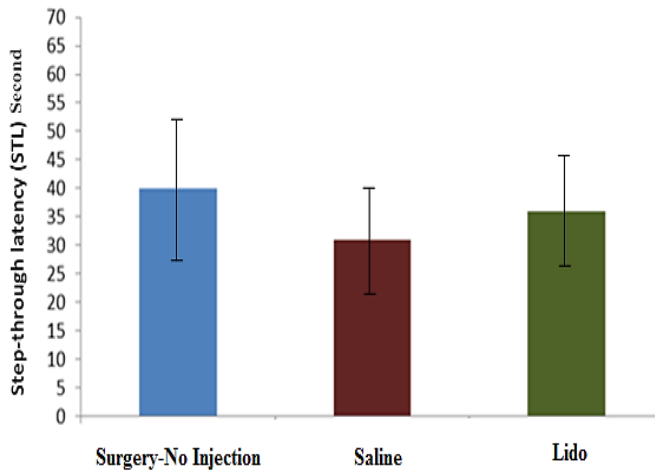
## یافته‌ها

نمودار ۱ نتایج مربوط به مقایسه میانگین و انحراف معیار زمان تأخیر در ورود به اتاق تاریک را در مرحله اکتساب یادگیری در تست یادگیری اجتنابی غیرفعال برای سه گروه شم (که هیچ تزریقی دریافت نکردند)، کنترل نرمال سالین و دریافت کننده‌ی لیدوکائین را نشان می‌دهد.

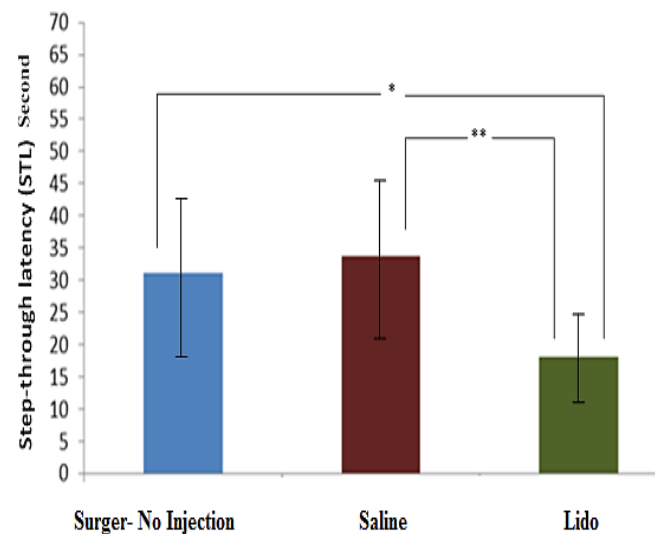
در گروه شم مدت STL مرحله اکتساب یادگیری  $40 \pm 13$  ثانیه، برای گروه تحت درمان با سالین  $31 \pm 10/3$  ثانیه و برای گروه لیدوکائین  $36 \pm 11/06$  ثانیه بود.

نتایج آزمون آماری مقایسه داده‌ها بیان می‌کند که تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه وجود ندارد ( $p > 0/05$ ). بنابراین یافته‌ها نشان می‌دهند که غیرفعال نمودن هسته پاراونتریکولر از طریق تزریق استرئوتاکسیک لیدوکائین تفاوت معنی‌داری در زمان تأخیر در ورود موش‌ها به اتاق تاریک در مرحله اکتساب یادگیری به وجود نیاورده است.

فتومیکروگراف مقطع کرونال مغز که محل تزریق میکروسکوپیکی به داخل هسته پاراونتریکولر را نشان می‌دهد، در شکل ۱ منعکس شده است.



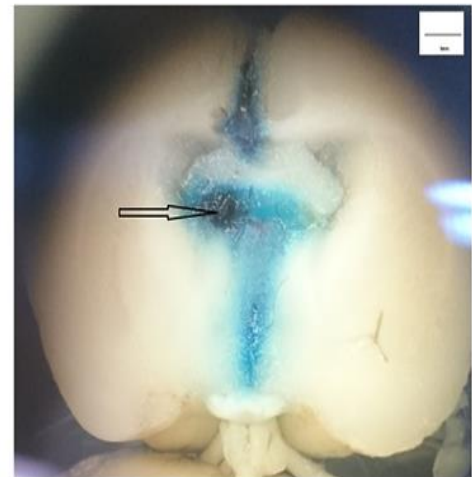
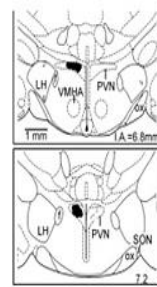
نمودار ۱. مقایسه‌ی زمان STL گروه‌های شم، کنترل دریافت‌کننده‌ی سالین و گروه تحت تزریق لیدوکائین در هسته‌ی پاراونتریکولر در مرحله اکتساب یادگیری در روش یادگیری اجتنابی غیر فعال. داده‌ها معرف  $Mean \pm SD$  هستند (تعداد هر گروه ۷ عدد است).



نمودار ۲: مقایسه مقادیر STL گروه شم، گروه کنترل تحت درمان با سالین و گروه با تزریق لیدوکائین در هسته پاراونتریکولر در مرحله به خاطر آوری یادگیری در آزمون PAL. داده‌ها به صورت  $Mean \pm SD$  مطرح شده‌اند (تعداد موش در هر گروه ۷ عدد است).  $p < 0/05$ ،  $p < 0/01$  (\*\*).

## بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌ها نشان می‌دهند که در گروه‌های مختلف مطالعه STL در مرحله اکتساب یادگیری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت و به نظر می‌رسد که هسته پاراونتریکولر در اکتساب یادگیری درگیر نیست ولی در مرحله به خاطر آوری یادگیری غیرفعال نمودن هسته پاراونتریکولر تأثیر مثبت به وجود می‌آورد.



شکل ۱. شماتیک مربوط به محل تزریق به داخل هسته‌ی پاراونتریکولر بر اساس مختصات اطلس یاکسینوس و نیز تصویر مقطع مغز. دایره‌های توپر ناحیه تزریق به داخل هسته پاراونتریکولر را در مقطع کرونال نشان می‌دهد.

نمودار ۲ نتایج به دست آمده از مطالعه را از نظر مقایسه زمان STL گروه‌های مطالعه در مرحله به خاطر آوری یادگیری در روش یادگیری اجتنابی غیرفعال منعکس می‌نماید. در گروه شم مدت STL  $31/14 \pm 11/7$  ثانیه ولی برای گروه‌های سالین و دریافت‌کننده‌ی لیدوکائین به ترتیب  $18/14 \pm 3/8$  و  $33/71 \pm 12/1$  ثانیه بود.

مقایسه یافته‌های گروه‌های مختلف نشان داد که تفاوت معنی‌داری میان STL گروه شم و گروه لیدوکائین ( $p = 0/03$ ) و همچنین گروه لیدوکائین و گروه سالین ( $p < 0/01$ ) وجود دارد، اما مقایسه داده‌های گروه سالین با گروه شم تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد ( $p > 0/05$ ).

گیرنده‌های AVP در سیستم بویایی، نئوکورتکس، هیپوکمپ، بخش شکمی داخلی هیپوتالاموس، آمیگدال، تالاموس، PVN ساقه مغز و نخاع نیز وجود دارند (۱۸ و ۲۳ و ۲۴). مطالعات نشان می‌دهند که در جوندگان AVP می‌تواند حافظه را تقویت، آمیزی را کاهش و تثبیت حافظه را تسهیل نماید. OT و آنالوگ‌های آن قوی‌تر از AVP هستند. آکسون‌های حاوی OT که از PVN منشأ می‌گیرند در هیپوکمپ نیز وجود دارند (۲۵). اگرچه نقش دقیق این پیام‌رسانی وابسته به OT در هیپوکمپ ناشناخته است، ولی به نظر می‌رسد که اکسی‌توسین سبب افزایش مهار انتقال عصبی در هیپوکمپ می‌شود (۲۴). با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه نمی‌توان یافته‌های به دست آمده را با اثرات مربوط به وازوپرسین توجیه نمود چرا که در این صورت می‌بایست با حذف فعالیت وازوپرسین‌ژیک حاصل از تزریق داخل هسته‌ای لیدوکائین تضعیف روند یادگیری ایجاد می‌شد.

در آمیگدال که ساختمان مهمی برای افزایش هوشیاری محسوب می‌شود OT و AVP اثرات کاملاً متناقضی به وجود می‌آورند. اثرات متناقض مشابه برای این دو نوروپپتید در نقش آن‌ها در حافظه و یادگیری نیز مشاهده می‌شود (۱۸). مطالعات نشان دادند که تزریق داخل صفاقی یا زیر جلدی وازوپرسین یا آنالوگ‌های آن کارایی رت‌ها را در مطالعات رفتاری فعال و غیرفعال و نیز حافظه بویایی کوتاه مدت افزایش می‌دهد (۱۹). از طرف دیگر یافته‌ها نشان می‌دهند که تجویز داخل بطنی وازوپرسین و نیز تزریق مستقیم آن به داخل نواحی پشتی و شکمی هیپوکمپ، تزریق به داخل شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ و هسته پشتی رافه سبب تقویت یادگیری اجنبی غیر فعال می‌شوند (۲۶). نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که اثر مربوط به افزایش به خاطر آوری یادگیری به هنگام غیرفعال سازی هسته پاروانتریکیولر با لیدوکائین موضعی با مهار نورون‌های اکسی‌توسین‌ژیک که احتمالاً از هسته مزبور به هیپوکمپ امتداد می‌یابند و فعالیت نورون‌های هیپوکمپ را کنترل می‌نمایند قابل توجیه است. به این صورت که به نظر می‌رسد که اکسی‌توسین با تضعیف نمودن روندهای انتقال عصبی مورد نیاز حافظه و یادگیری سبب نقصان شناختی می‌گردد، ولی با غیرفعال نمودن PVN توسط تزریق لیدوکائین این ورودی‌های مهارتی به هیپوکمپ سرکوب شده و از این طریق تقویت به خاطر آوری یادگیری در آزمون اجنبی غیرفعال حاصل شده است. البته در مطالعه حاضر از آنجایی که آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های نوروپپتیدهای ذکر شده مورد استفاده قرار نگرفت، نمی‌توان به طور مشخص یافته‌ها را به نوروپپتید خاصی نسبت داد. بنابراین ممکن است مجموعه از این تغییرات در مشارکت باهم در ایجاد تغییرات شناختی هنگام غیرفعال نمودن هسته پاروانتریکیولر با لیدوکائین درگیر باشند. به طور کلی به نظر می‌رسد که هسته پاروانتریکیولر علاوه بر نقش‌های شناخته‌شده در روندهای شناختی نیز درگیر بوده و احتمالاً توسط مسیرهای اکسی‌توسین‌ژیک و وازوپرسین‌ژیک که به بخش‌های مختلف هیپوکمپ می‌رسند فعالیت آن را تحت تأثیر قرار داده و سبب تضعیف حافظه و یادگیری در مرحله به خاطر آوری یادگیری می‌شود.

### تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی و بر اساس مصوبه کمیته اخلاق دانشگاه اجرا شده است. بدین وسیله از آقای دکتر نبی‌الله سلطان‌پور که در مقطع‌گیری مغز همکاری نمودند، تقدیر به عمل می‌آید.

PVN به عنوان ایستگاه رله ورودی/خروجی در نظر گرفته می‌شود که خروجی از مسیرهای گوناگون را کنترل می‌کند. همچنین در آن سیگنال‌های ورودی مختلف ارزیابی می‌شوند و به صورت خروجی اتونوم پیچیده چندبعدی در می‌آیند. PVN در ایجاد پاسخ فیزیولوژیک منسجم نسبت به استرس نیز درگیر می‌شود (۱۶). هسته پاروانتریکیولر جز مهمی از محور HPA است و اساساً این محور از PVN شروع و تحریک ترشح گلوکوکورتیکوئیدها محصول نهایی فعالیت آن است. بعلاوه PVN در پاسخ به ورودی‌های خاص از ساقه مغز، دستگاه لیمبیک و مناطق قشری هورمون‌های محرک کورتیکوتروپین، وازوپرسین و اکسی‌توسین آزاد می‌نماید (۱۷ و ۱۸). مطالعات نشان داده‌اند که هر یک از هورمون‌های CRH، AVP و OT نه تنها دارای نقش هورمونی کلاسیک اند بلکه به عنوان نوروپپتید نیز عمل می‌کنند و طیفی از فعالیت‌های عصبی را کنترل می‌نمایند. CRH در محور HPA با تحریک آزادسازی ACTH در نهایت سبب افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها از قشر آدرنال می‌شود. امروزه برای گلوکوکورتیکوئیدها نقش‌های مهمی در کنترل رفتارهای مربوط به حافظه و یادگیری و نیز دخالت در روند پاسخ به استرس مطرح شده است. اینکه در مطالعه ما غیر فعال نمودن هسته پاروانتریکیولر با لیدوکائین در مقایسه با گروه کنترل توانست سبب تقویت روند به خاطر آوری حافظه در روش PAL گردد را ممکن است تا حدودی بتوان به تغییرات محور HPA مربوط دانست.

رستپورهای گلوکوکورتیکوئیدی به طور گسترده در بخش‌های مختلف مغز به ویژه در هیپوکمپ و آمیگدال توزیع شده‌اند. هیپوکمپ و بخش داخلی کورتکس پره فرونتال به طور فیدبک منفی محور HPA را تنظیم می‌کنند ولی آمیگدال و بخش‌های پیش لیمبیک کورتکس پره فرونتال سبب فعال شدن محور HPA می‌شوند (۱۷). به نظر می‌رسد که PVN علاوه بر اینکه از نواحی فوق ورودی می‌گیرد، ورودی‌های سیناپسی مهمی را از سایر نواحی مانند تشکیلات لیمبیک، هیپوکمپ و آمیگدال دریافت می‌نماید و به این ترتیب فعالیت نورون‌های PVN عملکرد این نواحی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

مطالعات نشان می‌دهند که در طی روندهای حافظه و یادگیری، برهم‌کنش‌های عملی میان این ساختمان‌ها به وجود می‌آید (۱۷ و ۱۹) که تغییر برهم‌کنش میان این مناطق از طریق غیر فعال نمودن یک ناحیه می‌تواند تغییراتی را در حافظه و یادگیری به وجود آورد. نتایج مطالعات نشان می‌دهند که استرسورها و گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند مانع از ایجاد تقویت سیناپسی طولانی مدت (LTP) در هیپوکمپ (۲۰) و در مسیر هیپوکمپ-کورتکس پره فرونتال (۲۱) گردند. LTP مکانیسم نوروفیزیولوژیکی مهم مورد نیاز پلاستیسیته مربوط به حافظه و یادگیری است. بنابراین شاید تقویت به خاطر آوری یادگیری در مطالعه حاضر تا حدودی به کاهش رهایش گلوکوکورتیکوئیدها از هسته پاروانتریکیولر به واسطه مهار کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ توسط تزریق داخل هسته‌ای لیدوکائین و در نتیجه کاهش پتانسیل عمل این نورون‌ها مربوط باشد. PVN علاوه بر CRH، در رهایش وازوپرسین و اکسی‌توسین نقش دارد (۲۲). AVP و OT علاوه بر رهایش شناخته‌شده در نوروهیپوفیز و نورون‌های PVN که به برجستگی میانی می‌رسند، در CNS نیز آزاد شده و به عنوان نوروپپتید عمل می‌کنند و در برقراری ارتباط بین نورونی درگیر هستند. از دیدگاه فیزیولوژیکی این دو پپتید در اعمال رفتاری به ویژه حافظه و یادگیری دخالت دارند (۱۹).

## References

- Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(5):339-50.
- Caldwell HK, Lee H-J, Macbeth AH, Young WS. Vasopressin: behavioral roles of an "original" neuropeptide. *Prog Neurobiol*. 2008;84(1):1-24.
- Frank E, Landgraf R. The vasopressin system—from antidiuresis to psychopathology. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2-3):226-42.
- Ishunina TA, Swaab DF. Vasopressin and oxytocin neurons of the human supraoptic and paraventricular nucleus; size changes in relation to age and sex. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4637-44.
- Ring RH. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development. *Curr Pharm Des*. 2005;11(2):205-25.
- Omura T, Nabekura J, Akaike N. Intracellular Pathways of V1 and V2 Receptors Activated by Arginine Vasopressin in Rat Hippocampal Neurons. *J Biol Chem*. 1999;274(46):32762-70.
- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotactical coordinates. 5th ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2005.
- Stern J, Zhang W. Preautonomic neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus contain estrogen receptor  $\beta$ . *Brain Res*. 2003;975(1-2):99-109.
- Dhillon WS, Small CJ, Jethwa PH, Russell SH, Gardiner JV, Bewick GA, et al. Paraventricular nucleus administration of calcitonin gene-related peptide inhibits food intake and stimulates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*. 2003;144(4):1420-5.
- Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R. Rapid central corticosteroid effects: evidence for membrane glucocorticoid receptors in the brain. *Integr Comp Biol*. 2005;45(4):665-71.
- Chen K, Chang L. Involvement of L-arginine/nitric oxide pathway at the paraventricular nucleus of hypothalamus in central neural regulation of penile erection in the rat. *Int J Impot Res*. 2002;14(3):139-45.
- Feldman S, Newman ME, Weidenfeld J. Effects of adrenergic and serotonergic agonists in the amygdala on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Brain Res Bull*. 2000;52(6):531-6.
- Hardy K, Pollard H. The organisation of the stress response, and its relevance to chiropractors: a commentary. *Chiropr Osteopat*. 2006;14:25.
- Fernandes KB, Tavares RF, Pelosi GG, Correa FM. The paraventricular nucleus of hypothalamus mediates the pressor response to noradrenergic stimulation of the medial prefrontal cortex in unanesthetized rats. *Neurosci Lett*. 2007;426(2):101-5.
- Evans SB, Wilkinson CW, Gronbeck P, Bennett JL, Taborsky GJ Jr, Figlewicz DP. Inactivation of the PVN during hypoglycemia partially simulates hypoglycemia-associated autonomic failure. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 2003;284(1):R57-65.
- Ferguson AV, Latchford KJ, Samson WK. The paraventricular nucleus of the hypothalamus - a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin Ther Targets*. 2008;12(6):717-27.
- McCormick CM, Mathews IZ. Adolescent development, hypothalamic-pituitary-adrenal function, and programming of adult learning and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(5):756-65.
- Stoop R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron*. 2012;76(1):142-59.
- Engelmann M, Wotjak CT, Neumann I, Ludwig M, Landgraf R. Behavioral consequences of intracerebral vasopressin and oxytocin: focus on learning and memory. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996;20(3):341-58.
- Foy MR, Stanton ME, Levine S, Thompson RF. Behavioral stress impairs long-term potentiation in rodent hippocampus. *Behav Neural Biol*. 1987;48(1):138-49.
- Rocher C, Spedding M, Munoz C, Jay TM. Acute stress-induced changes in hippocampal/prefrontal circuits in rats: effects of antidepressants. *Cereb cortex*. 2004;14(2):224-9.
- Mueller PJ, Cunningham JT, Patel KP, Hasser EM. Proposed role of the paraventricular nucleus in cardiovascular deconditioning. *Acta physiol Scand*. 2003;177(1):27-35.
- Raggenbass M. Overview of cellular electrophysiological actions of vasopressin. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2-3):243-54.
- Zaninetti M, Raggenbass M. Oxytocin receptor agonists enhance inhibitory synaptic transmission in

the rat hippocampus by activating interneurons in stratum pyramidale. *The Eur J Neurosci.* 2000;12(11):3975-84.

25. Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, Eliava M, Khrulev S, Cetin AH, et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron.* 2012;73(3):553-66.
26. de Wied D, Elands J, Kovacs G. Interactive effects of neurohypophyseal neuropeptides with receptor antagonists on passive avoidance behavior: mediation by a cerebral neurohypophyseal hormone receptor? *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(4):1494-8.



## Role of Paraventricular Nucleus in Acquisition and Retrieval of Memory and Learning in a Passive Avoidance Learning Task in Rats

Zeinab Alaeibakhsh(MD)<sup>1</sup>, Sima Shahabi(MSc)<sup>2</sup>, Manouchehr Ashrafpour(PhD)<sup>3\*</sup>

Received: 1 Aug 2016

Revised: 12 Aug 2016

Accepted: 21 Aug 2016

### Abstract

**Background and Objective:** Many neurotransmitters, such as arginine, vasopressin and oxytocin, are involved in learning and memory processes. These neurotransmitters are synthesized by paraventricular and supraoptic nuclei (PVN and SON) of hypothalamus. The present study was conducted with the purpose of investigating the effects of PVN on memory acquisition and retrieval in a passive avoidance task.

**Methods:** In the present experimental study, adult male Wistar rats weighing 200-250 g were randomly divided into sham (without any treatment), control saline and lidocaine groups of seven. Cannulation was performed by stereotaxic method. To inactivate the PVN, 0.5  $\mu$ l of 2% lidocaine was microinjected into the nucleus through the cannula using the Hamilton syringe. Behavioral studies were done to assess the acquisition and retrieval memory using shuttle box, and the step through latency (STL) was recorded.

**Findings:** Data analysis showed that no significant differences exist in STL ( $P>0.05$ ) between the group receiving lidocaine and the other two (the sham group and the saline group) during the acquisition phase, but retention test results showed significant reduction in STL in the group receiving lidocaine ( $18.14\pm 3.8$ ) compared to the sham group ( $31.14\pm 11.7$ ) and the saline group ( $33.7\pm 12.1$ ) ( $p=0.03$  and  $p<0.01$ , respectively).

**Conclusion:** The results of the study indicated that the PVN may be involved in the retrieval of learning, whereas the given nucleus seems to have no important role in the acquisition of learning and memory.

1. Student Research Committee, Babol University of medical sciences, Babol, Iran.
2. Neuroscience Research Center, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. Cellular and Molecular Research Center, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

**\* Corresponding Author:**

Dr. Manouchehr Ashrafpour

**Address:** Department of Physiology, Babol University of Medical Sciences, Ganjafrooz Street, Babol, Iran.

**Tel:** +98 11 32229591

**Email:** mnrashrafpour@yahoo.com

**Keywords:** Learning, Memory, Paraventricular nucleus, Passive avoidance, Lidocaine

**Please cite this article as:** Alaeibakhsh Z, Shahabi S, Ashrafpour M. Role of Paraventricular Nucleus in Acquisition and Retrieval of Memory and Learning in a Passive Avoidance Learning Task in Rats. NHJ. 2016; 1(1):12-18.