مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۰۹/هفته دوم دی ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۲۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۲۵

اثر مدت زمان متفاوت استرس بر تغییرات حافظه‌ی فضایی و شناختی در موش‌های صحرایی نر

هدی رنجبر[۱]، دکتر مریم راداحمدی[۲]، دکتر حجت‌اله علایی[۳]، دکتر پرهام رئیسی[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: استرس به عنوان یک عامل خطرناک در پیشبرد اختلالات روان‌شناختی و حافظه قلمداد می‌شود. قرار گرفتن در معرض استرس اثرات متفاوتی بر حافظه دارد. به عبارتی، استرس قادر است باعث افزایش و کاهش حافظه گردد و یا حتی هیچ تأثیری بر آن نداشته باشد. مطالعه‌ی حاضر اثر زمان‌بندی‌های متفاوت استرس را بر روی تغییرات حافظه‌ی فضایی و شناختی مورد بررسی قرار می‌دهد.

روش‌ها: در این مطالعه، از ۲۸ موش صحرایی نر(n = ۷) نژاد ویستار استفاده گردید. گروه‌های مورد مطالعه عبارت از گروه‌های شاهد، استرس حاد، میان‌مدت و مزمن بودند. جهت القای استرس، از استرس بی‌حرکتی استفاده شد. عملکرد حافظه‌ی فضایی و شناختی به ترتیب با استفاده از آزمون‌های رفتاری شناسایی اجسام جابه‌جا شده (Object location test یا OLT) و شناخت اجسام جدید (Novel object recognition یا NOR) مورد ارزیابی قرار گرفت. در پایان، سطح کورتیکوسترون سرم با روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: مدت زمان شناسایی جسم در طول مرحله‌ی آزمون NOR در گروه‌های استرس میان‌مدت و مزمن، به ترتیب به طور معنی‌داری (P < ۰/۰۰۱ و P < ۰/۰۵۰) پایین‌تر از گروه شاهد بود. اما مقایسه‌های مشابه برای مدت زمان شناسایی جسم در آزمون OLT، کاهش غیر معنی‌داری را در تمامی گروه‌های استرس در مقایسه با گروه شاهد نشان دادند. سطح کورتیکوسترون به طور معنی‌داری (P < ۰/۰۱۰ و P < ۰/۰۵۰) در گروه‌های استرس میان‌مدت و مزمن در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: استرس مزمن و به خصوص استرس میان‌مدت حافظه‌ی شناختی را دچار نقص کردند. در حالی که استرس حاد، میان‌مدت و مزمن باعث بروز اختلال قابل توجهی در حافظه‌ی فضایی نشدند. بنابراین، زمان‌بندی متفاوت استرس بر بروز اختلالات حافظه‌ی شناختی مؤثر می‌باشد.

واژگان کلیدی: استرس، حافظه‌ی فضایی، حافظه‌ی شناختی، کورتیکوسترون، موش صحرایی

ارجاع: رنجبر هدی، راداحمدی مریم، علایی حجت‌اله، رئیسی پرهام. **اثر مدت زمان متفاوت استرس بر تغییرات حافظه‌ی فضایی و شناختی در موش‌های صحرایی نر.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۹): ۱۹۴۳-۱۹۳۳

مقدمه

استرس به معنای تغییرات محیطی داخلی و خارجی است که باعث مختل کردن هومئوستاز بدن می‌شود (۱). امروزه استرس جزء جدایی ناپذیر زندگی در جوامع بشری شده است و می‌تواند در شروع اختلالات مختلف مثل اختلال حافظه و یادگیری، تأثیرات طولانی مدت فیزیولوژیکی، رفتاری و مراحل شناختی دخالت نماید. در انسان، تجربیات استرس‌زا

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مریم راداحمدی
Email: m_radahmadi@med.mui.ac.ir

می‌توانند اختلالات شناختی و احساسی مرتبط با یادگیری و حافظه را القا یا تشدید کنند (۴-۲). قسمت‌های متعددی از سیستم عصبی در فرایند حافظه و تثبیت آن دخالت دارند که در صورت آسیب دیدن، می‌توانند سبب از بین رفتن حافظه و اختلال در ذخیره‌ی آن گردند (۵).

بنابراین، مطالب پیش‌گفته، نمایانگر این موضوع هستند که قرار گرفتن در معرض استرس نقش اساسی در تنظیم ذخیره‌ی حافظه ایفا می‌کند؛ چرا که بیشترین اختلالات سایکولوژیک در استرس نیز با ایجاد نقص در تثبیت و به یادآوری حافظه (خاطرات) همراه است. از این رو، شرایط استرس‌زا به عنوان عامل مهم ایجاد کننده‌ی بیماری‌های روانی شامل افسردگی، آلزایمر و اعتیاد شناخته شده است. به علاوه، استرس در تشدید اختلالات روانی نیز نقش دارد (۴).

موجود زنده در هنگام رویارویی با استرس با افزایش فعالیت دو سیستم هورمونی متفاوت مونوآمینرژیک و گلوکو کورتیکوئیدی واکنش نشان می‌دهد (۶). این دو سیستم، در زمان‌بندی متفاوت استرس به صورت یکسان عمل نمی‌نمایند (۷). علاوه بر این، مطالعات پیشنهاد می‌کنند که تعدیل هورمون‌های استرس مانند گلوکو کورتیکوئیدها ممکن است امکان درمان اختلالات مربوط به استرس را فراهم کند (۸). برخی تحقیقات نیز عنوان نموده‌اند که قرار گرفتن در معرض عوامل استرس‌زا، دارای اثرات پیچیده و متنوعی بر روی حافظه می‌باشد و قادر است باعث افزایش و کاهش حافظه گردد و یا حتی هیچ تأثیری بر آن نداشته باشد (۹). از طرف دیگر، مطالعات نشان می‌دهند که غلظت‌های متفاوت کورتیکوستروئید که توسط سطوح و شدت‌های متفاوت استرس ایجاد می‌شود، باعث تأثیرات متفاوت بر روی حافظه و یادگیری می‌شود (۱۰).

از این رو، گزارش‌ها در حیطه‌ی استرس متعدد و متفاوت می‌باشند. بنابراین در مطالعه‌ی حاضر سعی بر این بود که از طریق روند آزمایشگاهی پایه و در شرایط یکسان، مؤثرترین زمان‌بندی متفاوت استرس (۱، ۷ و ۲۱ روز) بر تغییرات حافظه (فضایی و شناختی) با تکیه بر آزمون‌های رفتاری شناسایی اشیای جابه‌جا شده (OLT یا Object location test) و شناخت اجسام جدید (NOR یا Novel object recognition) مشخص گردد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی از چهار گروه (n = ۷) موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی (۲۵۰–۳۰۰ g) استفاده گردید که از مؤسسه‌ی انستیتو پاستور تهران خریداری شده بودند. شرایط روشنایی تحت کنترل (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دمای محل نگهداری حیوانات ۲ ± ۲۳ °C بود. آب و غذا به آزادی در محل نگهداری حیوانات در اختیار آن‌ها قرار گرفت. انتخاب نمونه‌ها در هر گروه به طور تصادفی انجام شد. قبل از انجام آزمایش‌ها، نمونه‌های هر گروه به مدت یک هفته تحت شرایط محل نگهداری حیوانات قرار گرفتند. چهار گروه مورد مطالعه به شرح زیر بودند:

(۱)گروه شاهد (CO یا): حیوانات در طی مدت دوره‌ی آزمایش نگهداری شدند و هیچ مداخله‌ای بر روی آن‌ها صورت نگرفت.

(۲)گروه استرس حاد (AS یا Acute stress): استرس بی‌حرکتی به مدت ۶ ساعت برای ۱ روز به حیوان القا شد.

(۳)گروه استرس میان‌مدت (MS یا Mid stress): استرس بی‌حرکتی به مدت ۶ ساعت هر روز و برای مدت ۷ روز به حیوان القا شد.

(۴) گروه استرس مزمن (CS یا Chronic stress): استرس بی‌حرکتی به مدت ۶ ساعت هر روز و برای مدت ۲۱ روز به حیوان القا شد.

برای ایجاد استرس در نمونه‌ها، از استرس بی‌حرکتی (Restraint stress) که نوعی استرس سایکولوژیک قوی است (۱۲-۱۱)، استفاده گردید. از این رو، حیوانات در داخل استوانه‌های مقید کننده قرار گرفتند؛ به گونه‌ای که قادر به جابه‌جایی در آن نبودند. زمان القای استرس ساعت ۱۴-۸ بود.

جهت اندازه‌گیری شاخص‌های حافظه‌ی فضایی از آزمون رفتاری OLT و جهت بررسی حافظه‌ی شناختی از آزمون رفتاری NOR استفاده گردید (۱۳، ۸) که از آزمون‌های بسیار قابل قبول در نمونه‌های تحت استرس است؛ چرا که در این آزمون‌های رفتاری، هیچ گونه استرس خارجی به موش صحرایی القا نمی‌شود (۱۴). این دستگاه، شامل یک جعبه‌ی (۶۰ cm × ۶۰ cm × ۵۰ cm) از جنس فایبرگلس است. این دو آزمایش، شامل سه مرحله‌ی عادت کردن، آشناسازی و آزمون می‌باشد. در مرحله‌ی عادت کردن، آزمون OLT، به منظور آشنایی حیوان با محیط دستگاه، به هر موش صحرایی اجازه داده شد تا به طور آزادانه و در غیاب اشیا، محیط اطراف خود را شناسایی کند. در مرحله‌ی آشناسازی (روز بعد)، دو جسم شبیه به هم (A + A) در فاصله‌ی ۸ cm از دیواره‌ها در مقابل یکدیگر قرار گرفتند و موش صحرایی پشت به اجسام مورد نظر در دستگاه رها گردید. سپس در مرحله‌ی آزمون، یکی از دو جسم از جای قبلی خود جابه‌جا گردید.

در آزمون NOR، در مرحله‌ی آزمون، یکی از دو جسم با یک جسم جدید (A + B) جابه‌جا گردید (۱۵). آزمون‌های رفتاری ۲۴ ساعت بعد ازآخرین استرس بی‌حرکتی انجام شد. مدت زمان آزمایش‌ها در هر مرحله، ۵ دقیقه بود. اشیا و کل دستگاه، بعد از پایان هر مرحله با الکل ۷۰ درصد شسته شد تا در آزمایش‌های رفتاری اختلال ایجاد نکند. در این آزمون‌ها، موش صحرایی سالم زمان بیشتری را صرف جسم جابه‌جا شده یا جدید می‌کند.

برای ارزیابی شاخص حافظه‌ی فضایی و شناختی در مرحله‌ی آزمون، از متغیرهای مدت زمان صرف شده جهت شناسایی جسم و همچنین درصد نسبت مدت زمانی که موش صحرایی به سمت جسم جابه‌جا شده و یا جدید می‌رود، بر کل زمانی که موش صحرایی صرف هر دو جسم کرده است، به عنوان ایندکس تشخیص (DI یا Diagnostic index) استفاده گردید (۱۹-۱۶). یک موش صحرایی طبیعی در ابتدا به جسم جدید توجه بیشتری می‌کند و زمان بیشتری را صرف آن می‌نماید که نشان دهنده‌ی این است که حیوان از نظر حافظه و شناخت مشکلی ندارد. اما اگر موش صحرایی بین جسم جدید و قدیم تفاوتی قایل نشود، نشان دهنده‌ی این است که حیوان در حافظه و شناخت اشیای جدید دچار نقص شده است (۲۲-۲۰، ۱۵). شاخص‌های مورد نظر در تمامی گروه‌ها مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت.

در پایان آزمایش‌ها، در تمامی نمونه‌ها خون‌گیری از طریق قطع سر در بین ساعات ۱۷-۱۶ انجام گرفت. سپس سرم آن‌ها از نمونه‌های خون جمع‌آوری شد و توسط دستگاه سانتریفوژ (در مدت ۲۰ دقیقه و با دور ۶۰۰۰ rpm) تهیه گردید. سرم جهت سنجش هورمون کورتیکواسترون تا زمان آنالیز در ۸۰- °C در ویال نگهداری شد. هورمون کورتیکواسترون سرم توسط کیت کورتیکواسترون (DRG Co., Marburg, Germany) با روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) اندازه‌گیری گردید.

تمامی نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارایه گردید. جهت بررسی اختلاف بین گروه‌ها، از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA یا Analysis of variance) و آزمون تکمیلی Tukey و جهت بررسی اختلاف داخل گروهی، از آزمون t زوجی استفاده گردید. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

مدت زمان شناسایی جسم و ایندکس تشخیص (DI) در OLT

بر اساس نتایج، در زمان کل شناسایی جسم در مرحله‌ی آشنایی ($T_۱ = A_۱ + A_۲$) و آزمون ($T_۲ = F + N$) تفاوت غیر معنی‌داری بین تمام گروه‌های تحت استرس در مقایسه با گروه شاهد وجود داشت (F = زمان جسم قدیم و N = زمان جسم جدید) (شکل ۱. الف). همان‌طور که در شکل ۱. الف نشان داده شده است، در زمان $T_۲$ در گروه‌های استرس حاد، میان‌مدت و مزمن، کاهش غیر معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد مشاهده گردید. همچنین در گروه‌های استرس حاد، میان‌مدت و مزمن، ایندکس تشخیص کاهش غیر معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد نشان داد (شکل ۱. ب).

مدت زمان شناسایی جسم و ایندکس تشخیص (DI) در NOR

بر اساس نتایج در زمان کل شناسایی جسم در مرحله‌ی آشنایی ($T_۱ = A_۱ + A_۲$) و آزمون ($T_۲ = F + N$) تفاوت غیر معنی‌داری بین تمام گروه‌های تحت استرس در مقایسه با گروه شاهد وجود داشت (شکل ۲. الف). همان‌طور که در شکل ۲. الف نشان داده شده است، زمان $T_۲$ در گروه‌های استرس میان‌مدت و مزمن، کاهش معنی‌داری (به ترتیب $P < ۰/۰۰۱$ و $P < ۰/۰۵۰$) در مقایسه با گروه شاهد نشان داده است.

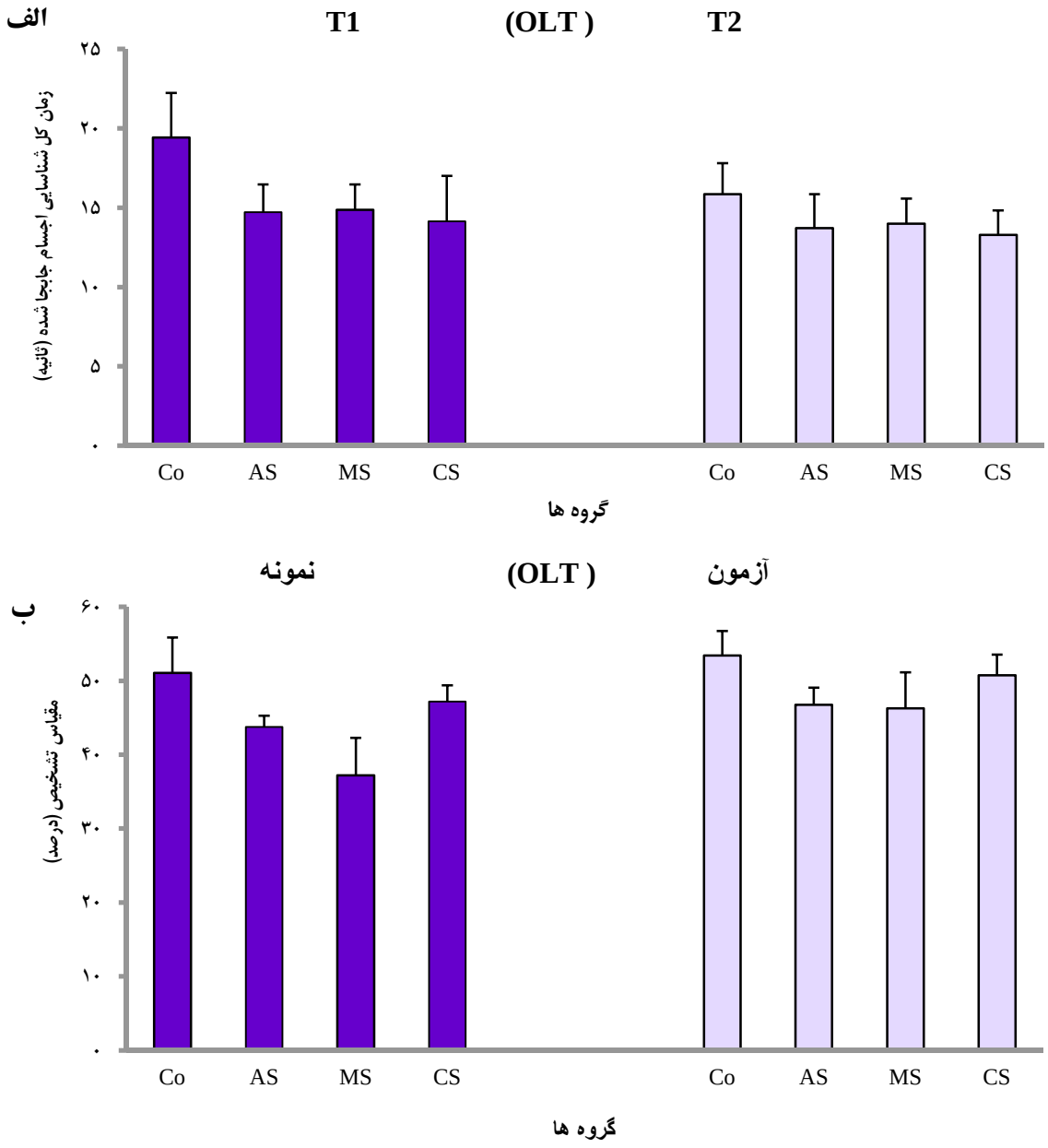
همچنین در گروه استرس میان‌مدت، کاهش معنی‌داری ($P < ۰/۰۵۰$) در مدت زمان کامل شناسایی جسم در $T_۲$ در مقایسه با $T_۱$ مشاهده گردید (شکل ۲. الف) که خود نشان دهنده‌ی کاهش فعالیت حرکتی این گروه در مرحله‌ی آزمون می‌باشد. همچنین در گروه‌های استرس میان‌مدت ایندکس تشخیص، کاهش معنی‌داری ($P < ۰/۰۵۰$) را در مقایسه با گروه شاهد نشان داد (شکل ۲. ب).

ارزیابی سطح کورتیکواسترون سرم

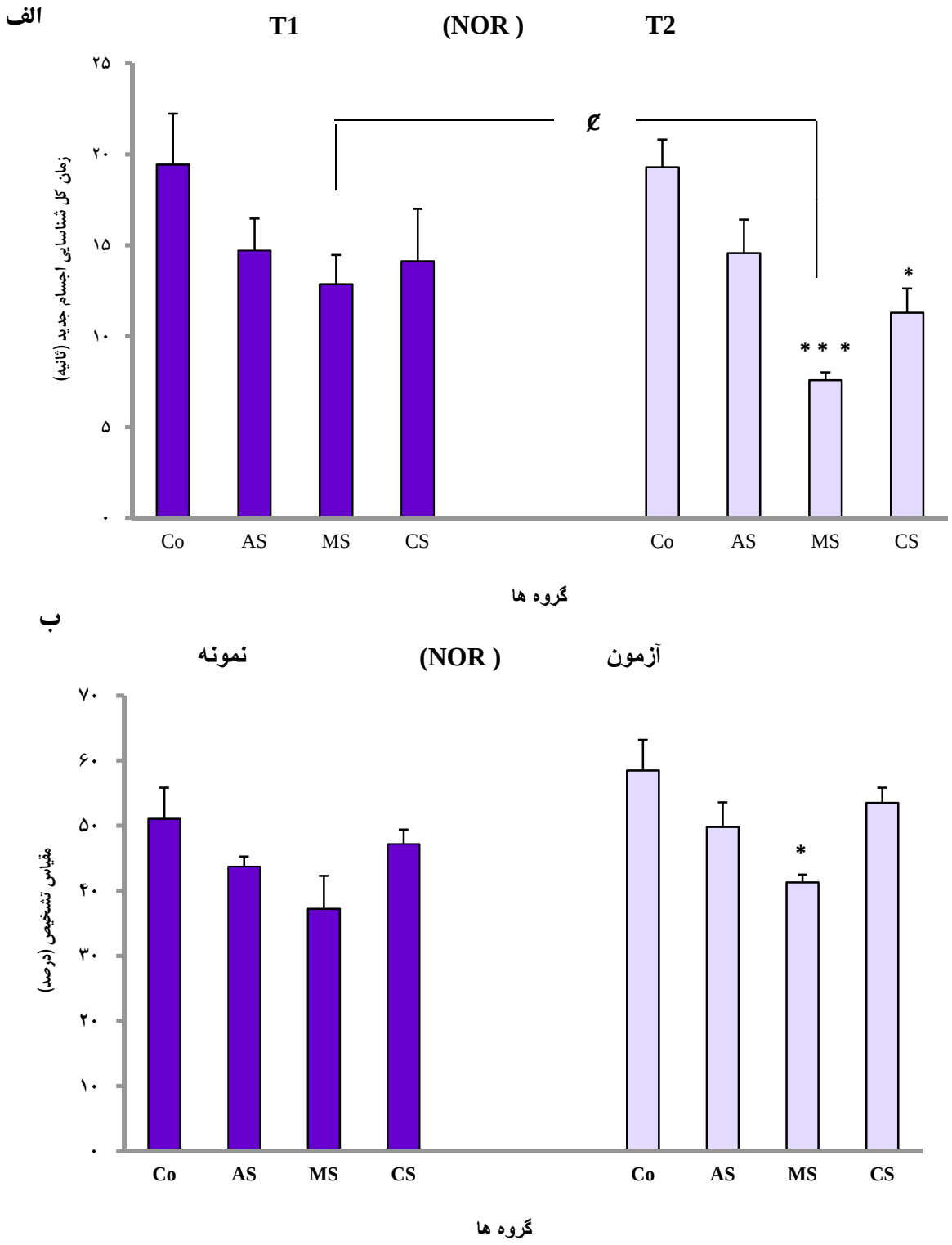
بر اساس نتایج آزمون‌های ANOVA و Tukey سطوح کورتیکوسترون (CORT یا Corticosterone) در گروه‌های MS و CS افزایش معنی‌داری

(P < ۰/۰۱۰ و P < ۰/۰۵۰) را در مقایسه با گروه شاهد نشان داد (شکل ۳). همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، سطح سرم CORT در گروه MS به طور معنی‌داری از بقیه‌ی گروه‌ها بالاتر بود.

همچنین استرس، هیچ افزایش معنی‌داری در سطح سرم CORT در گروه AS در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نکرد (شکل ۳). نتایج نشان داد که مدت زمان‌های متفاوت استرس، می‌تواند تفاوت‌هایی در سطح سرم CORT ایجاد کند.

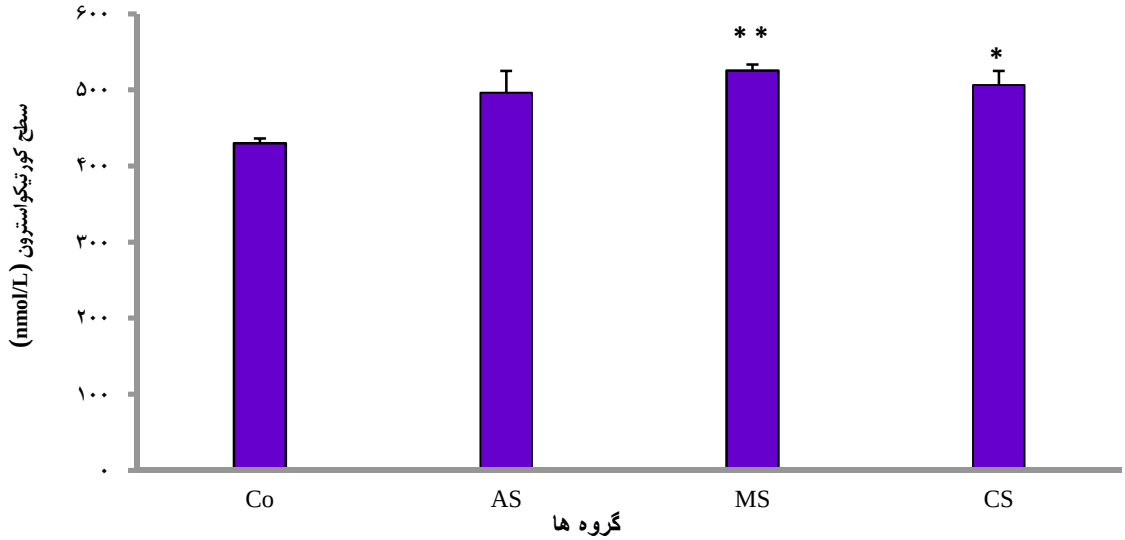


شکل ۱. (الف) مقایسه‌ی زمان کل شناسایی اجسام جابه‌جا شده برای مرحله‌ی آزمون و آشناسازی (T_1 و T_2) در آزمون رفتاری OLT (Object location test). (ب) مقایسه‌ی درصد مقیاس تشخیص (DI یا Diagnostic index) مرحله‌ی آزمون برای تمام گروه‌های مورد مطالعه
Co: Control; AS: Acute stress; MS: Mid stress; CS: Chronic stress



شکل ۲. (الف) مقایسه‌ی زمان کل شناسایی اجسام جدید برای مرحله‌ی آزمون و آشناسازی (T_1 و T_2) در آزمون رفتاری **NOR** (**Novel object recognition**). (ب) مقایسه‌ی درصد مقیاس تشخیص (**DI** یا **Diagnostic index**) مرحله‌ی آزمون برای تمام گروه‌های مورد مطالعه. ۰/۰۵۰ > **P*** و ۰/۰۰۱ > **P**** در مقایسه با گروه شاهد مرحله‌ی آزمون. ۰/۰۵۰ > **P** Ɛ در مقایسه با گروه مشابه در مرحله‌ی نمونه

Co: Control; AS: Acute stress; MS: Mid stress; CS: Chronic stress



شکل ۳. مقایسه‌ی سطح کورتیکواسترون (CORT یا Corticosterone) سرم گروه‌های مورد مطالعه. P* < ۰/۰۵۰ و P < ۰/۰۱۰ در مقایسه با گروه شاهد**

Co: Control; AS: Acute stress; MS: Mid stress; CS: Chronic stress

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، نتایج نشان دادند که مدت زمان‌های متفاوت استرس (حاد، میان‌مدت و مزمن) زمان کل شناسایی اجسام جابه‌جا شده در آزمون رفتاری OLT را به طور غیر معنی‌داری کاهش دادند. این خود حاکی از یک کاهش اندک در اختلال حافظه‌ی فضایی و فعالیت حرکتی است که در توافق با یافته‌های Gumuslu و همکاران بود (۲۳). به نظر می‌رسد که حافظه‌ی فضایی ارتباط کمتری با طول مدت زمان استرس القا شده دارد. در حالی که در گروه‌های استرس میان‌مدت و مزمن، به خصوص در استرس میان‌مدت، نقص حافظه‌ی شناختی عمده‌ای قابل مشاهده بود. احتمال می‌رود در شرایط استرس‌زا، مسیرها و هسته‌های عصبی، نوروترانسمیترهای واسطه و تغییر تعداد گیرنده‌های هورمون‌های کورتیکواستروئیدی در حافظه‌ی فضایی و شناختی، به گونه‌ای متفاوت درگیر می‌باشند که یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نیز همراستا با برخی مطالعات پیشین است (۲۵-۲۴، ۸).

همچنین تغییرات افزایشی سطح هورمون کورتیکوسترون سرم در استرس میان‌مدت و مزمن به خصوص در استرس میان‌مدت نیز تأییدی بر بروز تغییرات اختلال حافظه‌ی شناختی بود. بدین ترتیب، می‌توان پیشنهاد کرد که افزایش سطح CORT سرم یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده‌ی اختلال در حافظه‌ی شناختی می‌باشد. Li و همکاران نیز نشان دادند که گلوکوکورتیکوئیدها نقش مضری در یادگیری و حافظه دارند (۲۶).

طبق نتایج به دست آمده، به نظر می‌رسد سطح هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در استرس میان‌مدت و مزمن، بیشتر از استرس حاد باشد. قابل توجه است که نتایج این تحقیق، مشابه گزارش‌های Yoon و همکاران، یک رابطه‌ی مهم بین مدت زمان استرس و تغییرات رفتاری را نشان می‌دهد (۲۷).

همچنین برخی مطالعات نشان داده‌اند که سطوح متفاوت کورتیزول که توسط مدت زمان‌های متفاوت استرس ایجاد شده‌اند، باعث تأثیرات مختلف بر روی حافظه می‌شوند (۲۸، ۱۰).

در توافق با نتایج مطالعه‌ی حاضر، شواهدی وجود داشت که نشان می‌دهد به دنبال استرس میان‌مدت یا درمان با گلوکوکورتیکوئید به طور میان‌مدت در حافظه اختلال ایجاد می‌گردد (۸).

برخی گزارش‌ها نیز عنوان نموده‌اند که احتمال می‌رود هورمون‌های مربوط به استرس (آدرنالین و گلوکوکوتیکوئیدها) نقش اصلی را در تعدیل حافظه داشته باشند (۸). بنابراین در مطالعه‌ی حاضر، به نظر می‌رسد با روند و شرایط آزمایشگاهی پایه و یکسان، در بین زمان‌بندی‌های متفاوت استرس (۱، ۷ و ۲۱ روز)، القای استرس با مدت زمان ۷ روز (استرس میان‌مدت) مؤثرترین زمان جهت بروز اثرات مخرب آن بر تغییرات حافظه و سطح کورتیکواسترون سرم می‌باشد. گزارش‌های دیگر، تأثیر هورمون‌های استرس در اختلالات شناختی (فراموشی) را از طریق مکانیسم‌هایی مانند تغییرات گلوتامات، گیرنده‌ی NMDA (N-Methyl-D-aspartic acid)، TNF-α (Tumor necrosis factor-alpha) و IL-۱β (Interleukin-۱ beta) عنوان نموده‌اند (۳۰-۲۹).

از طرفی، Roozendaal و همکاران پیشنهاد کردند که هورمون‌های استرس، ممکن است واسطه‌ای برای تأثیرات استرس در جهت افزایش حافظه باشند (۳۱). همچنین مطالعات Azogu و همکاران نشان داد که استرس سبب افزایش حافظه در آزمون آبی موریس (Morris water maze test) و آزمون اجتنابی (Passive avoidance test) می‌گردد (۳۲). این در حالی است که مطالعات پیشین نشان دادند که استرس در آزمون اجتنابی غیر فعال سبب کاهش حافظه می‌گردد (۲۴). این نتایج متضاد، می‌تواند در ارتباط با متغیرهای متفاوت مانند مدت‌زمان استرس، میزان استرس، جنس، سن، خصوصیات فردی و همچنین نوع آزمون‌های رفتاری باشد (۲).

قابل ذکر است که در مطالعه‌ی حاضر، از آزمون‌های رفتاری OLT و NOR استفاده گردیدکه در مطالعات انسانی نیز جهت بررسی حافظه‌های فضایی و شناختی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۳۴-۳۳). این آزمون‌ها به هیچ محرک خارجی، پاداش و تنبیه احتیاج ندارند (۳۵، ۱۴).

در حالی که بسیاری آزمایش‌های رفتاری یادگیری و حافظه مانند آزمون اجتنابی غیر فعال و آزمون ماز آبی موریس، به طور معمول با درجاتی از استرس همراه هستند (۳۱-۳۰). از این رو در مطالعه‌ی حاضر، تنها هدف بررسی اثرات استرس سایکولوژیک و بدون القای هر گونه استرس جانبی ناشی از شوک در آزمون اجتنابی غیر فعال و یا ترس از آب در آزمون موریس بود. احتمال می‌رود که اثرات استرس بر تغییرات حافظه، وابسته به زمان‌بندی متفاوت استرس باشد.

در پایان، نتایج این مطالعه نشان داد که مدت زمان متفاوت استرس‌های سایکولوژیک، می‌تواند سبب بروز نتایج متفاوت در انواع حافظه‌ی درگیر (حافظه‌ی فضایی و شناختی) شود. همچنین استرس میان‌مدت (۶ساعت در هر روز به مدت ۷ روز) مخرب‌ترین استرس روان‌شناختی بوده است. بنابراین، انجام تحقیقات بیشتری مانند بررسی تغییرات نوروترنسمیترها، گابا، گلوتامات و دیگر متغیرهای

درگیر در مکانیسم حافظه در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

از کمک‌های ارزشمند جناب آقای دکتر علی نسیمی قدردانی می‌گردد. این مقاله حاصل پایان نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد هدی رنجبر به شماره‌ی ۳۹۳۶۰۳ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. بدین وسیله مراتب سپاسگزاری از مسؤولین این دانشگاه اعلام می‌گردد.

References

1. Selye H. The stress of life. New York, NY: McGraw-Hill; 1956.
2. Simoens VL, Istok E, Hyttinen S, Hirvonen A, Naatanen R, Tervaniemi M. Psychosocial stress attenuates general sound processing and duration change detection. Psychophysiology 2007; 44(1): 30-8.
3. Oei NY, Everaerd WT, Elzinga BM, van WellS, Bermond B. Psychosocial stress impairs working memory at high loads: an association with cortisol levels and memory retrieval. Stress 2006; 9(3): 133-41.
4. Maeng LY, Shors TJ. The stressed female brain: neuronal activity in the prelimbic but not infralimbic region of the medial prefrontal cortex suppresses learning after acute stress. Front Neural Circuits 2013; 7: 198.
5. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2015.
6. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nat Rev Neurosci 2009; 10(6): 397-409.
7. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. Ann N Y Acad Sci 1998; 840: 33-44.
8. Segev A, Ramot A, Akirav I. Stress hormones receptors in the amygdala mediate the effects of stress on the consolidation, but not the retrieval, of a non aversive spatial task. PLoS One 2012; 7(1): e29988.
9. Sandi C, Pinelo-Nava MT. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. Neural Plast 2007; 2007: 78970.
10. Li S, Fan YX, Wang W, Tang YY. Effects of acute restraint stress on different components of memory as assessed by object-recognition and object-location tasks in mice. Behav Brain Res 2012; 227(1): 199-207.
11. Dayas CV, Buller KM, Day TA. Neuroendocrine responses to an emotional stressor: evidence for involvement of the medial but not the central amygdala. Eur J Neurosci 1999; 11(7): 2312-22.
12. Ogawa T, Mikuni M, Kuroda Y, Muneoka K, Mori KJ, Takahashi K. Periodic maternal deprivation alters stress response in adult offspring: potentiates the negative feedback regulation of restraint stress-induced adrenocortical response and reduces the frequencies of open field-induced behaviors. Pharmacol Biochem Behav 1994; 49(4): 961-7.
13. Rutten K, Reneerkens OA, Hamers H, Sik A, McGregor IS, Prickaerts J, et al. Automated scoring of novel object recognition in rats. J Neurosci Methods 2008; 171(1): 72-7.
14. Silvers JM, Harrod SB, Mactutus CF, Booze RM. Automation of the novel object recognition task for use in adolescent rats. J Neurosci Methods 2007; 166(1): 99-103.
15. Gaskin S, Tardif M, Cole E, Piterkin P, Kayello L, Mumby DG. Object familiarization and novel-object preference in rats. Behav Processes 2010; 83(1): 61-71.
16. Vago DR, Kesner RP. Disruption of the direct perforant path input to the CA1 subregion of the dorsal hippocampus interferes with spatial working memory and novelty detection. Behav Brain Res 2008; 189(2): 273-83.
17. Gerstein H, Hullinger R, Lindstrom MJ, Burger C. A behavioral paradigm to evaluate hippocampal performance in aged rodents for pharmacological and genetic target validation. PLoS One 2013; 8(5): e62360.
18. Dix SL, Aggleton JP. Extending the spontaneous preference test of recognition: evidence of object-location and object-context recognition. Behav Brain Res 1999; 99(2): 191-200.
19. Zhu F, Zheng Y, Ding YQ, Liu Y, Zhang X, Wu R, et al. Minocycline and risperidone prevent microglia activation and rescue behavioral deficits induced by neonatal intrahippocampal injection of lipopolysaccharide in rats. PLoS One 2014; 9(4): e93966.
20. Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test

procedure, and its modifications. Cogn Process 2012; 13(2): 93-110.
21. Carlini VP. The object recognition task: A new proposal for the memory performance study. In: Cao TP, editor. Object recognition. InTech; 2011. p. 27-42 [Online]. [cited 2011]; Available from: URL: http://www.intechopen.com/books/object-recognition/the-object-recognition-task-a-new-proposal-for-the-memory-performance-study
22. Huang EY, Tsui PF, Kuo TT, Tsai JJ, Chou YC, Ma HI, et al. Amantadine ameliorates dopamine-releasing deficits and behavioral deficits in rats after fluid percussion injury. PLoS One 2014; 9(1): e86354.
23. Gumuslu E, Mutlu O, Sunnetci D, Ulak G, Celikyurt IK, Cine N, et al. The Antidepressant Agomelatine Improves Memory Deterioration and Upregulates CREB and BDNF Gene Expression Levels in Unpredictable Chronic Mild Stress (UCMS)-Exposed Mice. Drug Target Insights 2014; 8: 11-21.
24. Radahmadi M, Alaei H, Sharifi MR, Hosseini N. Effects of different timing of stress on corticosterone, BDNF and memory in male rats. Physiol Behav 2015; 139: 459-67.
25. Lee MS, Kim YH, Lee BR, Kwon SH, Moon WJ, Hong KS, et al. Novel antidepressant-like activity of caffeic Acid phenethyl ester is mediated by enhanced glucocorticoid receptor function in the hippocampus. Evid Based Complement Alternat Med 2014; 2014: 646039.
26. Li MH, Tang JP, Zhang P, Li X, Wang CY, Wei HJ, et al. Disturbance of endogenous hydrogen sulfide generation and endoplasmic reticulum stress in hippocampus are involved in homocysteine-induced defect in learning and memory of rats. Behav Brain Res 2014; 262: 35-41.
27. Yoon SH, Kim BH, Ye SK, Kim MH. Chronic non-social stress affects depressive behaviors but not anxiety in mice. Korean J Physiol Pharmacol 2014; 18(3): 263-8.
28. Li M, Fu Q, Li Y, Li S, Xue J, Ma S. Emodin opposes chronic unpredictable mild stress induced depressive-like behavior in mice by upregulating the levels of hippocampal glucocorticoid receptor and brain-derived neurotrophic factor. Fitoterapia 2014; 98: 1-10.
29. Radahmadi M, Shadan F, Karimian SM, Sadr SS, Nasimi A. Effects of stress on exacerbation of diabetes mellitus, serum glucose and cortisol levels and body weight in rats. Pathophysiology 2006; 13(1): 51-5.
30. Roozendaal B, Griffith QK, Buranday J, De Quervain DJ, McGaugh JL. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(3): 1328-33.
31. Roozendaal B, Barsegyan A, Lee S. Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences. Prog Brain Res 2008; 167: 79-97.
32. Azogu I, de la Tremblaye PB, Dunbar M, Lebreton M, LeMarec N, Plamondon H. Acute sleep deprivation enhances avoidance learning and spatial memory and induces delayed alterations in neurochemical expression of GR, TH, DRD1, pCREB and Ki67 in rats. Behav Brain Res 2015; 279: 177-90.
33. Ennaceur A. One-trial object recognition in rats and mice: methodological and theoretical issues. Behav Brain Res 2010; 215(2): 244-54.
34. Ennaceur A, Michalikova S, Bradford A, Ahmed S. Detailed analysis of the behavior of Lister and Wistar rats in anxiety, object recognition and object location tasks. Behav Brain Res 2005; 159(2): 247-66.
35. Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behav Brain Res 1988; 31(1): 47-59.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 20.04.2014
Vol. 32, No. 309, 2nd Week, January 2015
Accepted: 16.12.2014

Effect of Different Durations of Stress on Spatial and Cognitive Memory in Male Rats

Hoda Ranjbar[1], Maryam Radahmadi PhD[2], Hojjatallah Alaei PhD[3], Parham Reisi PhD[4]

Original Article

Abstract

Background: Recent data have implicated stress as a risk factor in the development of neuropsychological disorders that impairs memory. Stress has different complex effects on memory. In other words, stress can increase or decrease the memory or has no effect on it. This study investigated different timing effects of stress on cognitive and spatial memory.

Methods: In this study, 28 male Wistar rats were divided into four groups of 7, control, acute stress, middle stress, and chronic stress. Restraint stress was used to induce stress. In addition, memory function was evaluated via the novel object recognition (NOR) and object location (OLT) tests for estimating cognitive and spatial memory. At the end of the study, serum corticosterone levels were measured via enzyme-linked immunoassay (ELISA).

Findings: In middle and chronic stress groups, the object exploration times during the NOR test session were significantly lower than control group ($P < 0.001$ and $P < 0.05$, respectively). There were no significant decreases in the time of object exploration during the test session of OLT task in all stressed groups compared to the control group. Corticosterone levels were significantly increased in middle and chronic stress groups compared to the control group ($P < 0.01$ and $P < 0.05$, respectively).

Conclusion: Data correspond that chronic and especially middle stress impaired cognitive memory. Therefore, middle stress was the most deleterious stress model. On the other hand, acute, middle and chronic stress did not impair spatial memory in the OLT task. Therefore, different duration of stress was one of the most important factors in causing cognitive memory impairment.

Keywords: Stress, Cognitive memory, Spatial memory, Corticosterone, Rat

Citation: Ranjbar H, Radahmadi M, Alaei H, Reisi P. **Effect of Different Durations of Stress on Spatial and Cognitive Memory in Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(309): 1933-43

1- MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine AND Student research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2-Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Maryam Radahmadi PhD, Email: m_radahmadi@med.mui.ac.ir