# بررسی نقش سیستم کانابینوئیدی پوستهٔ هستهٔ آکومبنس در تثبیت حافظه اجتنابی غیرفعال در رت-های نر نژاد ویستار

خلیل راسخی[۱*]، شهربانو عریان[۱]، محمد ناصحی[۲] و محمدرضا زرین دست[۲]

دریافت: ۱۳۹۳/۳/۱۲ / پذیرش: ۱۳۹۴/۶/۹

[۱]گروه علوم جانوری، دانشکدهٔ علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران
[۲]پژوهشکدهٔ علوم شناختی، تهران
* مسئول مکاتبات: rasekhi8431@gmail.com

**چکیده.** سیستم‌های نوروترانسمیتری و نورومودولاتوری متعددی در تشکیل حافظه موثرند که از میان آنها سیستم اندوکانابینوئیدی با تعدیل ترشح بسیاری از نوروترانسمیترها نقش تعیین‌کننده‌ای در شکل‌گیری حافظه دارد. به‌نظر می‌رسد که هستهٔ آکومبنس با داشتن جایگاهی در مرکز مدارهای نورونی سیستم لیمبیک نقش یکپارچه‌سازی و تثبیت اطلاعات ورودی از سایر بخش‌های مغز را برعهده دارد. در این مطالعه تأثیر تزریق دوطرفه عوامل تحریکی و مهاری رسپتور کانابینوئیدی به-داخل پوستهٔ آکومبنس بر فرآیند تثبیت حافظه در رت‌های نر بالغ، با استفاده از مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال تحت بررسی قرارگرفته است. نتایج نشان دادند که تزریق ACPA به‌عنوان آگونیست رسپتور CB1 (۶ ng/rat) به‌داخل پوستهٔ آکومبنس بلافاصله پس ازمرحلهٔ آموزش، تثبیت حافظهٔ اجتنابی را کاهش می‌دهد، درحالی‌که تزریق آنتاگونیست آن (AM251) با دوزهای مختلف هیچ اثری بر تثبیت حافظه اجتنابی ندارد. به‌هرحال تزریق توأم AM251 (۶۰ ng/rat) با دوز موثر ACPA توانست از ایجاد اختلال در تثبیت حافظه توسط ACPA، جلوگیری کند. این نتایج نشان می‌دهند که سیستم کانابینوئیدی پوستهٔ آکومبنس به‌عنوان یک سیستم تعدیل کننده، احتمالاً در فرآیند تثبیت حافظه‌های آزاردهنده از جمله حافظهٔ اجتنابی غیرفعال دخالت دارد.

**واژه های کلیدی.** هستهٔ آکومبنس، الگوی اجتنابی غیرفعال، کانابینوئید، تثبیت حافظه

# The role of cannabinoid system in consolidation of passive avoidance memory in the shell of nucleus accumbens in male Wistar rats

Received 02.06.2014 / Accepted 31.08.2015

Khalil Rasekhi[1*], Shahrbanoo Oryan[1], Mohammad Nasehi[2] and Mohammad Reza Zarrindast[2]

[1]Department of Animal Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
[2]Institute for Cognitive Science Studies (ICSS), Tehran, Iran
*Correspondent author: rasekhi8431@gmail.com

**Abstract.** There are multiple neurotransmitters and neuromodulator systems mediating memory formation among which the endocannabinoid system plays a critical role in the memory formation by modulating the release of many neurotransmitters. Nucleus accumbens appears to have a site in the central of neuronal circuits of the limbic system and to be responsible for the integration and consolidation of inputs from other parts of the brain. In this study the influence of bilateral intra-nucleus accumbens shell microinjections of cannabinoid receptor agents on memory consolidation in adult male rats using passive avoidance task was investigated. The results showed that the intra-accumbens shell microinjection of ACPA as a CB1 receptor agonist (6 ng/rat) immediately after training decreased passive avoidance memory consolidation, while administration of its antagonist (AM251) at different doses did not affect passive avoidance memory consolidation. However, co-administration of AM251 (60 ng/rat) with an effective dose of ACPA prevented the impairment memory consolidation induced by ACPA. These results suggest that the accumbens shell cannabinoid system as a modulating system is involved in aversive memory consolidation including passive avoidance memory.

**Keywords.** nucleus accumbens, passive avoidance task, memory consolidation, cannabinoid

[ Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-01 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.2.4.3 ]
[ DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.2.113 ]

[ Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-01 ]

[ DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.2.4.3 ]

[ DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.2.113 ]

**مقدمه**

براساس نظریهٔ تثبیت حافظه که در سال ۱۹۰۰ توسط Muller و Pilzecker پیشنهاد شد، مراحل شکل‌گیری وبازیابی حافظه را می‌توان به سه‌مرحله تقسیم کرد: ۱- مرحلهٔ کسب یا به رمز-درآمدن اطلاعات که معمولاً به‌عنوان مرحلهٔ یادگیری مطرح می شود؛ ۲- مرحلهٔ تثبیت حافظه که طی آن اطلاعات جدید کسب شده دچار تغییراتی می‌شوند تا جهت ذخیرهٔ درازمدت، پایداری بیشتری یابند؛ ۳- مرحلهٔ بازیابی که به فراخوانی اطلاعات اندوخته‌شده اطلاق می‌شود (Quillfeldt, 2006). نواحی مغزی مهم مرتبط با تشکیل و تثبیت حافظه عبارت‌اند از: هیپوکامپ، آمیگدال و استریاتوم که هرکدام در تشکیل نوع خاصی از حافظه دخالت دارند. هستهٔ آکومبنس متشکل از مجموعه‌ای از نورون‌هاست که بخش عمدهٔ استریاتوم شکمی را تشکیل می‌دهد و عقیده بر این است که نقش مهمی در رفتارهای حرکتی، فرآیندهای انگیزشی و برخی جنبه‌های یادگیری و حافظه بر عهده دارد؛ ضمناً وجود هر دو نوع فرآیند سیناپسی مرتبط با حافظه در این هسته گزارش شده است (Setlow, 1999; Lopez *et al.*, 2008). آکومبنس را از جنبه‌های مورفولوژی، عملکردی و آناتومی می‌توان به دو بخش مرکزی و پوسته ای تقسیم بندی کرد؛ به‌طوری‌که بخش مرکزی مسئول اعمال حرکتی آکومبنس و پوستهٔ آن مرتبط با رفتارهای انگیزشی است (Jongen-Relo *et al.*, 2002; Lopez-Moreno *et al.*, 2008).

ورودی‌هایی متشکل از فیبرهای گلوتاماترژیک، دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک از هیپوکامپ، کورتکس پری فرونتال، تگمنتوم شکمی (VTA)، آمیگدال قاعده‌ای-جانبی، کورتکس انتورینال و هسته های مختلف تالاموس به آکومبنس ارسال می-شوند (Lopez-.Moreno *et al.*, 2008). شواهد محکمی وجود دارند مبنی براینکه گلوتاماترژیک، یکی از ورودی‌های اصلی به آکومبنس میباشد و به‌نظر می رسد که ورودی‌های گلوتاماترژیک مربوط به نواحی کورتیکال لیمبیک در جنبه های شناختی و هیجانی رفتار مشارکت دارند. خروجی این هسته نیز عمدتاً بصورت گاباارژیک و از ناحیه پوسته به تگمنتوم شکمی، پالیدوم شکمی، هیپوتالاموس و ازطریق این بخش ها به هیپوکامپ، آمیگدال و کورتکس پری فرونتال ارسال می‌شود. بنابراین هستهٔ آکومبنس را شاید بتوان مرکزی در سیستم لیمبیک در نظر گرفت که عمل آن یکپارچه‌سازی و تثبیت اطلاعات مربوط به وقایع هیجانی و ویژگی های متنی (که به‌ترتیب در آمیگدال و هیپوکامپ پردازش می شوند) با برنامه‌های حرکتی و اجرایی کورتکس پری‌فرونتال است (Brinley-Reed, 1995; Setlow,1999).

سیستم‌های نوروترانسمیتری و نورومدولاتوری متعددی در تشکیل حافظه موثرند (Steckler, *et al.,* 1998; Allan, 2007) که ازبین آنها اندوکانابینوئیدها نقش تعیین‌کننده‌ای در میانجیگری ترشح بسیاری از نوروترانسمیترها ایفا می‌کنند (Lopez-Moreno *et al.*, 2008) و در بسیاری از فرایندهای رفتاری و شناختی دخالت دارند (Ghiasvand *et al*., 2011; Esteban & García-Sevilla, 2012). اندوکانابینوئیدها برخلاف نوروترانسمیترهای مرسوم، ترانسمیترهای برگشتی به حساب می‌آیند، زیرا معمولاً از سلول‌های پس‌سیناپسی آزاد شده و بر سلول‌های پیش‌سیناپسی عمل می‌کنند (Pacher *et al.*, 2006). رسپتورهای کانابینوئیدی متعلق به فوق‌خانوادهٔ رسپتورهای متصل به G پروتئین ها هستند (Lopez-Moreno *et al.*, 2008). نوع یک رسپتورهای کانابینوئیدی (CBR1) میانجی اصلی اثرات فیزیولوژی و روان‌شناختی کانابینوئیدها در مغز بوده و با تراکم نسبتاً بالایی در پایانه‌های پیش‌سیناپسی بخش‌های مختلف مغزی شامل هستهٔ آکومبنس بیان می‌گردند (Mackie, 2005; Wang, *et al.*, 2010). بنابراین با درنظرگرفتن جایگاه آکومبنس در مرکز مدارهای نورونی مرتبط با حافظه، برآن شدیم تا با انتخاب الگوی یادگیری رفتار اجتنابی مهاری که طی آن ترکیبی از هر دو نوع حافظه متنی وابسته به هیپوکامپ و هیجانی وابسته به آمیگدال تحت ارزیابی قرار می‌گیرد، نقش سیستم کانابینوئیدی پوستهٔ آکومبنس را در یکپارچه‌سازی اطلاعات ورودی از این نواحی مغزی و دخالت در تثبیت هر دو نوع حافظه بررسی کنیم.

[ Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-01 ]

[ DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.2.4.3 ]

[ DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.2.113 ]

## مواد و روش ها

### حیوانات و جراحی

در این تحقیق از رت‌های نر نژاد ویستار در محدودهٔ وزنی ۲۸۰-۲۵۰ گرم برای جراحی استفاده می‌شد. پس از بیهوشی با داروهای کتامین و زایلازین، هر حیوان به گونه‌ای در دستگاه جراحی قرار می‌گرفت که دو نقطه لامبدا و و براگمای استخوان جمجمه بعد از ایجاد شکاف در محل جراحی همسطح باشند. با کمک اطلس Paxinos مختصات ناحیهٔ پوستهٔ هستهٔ آکومبنس را به‌دست آمده و پس از علامت گذاری و سوراخ کردن سطحی جمجمه، کانول‌های راهنما با ضخامت ۲۳ گیج و طول ۱۳ میلیمتر به‌صورت دوطرفه در نقاط مورد نظر وارد شدند، به گونه‌ای که ۲ میلی‌متر بالاتر از هستهٔ مد نظر قرار گرفتند (Paxinos & Watson, 2007). مختصات کانول‌های راهنما براساس وزن بدن عبارت بودند از: مختصات جلویی-عقبی نسبت به نقطهٔ برگما: ۰/۸ تا ۱ میلی‌متر؛ مختصات جانبی- میانی: ۰/۸ تا ۱ میلی‌متر؛ مختصات پشتی-شکمی: ۴ تا ۵ میلی‌متر. هفت روز پس از بهبودی، موش‌ها آمادهٔ تزریق وآزمون بودند.

### مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال

الگوی یادگیری اجتنابی مشتمل بر دو مرحلهٔ آموزش و تست می‌باشد. در مرحلهٔ آموزش، ابتدا هرحیوان در بخش روشن دستگاه step-through قرار داده می‌شد و به محض ورود حیوان به بخش تاریک، شوک ملایمی (50 Hz, 3 s, 0.3 mA) به پای آن وارد می‌شد. حیواناتی که در این مرحله بیش از ۱۰۰ ثانیه تأخیر برای ورود به اتاق تاریک داشتند از تجربیات حذف می‌شدند. دو دقیقه بعد به همان روش قبلی حیوان وارد دستگاه نموده و میزان تأخیر ورود به اتاق تاریک ثبت می‌شد. درصورت یادگیری موفقیت آمیز، حیوان از دستگاه خارج می‌شد و تزریقات مربوطه را دریافت می‌کرد. ۲۴ ساعت بعد در مرحلهٔ آزمون حافظه، حیوان به اتاق روشن برگردانده می‌شد و تأخیر ورود به اتاق تاریک (تا سقف ۳۰۰ ثانیه) اندازه گیری می‌شد. میزان تأخیرورود به‌عنوان معیاری برای اندازه‌گیری میزان حافظه درنظرگرفته می‌شد (Ghiasvand *et al.*, 2011). بلافاصله پس ازاین مرحله، برای اطمینان از عدم همبستگی اثر شناختی دارو با تغییرات احتمالی فعالیت حرکتی حیوان، با کمک دستگاه میدان باز، فعالیت حرکتی نیز در طول زمان ۵ دقیقه مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. این دستگاه متشکل از جعبه مکعبی روباز به ابعاد (۵۰ × ۵۰ × ۵۰ سانتی‌متر) با دیواره‌هایی از جنس پیرکس شفاف و صفحه مشکی رنگ در کف آن می‌باشد. اندازه‌گیری حرکت حیوان براساس جابه‌جایی آن در داخل دستگاه و به‌وسیلهٔ ۱۶ چشم نوری صورت می‌گیرد که در کناره‌های کف دستگاه تعبیه شده‌اند.

### داروها و تزریقات درون مغزی

داروهای ACPA (آگونیست قوی رسپتور CB1) وAM251 (آنتاگونیست رسپتور CB1) خریداری‌شده از شرکت تاکریس انگلستان به‌ترتیب ابتدا در حلال‌های اتانول بدون آب و DMSO (به نسبت ۸٪) حل و سپس با نرمال سالین رقیق می‌شدند. فرایند تزریقات بصورت دوطرفه و با حجم ۰/۶µl/rat انجام می‌شد. برای این منظور از سرسوزن ۲۷ گیج دندانپزشکی با طول دو میلی‌متر بلند تر از کانول راهنما استفاده می شد که با واسطه لوله باریک پلی‌اتیلن به سرنگ همیلتون اتصال می‌یافت.

### روش‌های آماری

پس از بررسی داده‌ها به‌وسیلهٔ آزمون کلموگراف-اسمیرنوف، درصورتی‌که مشخص می‌شد داده‌ها توزیع نرمال دارند، از آزمون‌های پارامتریک یعنی آنالیز واریانس یک‌طرفه و دوطرفه و همچنین از آزمون Post Hoc Tukey جهت مقایسهٔ تفاوت های معنی‌دار گروه‌های آزمایشی استفاده می‌شد. داده‌ها به‌صورت میانگین (±خطای معیار) نشان داده شده و رسم نمودارها با استفاده از از نرم‌افزارسیگما پلات صورت گرفت.

## نتایج

ازآنجاکه به‌دنبال عمل جراحی، در مواردی مشاهده می‌شد که استقرار کانول‌ها در مغز منجر به خونریزی داخلی و افزایش اضطراب و یا کاهش فعالیت حرکتی در زمان تست ها می‌شود، لذا داده‌های بدست‌آمده از چنین حیواناتی و همچنین مواردی از استقرار نابجای کانول‌ها که در طی بررسی‌های بافتی مشخص می شد، از آنالیزهای آماری حذف شدند.

[ Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-01 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.2.4.3 ]
[ DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.2.113 ]

**نتایج آزمون رفتاری در دستگاه Step-through**

**آزمایش ۱**

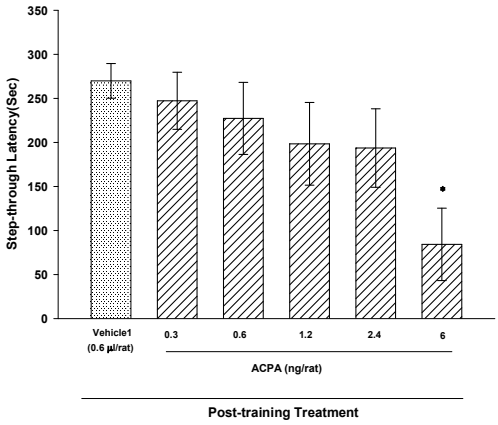
آزمایش اول با هدف بررسی تأثیر تزریق دوزهای مختلف داروی ACPA بر فرایند تثبیت حافظهٔ اجتنابی موش‌ها طراحی شد. به‌این‌منظور ۶ گروه ۸ تایی موش مورد استفاده قرار گرفت. یک گروه آنها برای دریافت حامل۱ (اتانول/سالین) و دیگر گروه‌ها جهت دریافت ACPA در دوزهای مختلف (۶ ng/rat، ۲/۴، ۱/۲، ۰/۶ و ۰/۳) در نظر گرفته شدند. به کمک تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داده شد که تزریق ACPA به پوستهٔ آکومبنس می‌تواند در فرایند تثبیت حافظهٔ اجتنابی اختلال ایجاد نماید [$F_{(۵،۴۲)}$= ۲/۸۳۵، $p$<۰/۰۵]. همان‌گونه که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، آنالیز بعدی داده‌ها با استفاده از آزمون Tukey Post-Hoc حاکی‌است که ACPA تنها در دوز ۶ng/rat قادر به تأثیر منفی در روند تثبیت حافظه است.

**آزمایش ۲**

شکل ۲ نتایج حاصل از آزمایش دوم را نشان می دهد. آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک‌طرفه، حاکی‌از بی‌تأثیربودن دوزهای مختلف AM251 (۶۰ng/rat و ۶، ۰/۶) برمرحلهٔ تثبیت حافظه اجتنابی در مقایسه با گروه کنترل (حامل۲، DMSO/سالین) است [$F_{(۲۸،۳)}$= ۲/۰۲۳، $p$>۰/۰۵].

**آزمایش ۳**

جهت بررسی وجود یا فقدان یک تون کانابینوئیدی در ناحیهٔ پوستهٔ آکومبنس، آزمایش سوم طراحی گردید و تأثیر تزریق ACPA در حضور یا فقدان دوز بی‌اثر AM251 بر تثبیت حافظه اجتنابی مورد مقایسه قرار گرفت. تحلیل واریانس دوطرفه نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های دریافت‌کنندهٔ AM251 (۶۰ng/rat) به‌همراه ACPA (۶ ng/rat ، ۰/۶ و ۰/۳) ، با گروه‌های دریافت‌کنندهٔ حامل ۲ (۰/۶µl/rat) به‌همراه ACPA ازنظر تأثیر بر حافظهٔ اجتنابی مهاری وجود دارد [F تیمار$_{(۱/۵۶)}$= ۲/۷۴۷، $p$>۰/۰۵؛ F دوز$_{(۳/۵۶)}$= ۲/۵۵۲، ۰/۰۵>$p$؛ F برهم‌کنش $_{(۳/۵۶)}$= ۲/۹۰۱، $p$<۰/۰۵]. همچنین تحلیل آزمون Post-Hoc نشان می‌دهد که تیمار حیوانات با AM251 قبل از تزریق دوز موثر ACPA (۶ ng/rat) به پوستهٔ آکومبنس می‌تواند مانع‌از اختلال در حافظهٔ اجتنابی توسط ACPA شود (شکل ۳).



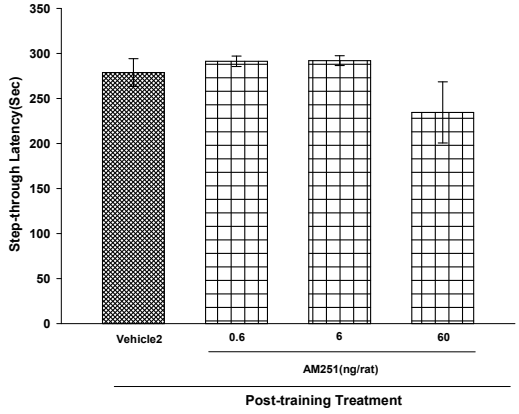

شکل ۱- مقایسهٔ اثر تزریق ACPA به تنهایی با مقادیرمختلف ( ۰/۳ ، ۰/۶ ، ۱/۲ ، ۲/۴ و ۶ نانوگرم بر موش) بر حافظهٔ اجتنابی مهاری نسبت به گروه کنترل (حامل ۱). داده‌ها بصورت میانگین (± خطای معیار) برای ۸ حیوان در هر گروه نشان داده شده است ( 0.05 >$p$*).

Fig. 1. The effects of ACPA administrations at different doses (0.3, 0.6, 1.2, 2.4 and 6 ng/rat) on inhibitory avoidance memory consolidation compared with control group (vehicle1). Data have been represented in the form of mean ± SEM of eight animals per group (*$p$< 0.05).

[ Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-01 ]

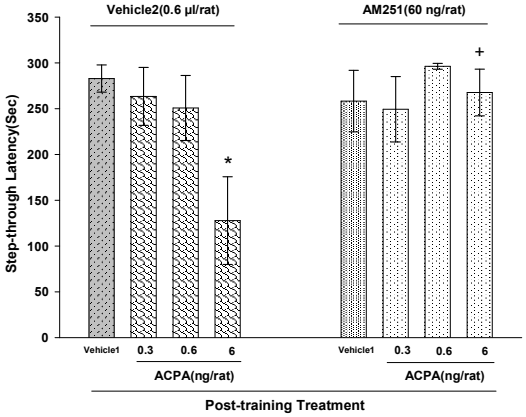
[ DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.2.4.3 ]

[ DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.2.113 ]




شکل ۲- اثرات تزریق AM251 به تنهایی با مقادیر مختلف (۰/۶ ، ۶ و ۶۰ نانوگرم بر موش) بر حافظهٔ اجتنابی مهاری. این دارو هیچگونه اثر معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل (حامل۲) نشان نداد.

Fig. 2. The effects of AM251administrations at different doses (0.6, 6and 60 ng/rat) on inhibitory avoidance memory consolidation. The drug had no significant effect compared with the control group (vehicle 2).




شکل ۳- اثر برهم‌کنش AM251 و ACPA بر تثبیت حافظهٔ مهاری اجتنابی. دو مجموعه چهارگروهی از حیوانات برای دریافت حامل۲ یا AM251 (۶۰ نانوگرم بر موش) به همراه حامل ۱ یا ACPA (۰/۳ ، ۰/۶ و ۶ نانوگرم بر موش) مورد استفاده قرار گرفتند. ( $p< 0.05$* در مقایسه با گروه حامل۱ + حامل۲، در مقایسه با گروه حامل۲ + ACPA با دوز ۶ نانوگرم).

Fig. 3. The effects of interactions between AM251 and ACPA on inhibitory avoidance memory consolidation. The animals were divided into two sets of four groups and received vehicle2 or AM251 (60 ng/rat) plus either vehicle1 or ACPA (0.3, 0.6 and 6 ng/rat). *$p< 0.05$ compared with vehicle1-vehicle2 control group. *$p< 0.05$ compared with vehicle2-ACPA (6 ng/rat).

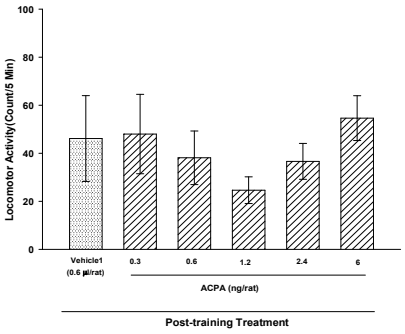
### نتایج آزمون فعالیت حرکتی در دستگاه میدان باز

نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه یا دوطرفه حاکی از آن است که در هیچ‌کدام از تجربیات فوق تفاوت معنی‌داری ازنظرمیزان فعالیت حرکتی حیوانات در دستگاه میدان باز (open-field)، بین گروه‌های تیماری و کنترل آنها وجود ندارد (شکل‌های ۴ الی ۶).

[ Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-01 ]

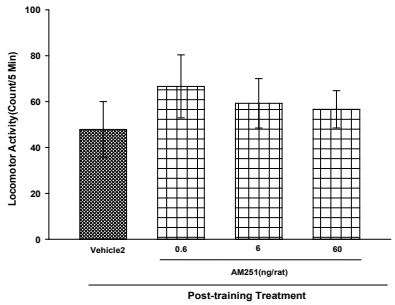
[ DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.2.4.3 ]

[ DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.2.113 ]



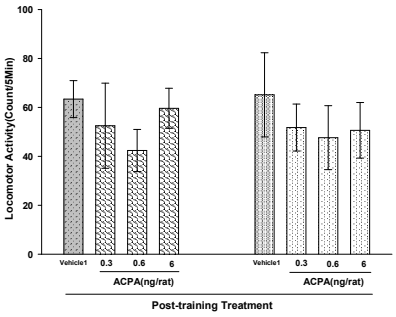

شکل ۴- مقایسهٔ اثرتزریق دوزهای مختلف ACPA بر فعالیت حرکتی نسبت به گروه کنترل. داده‌ها به‌صورت میانگین (± خطای معیار) برای ۸ حیوان در هر گروه نشان داده شده است. [F (۵،۴۲)= ۰/۷۱۸، $p$>۰/۰۵].

Fig. 4. The effects of post-training administrations of ACPA at different doses on locomotor activity compared with control group (vehicle1). Data have been represented in the form of mean ± SEM of eight animals per group. [F (5, 42) = 0.718, $p$>0.05].




شکل ۵- اثر تزریق دوزهای مختلف AM251 بر فعالیت حرکتی در مقایسه با گروه کنترل. داده‌ها به‌صورت میانگین (± خطای معیار) برای ۸ حیوان در هر گروه نشان داده شده است. [F (۵،۴۲)= ۰/۴۶۳، $p$>۰/۰۵].

Fig. 5. The effects of AM251 administrations at different doses on locomotor activity in comparison with the control group. Data have been represented in the form of mean ± SEM of eight animals per group. [F (5, 42) = 0.463, $p$>0.05].




شکل ۶- نتایج حاصل از تأثیر برهم‌کنش AM251 و ACPA بر فعالیت حرکتی. داده‌ها به‌صورت میانگین (± خطای معیار) برای ۸ حیوان در هر گروه نشان داده شده است. [Fتیمار (۵۶، ۱)= ۰/۰۰۶، $p$>۰/۰۵؛ F دوز (۵۶،۳)= ۰/۸۵۵، $p$>۰/۰۵؛ F برهم کنش (۵۶،۳)= ۰/۱۲۴، $p$>۰/۰۵].

Fig. 6. The effect of the interaction between AM251 and ACPA on locomotor activity. Data have been represented in the form of mean ± SEM of eight animals per group. [F treatment (1, 56) = 0.006, $p$ > 0.05; F dose (3,56) = 0.855, $p$> 0.05; F interaction (3,56) = 0.124, $p$>0.05].

[ Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-01 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.2.4.3 ]
[ DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.2.113 ]

## بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تزریق ACPA به داخل پوستهٔ آکومبنس به اختلال در تثبیت حافظهٔ اجتنابی غیرفعال منجر می‌شود. در این راستا، فعال‌سازی رسپتورهای CB1 در نواحی دیگر مغزی مرتبط با حافظه نیز به تخریب حافظه طی بسیاری از الگوهای یادگیری رفتاری منجر شده است (Clarke *et al.*, 2008; Ghiasvand *et al.*, 2011; Pedroza-Llinas *et al.*, 2013) ، به‌علاوه اینکه در چندین ناحیهٔ مغزی ازجمله هستهٔ آکومبنس، فرایندهای انتقال سیناپسی و پلاستی-سیتی‌سیناپسی کوتاه‌مدت و بلندمدت، تحت تأثیر عوامل اندوکانابینوئیدی به اثبات رسیده است (Robbe *et al.*, 2002; Azad *et al*., 2004).

نتایج به‌دست آمده از تجربیات دوم و سوم حکایت از آن دارند که AM251 قادر است اثر تخریبی ACPA را بر حافظه معکوس کند؛ ضمن اینکه تزریق آن به‌تنهایی هیچگونه تأثیری بر حافظهٔ اجتنابی ایجاد نمی‌کند. این نتایج احتمالاً می‌تواند نشان دهندهٔ عدم وجود یک تون پایه‌ای کانابینوئیدی قابل توجه در ارتباط با فرآیند تثبیت حافظهٔ اجتنابی در ناحیهٔ پوستهٔ آکومبنس باشد. در این زمینه، گزارش‌هایی وجود دارند مبنی‌براینکه آنتاگونیست انتخابی CB1 (AM251) و آگونیست معکوس آن (Rimonabant) هر دو قادراند اثرات منفی کانابینوئیدها را بر روی حافظه معکوس کنند، درحالی‌که تزریق هر کدام به‌تنهایی هیچ‌گونه تأثیری بر اعمال شناختی برجای نمی‌گذارد (Mallet & Beninger, 1998; Da & Takahashi, 2002; Alijanpour, 2013).

آوران‌های تحریکی گلوتاماترژیک آکومبنس عمدتاً با نورون-های گاباارژیک خروجی این هسته و همچنین به مقدار کمتری با اینترنورون‌های گاباارژیک و کولینرژیک آن سیناپس می‌دهند (Meredith *et al.*, 1990; Shirayama & Chaki, 2006).

از طرف دیگر بررسی‌ها نشان داده‌اند که رسپتورهای CB1 عمدتاً در موقعیت‌های پیش‌سیناپسی نورون‌های گلوتاماترژیک هستهٔ آکومبنس قرار دارند (Hoffman & Lupica, 2000). بنابراین کانابینوئیدها احتمالاً می‌توانند با اثر بر رسپتورهای پیش-سیناپسی خود در پایانه‌های گلوتاماترژیک، هردو فرایند تقویت سیناپسی تحریکی و یا مهاری را به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم، بر نورون‌های خروجی آکومبنس اعمال نمایند.

فرضیهٔ دیگر در توجیه نتایج این مطالعه ، تأثیر مستقیم ACPA بر سیناپس‌های مهاری اینترنورون‌های گاباارژیک با نورون‌های خروجی آکومبنس و به‌دنبال آن توقف فعالیت پس‌سیناپسی مهاری است که مسلماً نیازمند حضور رسپتورهای CB1 در پایانه‌های این نورون‌های رابط است. این موضوع در نواحی دیگر مغزی مانند هیپوکامپ، آمیگدال و مخچه به اثبات رسیده است. برای مثال نوعی پلاستی‌سیتی‌سیناپسی کوتاه‌مدت باعنوان DSI در هیپوکامپ و آمیگدال معرفی شده که طی آن دپلاریزاسیون مختصری از یک نورون می‌تواند انتقال سیناپسی گاباارژیک مهاری به سوی آن نورون را متوقف کند و این ناشی از نفوذ پیام برگشتی اندوکانابینوئیدی، از محل تولید به سیناپس-های مجاور (اینترنورون‌های گاباارژیک) است که منجر به مهار آزادسازی گابا و توقف پتانسیل پس‌سیناپسی مهاری می‌شود (Ohno-Shosaku *et al.*, 2001).

ازطرف دیگر نورون‌های مهاری خروجی آکومبنس، عمدتاً به پالیدوم شکمی و ناحیه تگمنتال شکمی ارسال می‌شوند (Roozendaal *et al.*, 2001) و این ساختارها نیز به‌نوبهٔ خود اطلاعاتی را توسط نورون‌های دوپامینرژیک به سوی ساختارهای قشری مانند هیپوکامپ و قشر پری فرونتال (Zahm, 2000; Sesack & Grace, 2010) و همچنین به آمیگدال و خود نورون‌های خروجی آکومبنس گسیل می‌دارند (Pennartz *et al.*, 1992). تعداد قابل توجهی از مطالعات نیز از وجود ارتباط متقابلی بین سیستم‌های اندوکانابینوئیدی و دوپامینی آکومبنس حکایت دارند (Kolb *et al.*, 2006; Pickel *et al.*, 2006). بنابراین برآیند اثر مستقیم و غیرمستقیم سیستم کانابینوئیدی آکومبنس بر خروجی‌های گاباارژیک این ناحیه، می‌تواند بصورت بازخورد منفی، برجریان اطلاعات ورودی به آکومبنس تأثیر بگذارد و بدین‌ترتیب زمینه را برای تضعیف طولانی‌تر ذخیره اطلاعات فراهم سازد.

نتایج به‌دست‌آمده از فعالیت حرکتی با استفاده از دستگاه میدان باز نشان می‌دهند که هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری میان گروه-های تجربی و کنترل در کلیه گروه‌های آزمایشی تحت مطالعه در این تحقیق وجود ندارد. این نتایج می‌تواند حاکی از فقدان

تأثیر فعالیت حرکتی حیوانات بر زمان تأخیر آنها برای ورود به اتاق تاریک باشد، به این معنی که زمان‌های تأخیر منحصراً به وضعیت‌های حافظه‌ای حیوانات منتسب می‌شوند و متأثر از تغییر در فعالیت حرکتی آنها (به‌دلایلی مانند اضطراب و کاهش توجه) درنظرگرفته نمی‌شوند. در مجموع، آنچه از نتایج مطالعه حاضر به اثبات می‌رسد دخالت پوستهٔ آکومبنس و به‌ویژه سیستم کانابینوئیدی آن در تعدیل فرایند تثبیت حافظهٔ اجتنابی غیرفعال است که قبلاً از طریق مراکز مغزی کدگذاری و پردازش شده است.

## References

**Alijanpour, S., Rezayof, A. and Zarrindast, M.R.** 2013. Dorsal hippocampal cannabinoid CB1 receptors mediate the interactive effects of nicotine and ethanol on passive avoidance learning in mice. – Addiction Biology 18: 241-251.

**Allan, V.K.** 2007. Neurobiology of Memory and Anxiety: From Genes to Behavior. – Neural Plasticity 10: 71-83.

**Azad, S.C., Monory, K., Mars Icano, G., Cravatt, B.F., Lutz, B., Zieglgansberger, W. and Rammes, G.** 2004. Circuitry for associative plasticity in the amygdala involves endocannabinoid signaling. – Journal of Neuroscience 24: 9953-9961.

**Brinley-Reed, M., Mascagni, F. and McDonald, A.J.** 1995. Synaptology of prefrontal cortical projections to the basolateral amygdala: an electron microscopic study in the rat. – Neuroscience Letters 202: 45-48.

**Clarke, J.R., Rossato, J.I., Monteiro, S., Bevilaqua, L.R., Izquierdo, I. and Cammarota, M.** 2008. Posttraining activation of CB1 cannabinoid receptors in the CA1 region of the dorsal hippocampus impairs object recognition long-term memory. – Neurobiology Learning Memory 90: 374-381.

**Da, S. and Takahashi, R.** 2002. SR 141716A prevents delta 9-tetrahydrocannabinol-induced spatial learning deficit in a Morris-type water maze in mice. – Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 26: 321-325.

**Esteban, S. and García-Sevilla, J.A. 2012.** Effects induced by cannabinoids on monoaminergic systems in the brain and their implications for psychiatric disorders. – Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 38: 78-87.

**Ghiasvand, M., Rezayof, A., Zarrindast, M.R. and Ahmadi, S.** 2011. Activation of cannabinoid CB1 receptors in the central amygdala impairs inhibitory avoidance memory consolidation via NMDA receptors. – Neurobiology of Learning and Memory 96: 333-338.

**Hoffman, A.F. and Lupica, C.R.** 2000. Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA (A) synaptic transmission in the hippocampus. – Journal of Neuroscience 20: 2470-2479.

**Jongen-Relo, A., Kaufmann, S. and Feldon, J.** 2002. A differential involvement of the shell and core subterritories of the nucleus accumbens of rats in attentional processes. – Neuroscience 111: 95-109.

**Kolb, B., Gorny, G., Limebeer, C.L. and Parker, L.A.** 2006. Chronic treatment with Delta-9-tetrahydrocannabinol alters the structure of neurons in the nucleus accumbens shell and medial prefrontal cortex of rats. – Synapse 60: 429-436.

**López, J., Almaguer, W., Pérez, H., Frey, J.U. and Bergado, J.A.** 2008. Opposite effects of shell or core stimulation of the nucleus accumbens on long-term potentiation in dentate gyrus of anesthetized rats. – Neuroscience 151: 572-578.

**López-Moreno, J.A., González-Cuevas, G., Moreno, G. and Navarro, M.** 2008. The pharmacology of the endocannabinoidsystem: functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussions in behavioral addiction. – Addiction Biology 13: 160-187.

**Mackie, K.** 2005. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. – Handbook of Experimental Pharmacology 168: 299-325.

**Mallet, P.E. and Beninger, R.J.** 1998. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by delta9-tetrahydrocannabinol or anandamide. – Psychopharmacology 140: 11-19.

**Meredith, G.E., Wouterlood, F.G. and Pattiselanno, A.** 1990. Hippocampal fibers make synaptic contacts with glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons in the rat nucleus accumbens. – Brain Research 513: 329-334.

**Ohno-Shosaku, T., Maejima, T. and Kano, M.** 2001. Endogenousannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynapticneurons to presynaptic terminals. – Neuron 29: 729-738.

[ Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-01 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.2.4.3 ]
[ DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.2.113 ]

**Pacher, P., Batkai, S. and Kunos, G. 2006.** The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. – Pharmacological Reviews 58: 389-462.

**Paxinos, G. and Watson, C.** 2007. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. – Academic Press, London. UK, 462 pp.

**Pedroza-Llinas, R., Mendez-Diaz, M., Ruiz-Contreras, A.E. and Prospero-Garcia, O.** 2013. CB1 receptor activation in the nucleus accumbens core impairs contextual fear learning. – Behavioral Brain Research 237: 141-147.

**Pennartz, C.M., Dolleman-Van Der Weel, M.J., Kitai, S.T. and Lopes da Silva, F.H.** 1992. Presynaptic dopamine D1 receptors attenuate excitatory and inhibitory limbic inputs to the shell region of the rat nucleus accumbens studied *in vitro*. – Journal of Neurophysiology 67: 1325-1334.

**Pickel, V.M., Chan, J., Kearn, C.S. and Mackie, K.** 2006. Targeting dopamine D2 and cannabinoid-1 (CB1) receptors in rat nucleus accumbens. – Journal of Comparative Neurology 495: 299-313.

**Quillfeldt, J.A.** 2006. Behavioral Methods to Study Learning and Memory in Rats. – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil, 383 pp.

**Robbe, D., Kopf, M., Remaury, A., Bockaert, J. and Manzoni, O.J.** 2002. Endogenous cannabinoids mediate long-term synaptic depression in the nucleus accumbens. – Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 99: 8384-8388.

**Roozendaal, B., De Quervain, D.J., Ferry, B., Setlow, B. and McGaugh, J.L.** 2001. Basolateral amygdala-nucleus accumbens interactions in mediating glucocorticoid enhancement of memory consolidation. – Journal of Neuroscience 21: 2518-2525.

**Sesack, S.R. and Grace, A.A.** 2010. Cortico-basal ganglia reward network: microcircuitry. – Neuropsychopharmacology 35: 27-47.

**Setlow, B.** 1999. The Nucleus accumbens and learning and memory. – Journal of Neuroscience Research 49: 515-521.

**Shirayama, Y. and Chaki, S.** 2006. Neurochemistry of the nucleus accumbens and its relevance to depression and antidepressant action in rodents. – Current Neuropharmacology 4: 277-291.

**Steckler, T., Sahgal, A., Aggleton, J.p., Drinkenburg, W.H. and Planck, M.** 1998. Recognition memory in rats--III. Neurochemical substrates. – Progress in Neurobiology 54: 333-348.

**Wang, W., Sun, D., Pan, B., Roberts, C.J., Sun, X., Hillard, C.J. and Liu, Q.** 2010. Deficiency in endocannabinoid signaling in the nucleus accumbens induced by chronic unpredictable stress. – Neuropsychopharmacology 35: 2249-2261.

**Zahm, D.S.** 2000. An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. – Neuroscience and Biobehavioral Reviews 24: 85-105.

Rasekhi, K., Oryan, S., Nasehi, M. and Zarrindast, M.R. 2015. The role of cannabinoid system in consolidation of passive avoidance memory in the shell of nucleus accumbens in male Wistar rats. – Nova Biologica Reperta 2: 113-121.

راسخی، خ.، عریان، ش.، ناصحی، م. و زرین دست، م.ر. ۱۳۹۴. بررسی نقش سیستم کانابینوئیدی پوستهٔ هستهٔ آکومبنس در تثبیت حافظهٔ اجتنابی غیرفعال در رت‌های نر نژاد ویستار. – یافته‌های نوین در علوم زیستی ۲: ۱۲۱-۱۱۳.

[ Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-01 ]
[ DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.2.4.3 ]
[ DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.2.113 ]

[ DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.2.113 ] [ DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.2.4.3 ] [ Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-01 ]