

## Effect of Memantine Administration within the Nucleus Accumbens on Changes in Weight and Volume of the Brain and Adrenal Gland during Chronic Stress in Female Mice

Nahid Sarahian<sup>1</sup>, Hedayat Sahraei<sup>2\*</sup>, Homeira Zardoos<sup>3</sup>, Hengameh Alibeik<sup>4</sup>, Bahareh Sadeghi<sup>1</sup>

1- M.Sc., Department of Biology, Islamic Azad University, North Tehran Branch, Tehran, Iran

2- Professor, Neuroscience Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Department of Biology, Islamic Azad University, North Tehran Branch, Tehran, Iran

\*Corresponding Address: P.O.Code: 1956837173, Neuroscience Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
Email: h.sahraei@bmsu.ac.ir

Received: 29/Jan/2014, Accepted: 19/May/2014

### Abstract

**Objective:** In the present study, we examined the effects of memantine administration within the nucleus accumbens on the alterations in brain and adrenal volumes and weight ratios induced by stress from electric foot shock.

**Methods:** A group of mice received various doses of memantine (0.1, 0.5 and 1 mg/kg) prior to induction of stress. Another group underwent intra-accumbal cannulation after anesthesia. One week later, memantine (0.1, 0.5 and 1 µg/mouse) was injected within the nucleus accumbens prior to induction of stress. Subsequently all animals were killed. Their brains and adrenal glands were removed and fixed in 4% formalin. The volume and weight was determined by mercury immersion and method respectively.

**Results:** The stress group showed evidence of reduction in brain volume and weight ratio to volume, and weight of the adrenal gland. Memantine increased the ratio of the brain volume and weight to the volume and weight of the adrenal gland. Memantine administration within the nucleus accumbens also could alter this ratio. Hence, all three doses of memantine that were injected on the right side and bilateral to the nucleus inhibited the effects of stress.

**Conclusion:** Inhibition of NMDA receptors in the nucleus accumbens can inhibit the destructive effects of chronic stress on brain volume and weight. In addition, memantine can inhibit the influence of stress on adrenal volume and weight. We have shown that this effect was both dose and injection site dependent. In this regard, the left side of the nucleus was weaker.

**Keywords:** Nucleus accumbens, Memantine, Brain, Adrenal, Chronic stress

Modares Journal of Medical Sciences: *Pathobiology*, Vol 17, No 2, Summer 2014, Pages: 71-82

# تأثیر تجویز داخل هسته آکومبانس ممانتین بر تغییرات وزن و حجم مغز و غده فوق کلیه در استرس مزمن در موش کوچک آزمایشگاهی ماده

ناهید سراحیان<sup>۱</sup>، هدایت صحرائی<sup>۲\*</sup>، حمیرا زردوز<sup>۳</sup>، هنگامه علی بیگ<sup>۴</sup>، بهاره صادقی<sup>۱</sup>

۱- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاداسلامی، واحد تهران شمال، تهران، ایران

۲- استاد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاداسلامی، واحد تهران شمال، تهران، ایران

\*آدرس نویسنده مسئول: ایران، تهران، کدپستی: ۱۹۵۶۸۳۷۱۷۳، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات علوم اعصاب  
Email: h.sahraei@bmsu.ac.ir

پذیرش مقاله: ۹۳/۰۲/۲۹

دریافت مقاله: ۹۲/۱۱/۰۹

## چکیده

**هدف:** در این تحقیق اثر تجویز ممانتین در هسته آکومبانس بر اثر استرس شوک الکتریکی کف پا بر تغییرات نسبت حجم و وزن مغز به حجم و وزن غدد فوق کلیه در موشهای کوچک آزمایشگاهی ماده بررسی شد.

**مواد و روش‌ها:** گروهی از حیوانات دوزهای مختلف ممانتین (۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) را قبل از استرس به مدت ۷ روز دریافت کردند. در گروه دیگر پس از بیهوشی، کانول‌گذاری در هسته آکومبانس انجام شد. یک هفته پس از بهبودی، ممانتین (۰/۱، ۰/۵ و ۱ میکروگرم/موش) قبل از استرس به داخل هسته آکومبانس تزریق شد. سپس همگی حیوانات کشته شده و مغز و غده فوق کلیه آن‌ها در فرمالین ۴ درصد تثبیت شد. حجم به روش غوطه‌وری در جیوه و وزن توسط ترازوی دقیق تعیین شد.

**نتایج:** کاهش نسبت حجم و وزن مغز به حجم و وزن غده فوق کلیه در گروه استرس دیده شد. ممانتین توانست نسبت حجم و وزن مغز به حجم و وزن غده فوق کلیه را افزایش دهد. تجویز ممانتین به صورت داخل هسته آکومبانس نیز توانست این نسبت‌ها را تغییر دهد به صورتی که در هر سه دوز ممانتین، تجویز دارو به طرف راست هسته یا به صورت دو طرفه باعث مهار اثر استرس شد.

**نتیجه‌گیری:** مهار گیرنده‌های NMDA (N-متیل D-آسپاراتات) در هسته آکومبانس می‌تواند اثر تخریبی استرس مزمن بر کاهش حجم و وزن مغز و افزایش حجم و وزن غده فوق کلیه را مهار کند که وابسته به دوز و محل تزریق بود و طرف چپ هسته در این ارتباط کمترین عملکرد را داشت.

**کلیدواژگان:** هسته آکومبانس، ممانتین، مغز، غده فوق کلیه، استرس مزمن

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب‌شناسی زیستی، دوره ۱۷، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۳، صفحات: ۷۱-۸۲

## مقدمه

می‌تواند تغییرات ساختاری را در مغز القا کند و باعث بسیاری از بیماری‌های مزمن مانند اختلال استرس پس از ضربه تا

استرس اتفاق معمول زندگی است که اغلب در دراز مدت آثار قابل توجهی بر مغز و رفتار دارد [۱]، استرس مزمن

آسیب را به صورت مستقیم یا غیر مستقیم افزایش می دهد [۱۳] در همین ارتباط دیده شده است که مسدود کننده های گیرنده NMDA از تخریب دندریتیک القا شده در  $CA_3$  توسط گلوکوکورتیکوئیدهای اضافی جلوگیری می کنند [۱۴]. افزایش تخریب بافت های عصبی بعد از استرس مزمن گزارش شده است. در همین ارتباط مشخص شده است که حجم نواحی لیمبیک مغز (هیپوکمپ، هسته آکومبیس، آمیگدال قاعده ای - جانی و قشر پیش - پیشانی) در افراد میانسال و مسن در اثر اختلالات مرتبط با استرس نظیر افسردگی کاهش می یابد [۱۵-۱۸].

ممانتین (Memantine) لیگاند غیر رقابتی گیرنده NMDA است که با اتصال به گیرنده های NMDA با پاسخ های ناشی از تحریک آن مخالفت می کند [۱۹]. این دارو به منظور بهبود بیماری پارکینسون (Parkinson)، آلزایمر (Alzheimer) و دیگر اشکال زوال عقل تجویز می شود [۲۰]. با توجه به آثار مخرب استرس مزمن در کاهش حجم مغز و این که این آثار در مغز توسط سیستم گلوتاماتی میانجی گری می شود، در مطالعه حاضر اثر تجویز داخل هسته آکومبیس ممانتین به عنوان آنتاگونیست گیرنده های NMDA گلوتاماتی بر کاهش حجم و وزن مغز در هنگام استرس مزمن شوک الکتریکی کف پا در موش های ماده (زیرا جنس ماده نسبت به استرس حساسیت بیشتری نسبت به جنس نر دارد) کوچک آزمایشگاهی بررسی شده است.

## مواد و روش ها

### حیوانات

در این تحقیق از موش های کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد NMRI با میانگین وزنی ۲۵-۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس های ۶ تایی با دوره روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته و درجه حرارت کنترل شده ۲۲-۲۴ درجه سانتی گراد و آب و غذای کافی نگهداری شدند. در هر سری آزمایش ۶ سر حیوان استفاده شد و حیوانات برای سازش با محیط خود یک هفته قبل از شروع آزمایش به محیط آزمایش منتقل شدند. مقدار آب

افسردگی و دیابت شود [۲]. قرار گرفتن در معرض ترشح هورمون های استرس در طول هفته ها یا سال ها می تواند باعث بروز اختلال در توانایی مقابله با استرس (بار آلوستاتیک: Allostatic Load) شود [۳]. هورمون های استرسی می تواند از سد خونی - مغزی عبور کند که این امر می تواند توانایی شناختی و سلامت روان را تحت تأثیر قرار دهد [۴]. دو دسته اصلی هورمون های استرسی یعنی گلوکوکورتیکوئیدها (Glucocorticoids) [کورتیکوسترون (Corticosterone) در حیوانات و کورتیزول (Cortisol) در انسان] و کتکول آمین ها (Catecholamines) [آدرنالین (Adrenaline) و نورآدرنالین (Noradrenaline)] با ایجاد واکنش ستیز یا گریز وارد عمل می شوند [۵]. تحقیقات نشان داده است که استرس مزمن بر عملکرد مغز به ویژه در هیپوکمپ (Hippocampus) که دارای تراکم بالای گیرنده های کورتیزول است تأثیر می گذارد [۶]. بخش های مختلف دستگاه لیمبیک (Limbic System) از جمله هیپوکمپ آوران های گلوتاماترژیک (Glutamatergic) مهمی را به هسته آکومبیس (Accumbens Nucleus) که زیر بخشی از دستگاه لیمبیک و نواحی حرکتی است می فرستد [۷]. نورون های هسته آکومبیس، آوران های گلوتاماتی زیادی را از کورتکس، مخچه، تالاموس (Thalamus)، هیپوکامپ و آمیگدال (Amygdala) دریافت می کنند [۸، ۹] و دارای تراکم بالایی از گیرنده های NMDA (N-methyl-D-aspartate Receptor) هستند [۱۰]. در تقسیم بندی های جدید، محققان به ناحیه آمیگدال گسترش یافته اشاره می کنند که دو بخش اصلی آن پوسته هسته آکومبیس و هسته مرکزی آمیگدال است [۱۱]. آمیگدال گسترش یافته را مهم ترین بخش مغز در کنترل استرس می دانند و معتقدند که گلوتامات موجود در این بخش می تواند نقش مهمی را در کنترل استرس و پاسخ به آن بازی کند. به همین دلیل است که افزایش فعالیت گلوتاماتی در هنگام استرس مزمن دیده شده است [۱۲]. از طرف دیگر، افزایش غلظت گلوتامات بیش از حد طبیعی به فعالیت بیش از اندازه یون  $Ca^{2+}$  منجر می شود که این امر به نورون ها آسیب می رساند. محققان معتقدند که افزایش فعالیت گلوتاماتی ناشی از کورتیکوستروئیدها (Corticosteroids) این

و غذای حیوانات طی آزمایش ثبت شد. از همه حیوانات اسمیر واژینال (Vaginal Smear) تهیه شد و دوره جنسی حیوانات قبل از شروع آزمایش‌ها بررسی و همه حیوانات در فاز پرواستروس (Proestrus) آزمایش شدند.

## داروها

داروی مورد استفاده در این آزمایش ممانتین هیدروکلراید (Sigma، آمریکا) بود که پیش از شروع آزمایش در نرمال سالین ۰/۹ درصد حل شد و در دوزهای متفاوت داخل هسته آکومبانیسی (۰/۱، ۰/۵ و ۱ میکروگرم/موش) و داخل صفاقی (۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) تجویز شد.

## جراحی

حیوانات توسط مخلوط کتامین هیدروکلراید (۵۰-۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و دیازپام (۵-۷ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شدند و یک یا دو عدد کانول راهنما از جنس استیل زنگ نزن شماره ۲۳ توسط دستگاه استریوتکس (Sterotaxy) طبق مختصات اطلس پاکسینو (Paxinos) [۲۱] برای هسته آکومبانیسی (قدامی - خلفی: ۱، فاصله از خط وسط: ۵/۱، عمقی: ۵/۴) در سر حیوان کار گذاشته شد. کانول راهنما ۵۰۰ میکرون بالاتر از هسته آکومبانیسی قرار گرفت و توسط آکریل و مونومر دندانپزشکی در جای خود محکم شد. سپس یک سیم نازک فولادی هم اندازه کانول راهنما برای جلوگیری از مسدود شدن کانول راهنما در داخل آن قرار گرفت. پس از جراحی به حیوانات یک هفته اجازه بهبودی داده شد. هنگام تزریق حیوانات به آرامی با دست مهار شدند و سیم فولادی از داخل کانول راهنما خارج شد و کانول تزریق (سر سوزن ۳۰G دندانپزشکی) با طول ۵۰۰ میکرون بلندتر از کانول راهنما داخل آن قرار گرفت و دارو به آرامی توسط سرنگ هاملتون با حجم ۰/۵ میلی‌لیتر (۰/۲۵ میلی‌لیتر در هر طرف) به مدت ۶۰ ثانیه تزریق شد پس از اتمام تزریق کانول تزریق به مدت ۶۰ ثانیه برای انتشار دارو در محل باقی ماند سپس به آرامی خارج شد.

## روش القای استرس

استرس توسط دستگاه Communication Box به حیوانات القا شد، این دستگاه متشکل از ۹ قسمت مجزا (۱۶×۱۶×۵۰ سانتی‌متر) (طول×عرض×ارتفاع) از جنس پلکسی‌گلاس با سوراخ‌های ریزی است که اجازه ارتباط دیداری، شنیداری و بویایی را به حیوانات می‌دهد، کف دستگاه دارای میله‌های استیل (به قطر ۴ میلی‌متر) است که در فواصل ۱/۳ سانتی‌متری از هم قرار گرفتند. این میله‌ها به ژنراتوری که به کامپیوتر متصل است وصل شده و ولتاژ و مدت القا شوک (ولتاژ ۴۰ ولت، فرکانس ۱۰ هرتز و به مدت ۱۰۰ ثانیه) توسط کاربر تعیین می‌شود. در این تحقیق شوک الکتریکی کف پا به صورت تصادفی بین ساعات ۹-۱۳ القا شد. حیوانات یک ساعت قبل از آزمایش به منظور سازش با محیط به اتاق آزمایش منتقل شدند و پس از ۳۰ دقیقه شوک الکتریکی القا شد پس از اتمام شوک حیوانات به مدت ۳۰ دقیقه در دستگاه باقی ماندند؛ سپس به قفس‌های خود منتقل شدند. حیوانات گروه کنترل نیز به مدت ۶۰ دقیقه بدون القا شوک در دستگاه قرار گرفتند (حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌های کنترل و استرس قرار گرفتند). پس از تکمیل شدن آزمایش‌ها، حیوانات با دوز بالای کتامین (Ketamine) بیهوش شده، مغز و غدد فوق کلیه آن‌ها خارج شد و در محلول فرمالین ۴ درصد برای تثبیت قرار گرفت. ۶۰ روز بعد، مغزها و غدد فوق کلیه برای اندازه‌گیری از محلول‌ها خارج شد. ابتدا وزن هر کدام با ترازوی سارتوریوس با دقت ۰/۱ میلی‌گرم تعیین شد. سپس به روش غوطه‌وری در جیوه [۲۲] حجم مغزها و غدد فوق کلیه اندازه‌گیری شد. نسبت وزن مغز به وزن غدد فوق کلیه محاسبه و در تجزیه و تحلیل‌های بعدی استفاده شد.

## تجزیه و تحلیل اطلاعات

اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار استاندارد متغیرها (Mean  $\pm$  S.E.M) بیان شد. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه

## ممانتین و هسته اکومبانیس

متوالی با استرس شوک الکتریکی کف پا مواجه شدند. گروهی از حیوانات قبل از شوک دوزهای مختلف ممانتین را به صورت داخل صفاقی و گروه‌های دیگری این دارو را به صورت داخل هسته اکومبانیس دریافت کردند. نتایج نشان داد که استرس می‌تواند نسبت حجم مغز به حجم غده فوق کلیه را در حیوانات کاهش دهد. تجویز داخل صفاقی ممانتین اثر استرس را مهار می‌کند [ $F(6, 24)=3/1$ ,  $P<0/05$ ]. همچنین تجویز ممانتین به داخل هسته اکومبانیس باعث مهار آثار استرس در کاهش حجم مغز شد.

[Two-Way ANOVA; memantine effect:  $F(1,60)=2.11$ ,  $P<0.05$ , side effect:  $F(2, 60)=1.24$ ,  $P<0.05$ , side  $\times$  memantine effects:  $F(10, 60)=3.22$ ,  $P<0.05$ ]



شکل ۱ تأثیر استرس و ممانتین داخل صفاقی و داخل هسته اکومبانیس بر نسبت حجم مغز به حجم غده فوق کلیه. حیوانات دوزهای مختلف ممانتین (۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) را ۳۰ دقیقه و (۰/۱، ۰/۵ و ۱ میکروگرم/موش) را ۵ دقیقه قبل از القای استرس دریافت کردند. اطلاعات مربوط به تغییرات مزبور در ۶ سر حیوان است.  $P<0/05$ \* نسبت به گروه استرس و/یا گروه کنترل است.

حیوانات استرس دیده کاهش دهد. تجویز داخل صفاقی ممانتین باعث مهار اثر استرس شد [ $F(6, 24)=2/39$ ,  $P<0/05$ ]. همچنین تجویز ممانتین به داخل هسته اکومبانیس باعث مهار آثار استرس در کاهش وزن مغز شد

[Two-Way ANOVA; memantine effect:  $F(1,60)=1.98$ ,  $P<0.05$ , side effect:  $F(2, 60)=1.343$ ,  $P<0.05$ , side  $\times$  memantine effects:  $F(10, 60)=1.87$ ,  $P<0.05$ ]

(One-Way Analysis of Variance: ANOVA) (تزیقات محیطی) یا دو طرفه (تزیقات داخل هسته اکومبانیسی) و به دنبال آن آزمون توکی (Tukey's Test) استفاده شد.  $P<0/05$  معیار معنی‌دار بودن اختلافات در نظر گرفته شد.

## نتایج

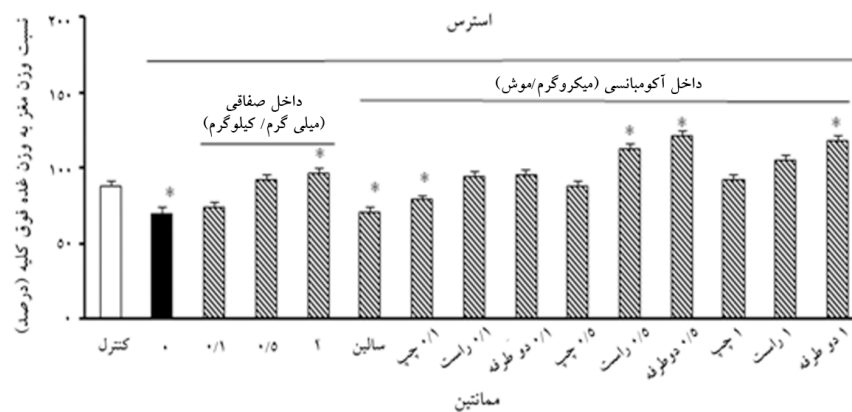
تأثیر تجویز محیطی و داخل هسته اکومبانیسی ممانتین بر تغییرات نسبت حجم مغز به حجم غده فوق کلیه

در حیوانات مواجه شده با استرس غیر قابل کنترل

در قسمت اول این تحقیق، حیوانات به مدت هفت روز

تأثیر تجویز محیطی و داخل هسته اکومبانیسی ممانتین بر تغییرات نسبت وزن مغز به وزن غده فوق کلیه در حیوانات مواجه شده با استرس غیر قابل کنترل

در قسمت دوم این مطالعه، نتایج نشان داد که استرس می‌تواند نسبت وزن مغز به وزن غده فوق کلیه را نیز در



شکل ۲ تأثیر استرس بر نسبت وزن مغز به وزن غده فوق کلیه و تأثیر تجویز داخل صفافی و داخل هسته آکومبانس ممانتین بر آن. حیوانات دوزهای مختلف ممانتین (۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم) را ۳۰ دقیقه و (۰/۱، ۰/۵ و ۱ میکروگرم/موش) را ۵ دقیقه قبل از القای استرس دریافت کردند. اطلاعات مربوط به تغییرات مزبور در ۶ سر حیوان است.  $P < 0/05$ \* نسبت به گروه استرس و/ یا گروه کنترل است.

## بحث

دیده کاهش یافت. جالب آنجا بود که تجویز ممانتین به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی [۲۶]، هم در حالت تزریق محیطی و هم در هنگام تزریق داخل هسته آکومبانی باعث مهار آثار مخرب استرس مزمن شد. ممکن است این سؤال مطرح شود که: آیا روش تزریق داخل هسته آکومبانس باعث کاهش حجم و وزن مغز و به دنبال آن تغییر در وزن و حجم غده فوق کلیوی نشده است؟ در پاسخ بایستی گفت که اولاً این تغییرات در حیواناتی که تزریق سالین داخل هسته آکومبانس داشتند، دیده نشد، ثانیاً این اثر ممانتین هم در تجویز محیطی و هم در تجویز داخل هسته آکومبانی آن دیده شد و نشان می‌دهد که گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA در هسته آکومبانس اثر مهمی را در مهار تخریب ناشی از استرس مزمن دارند. در نهایت، نکته مهم دیگر این‌که آثار ذکر شده در هنگام تجویز ممانتین به سمت راست هسته آکومبانس دیده شد و این ممکن است نشان دهنده جانبی‌گرایی هسته فوق در پاسخ به استرس مزمن باشد، به نحوی که سمت راست این هسته در امر تعدیل یا پاسخ‌گویی به استرس مزمن نسبت به سمت چپ برتری دارد.

تحقیقات نشان داده است که در هنگام استرس، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه فعال شده و غلظت

استرس مزمن و آثار مخرب آن از مدت‌ها قبل موضوع تحقیقات گسترده بوده است [۲۳]. در مطالعه حاضر اثر این نوع استرس که به‌صورت غیر قابل کنترل (یا غیر قابل فرار) طراحی شده بود، بر تغییرات نسبت وزن و حجم مغز به وزن و حجم مغز غده فوق کلیه بررسی شد. به دلیل حساسیت بیشتر جنس ماده به استرس [۲۴، ۲۵]، این تحقیق در جنس ماده انجام شد. در تحقیقات قبلی مشخص شده بود که حجم و وزن بخش‌هایی از مغز مانند هیپوکامپ بعد از استرس مزمن کاهش و در عوض حجم و وزن قسمت خارجی غده فوق کلیه افزایش می‌یابد [۱-۴]. در تحقیق حاضر به این نکته توجه شد که آیا حجم و وزن کل مغز و غده فوق کلیه تحت تأثیر استرس قرار می‌گیرد یا خیر؟ از طرف دیگر؛ به دلیل این‌که یک شاخص معین برای تعیین این کاهش و افزایش وجود ندارد، در این تحقیق شاخص نسبت وزن و حجم مغز به وزن و حجم غده فوق کلیه را به‌عنوان معیاری برای این منظور به‌کار برده شد. تحقیق حاضر نشان داد که استرس مزمن می‌تواند باعث کاهش نسبت حجم مغز به حجم غده فوق کلیه شود. همچنین نسبت وزن مغز به وزن غده فوق کلیه نیز در حیوانات استرس

## ممانتین و هسته اکومینس

هورمون‌های کورتیکواستروئیدی (در انسان کورتیزول و در جوندگان کورتیکوسترون) افزایش می‌یابد [۲۷]. کورتیکوسترون با اثر بر گیرنده‌های خود در محیط و در مغز باعث بروز آثار این هورمون می‌شود [۲۸]. اگر غلظت هورمون کورتیکوسترون در حد طبیعی باشد یا بعد از یک دوره موقت افزایش به حد طبیعی برگردد، آثار آن به صورت تحریک کوتاه مدت سیستم گلوتاماتی مغز و افزایش کارایی این سیستم نمایان می‌شود [۲۹]. در همین راستا مشخص شده است که تجویز گلوکوکورتیکوئیدها در انسان یا مدل‌های حیوانی باعث افزایش توان حافظه‌ای مغز شده است که این اثر به دنبال تقویت مدارهای گلوتاماتی در هیپوکمپ بوده است [۳۰، ۳۱]. باید دانست که اگر استرس از حالت کوتاه مدت به شکل مزمن در آید (استرس بیش از چند ساعت یا استرس برای دوره زمانی طولانی - بیش از یک بار در روز)، گلوکوکورتیکوئید افزایش یافته، تحریک شدید و دامنه‌دار سیستم گلوتاماتی را در پی داشته و این خود به بروز تخریب بخش‌های مختلف دستگاه عصبی از جمله قشر مخ و هیپوکمپ منجر می‌شود [۳۲، ۳۳]. به همین دلیل کاهش حجم و وزن مغز پس از یک دوره استرس مزمن کاملاً قابل پیش‌بینی است. از سوی دیگر؛ تحقیقات متعددی نشان داده‌است که حجم و وزن غده فوق کلیه در حیوانات استرس دیده به شدت افزایش می‌یابد. این افزایش بیشتر در ناحیه فاسیکوله (Fasiculata) این غده رخ می‌دهد و دلیل آن را افزایش اندازه و تعداد سلول‌های این ناحیه در پاسخ به هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (Adrenocorticotrophic Hormone: ACTH) ترشح شده از هیپوفیز می‌دانند [۳۴]. این نوع از هایپرپلازی (Hyperplasia) در غده فوق کلیه برای مدت‌ها پس از ختم استرس باقی می‌ماند و می‌تواند پاسخ شدید غده به نوع دیگری از استرس را به دنبال داشته باشد [۳۵]. باید دانست که در تحقیق حاضر نیز همین دلایل محتمل است و ممکن است تغییرات دیده شده در مغز و غده فوق کلیه حیوانات استرس دیده ناشی از فعالیت بیش از حد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - فوق کلیه در این

حیوانات به دنبال یک استرس غیر قابل مهار باشد. البته در این تحقیق غلظت کورتیکوسترون پلاسما اندازه‌گیری نشد اما در تحقیقات قبلی با همین شیوه و همین دستگاه افزایش بسیار زیاد غلظت کورتیکوسترون پلاسما به دنبال استرس مزمن در موش‌های کوچک [۳۶] و بزرگ [۳۷] آزمایشگاهی نر دیده شد. در ادامه این تحقیق، تجویز ممانتین به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی [۲۷] چه به صورت محیطی و چه به صورت مرکزی توانست آثار استرس را خنثی کند. همچنین دیده شده است که تجویز محیطی ممانتین به موش‌های بزرگ آزمایشگاهی که به مدت هفت روز در معرض یک استرس ملایم قرار گرفته بودند، باعث مهار اثر استرس در القای بی‌اشتهایی، افزایش وزن غده فوق کلیه، کاهش وزن و افزایش کورتیکوسترون پلاسما شد. این دارو همچنین باعث کاهش سطح BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) در قشر پیشانی به دنبال استرس شد. باید دانست که ممانتین قادر به القای تمایز سلولی در هیپوکمپ موش‌هایی شده است که به دنبال استرس دچار کاهش تولید سلول شده بودند [۳۸]. این دارو می‌تواند در بهبود علائم PTSD (Posttraumatic Stress Disorder) هم در مدل‌های حیوانی و هم در انسان کمک کند [۳۹]؛ به همین دلیل این دارو برای مطالعه حاضر به‌عنوان یک داروی کنترل‌کننده استرس استفاده شد. تحقیق حاضر نشان داد که تجویز داخل صفاقی ممانتین به صورت وابسته به دوز باعث افزایش نسبت حجم و وزن مغز به غده فوق کلیه می‌شود. با توجه به آن‌چه در بالا در مورد آثار ممانتین در مهار استرس گفته شد، به نظر صحیح می‌رسد که این دارو بایستی نقش مهمی در مهار اثر استرس در کاهش حجم و وزن مغز و افزایش حجم و وزن غده فوق کلیه داشته باشد. باید اشاره شود که سیستم گلوتاماتی مغز از مهم‌ترین سیستم‌های تحریک هسته پاراونتریکول (Paraventricular Nucleus) هیپوتالاموس است که باعث رها شدن هورمون رها کننده کورتیکوتروپین (Corticotropin Releasing Hormone: CRH) از این هسته می‌شود [۴۰، ۴۱]. به همین دلیل، مهار سیستم گلوتاماتی

توسط ممانتین می‌تواند با مهار رها شدن CRH به مهار آثار استرس منجر شود (البته این یک احتمال است). به نظر می‌رسد که در تحقیق حاضر نیز ممانتین به همین ترتیب با آثار استرس مقابله کرد و باعث کاهش اثرهای آن شده باشد.

اثر جالب ممانتین وقتی بود که این دارو به داخل هسته آکومبانس تجویز شد و توانست به صورت وابسته به دوز و وابسته به محل تزریق باعث مهار این اثر استرس و حتی بر عکس شدن آن شود. باید دانست که هسته آکومبانس از جمله مناطق مهم مغز در کنترل احساسات و خلق و خو است و می‌تواند در بروز پدیده‌های وابسته به استرس مانند اعتیاد نقش داشته باشد [۴۲-۴۵]. ورودی‌های گلوتاماتی بسیار زیادی از مناطق مختلف مغز مانند قشر پیشانی و نیز از هیپوکمپ و آمیگدال به این هسته ختم می‌شوند و این ورودی‌ها نقش مهمی را در کنترل فعالیت نورون‌های این هسته بازی می‌کنند [۴۶-۴۸]. از سوی دیگر، گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA موجود در این هسته در بروز آثار گلوتامات نقش مهمی داشته و تغییر شکل عصبی ناشی از فعالیت این گیرنده‌ها یکی از دلایل اصلی بروز پاسخ‌های طولانی مدت پاداشی در این هسته در پاسخ به مواد اعتیادآور است [۴۹]. همچنین بخش مهمی از هسته آکومبانس یعنی قسمت پوسته هسته آکومبانس را محققان به عنوان بخشی از سیستم یکپارچه آمیگدال گسترش یافته می‌دانند که در ایجاد پاسخ احساسی به استرس نقش عمده‌ای دارد [۵۰]؛ به همین دلیل محققان هسته آکومبانس را به عنوان بخشی از سیستم استرسی مغز می‌دانند و معتقدند که در صورت بروز پاسخ استرسی، این بخش از هسته آکومبانس نیز در بروز پاسخ مؤثر است [۵۱]. در تحقیق حاضر تجویز ممانتین به داخل این هسته باعث مهار اثر استرس در کاهش حجم و وزن مغز شد. این اثر در هنگام تزریق در سمت راست هسته کارآمدی بهتری نسبت به سمت چپ داشت. به همین

دلیل به نظر می‌رسد که سمت راست هسته آکومبانس به خصوص با استفاده از سیستم گلوتاماتی نقش مهم‌تری را در بروز پاسخ به استرس بازی می‌کند. پدیده سوگیری در مغز (Brain Lateralization) امری است که از گذشته مورد اتفاق نظر محققان بوده و در مورد بخش‌هایی نظیر آمیگدال، هیپوکمپ و قشر مخ در پدیده‌هایی مانند یادگیری، حافظه، قضاوت و ترس به اثبات رسیده است [۲۵]. تحقیق حاضر نیز این پدیده را در مورد پاسخ به استرس در هسته آکومبانس نشان داد. در انتها باید گفت که این تحقیقات در موش‌های ماده بایستی که با تحقیقات در موش‌های نر تکمیل شود. همچنین باید تحقیقاتی در مورد سایر بخش‌های مغز از جمله آمیگدال صورت بگیرد تا بتوان اظهار نظر کاملی را در مورد نقش بخش‌های مختلف دستگاه عصبی در بروز پاسخ به استرس داشت.

در یک جمع‌بندی به نظر می‌رسد که استرس تأثیر زیادی در کاهش حجم و وزن مغز در موش‌های ماده کوچک دارد و این اثر با معیار تازه‌ای که در این نوشته معرفی شده است، بهتر می‌تواند بیان شود. از طرف دیگر، به نظر می‌رسد که گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی به خصوص در هسته آکومبانس یکی از واسطه‌های مهم در بروز آثار تخریبی استرس مزمن در کاهش حجم و وزن مغز و در مقابل افزایش حجم و وزن غده فوق کلیه است و در نهایت به نظر می‌رسد که مدیریت استرس در این زمینه (تغییرات حجم و وزن مغز و غده فوق کلیه) در هسته آکومبانس راست انجام می‌گیرد و هسته آکومبانس چپ در این راستا نقش کم‌رنگ‌تری دارد.

## تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی زیستی، دوره ۱۷، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۳ انجام شد.

## منابع

[1] McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to



- socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1186: 190-222.
- [2] McEwen BS. Stress, sex, and neural adaptation to a changing environment: mechanisms of neuronal remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1204 Suppl: E38-59.
- [3] McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993; 153(18): 2093-101.
- [4] Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* 2007; 65(3): 209-37.
- [5] Lupien SJ, Ouelle-Morin I, Hupback A, Walker D, Tu MT, Buss C. Beyond the stress concept: Allostatic load-a developmental biological and cognitive perspective. In: D. Cicchetti (Editor). *Handbook series on developmental psychopathology*. New York: Prgamon Press, 2006; p: 784-809.
- [6] McEwen BS, De Kloet ER, Rostene W. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev* 1986; 66(4): 1121-88.
- [7] Heimer L, Alheid GF, de Olmos JS, Groenewegen HJ, Haber SN, Harlan RE, Zahm DS. The accumbens: beyond the core-shell dichotomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9(3): 354-81.
- [8] Sesack SR, Pickel VM. In the rat medial nucleus accumbens, hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in apposition to each other. *Brain Res* 1990; 527(2): 266-79.
- [9] Wright CI, Groenewegen HJ. Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* 1996; 73(2): 359-73.
- [10] Tarazi FI, Campbell A, Yeghiayan SK, Baldessarini RJ. Localization of ionotropic glutamate receptors in caudate-putamen and nucleus accumbens septi of rat brain: comparison of NMDA, AMPA, and kainate receptors. *Synapse* 1998; 30(2): 227-35.
- [11] Záborszky L, Alheid GF, Beinfeld MC, Eiden LE, Heimer L, Palkovits M. Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a morphological and radioimmunological study. *Neuroscience* 1985; 14(2): 427-53.
- [12] Timmermans W, Xiong H, Hoogenraad CC, Krugers HJ. Stress and excitatory synapses: from health to disease. *Neuroscience* 2013; 248: 626-36.
- [13] Pretorius E, Marx J. Direct and indirect effects of corticosteroids on astrocyte function. *Rev Neurosci* 2004; 15(3): 199-207.
- [14] Cameron HA, Tanapat P, Gould E. Adrenal steroids and N-methyl-D-aspartate receptor activation regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats through a common pathway. *Neuroscience* 1998; 82(2): 349-54.
- [15] Lai T, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KR. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48(10): 971-5.
- [16] Steffens DC, McQuoid DR, Welsh-Bohmer KA, Krishnan KR. Left orbital frontal cortex volume and performance on the benton visual retention test in older depressives and controls. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(12):

- 2179-83.
- [17] Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161(4): 598-607.
- [18] Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14(9): 609-25.
- [19] Bormann J. Memantine is a potent blocker of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor channels. *Eur J Pharmacol* 1989; 166(3): 591-2.
- [20] Greenamyre JT, Maragos WF, Albin RL, Penney JB, Young AB. Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12(4): 421-30.
- [21] Paxinos G, Franklin KBJ. The mouse brain in stereotaxic coordinates. 2<sup>nd</sup> Edition, San Diego: Academic Press, 2001.
- [22] Fereidoni M, Ahmadiani A, Semnani S, Javan M. An accurate and simple method for measurement of paw edema. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000; 43(1): 11-4.
- [23] Joëls M, Sarabdjitsingh RA, Karst H. Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes. *Pharmacol Rev* 2012; 64(4): 901-38.
- [24] Peeke PM, Chrousos GP. Hypercortisolism and obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 665-76.
- [25] Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(2): 125-40.
- [26] Seale JV, Wood SA, Atkinson HC, Harbuz MS, Lightman SL. Gonadal steroid replacement reverses gonadectomy-induced changes in the corticosterone pulse profile and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity of male and female rats. *J Neuroendocrinol* 2004; 16(12): 989-98.
- [27] Maeng S, Zarate CA Jr. The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9(6): 467-74.
- [28] Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism* 2002; 51(6 Suppl 1): 5-10.
- [29] Beckner VE, Tucker DM, Delville Y, Mohr DC. Stress facilitates consolidation of verbal memory for a film but does not affect retrieval. *Behav Neurosci* 2006; 120(3): 518-27.
- [30] Schwabe L, Bohringer A, Chatterjee M, Schachinger H. Effects of pre-learning stress on memory for neutral, positive and negative words: Different roles of cortisol and autonomic arousal. *Neurobiol Learn Mem* 2008; 90(1): 44-53.
- [31] McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933: 265-77.
- [32] Liston C, Miller MM, Goldwater DS, Radley JJ, Rocher AB, Hof PR, Morrison JH, McEwen BS. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J Neurosci* 2006; 26(30): 7870-4.

- [33] Radley JJ, Sisti HM, Hao J, Rocher AB, McCall T, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 2004; 125(1): 1-6.
- [34] Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, Choi DC, Engeland WC, Herman JP. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291(5): E965-73.
- [35] Andrés R, Martí O, Armario A. Direct evidence of acute stress-induced facilitation of ACTH response to subsequent stress in rats. *Am J Physiol* 1999; 277(3 Pt 2): R863-8.
- [36] Halataei BA, Khosravi M, Arbabian S, Sahraei H, Golmanesh L, Zardooz H, Jalili C, Ghoshooni H. Saffron (*Crocus sativus*) aqueous extract and its constituent crocin reduces stress-induced anorexia in mice. *Phytother Res* 2011; 25(12): 1833-8. (Persian)
- [37] Hooshmandi Z, Rohani AH, Eidi A, Fatahi Z, Golmanesh L, Sahraei H. Reduction of metabolic and behavioral signs of acute stress in male Wistar rats by saffron water extract and its constituent safranal. *Pharm Biol* 2011; 49(9): 947-54. (Persian)
- [38] Réus GZ, Abelaira HM, Stringari RB, Fries GR, Kapczinski F, Quevedo J. Memantine treatment reverses anhedonia, normalizes corticosterone levels and increases BDNF levels in the prefrontal cortex induced by chronic mild stress in rats. *Metab Brain Dis* 2012; 27(2): 175-82.
- [39] Réus GZ, Stringari RB, Kirsch TR, Fries GR, Kapczinski F, Roesler R, Quevedo J. Neurochemical and behavioural effects of acute and chronic memantine administration in rats: Further support for NMDA as a new pharmacological target for the treatment of depression? *Brain Res Bull* 2010; 81(6): 585-9.
- [40] Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981; 213(4514): 1394-7.
- [41] Rivier C, Vale W. Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature* 1983; 305(5932): 325-7.
- [42] Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13(5): 177-84.
- [43] Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6(2): 243-51.
- [44] Di Chiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38(2): 95-137.
- [45] Altman J, Everitt BJ, Glautier S, Markou A, Nutt D, Oretti R, Phillips GD, Robbins TW. The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 125(4): 285-345.
- [46] Napier TC, Maslowski-Cobuzzi RJ. Electrophysiological verification of the presence of D1 and D2 dopamine receptors within the ventral pallidum. *Synapse* 1994; 17(3): 160-6.

- [47] Sesack SR, Carr DB, Omelchenko N, Pinto A. Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 36-52.
- [48] Wise RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron* 2002; 36(2): 229-40.
- [49] Daftary SS, Panksepp J, Dong Y, Saal DB. Stress-induced, glucocorticoid-dependent strengthening of glutamatergic synaptic transmission in midbrain dopamine neurons. *Neurosci Lett* 2009; 452(3): 273-6.
- [50] Salado-Castillo R, Sánchez-Alavéz M, Quirarte GL, Martínez García MI, Prado-Alcalá RA. Enhanced training protects memory against amnesia produced by concurrent inactivation of amygdala and striatum, amygdala and substantia nigra, or striatum and substantia nigra. *Front Behav Neurosci* 2011; 5: 83.
- [51] Schwienbacher I, Fendt M, Richardson R, Schnitzler HU. Temporary inactivation of the nucleus accumbens disrupts acquisition and expression of fear-potentiated startle in rats. *Brain Res* 2004; 1027(1-2): 87-93.
- [52] Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(7): 374-81.