Original Article

The effects of estradiol on different stages of memory extinction in post-traumatic stress disorder

Amerian F[1], Abrari K[1*], Goudarzi I[1*], Elahdadi-Salmani M[1]

Department of Biology, Faculty of Biology, Damghan University, Damghan, I. R. Iran.

Received January 19, 2015; Accepted October 19, 2015

Abstract:

Background: One of the main symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD), as an anxiety disorder, is a disability to forget the traumatic event. The aim of this study was to evaluate the effects of estradiol on different stages of conditioned fear memory extinction in PTSD.

Materials and Methods: For PTSD induction, combination of Shock and Single Prolonged Stress model (S+SPS) was used. In order to assess conditioned fear memory extinction, 7 days after PTSD induction, animals were placed back into the shock chamber for 9 minutes without receiving any electric shock and their freezing behavior was measured in this time (3 sections, each section 3 min). The first test is an index of extinction learning. The second test, as same as the first one, was performed one day after the first test. During the second test, retrieval and reconsolidation of memory extinction were occurred. Estradiol injection (90, 180 and 360 μg/kg) in treated groups or vehicle injection (the control group) was done half an hour before the tests.

Results: Results showed that estradiol administration, at the dose of 180 μg/kg, significantly decreased the freezing behaviors in all three sections of the two tests.

Conclusion: Estradiol has a dose-dependent effect on acquisition, retrieval and consolidation of fear memory extinction in PTSD animals. Subcutaneous injection of 180μg/kg estradiol can enhance all three phases, acquisition, consolidation and retrieval of fear memory extinction.

Keywords: Post-traumatic stress disorder, Estradiol, Single prolonged stress, Electric shock

* **Corresponding Author.**
Email: abrari@du.ac.ir
Tel: 0098 23 352 20237
Fax: 0098 23 352 20237

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2015; Vol. 19, No 5, Pages 364-371

Please cite this article as*:** Amerian F, Abrari K, Goudarzi I, Elahdadi-Salmani M. The effects of estradiol on different stages of memory extinction in post-traumatic stress disorder. ***Feyz 2015; 19(5): 364-71.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-24]

اثرات استرادیول بر مراحل مختلف خاموشی حافظه در مدل اختلال استرس پس از سانحه

فاطمه عامریان[۱]، کتانه ابراری[۲*]، ایران گودرزی[۲]، محمود الهدادی سلمانی[۲]

خلاصه:

سابقه و هدف: مهم‌ترین علامت بیماری PTSD (Post-traumatic stress disorder)، که از انواع استرس‌های روانی ناشی از تروما است، عدم توانایی فراموش کردن حادثه ترومایی است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات استرادیول بر مراحل مختلف خاموشی حافظه ترس شرطی شده در PTSD است.

مواد و روش‌ها: القا PTSD با استفاده از مدل تلفیقی تک استرس طولانی‌مدت و شوک (S+SPS) صورت گرفت. ۷ روز بعداز القا بیماری حیوانات برای ارزیابی خاموشی حافظه ترس شرطی شده (تست اول)، به‌مدت ۹ دقیقه بدون دریافت شوک در دستگاه ترس شرطی قرار گرفتند. میزان بی‌حرکتی حیوان در ۳ بازه زمانی ۳ دقیقه‌ای ثبت شد. تست اول، شاخصی از فرایند اکتساب خاموشی است. تست دوم به فاصله یک روز پس از تست اول و به همان صورت انجام شد؛ در طی این تست حافظه خاموشی به‌خاطرآوره شده و مجددا تثبیت می‌گردد. تزریق استرادیول (μg/kg ۹۰، ۱۸۰ و ۳۶۰) در گروه‌های تیمار و یا حلال (در گروه کنترل) نیم ساعت قبل از تست‌ها انجام می‌شد.

نتایج: آنالیز داده‌ها نشان داد که میزان بی‌حرکتی در حیواناتی که استرادیول را با دوز μg/kg ۱۸۰ دریافت کرده بودند، به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل، در هر سه بخش تست‌های اول و دوم کمتر شد.

نتیجه‌گیری: استرادیول به‌صورت وابسته به دوز بر اکتساب، به‌خاطرآوری و تثبیت خاموشی حافظه ترس شرطی شده در حیوانات دچار PTSD موثر است. تزریق زیر جلدی استرادیول با دوز μg/kg ۱۸۰، منجر به تقویت هر سه مرحله‌ی اکتساب، به‌خاطرآوری و تثبیت خاموشی حافظه ترس شرطی شده گردید.

واژگان کلیدی: اختلال استرس پس از سانحه، استرادیول، تک استرس طولانی مدت، شوک الکتریکی

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۴، صفحات ۳۷۱-۳۶۴

مقدمه

یادگیری فرآیند کسب اطلاعات از دنیای اطراف و حافظه توان نگهداری آثار هر نوع یادگیری است. حافظه دارای مراحل پنج‌گانه زیر است: رمزگذاری Encoding (تبدیل اطلاعات به نوعی رمز قابل پردازش)، ۲- ذخیره سازی یا تثبیت Consolidation (فرآیند نگهداری اطلاعات رمزگذاری شده)، ۳- به‌خاطرآوری Retrieving (یادآوری و فراخوانی اطلاعات از مراکز ذخیره شده)، ۴- تثبیت مجدد Reconsolidation (ذخیره مجدد حافظه فراخوانده شده) و ۵- خاموشی Extinction (فراموشی حافظه فراخوانده شده) [۱]. ابتدا حافظه به‌صورت حافظه کوتاه‌مدت ذخیره شده و بعد از مدتی طی فرایند تثبیت، به حافظه بلندمدت تبدیل می‌شود.

این مراحل در هیپوکمپ اتفاق می‌افتد. بعد از مدتی، حافظه از هیپوکمپ خارج می‌شود و در نئوکورتکس ذخیره می‌شود. در نئوکورتکس ابتدا به‌صورت حافظه کوتاه مدت و بعد به‌صورت حافظه دور ذخیره می‌شود [۴]. بعد از تثبیت حافظه اگر به‌خاطر آوری صورت گیرد حافظه پایدار به‌صورت ناپایدار درمی‌آید، سپس این حافظه یا مجددا تثبیت می‌شود یا فراموش می‌شود [۲]. یکی از مدل‌های پرکاربرد حیوانی به‌منظور مطالعات خاموشی حافظه مدل شرطی شدن کلاسیک است. در این مدل حیوان بین محرک شرطی (صدا یا شرایط محیطی) و محرک غیر شرطی (شوک الکتریکی) ارتباط برقرار می‌کند؛ به‌نحوی‌که پس از یادگیری، حیوان نسبت به محرک شرطی که ذاتا محرک خنثی است، شرطی می‌شود. خاموشی حافظه شرطی با اعمال محرک شرطی به مدت طولانی بدون محرک غیر شرطی صورت می‌گیرد. با خاموشی، پاسخ‌های شرطی به آرامی کاهش می‌یابند. در واقع خاموشی حافظه، نوع دیگری از یادگیری است که در آن عدم ارتباط بین محرک شرطی و محرک غیر شرطی یاد گرفته می‌شود. همانند انواع یادگیری، خاموشی حافظه نیز در سه فاز اتفاق می‌افتد: اکتساب، تثبیت و به‌خاطر آوری [۵-۳]. اختلال استرسی پس از حادثه (PTSD) یک عارضه روانی است که در فرد پس از قرار گرفتن در معرض حوادث بسیار دردناک یا تکان دهنده ایجاد می-

[۱] کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست عمومی، دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه دامغان

[۲] استادیار، گروه زیست عمومی، دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه دامغان

* نشانی نویسنده مسئول:

دامغان، دانشگاه دامغان، دانشکده زیست شناسی، کدپستی: ۴۱۱۶۷-۳۶۷۱۶

تلفن: ۰۲۳۳۵۲۲۰۲۳۷ دورنویس: ۰۲۳۳۵۲۲۰۲۳۷

پست الکترونیک: abrari@du.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/۲۹ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۷/۲۷

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-24]

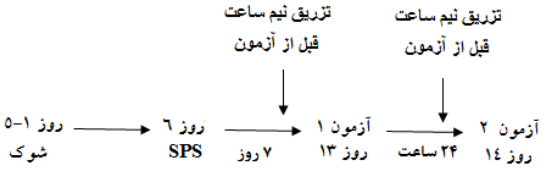
شود. علائم PTSD می‌تواند بعد از یک تاخیر چند هفته‌ای و یا چند ماهه و معمولا در طی ۶ ماه پس از حادثه ناگوار ظاهر می‌گردند. از علائم PTSD می‌توان به افسردگی، اضطراب، اختلال در خواب، تحریک پذیری و عصبانیت، واکنش احساسی به استرس که اغلب با دردهای عضلانی همراه است، ضربان قلب نامنظم، اسهال، و ترس اشاره نمود [۶]. افراد مبتلا به PTSD علاوه بر مشکلات فوق، دچار اختلالات متعددی مرتبط با حافظه نیز می‌باشند؛ به این ترتیب که نه تنها خاموشی حافظه ترومایی صورت نمی‌گیرد، بلکه با هر بار به‌خاطر آوری تروما، این حافظه تقویت و تشدید نیز می‌شود [۷]. استروژن‌ها گروهی از هورمون‌های جنسی زنانه هستند که در سیکل طبیعی تخمدان در مرحله فولیکولی از تخمک آزاد شده و در طی دوران بارداری، مقدار زیادی از این هورمون از جفت نیز ترشح می‌شود. استرادیول از موثرترین استروژن‌های طبیعی است [۸]. استروژن‌ها اثرات محیطی و مرکزی متعددی دارند و بر یادگیری و حافظه نیز موثرند. گزارش‌های زیادی مبنی بر اثرات استرادیول بر حافظه در انسان و حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد [۱۰،۹]. عوامل مختلفی مانند برنامه زمانی و مقدار تجویز استروژن، سن، جنسیت و مدل‌های مختلف حافظه در متفاوت شدن اثرات استروژن بر یادگیری و حافظه دخیل می‌باشند. به‌عنوان مثال، به‌کار گیری حاد استروژن در دوز درمانی، یادگیری فضایی در ماز آبی موریس و حافظه احترازی را دچار اختلال می‌کند و در مقابل، به‌کار گیری مزمن استروژن در دوز درمانی نقایص موجود در حافظه فضایی را اصلاح می‌کند. هم‌چنین، موش‌های صحرایی ماده در فازی از سیکل جنسی که دوز استرادیول بالا است، در مقایسه با موش‌های نر، در ماز آبی موریس اجرای ضعیف‌تری را نشان می‌دهند [۱۱،۸]. برخی مطالعات نشان می‌دهد که استروژن درمانی حاد، یادگیری فضایی در ماز آبی موریس و حافظه احترازی را دچار اختلال می‌کند و در مقابل استروژن درمانی مزمن، نقایص موجود در حافظه فضایی را اصلاح می‌کند [۱۱،۹]. استرادیول بر خاموشی حافظه نیز موثر است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تزریق استرادیول در جوندگان، تثبیت حافظه خاموشی را از طریق فعالیت گیرنده بتا تسهیل می‌کند. استرادیول می‌تواند توانایی نگهداری حافظه ترس خاموش شده را بهبود بخشد و به‌خاطر آوری خاموشی را افزایش می‌دهند. سطوح پایین استروژن با نقص در به‌خاطرآوری خاموشی ترس و سطوح بالای استروژن با افزایش به‌خاطرآوری خاموشی مرتبط است [۱۲،۱۱،۹،۸]. نواحی مختلف مغزی درگیر در خاموشی حافظه مثل آمیگدال و قشر پره‌فرونتال و هیپوکمپ سطوح نسبتا بالایی از گیرنده‌های استروژن را دارند، بنابراین استروژن با اثرگذاری بر این نواحی می‌تواند بر خاموشی حافظه موثر باشد. با توجه به اثرات ذکر شده استروژن بر حافظه و وجود اختلال حافظه در بیماران مبتلا به PTSD بر آن شدیم تا اثرات بتا استرادیول را بر مراحل مختلف خاموشی حافظه در این بیماری بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

موش‌های نر نژاد ویستار با سن تقریبی ۲ تا ۳ ماه و وزن ۲۰۰-۱۸۰ گرم از مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی ایران واحد کرج تهیه شد. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی - ۱۲ ساعت روشنایی و در حالی‌که آب و غذا (به‌صورت پلت) را آزادانه در اختیار داشتند، نگهداری شدند. نگهداری حیوانات در محدوده دمایی حدود ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۰-۴۰ درصد صورت گرفت. اصول اخلاقی کار با حیوانات بر اساس دستور کار کمیته اخلاقی دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان رعایت شد. به‌منظور القا PTSD از مدل تلفیقی شوک الکتریکی و تک استرس طولانی مدت (Shock and Single Prolonged Stress = S+SPS) استفاده شد [۱۳]؛ به این ترتیب که حیوانات ۵ روز، روزانه یک شوک الکتریکی ۱ mA به‌مدت ۲ ثانیه دریافت کردند. روز بعد مدل سه مرحله‌ای SPS را به‌شرح زیر تجربه کردند: در مرحله اول، حیوانات ۲ ساعت در مقید کننده بی‌حرکت نگه داشته شدند. در مرحله دوم، بلافاصله بعد از خروج از مقید کننده، حیوانات به‌مدت ۲۰ دقیقه در ظرفی استوانه‌ای شکل جهت شنای اجباری قرار گرفتند و ۱۵ دقیقه بعد، با دی اتیل اتر بی‌هوش شدند (مرحله سوم). شوک الکتریکی توسط سیستم ترس شرطی کننده (CFS = Conditioned Fear System)، ساخت کشور آمریکا، اعمال شد. این سیستم شامل محفظه‌ای مکعب مستطیل شکل از جنس پلاستیک شفاف به ابعاد ۴۷×۴۵×۴۵ سانتی‌متر است. کف محفظه از میله‌های ضد زنگ به تعداد ۲۸ عدد و با قطر ۶ میلی‌متر تشکیل شده است که به فواصل ۱۲ میلی‌متر از یکدیگر قرار دارند و به‌منظور اعمال شوک الکتریکی (به‌عنوان محرک شرطی) به حیوان به‌کار می‌رود. درب محفظه از جنس پلاستیک شفاف و قابل باز شدن است. به‌منظور تنظیم متغیرهای آزمایش و ثبت داده‌ها و تجزیه و تحلیل اطلاعات، سیستم به رایانه‌ای مجهز به نرم‌افزار Ethovision متصل است که حرکات مختلف حیوان چون پریدن، جابه‌جا شدن، و بی‌حرکتی به کمک نرم‌افزار ثبت می‌گردد. سقف محفظه مجهز به لامپ و دوربین فیلم برداری بوده و کف آن سینی قابل برداشتی دارد که امکان پاک‌سازی محفظه را از فضولات حیوانی فراهم می‌سازد. این سیستم هم به‌منظور اعمال شوک الکتریکی و هم

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-24]

جهت ارزیابی حافظه ترس شرطی شده استفاده گردید. مراحل انجام آزمایش‌ها در طرح زیر خلاصه شده است.



گروه‌های آزمایشی شامل ۳ گروه تیمار شده با دوزهای مختلف استرادیول و یک گروه کنترل بود. مطابق طراحی بالا، تزریق استرادیول یا روغن کنجد به‌عنوان حلال استرادیول (هر دو ساخت شرکت سیگما)، نیم ساعت قبل از تست‌های خاموشی انجام شد [۱۵،۱۴]. استرادیول در سه دوز μg/kg ۹۰، ۱۸۰ و ۳۶۰ به‌صورت زیر جلدی از ناحیه پشت گردن و توسط سرنگ همیلتون به حیوانات تزریق شد [۱۶-۱۴]. برای ارزیابی خاموشی حافظه ترس شرطی شده، حیوانات ۷ روز بعد از القا مدل، به‌مدت ۹ دقیقه بدون دریافت شوک الکتریکی در دستگاه ترس شرطی قرار گرفتند و پاسخ رفتاری حیوان در سه بازه زمانی ۳ دقیقه‌ای ثبت گردید. مهم‌ترین پاسخ رفتاری، میزان بی‌حرکتی (Freezing) است که عبارت از حذف کلیه اعمال حرکتی به‌جز تنفس می‌باشد. داده‌ها به‌صورت میانگین±خطای استاندارد ارائه شده است. آنالیز داده‌های آماری به کمک نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ انجام شد. و از آنالیز واریانس یک‌طرفه و پس‌آزمون تکمیلی LSD برای تعیین تفاوت بین هر گروه‌ها استفاده شد.

نتایج

یک هفته پس از القا بیماری PTSD، میزان بی‌حرکتی حیوانات توسط دستگاه ترس شرطی شده ارزیابی شد (تست اول) و یک‌روز بعد از تست اول، تست دوم صورت گرفت. هر یک از تست‌ها به ۳ بخش ۳ دقیقه‌ای تقسیم شد. حیوانات به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تا ۱۰ تایی تقسیم شدند، گروه‌های تیمار استرادیول را با ۳ دوز مختلف دریافت کرده و گروه کنترل روغن کنجد دریافت کرد. میزان بی‌حرکتی حیوانات با آنالیز واریانس یک‌طرفه مقایسه شدند و سطح معنی‌داری توسط آزمون تکمیلی LSD بررسی شد.

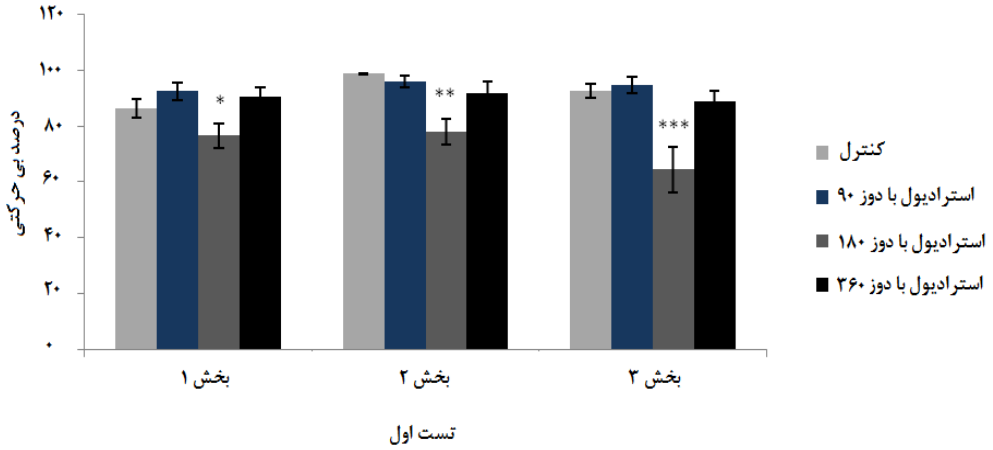
نتایج تست اول: این تست به‌منظور آموزش خاموشی حافظه انجام گرفت. آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که از نظر میزان بی-حرکتی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها، در هر ۳ بخش وجود داشت. مقادیر سطح معنی‌داری برای ۳ بخش به‌ترتیب عبارت است از: [$F(۳,۳۲)=۳/۶۲۵$ ،$P=۰/۰۲۳$]، [$F(۳,۳۲)=۸/۱۴۶$ ،$P=۰/۰۰۰۱$]، [$F(۳,۳۲)=۷/۴۸۹$ ،$P=۰/۰۰۱$]. میزان بی‌حرکتی در گروه تیمار شده با دوز μg/kg ۱۸۰ استرادیول نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت (به‌ترتیب در بخش‌های اول تا سوم $P<۰/۰۵$، $P<۰/۰۰۱$، $P<۰/۰۵$) (شکل شماره ۱). دوز μg/kg ۱۸۰ استرادیول میزان بی‌حرکتی را به‌طور معنی‌داری نسبت به سایر دوزها نیز کاهش داد (تست اول تا سوم به ترتیب $P<۰/۰۵$ ، $P<۰/۰۱$، $P<۰/۰۰۱$) (شکل شماره ۱).

نتایج تست دوم: تست دوم ۲۴ ساعت پس از تست اول انجام شد و همانند تست اول به ۳ بخش ۳ دقیقه‌ای تقسیم شد. این تست، به‌خاطر آوری و تثبیت حافظه خاموشی را ارزیابی می‌کند. در هر ۳ بخش تست دوم نیز از نظر میزان بی‌حرکتی بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری وجود داشت، به‌ترتیب برای بخش اول تا سوم سطح معنی‌داری عبارت است از: [$F(۳,۳۲)=۵/۴۵۵$ ،$P=۰/۰۰۴$]، [$F(۳,۳۲)=۴/۰۴۹$ ،$P=۰/۰۱۵$] و [$F(۳,۳۲)=۵/۰۲۱$ ،$P=۰/۰۰۶$]. در همه بخش‌ها میزان بی‌حرکتی در گروه تیمار شده با استرادیول μg/kg ۱۸۰ به‌طور معنی‌داری از گروه کنترل کمتر بود (سطح معنی‌داری بخش اول $P<۰/۰۵$ و بخش‌های دوم و سوم $P<۰/۰۱$) (شکل شماره ۲). از طرف دیگر، تزریق استرادیول با دوز μg/kg ۱۸۰ به میزان معنی‌داری سبب کاهش میزان بی‌حرکتی در مقایسه با سایر دوزها، در هر ۳ بخش شد (تست اول تا سوم به‌ترتیب $P<۰/۰۵$، $P<۰/۰۱$، $P<۰/۰۰۱$) (شکل شماره ۲).

بحث

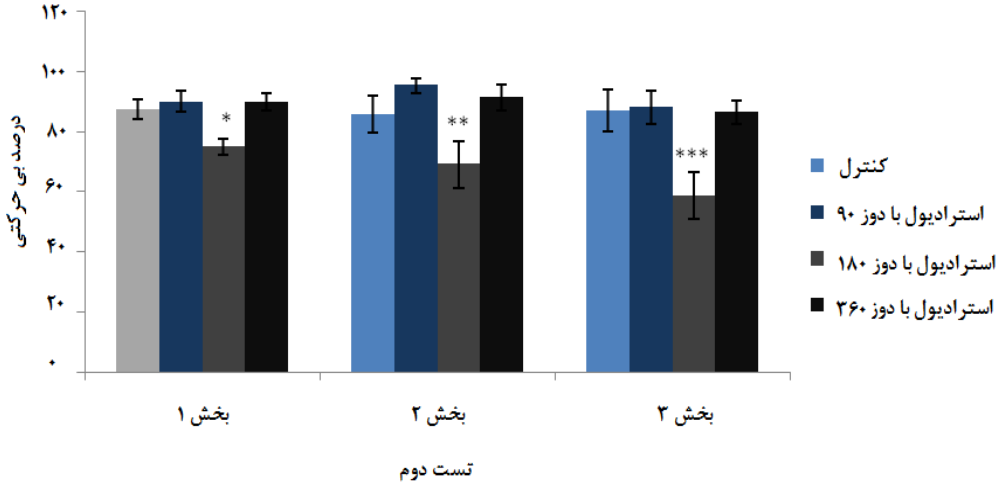
به‌منظور سنجش ابتلای به بیماری، یک هفته بعد از القا مدل، حیوانات به‌مدت ۹ دقیقه در دستگاه ترس شرطی شده قرار می‌گرفتند تا میزان بی‌حرکتی اندازه‌گیری شود. یکی از علائم مهم ابتلا به بیماری PTSD، بالا بودن میزان بی‌حرکتی (پاسخ ترس شرطی) است [۱۷،۱۸]. میزان حدود ۹۰ درصدی بی‌حرکتی در حیوانات گروه کنترل در مطالعه حاضر، در راستای مطالعات گذشته، نشان دهنده قدرت القایی مدل در ایجاد بیماری PTSD است. همان‌طور که در مبحث مواد و روش‌ها گفته شد تزریق استرادیول به حیوانات مبتلا به PTSD، با ۳ دوز μg/kg ۹۰، ۱۸۰ و ۳۶۰ نیم ساعت قبل از انجام تست‌ها صورت گرفت. در طول تست اول، خاموشی حافظه ترس شرطی به حیوانات آموزش داده شد؛ حیوانات در این مرحله، عدم ارتباط بین محرک شرطی (شرایط دستگاه ترس شرطی) و محرک غیر شرطی (شوک) را یاد می‌گیرند. فرایند خاموشی حافظه پس از یادگیری وارد مرحله تثبیت می‌شود [۲۰،۱۹].

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-24]



شکل شماره ۱- مقایسه میزان بی‌حرکتی در گروه‌های مختلف آزمایشی در تست اول. استرادیول با دوز ۱۸۰ µ g/kg منجر به کاهش میزان بی‌حرکتی در هر ۳ بخش تست در مقایسه با گروه کنترل شد. میزان بی‌حرکتی در گروه تیمار شده با دوز ۱۸۰ µg/kg نسبت به سایر تیمارها در هر ۳ بخش، کاهش معنی‌داری داشت. داده‌ها *به‌صورت* $\overline{X} \pm SD$ ارائه شده است.

*** $P<۰/۰۰۱$، ** $P<۰/۰۱$، * $P<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه کنترل.



شکل شماره ۲- مقایسه میزان بی‌حرکتی در گروه‌های مختلف آزمایشی در تست دوم. استرادیول با دوز ۱۸۰ µ g/kg منجر به کاهش میزان بی-حرکتی در هر ۳ بخش تست در مقایسه با گروه کنترل شد. میزان بی‌حرکتی در گروه تیمار شده با دوز ۱۸۰ µg/kg نسبت به سایر تیمارها در هر ۳ بخش، کاهش معنی‌داری داشت. داده‌ها به‌صورت $\overline{X} \pm SD$ ارائه شده است.

*** $P<۰/۰۰۱$، ** $P<۰/۰۱$، * $P<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه کنترل.

مقایسه میزان بی‌حرکتی بین گروه‌های آزمایشی در تست اول نشان داد که در حیوانات دچار PTSD، استرادیول با دوز ۱۸۰ µg/kg مقدار بی‌حرکتی را نسبت به گروه کنترل کاهش می‌دهد. کاهش پاسخ ترس شرطی شده نشان دهنده تقویت فرایند خاموشی حافظه ترس است؛ بدین‌معنی‌که استرادیول با این دوز روند یادگیری خاموشی حافظه ترس شرطی را بهبود بخشیده است. استرادیول با دوز ۱۸۰ µg/kg بر تثبیت خاموشی حافظه نیز اثر تقویتی داشت و منجر به تثبیت قوی‌تر خاموشی حافظه در حیوانات دچار PTSD گردید؛ این اثری بود که از مشاهده تداوم کاهش میزان بی‌حرکتی در بخش‌های دوم و سوم تست اول، در مقایسه با گروه کنترل به-دست آمد. تحت تاثیر استرادیول حافظه ترس شرطی شده به‌شدت تشکیل و تثبیت می‌گردد. گزارشات متعددی در مطالعه روی نمونه‌های حیوانی وجود دارد که نشان می‌دهند تفاوت‌های جنسیتی بر یادگیری و حافظه در انواع مدل‌های رفتاری، به اشکال متفاوتی موثر است [۲۰،۱۸]. گزارش شده است که هورمون‌های جنسی اکتساب ترس شرطی را تحت تاثیر قرار می‌دهند، اما این

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-24]

گزارش‌ها در زمینه اثرات استرادیول بر اکتساب حافظه ضد و نقیض می‌باشند. اغلب شواهد حاکی از اثر افزاینده استرادیول بر یادگیری حافظه است [۲۳،۲۲]. اما تعداد کمی از سایر مطالعات مبنی بر اثر کاهنده استرادیول یا بی‌اثر بودن آن است [۲۵،۲۴]. اثرات استرادیول وابسته به دوز، مدل حیوانی یادگیری و جنسیت حیوان، متفاوت است. گزارشی مبنی بر اثرات استرادیول بر یادگیری فرایند خاموشی حافظه در بیماری PTSD وجود ندارد. در این مطالعه مشخص شد که اثرات استرادیول بر اکتساب و تثبیت حافظه در حیوانات دچار PTSD، وابسته به دوز است. دوزهای پایین (۹۰ μg/kg) و بالا (۳۶۰ μg/kg) بی اثر بوده و دوز متوسط، موثر بود. تست دوم خاموشی حافظه ۲۴ ساعت بعد از تست اول انجام شد. در ۳ دقیقه اول قرارگیری حیوان در قفس، حافظه خاموشی به‌خاطر آورده می‌شود و سپس این حافظه فعال شده دست‌خوش تثبیت مجدد می‌گردد. استرادیول با دوز μg/kg ۱۸۰ منجر به کاهش مقدار بی‌حرکتی در هر ۳ بخش تست دوم در حیوانات دچار PTSD، در مقایسه با گروه کنترل شد. این مشاهده نشان‌دهنده اثر تقویتی استرادیول بر به‌خاطر آوری و تثبیت مجدد حافظه خاموشی در حیوانات دچار PTSD است. گزارش دیگران نشان می‌دهد که غلظت خونی استرادیول در زمان یادگیری خاموشی، بر قدرت به‌خاطرآوری حافظه موثر است. به این ترتیب که به‌خاطرآوری حافظه در موش‌های ماده‌ای که یادگیری خاموشی در فاز کمبود استرادیول سیکل جنسی آن‌ها انجام شده، ضعیف‌تر از موش‌های ماده‌ای است که این یادگیری در دوره دارای استرادیول بالا انجام شده است [۲۷،۲۶]. از طرف دیگر نوسانات استرادیول بر تثبیت خاموشی نیز موثر است. گزارش شده است که موش‌های صحرایی ماده‌ای که تحت تیمار با آگونیست‌های استروژن قرار گرفته‌اند تثبیت حافظه خاموشی در آن‌ها تقویت شده و بالعکس آنتاگونیست‌های استروژن منجر به تخریب تثبیت حافظه خاموشی گشته است [۲۸،۱۶]. یافته‌های این تحقیق نشان داد که اثرات استرادیول بر به‌خاطر آوری و تثبیت مجدد خاموشی نیز وابسته به دوز است؛ به‌نحوی‌که دوزهای بالا و پایین بی تاثیر بوده و دوز متوسط، موثر بود. اثرات وابسته به دوز استرادیول بر به‌خاطر آوری حافظه در مطالعات دیگران نیز گزارش شده است [۲۸،۱۶]. شواهدی مبنی بر مکانیسم مداخله استرادیول بر اکتساب، تثبیت و به‌خاطر آوری خاموشی وجود ندارد. در این مطالعه نحوه عملکرد استرادیول بر مراحل خاموشی حافظه بررسی نگردید. استرادیول اثرات گسترده‌ای بر روی سیستم عصبی دارد، از جمله عملکرد محافظت نورونی، کاهش مرگ سلولی ناشی از آپوپتوز، و تاثیر بر فاکتورهای رشد عصبی به‌خصوص BDNF [۳۱-۲۹]. با توجه به نقش موثر BDNF در خاموشی حافظه، احتمال می‌رود که اثرات گزارش شده استرادیول در این تحقیق به‌دلیل تاثیر آن بر مقدار پروتئین BDNF باشد [۳۰،۲۹]. استروژن اثرات عمیقی روی ساختار و عملکرد هیپوکامپ به‌عنوان ساختار اصلی درگیر در حافظه ترس شرطی شده دارد. این اثرات به‌طور عمده ازطریق گیرنده‌های هسته‌ای استروژن میانجی‌گری می‌شوند، این گیرنده‌ها با اجزاء کروماتین برهمکنش داده و رونویسی از ژن‌های هدف استروژن را تنظیم می‌کنند. علاوه بر این، استروژن ممکن است با اثر بر روی پروتئین‌های غشایی که مشابه گیرنده‌های استروژنی هستند برهمکنش دهد. به‌نظر می‌رسد برخی از گیرنده‌های غشایی در هیپوکامپ وجود دارد و می‌تواند در اثرات ژنومیک استرادیول روی عملکرد هیپوکامپ درگیر باشد [۳۳،۳۲].

نتیجه‌گیری

یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که استرادیول بر مراحل مختلف خاموشی حافظه ترس شرطی شده ناشی از القا بیماری PTSD موثر است. بدین ترتیب که، استرادیول به‌صورت وابسته به دوز بر اکتساب، به‌خاطر آوری و تثبیت خاموشی حافظه ترس شرطی شده در حیوانات دچار PTSD موثر است. و هم‌چنین، تزریق زیر جلدی استرادیول با دوز μg/kg ۱۸۰، منجر به تقویت هر ۳ مرحله اکتساب، به‌خاطر آوری و تثبیت خاموشی حافظه ترس شرطی شده می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه خانم فاطمه عامریان برای اخذ درجه کارشناسی ارشد زیست شناسی (فیزیولوژی) از دانشگاه دامغان است. بدین‌وسیله از دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان به‌خاطر پرداخت هزینه مواد و وسایل و دراختیار گذاشتن امکانات آزمایشگاهی تشکر و قدر دانی می‌گردد.

References:

[1] Alberini CM. Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? ***Trends Neurosci*** 2005; 28(1): 51-6.

[2] Klein SB, Robertson TE, Delton AW. Facing the future: memory as an evolved system for planning future acts. ***Mem Cognit*** 2010; 38(1): 13-22.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-24]

[3] Sotres-Bayon F, Cain CK, LeDoux JE. Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. ***Biol Psychiatry*** 2006; 60(4): 329-36.
[4] Sacchetti C, Baratono S, Negro F, Bessone A, Cussino P, Cerutti F. [Blood coagulation parameters in insulin-dependent diabetic children at onset of the disease and after 3 months]. ***Minerva Endocrinol*** 1989; 14(2): 115-8.
[5] Herry C, Ferraguti F, Singewald N, Letzkus JJ, Ehrlich I, Luthi A. Neuronal circuits of fear extinction. ***Eur J Neurosci*** 2010; 31(4): 599-612.
[6] Cukor J, Spitalnick J, Difede J, Rizzo A, Rothbaum BO. Emerging treatments for PTSD. ***Clin Psychol Rev*** 2009; 29(8): 715-26.
[7] Moeller-Bertram T, Keltner J, Strigo IA. Pain and post traumatic stress disorder - review of clinical and experimental evidence. ***Neuropharmacology*** 2012; 62(2): 586-97.
[8] Glover EM, Jovanovic T, Mercer KB, Kerley K, Bradley B, Ressler KJ, et al. Estrogen levels are associated with extinction deficits in women with posttraumatic stress disorder. ***Biol Psychiatry*** 2012; 72(1): 19-24.
[9] Zeidan MA, Igoe SA, Linnman C, Vitalo A, Levine JB, Klibanski A, et al. Estradiol modulates medial prefrontal cortex and amygdala activity during fear extinction in women and female rats. ***Biol Psychiatry*** 2011; 70(10): 920-7.
[10] Walf AA, Frye CA. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. ***Neuropsychopharmacology*** 2006; 31(6): 1097-11.
[11] McClure RE, Barha CK, Galea LA. 17 β-Estradiol, but not estrone, increases the survival and activation of new neurons in the hippocampus in response to spatial memory in adult female rats. ***Horm Behav*** 2013; 63(1): 144-57.
[12] Inagaki T, Gautreaux C, Luine V. Acute estrogen treatment facilitates recognition memory consolidation and alters monoamine levels in memory-related brain areas. ***Horm Behav*** 2010; 58(3): 415-26.
[13] Wang H, Zuo D, He B, Qiao F, Zhao M, Wu Y. Conditioned fear stress combined with single-prolonged stress: a new PTSD mouse model. ***Neurosci Res*** 2012; 73(2): 142-52.
[14] Sales S, Ureshino RP, Pereira RT, Luna MS, Pires de Oliveira M, Yamanouye N, et al. Effects of 17beta-estradiol replacement on the apoptotic effects caused by ovariectomy in the rat hippocampus. ***Life Sci*** 2010; 86(21-22): 832-8.
[15] Viau V, Meaney MJ. Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat. ***Endocrinology***1991; 129(5): 2503-11.
[16] Chang YJ, Yang CH, Liang YC, Yeh CM, Huang CC, Hsu KS. Estrogen modulates sexually dimorphic contextual fear extinction in rats through estrogen receptor beta. ***Hippocampus*** 2009; 19(11): 1142-50.
[17] Siegmund A, Wotjak CT. Toward an animal model of posttraumatic stress disorder. ***Ann N Y Acad Sci*** 2006; 1071: 324-34.
[18] Aguilar R, Gil L, Gray JA, Driscoll P, Flint J, Dawson GR, et al. Fearfulness and sex in F2 Roman rats: males display more fear though both sexes share the same fearfulness traits. ***Physiol Behav*** 2003; 78(4): 723-32
[19] Quirk GJ, Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. ***Neuropsychopharmacology*** 2008; 33(1): 56-72.
[20] Lang S, Kroll A, Lipinski SJ, Wessa M, Ridder S, Christmann C, et al. Context conditioning and extinction in humans: differential contribution of the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex. ***Eur J Neurosci*** 2009; 29(4): 823-32.
[21] Jasnow AM, Schulkin J, Pfaff DW. Estrogen facilitates fear conditioning and increases corticotropin-releasing hormone mRNA expression in the central amygdala in female mice. ***Horm Behav*** 2006; 49(2): 197-205.
[22] Pearson R, Lewis MB. Fear recognition across the menstrual cycle. ***Horm Behav*** 2005; 47(3): 267-71.
[23] Leuner B, Mendolia-Loffredo S, Shors TJ. High levels of estrogen enhance associative memory formation in ovariectomized females. ***Psychoneuroendocrinology*** 2004; 29(7): 883-90.
[24] Gupta RR, Sen S, Diepenhorst LL, Rudick CN, Maren S. Estrogen modulates sexually dimorphic contextual fear conditioning and hippocampal long-term potentiation (LTP) in rats(1). ***Brain Res*** 2001; 888(2): 356-65.
[25] Milad MR, Zeidan MA, Contero A, Pitman RK, Klibanski A, Rauch SL, et al. The influence of gonadal hormones on conditioned fear extinction in healthy humans. ***Neuroscience*** 2010; 168(3): 652-8.
[26] Graham BM, Milad MR. Blockade of estrogen by hormonal contraceptives impairs fear extinction in female rats and women. ***Biol Psychiatry*** 2013; 73(4): 371-8.
[27] Rey CD, Lipps J, Shansky RM. Dopamine D1 receptor activation rescues extinction impairments in low-estrogen female rats and induces cortical layer-specific activation changes in prefrontal-amygdala circuits. ***Neuropsychopharmacology*** 2014; 39(5): 1282-9.
[28] Milad MR, Igoe SA, Lebron-Milad K, Novales JE. Estrous cycle phase and gonadal hormones influence conditioned fear extinction. ***Neuroscience*** 2009; 164(3): 887-95.
[29] Scharfman HE, Maclusky NJ. Similarities between actions of estrogen and BDNF in the hippocampus: coincidence or clue? ***Trends Neurosci*** 2005; 28(2): 79-85.
[30] Inagaki T, Kaneko N, Zukin RS, Castillo PE, Etgen AM. Estradiol attenuates ischemia-induced death of hippocampal neurons and enhances

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-24]

synaptic transmission in aged, long-term hormone-deprived female rats. ***PloS One*** 2012; 7(6): e38018.
[31] Solum DT, Handa RJ. Estrogen regulates the development of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus. ***J Neurosci*** 2002; 22(7): 2650-9.
[32] Cavus I, Duman RS. Influence of estradiol, stress, and 5-HT2A agonist treatment on brain-derived neurotrophic factor expression in female rats. ***Biol Psychiatry*** 2003; 54(1): 59-69.
[33] Murphy DD, Cole NB, Greenberger V, Segal M. Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons. ***J Neurosci*** 1998; 18(7): 2550-9.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-24]