مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هجدهم، شماره ۴، فروردین ۱۳۹۵، صفحه ۲۸-۲۱

اثر مهار موقت هسته اکومبنس در پاسخ به استرس مزمن شوک الکتریکی کف پا در موش کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد NMRI

فاطمه نیکائیلی (MSc)[۱]، هدایت صحرایی (PhD)[۲]، مریم خسروی (PhD)[۱]، ژیلا رضاییان (MSc)[۱]، فاطمه افتخاری (MSc)[۱]، ناهید سراحیان (MSc)[۲*]، فاطمه قمری (MSc)[۱]

۱-گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال
۲-مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیهٔ الله (عج) تهران

دریافت: ۹۳/۱۲/۲۳، اصلاح:۹۴/۳/۲۷، پذیرش:۹۴/۱۰/۱۴

خلاصه

سابقه و هدف: تغییر فعالیت نورونهای هسته اکومبنس در حین استرس مشاهده شده است اما نقش این هسته در کاهش عوارض استرس بخوبی شناخته نشده است. در این مطالعه اثر مهار موقت هسته اکومبنس بر تغییرات متابولیکی استرس در موش های ماده بررسی شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی بر روی ۴۸ سر موش کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد NMRI با میانگین وزنی ۳±۲۷ گرم انجام شد. هسته اکومبنس بصورت یکطرفه و دوطرفه کانول گذاری شد. پس از یک هفته بهبودی لیدوکایین ۲٪ و یا سالین به مدت چهار روز متوالی هر روز ۵ دقیقه قبل از القا شوک الکتریکی کف پا به حیوانات تجویز شد. کورتیکوسترون پلاسما، آب و غذای دریافتی و تاخیر در غذاخوردن به عنوان پارامترهای متابولیکی استرس سنجیده شد.

یافته‌ها: استرس به‌تنهایی موجب افزایش کورتیکوسترون پلاسما (۰/۸±۱۷) در مقایسه با گروه کنترل (۰/۳±۴/۵) شد($p<۰/۰۰۱$). همچنین موجب افزایش تاخیر در غذا خوردن (۹/۸±۲۱۸٪، $p<۰/۰۱$) و کاهش آب (۴/۵±۸۰٪) و غذای دریافتی (۵/۵±۸۴٪) گردید($p<۰/۰۵$). مهارموقت هسته اکومبنس اثر استرس را در تغییرات کورتیکوسترون تغییر نداد و اثر استرس را در میزان آب دریافتی مهار کرد که اکومبنس چپ عملکرد قویتری داشت (۷/۶±۱۹۵٪، $p<۰/۰۱$). مهار موقت هسته اکومبنس اثر استرس را درمیزان غذای دریافتی خنثی کرد. مهار موقت هسته اکومبنس راست اثر استرس را درزمان تاخیر در غذاخوردن تقویت (۱۰/۸±۲۶۴٪، $p<۰/۰۱$) و مهار هسته اکومبنس چپ آن را مهار کرد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که مهار موقت هسته اکومبنس می تواند در کاهش اثرات متابولیکی استرس موثر باشد، در عین حال این تاثیر نوعی سوگیری در عملکرد هسته اکومبنس سمت راست و چپ را از خود نشان می دهد.

واژه‌های کلیدی: لیدوکائین، موش، هسته اکومبنس، استرس، مهار موقت.

مقدمه

مهمترین محل تاثیر استرس در بدن را مغز دانسته اند و اعتقاد بر این است که دستگاه عصبی اولین واکنش دهنده به استرس می باشد (۱). تاکنون مطالعات بسیار زیادی برای بررسی نقش بخش های مختلف مغز در مدیریت استرس و یا در بروز عوارض استرس انجام شده است و در مطالعات حیوانی مشخص شده که استرس منجر به اختلال در علایم متابولیکی و هورمونی در موش های بزرگ و کوچک آزمایشگاهی می شود و مهار گیرنده های NMDA گلوتاماتی در هسته اکومبنس و یا مهار موقت این هسته موجب مهار اثرات هورمونی و متابولیکی استرس می شود (۳و۲). همچنین در مطالعات انسانی، تحقیقاتی که با استفاده از fMRI انجام شده نشان دهنده تغییر فعالیت بخش های مختلف مغز از قبیل هیپوکمپ، آمیگدال و قشر پیش پیشانی در هنگام بروز استرس است (۵و۴). با این وجود تحقیقات گسترده ای نیاز است تا نقش بخشهای مختلف مغز در بروز اثرات مختلف استرس از جمله اثرات متابولیکی آن مشخص شود. استرس منجر به فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه (HPA) میشود که طی فعالیت این محور فاکتور رها کننده هسته پاراو نتریکولار هیپوتالاموس و هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) از هیپوفیز قدامی ترشح می شوند. در پاسخ به هورمون ACTH ترشح گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیزول-کورتیکوسترون) از قشر غده فوق کلیه صورت می گیرد (۶). در ارتباط با نقش هسته اکومبنس در زمان استرس کمتر کار شده است، بنابراین مسیرهای مختلف مغزی که در استرس و پاسخ به آن دخالت دارند، چندان روشن نیست. با اینکه تعداد مطالعات آناتومی و الکتروفیزیولوژی هسته اکومبنس در دو دهه گذشته با رشد زیادی روبرو بوده است، اما همچنان نقش این هسته در پاسخ به استرس چندان واضح نیست. در تحقیقات قبلی، به نقش سیستم دوپامینی هسته اکومبنس در تعدیل استرس اشاره

▣ این مقاله حاصل پایان نامه فاطمه نیکاییلی دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی دانشگاه آزاد تهران شمال می باشد.
*مسئول مقاله: ناهید سراحیان
آدرس: تهران، نیاوران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات علوم اعصاب. تلفن: ۲۶۱۲۷۲۸۶-۰۲۱
E-mail: sarahiannahid@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.4.3.3]
[DOI: 10.22088/jbums.18.4.21]

شده است (۷). تحقیقات نشان دهنده نقش هسته اکومبنس در بروز پاسخ به استرس بوده است، مشخص است که نقل و انتقال دوپامینی و گابانرژیک در این هسته در حین استرس حاد و مزمن تغییر می کنند. به دلیل ارتباط هسته اکومبنس با سنترال آمیگدال و در نتیجه درگیری پاسخ های هسته اکومبنس با سنترال آمیگدال (۸) در این تحقیق سعی شد با مهار موقت این هسته به نقش آن در تغییر علایم متابولیکی استرس مزمن پرداخته شود. لیدوکائین نوعی داروی بی حس کننده موضعی است که با رقابت با کلسیم در نشستن بر روی گیرنده‌های غشائی عصبی باعث کنترل عبور سدیم از غشای سلولی می‌شود و مرحله دپولاریزاسیون پتاسیل عمل را کاهش می‌دهد (۹).

از آنجایی که لیدوکایین بیش از ۳۰ دقیقه می تواند باعث مهار موقت فعالیت عصبی شود در تحقیق حاضر از این دارو به منظور مهار موقت هسته اکومبنس استفاده شد (۱۰). حال با توجه به تنوع نوروترانسمیترها در هسته اکومبنس و اهمیت دوپامین و گلوتامات در آن که شواهدی بر دخالت آنها در استرس و سوگیری این هسته موجود است، ممکن است این سوال پیش آید که آیا مکانیسم لیدوکائین مشابه VTA به مهار گیرنده های دوپامینی مرتبط است یا خیر؟ در پاسخ به این سوال بایستی گفت همانطور که در مکانیسم عمل ممانتین اشاره گردید تمامی کانالهای وابسته به ولتاژ دریچه دار سدیمی مناطق فاقد میلین نورون ها توسط لیدوکائین مهار می شوند (۹). به همین دلیل نقش گیرنده یا نوروترنسمیتر اختصاصی وجود ندارد. استرس مزمن می تواند به بروز بیماریهائی مانند فشارخون و سکته قلبی و مغزی، آسیب دستگاه گوارش، کاهش فعالیت دستگاه ایمنی و نیز بیماریهای خلق و خو مانند افسردگی، اضطراب و حتی اعتیاد منجر شود که این بیماریها همه ساله مقادیر عظیمی از بودجه های بهداشتی جهان را به خود اختصاص می دهند (۱۲و۱۱). از این رو کنترل استرس و عوارض آن از مهمترین برنامه های بهداشتی دنیا محسوب می شود، برای این کار بایستی مناطق درگیر در استرس شناخته شوند که یکی از این روش ها مهار موقت هسته های مختلف مغز به منظور مشخص نمودن نقش هر کدام از آنها در این زمینه است. با توجه به اینکه بخشی از هسته اکومبنس با آمیگدال مرتبط بوده و در تعدیل عملکرد آمیگدال نقش دارد، از انجائیکه در تحقیقات قبلی دو نکته اساسی ذیل بدون پاسخ مانده است، اول: آیا با توجه به توزیع نامتقارن گیرنده های دوپامینی و کوله سیستوکینین در هسته اکومبنس چپ و راست و نیز وجود سوگیری در هسته اکومبنس نسبت به پاداش به مورفین (۱۳) آیا همین سوگیری در پاسخ هسته اکومبنس به استرس دیده می شود یا خیر؟ دوم: اینکه اگر چنین پاسخی وجود دارد آیا در جنس ماده نیز با توجه به تفاوت جنسیتی دیده شده در پاسخ به استرس این سوگیری صدق می کند؟ برای این منظور در این مطالعه با مهار موقت هسته اکومبنس با استفاده از لیدوکائین پاسخ موش های آزمایشگاهی کوچک ماده به استرس مزمن مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی–مداخله ای از ۴۸ سر موش کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد NMRI با میانگین وزنی ۳±۲۷ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس های ۶ تایی با دوره روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته و درجه حرارت کنترل شده ۲۴°C-۲۲ و آب و غذای کافی نگهداری شدند. در هر سری آزمایش ۶ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت. مقدار آب و غذای حیوانات طی آزمایش ثبت شد. از همه حیوانات اسمیر واژینال تهیه شد و سیکل جنسی حیوانات قبل از شروع آزمایشها بررسی و همه حیوانات در فاز پرواستروس مورد آزمایش قرار گرفتند. تمام آزمایشها بر اساس پروتکل کار با حیوانات آزمایشگاهی کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه بقیه الله (عج) انجام گردید. حیوانات به صورت تصادفی در ۸ گروه ۶ تایی قرار گرفتند. به حیوانات گروه کنترل نه استرس القا شد و نه دارو تجویز شد، حیوانات گروه استرس هم فقط به مدت چهار روز تحت استرس قرار گرفتند. شش گروه دیگر از حیوانات بصورت یکطرفه راست و یا چپ و بصورت دوطرفه در ناحیه اکومبنس کانولگذاری شدند و داروی لیدوکایین و یا سالین همراه با القای استرس تجویز شد. داروی مورد استفاده در این آزمایش محلول لیدوکائین هیدروکلراید ۲٪ بود که با استفاده از سرنگ هامیلتون به داخل هسته اکومبنس تزریق شد. گروهی از حیوانات نیز به جای دارو با همان حجم سالین دریافت کردند. حیوانات توسط مخلوط کتامین هیدروکلراید (۵۰-۷۵mg/kg) و دیازپام (۵-۷mg/kg) بی هوش شدند و یک یا دو عدد کانول راهنما از جنس استیل زنگ نزن شماره ۲۳ توسط دستگاه استریوتکس طبق مختصات اطلس پاکسینو (۱۴) برای هسته اکومبنس (AP=۱ ،±ML=۱/۵،DV=۴/۵) در سر حیوان کار گذاشته شد (شکل ۱). پس از جراحی به حیوانات یک هفته اجازه بهبودی داده شد. کانول تزریق (سر سوزن ۳۰G دندانپزشکی) با طول ۵۰۰ µ بلندتر از کانول راهنما داخل آن قرار گرفت و دارو به آرامی توسط سرنگ هامیلتون با حجم ۰/۲۵µL در هر طرف در مدت زمان ۳۰ ثانیه تزریق شد. استرس توسط دستگاه Communication Box (ساخت شرکت برج صنعت، تهران، ایران) به حیوانات القا شد. این دستگاه متشکل از ۹ قسمت مجزا (۱۶×۱۶×۵۰ cm) (طول×عرض× ارتفاع) از جنس پلکسی گلاس است و کف دستگاه دارای میله‌های استیل است که در فواصل ۱/۳ سانتی متری از هم قرار گرفتند. این میله ها به ژنراتوری که به کامپیوتر متصل است وصل شده و ولتاژ و مدت زمان القا شوک (ولتاژ ۶۰ میلی ولت، فرکانس ۱۰ هرتز و به مدت ۶۰ ثانیه) توسط کاربر تعیین می‌شود. در این تحقیق شوک الکتریکی کف پا به صورت تصادفی بین ساعات ۱۳-۹ به مدت چهار روز متوالی القا شد (شکل ۱).



شکل ۱. محل قرارگیری کانول راهنما در هسته اکومبنس در موش کوچک آزمایشگاهی

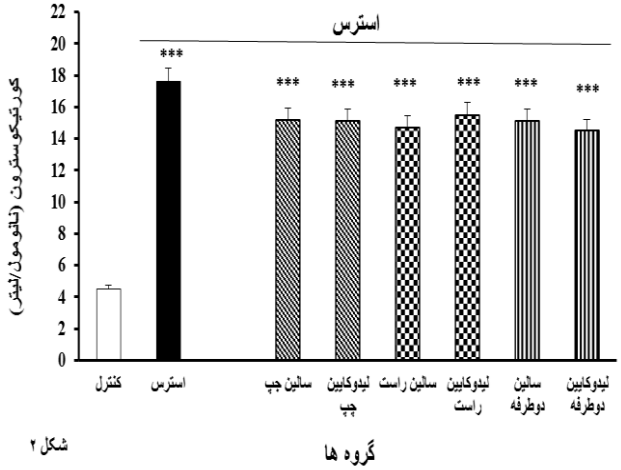
حیوانات یک ساعت قبل از آزمایش به منظور سازش با محیط به اتاق آزمایش منتقل شدند سپس به مدت ۲۰ دقیقه در دستگاه قرار گرفته آنگاه به مدت۶۰ ثانیه تحت شوک الکتریکی کف پا قرار گرفتند. حیوانات گروه کنترل نیز به مدت ۳۰ دقیقه بدون القا شوک در دستگاه قرار گرفتند. در روز آخر آزمایش بین ساعات ۹ الی ۱۱ صبح از سینوس رترواوربیتال واقع در گوشه چشم تمامی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.4.3.3]
[DOI: 10.22088/jbums.18.4.21]

حیوانات گروه کنترل و آزمایش خونگیری شد و با دور ۳۰۰۰ به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. پلاسمای رویی جهت سنجش هورمون کورتیکوسترون جمع آوری گردید و سپس با استفاده از کیت سنجش هورمون کورتیکوسترون (کیت الایزا کورتیکوسترون موش بزرگ آزمایشگاهی از شرکت DRG-Germany) با روش الایزا در طول موج ۴۵۰ نانومتر سنجیده شد. همچنین، میزان آب و غذای دریافتی، تغییرات وزن و زمان تاخیر در غذا خوردن نیز به عنوان معیارهای متابولیکی استرس سنجیده شد. به این صورت که هر روز طی ساعاتی خاص به ازای هر حیوان ۱۰ گرم غذا و ۳۰ سی سی آب در قفس ها گذاشته می شد و میزان آب و غذای دریافتی حیوانات طی ۲۴ ساعت اندازه گیری می شد. همچنین، وزن حیوانات نیز هر روز به مدت چهار روز متوالی طی ساعتی مشخص اندازه گیری شد. پس از اتمام القا استرس حیوانات به قفس هایشان بازگردانده شدند و از مدت زمان قرارگیری حیوانات در قفس‌هایشان تا زمانی که اولین موش شروع به غذاخوردن می کرد با زمان سنج به صورت ثانیه ثبت شد و به عنوان زمان تاخیر در غذا خوردن و معیاری از سنجش استرس ثبت گردید. اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شد. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس سه طرفه (با در نظر گرفتن سمت، استرس و لیدوکائین به عنوان سه فاکتور) و به دنبال آن تست توکی استفاده شد و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تغییرات میزان غلظت کورتیکوسترون پلاسما در اثر تجویز مزمن لیدوکایین و القا شوک الکتریکی کف پا: استرس به صورت معنی داری ($P<۰/۰۰۱$) موجب افزایش میزان کورتیکوسترون پلاسما شد. از سویی دیگر، مهار موقت هسته اکومبنس راست و چپ در تغییرات میزان کوتیکوسترن پلاسما اثر استرس را تغییر نداد (شکل ۲).

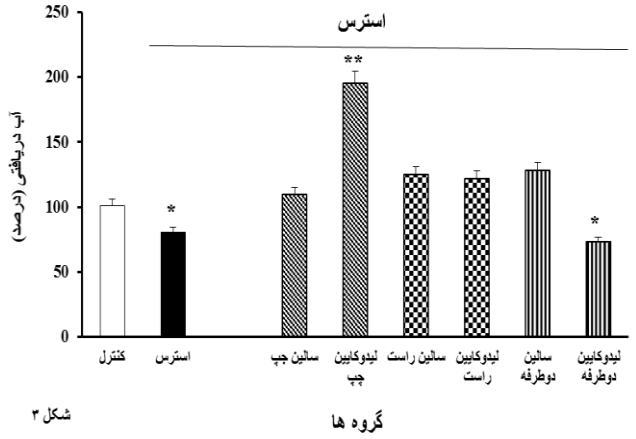


شکل ۲

شکل ۲. تغییرات میزان غلظت کورتیکوسترون پلاسما در اثر تجویز مزمن لیدوکایین و القا شوک الکتریکی کف پا

اطلاعات میانگین±انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر حیوان است. $p<۰/۰۰۱^{***}$ اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه کنترل می باشد.

تاثیر تجویز لیدوکائین داخل هسته اکومبنس بر میزان آب دریافتی در حیوانات مواجه شده با استرس مزمن: استرس منجر به کاهش آب دریافتی شد ($p<۰/۰۵$). از سویی دیگر، تجویز لیدوکائین داخل اکومبنسی در سمت چپ و راست موجب افزایش آب دریافتی گردید. پاسخ دیده شده در اکومبنس چپ قوی تر بود و مهار اکومبنس چپ موجب افزایش فوق العاده زیاد آبنوشی شد ($p<۰/۰۵$) (شکل ۳).

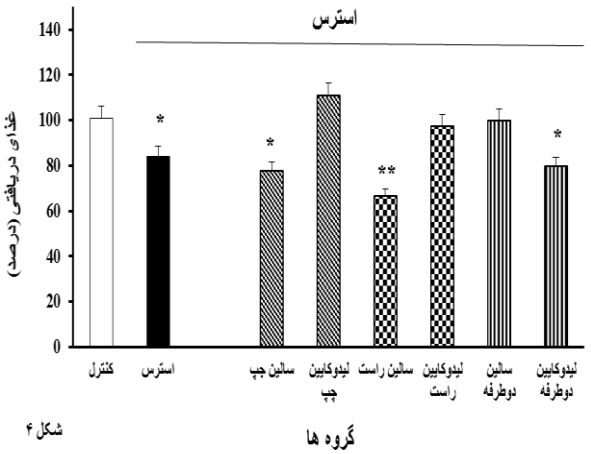


شکل ۳

شکل ۳. تاثیر تجویز داخل اکومبنسی لیدوکایین بر میزان آب دریافتی در حیوانات پس از القای استرس مزمن.

نتایج حاصل برای گروه ها در روز اول برابر ۱۰۰ در نظر گرفته شد و برای سایر روزها با توجه به آن محاسبه شده است (درصد گیری). اطلاعات میانگین±انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر حیوان است. $p<۰/۰۵^{*}$ و $p<۰/۰۱^{**}$ اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل می باشد.

القا استرس مزمن و تجویز داخل هسته اکومبنس لیدوکایین بر میزان غذای دریافتی: استرس موجب کاهش غذای دریافتی گردید ($p<۰/۰۵$). از طرفی، تجویز لیدوکایین به صورت دوطرفه موجب کاهش غذای دریافتی شد ($p<۰/۰۵$). همچنین تجویز لیدوکایین به اکومبنس چپ موجب افزایش اندکی در میزان غذای دریافتی گردید که این افزایش دریافت غذا از نظر آماری چندان چشمگیر نیست (شکل ۴).



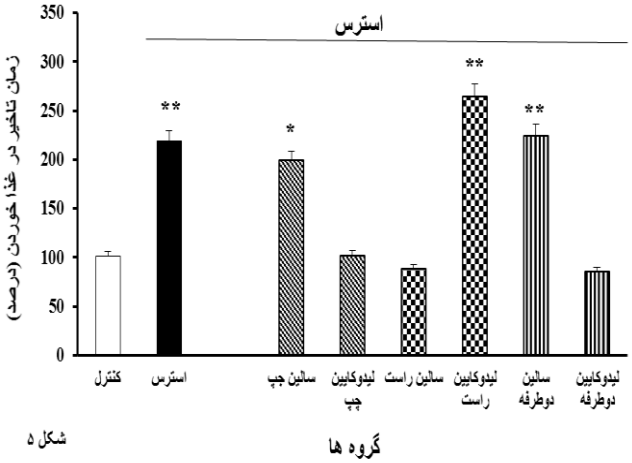
شکل ۴

شکل۴. تجویز داخل اکومبنسی لیدوکایین بر میزان غذای دریافتی پس از القای استرس مزمن.

نتایج حاصل برای گروه ها در روز اول برابر ۱۰۰ در نظر گرفته شد و برای سایر روزها با توجه به آن محاسبه شده است (درصدگیری). اطلاعات میانگین±انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر حیوان است. $p<۰/۰۵^{*}$ و $p<۰/۰۱^{**}$ اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل می باشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.4.3.3]
[DOI: 10.22088/jbums.18.4.21]

تاثیر استرس مزمن بر زمان تاخیر در غذاخوردن و تاثیر تجویز داخل هسته اکومبنس لیدوکایین بر آن: استرس باعث افزایش زمان تاخیر در غذا خوردن شد ($p<۰/۰۱$). همچنین، مهار هسته اکومبنس به صورت دو طرفه و بصورت مهار اکومبنس چپ اثر استرس را مهار کرد و موجب کاهش زمان تاخیر در غذا خوردن گردید (شکل ۵).



شکل ۵

شکل ۵. تاثیر تجویز مزمن داخل هسته اکومبنسی لیدوکایین بر زمان تاخیر در غذا خوردن پس از القای شوک الکتریکی کف پا

نتایج حاصل برای گروه ها در روز اول برابر ۱۰۰ در نظر گرفته شد و برای سایر روزها با توجه به آن محاسبه شده است (درصد گیری). اطلاعات میانگین±انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر حیوان است. $p<۰/۰۵$* و $p<۰/۰۱$** اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل می باشد.

بحث و نتیجه گیری

در این تحقیق مشخص شد که هسته اکومبنس در رابطه با پاسخ های متابولیکی استرس سوگیری دارد. نتایج حاصل از این تحقیق به طور مشخص می تواند در شناخت ما حداقل از هسته اکومبنس و پاسخ های آن در استرس مزمن کمک کند و این یافته ها ممکن است در طراحی روش های مدیریت استرس مبتنی بر نقش مناطق مختلف مغز در پاسخ به استرس و همچنین طراحی داروهایی برای کنترل این ناحیه از مغز در هنگام استرس مفید باشد. مطالعات دیگری نشان داده اند که تخریب دو طرفه هسته اکومبنس یا استریاترمینالیس (فیبرهای عصبی که از آمیگدال به هسته اکومبنس مرتبط است)، اثرات تعدیل عصبی ناشی از تزریق سیستمیک گلوکوکورتیکوئیدها را مهار می کند که احتمالا اطلاعات از هسته قاعده ای جانبی آمیگدال و هیپوکامپ به هسته اکومبنس فرستاده شده و در آنجا همگرایی پیدا نموده و در تثبیت حافظه نقش داشته باشد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد، استرس موجب افزایش چشمگیری در میزان کورتیکوسترون پلاسما گردید که این نتیجه با نتایج کار دیگر محققان همخوانی دارد (۱۵و۳). همانطور که در بخش مقدمه توضیح داده شد، از آنجایی که استرس باعث فعالیت بیشتر محور HPA و در نتیجه افزایش هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی، به عنوان یکی از مهمترین نشانه های استرس می شود (۱۶) انتظار افزایش کورتیکوسترون پلاسما قابل پیش بینی بود.

از سویی دیگر، مهار هسته اکومبنس توسط تجویز لیدوکایین چه بصورت یکطرفه و چه دوطرفه نتوانست با اثر استرس مقابله کند و در نتیجه نتوانست باعث کاهش میزان کورتیکوسترون پلاسما شود. از آنجایی که در زمینه مهار موقت هسته اکومبنس و اثر آن در میزان کورتیکوسترون پلاسما کمتر کار شده است ولی مشاهدات ما در موش های بزرگ آزمایشگاهی موید آن است که مهار موقت بخش پوسته آکومبنس راست موجب کاهش میزان کورتیکوسترون پلاسما و مهار موقت پوسته اکومبنس چپ موجب افزایش میزان کورتیکوسترون پلاسما می شود (۲). البته باید در نظر داشت در تحقیق حاضر به دلیل کوچک بودن مغز موش های کوچک آزمایشگاهی لیدوکائین به کل هسته مغزی تزریق شده است و ممکن است مهار جداگانه بخش های پوسته و هسته اکومبنس در موش های کوچک نیز اثرات متفاوتی را به دنبال داشته باشد. نتایج به دست آمده در این تحقیق نشان داد که استرس مزمن در موش های کوچک آزمایشگاهی ماده باعث کاهش آبنوشی شد. البته تحقیقات دیگر نشان داده اند استرس از طریق تحریک ترشح همزمان CRF و وازوپرسین موجب افزایش آبنوشی می شود (۱۷). ولی این امر در تحقیق ما معکوس شد که ممکن است نشان دهنده تاثیر جنسیت بر استرس باشد. از آنجایی که در این مورد تحقیقات مستدل و متنوعی دیده نمی شود به همین دلیل تنها استدلال ما احتمالا دخالت جنسیت در این مورد است البته باید در نظر داشت که هورمون های جنسی چه در جنس نر چه در ماده در بروز اثرات استرس می توانند موثر باشند، اما نقش دقیق این هورمون ها در بروز اثرات استرس به خصوص در پدیده هایی مانند آبنوشی و تغذیه هنوز به خوبی مشخص نشده است. از طرفی سازمان بندی سلولی در هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس در موش های ماده با موش های نر متفاوت است و بیشترین تعداد نورون های این هسته را در موش های ماده نورون های حاوی CRF و در موش های نر نورون های حاوی وازوپرسین تشکیل می دهند (۱۸).

بین هسته اکومبنس سمت راست و سمت چپ در پاسخ ها تفاوت وجود دارد. احتمالا اکومبنس راست و چپ تفاوت های مورفولوژیکی یا ساختاری با هم دارند این تفاوت مورفولوژیکی ممکن است به دلیل تفاوت در تعداد نورون های هر بخش یا در ارتباطات این نورون ها باشد. این اختلاف ممکن است به خاطر یکسان نبودن گیرنده های نوروترنسمیتری نیز باشد قبلا ثابت شده است در هسته اکومبنس سمت راست و سمت چپ توزیع و تراکم گیرنده های دوپامینی و گیرنده های کوله سیستوکینینی یکسان نیستند و یا این اختلاف ممکن است به این دلیل باشد که چون ما کل هسته را مورد بررسی قرار دادیم پس پاسخ ها ممکن است به هر کدام از این بخش ها مرتبط باشد. در استرس مزمن با مهار هسته اکومبنس سمت چپ آبنوشی فوق العاده زیاد شده است اما با مهار هسته اکومبنس سمت راست آبنوشی اندکی افزایش یافته است. القا استرس مزمن در موش های ماده باعث کاهش غذای دریافتی شده است. در تحقیقات قبلی که بر روی جوندگان صورت گرفت مشخص شد استرس باعث کاهش مصرف غذا در حیوانات می شود که این نتیجه با تحقیق ما همخوانی دارد (۱۹). یکی از اثرات مهم استرس علاوه بر تغییر در رفتار روانی–اجتماعی، تغییر الگوی دریافت غذا می باشد که این تغییر در الگوی تغذیه می تواند به صورت پرخوری و یا کاهش در میزان غذای دریافتی نمود پیدا کند. تحقیقات متعددی بیان کردند که استرس مزمن در انسان باعث افزایش غذای دریافتی و در موش های بزرگ و کوچک آزمایشگاهی موجب کاهش غذای دریافتی می گردد (۲۰). نتایج نشان دادند که تجویز لیدوکایین به صورت دوطرفه موجب کاهش در غذای دریافتی و تجویز آن به اکومبنس چپ موجب افزایش میزان غذای دریافتی گردید. البته این افزایش در میزان غذای دریافتی از نظر آماری چندان چشمگیر نیست. سمت چپ هسته اکومبنس در مهار

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.4.3.3]
[DOI: 10.22088/jbums.18.4.21]

استرس نسبت به سمت راست هسته اکومبنس نقش مهم تری دارد چون با مهار آن استرس پاسخ قوی تری ایجاد کرده است و باعث افزایش غذا خوردن شده است در نتیجه سوگیری در هسته اکومبنس دیده می شود. در روز آخر اثر استرس معکوس شد که دلیل اول ایجاد آنورکسی است، ممکن است به خاطر این مسئله باشد که موش ها در روز اول استرس در فاز استروژنی بودند و استروژن با اثر استرس مقابله می کند اما در روز چهارم استرس در فاز پروژسترونی بودند، دلیل دوم به خاطر استرس های مزمن است. سوگیری در هسته اکومبنس سمت راست و هسته اکومبنس سمت چپ دیده می شود اما این سوگیری به گونه ای است که اثرات استرس در هسته اکومبنس سمت چپ کم تر شده است. استرس مزمن موجب افزایش زمان شروع در غذا خوردن شد که این نتیجه با نتایج دیگر محققین همخوانی دارد (۲۱). ممکن است زمان تاخیر در غذا خوردن در اثر تغییر فاز هورمونی و مزمن شدن استرس افزایش پیدا کرده باشد. مهار هسته اکومبنس سمت راست و سمت چپ موجب افزایش زمان شروع در غذا خوردن شد اما مهار هسته اکومبنس سمت چپ اثر قوی تری داشت. دلیل این امر ممکن است نقش مهم اکومبنس چپ در اعمال حرکتی نسبت به اکومبنس سمت راست باشد (۱۳). هسته اکومبنس سمت چپ اثر استرس را مهار کرده است اما مهار هسته اکومبنس سمت راست اثر قوی تری داشته است که نوعی سوگیری محسوب می شود. از تحقیق حاضر دریافتیم که، مهار موقت هسته اکومبنس می تواند در کاهش اثرات متابولیکی استرس موثر باشد و در عین حال این تاثیر نوعی سوگیری در عملکرد هسته اکومبنس سمت راست و چپ را از خود نشان می دهد. که این امر نشان دهنده وجود سوگیری در این هسته نسبت به بروز پاسخ های استرسی است. این که اکومبنس چپ نسبت به اکومبنس راست کارایی بیشتری را نشان داده است در تحقیقات قبلی نیز این امر دیده شده است (۳). بایستی در نظر داشت که سوگیری در مغز(Brain laterality) یا عدم عملکرد یکسان در بخش های مختلف چپ و راست مغز (Brain asymmetry) در موارد متعدد و در مورد مناطق قشری و زیر قشری مغز از جمله آمیگدال، هیپوکمپ و قشر مخ مشخص شده است (۲۲). به دلیل اهمیت مدیریت استرس و مقابله با آن، لازم است تحقیقاتی در این زمینه با داروهای بیشتر و انجام تستهای الکتروفیزیولوژی انجام شود تا نقش هسته اکومبنس در هنگام بروز استرس واضح‌تر مشخص گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه بقیه الله (عج) تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.4.3.3]
[DOI: 10.22088/jbums.18.4.21]

Effect of Temporary Inactivation of Nucleus Accumbens on Chronic Stress Induced by Electric Shock to the Sole of the Foot in Female NMRI Mice

F. Nicaeili (MSc)[1], H. Sahraei (PhD)[2], M. Khosravi (PhD)[1], J. Rezaeian (MSc)[1], F. Eftekhari (MSc)[1], N. Sarahian (MSc)*[2], F. Ghamari (MSc)[1]

1.Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University, North Tehran Branch, Tehran, I.R.Iran
2.Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 18(4); Apr 2016; PP: 21-8
Received: Mar 14th 2015, Revised: Jun 17th 2015, Accepted: Jan 4th 2016.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Activity changes in the neurons of nucleus accumbens during stress have been previously identified. However, the role of nucleus accumbens in diminishing stress-induced side-effects is not fully understood. In this study, we aimed to evaluate the effects of temporary inactivation of nucleus accumbens on stress-induced metabolic changes in female mice.

METHODS: This experimental study was performed on 48 female NMRI mice with an average 27±3 g. The nucleus accumbens was unilaterally and bilaterally cannulated. After one week of recovery, 2% lidocaine or saline was administered in mice for four consecutive days (5 min per day) before inducing electric shock to the sole of the foot. Plasma corticosterone level, food and water intake, and delay in eating were assessed as stress-induced metabolic parameters.

FINDINGS: Stress lonely, caused an increase in plasma corticosterone (17±0.8) compared with the control group (4.5±0.3) ($p<0.001$). It also, caused an increase delay in eating (%218±9.8, $p<0.01$) and, decrease water (%80±4.5) and food (%84±5.5) intake ($p<0.05$). Temporary inactivation of nucleus accumbens did not affect the stress-induced changes in plasma corticosterone, and it suppressed the effect of stress on the amount of water intake; inactivation of the left nucleus accumbens was more effective (%195±7.6, $p<0.01$). Temporary inactivation of nucleus accumbens neutralized the effect of stress on the amount of food intake. Temporary inactivation of the right nucleus accumbens augmented the effect of stress on delay in eating (%264±10.8, $p<0.01$), and inactivation of the left nucleus accumbens could suppress this effect.

CONCLUSION: It seems that temporary inactivation of nucleus accumbens can be effective in diminishing stress-induced metabolic changes. However, this influence is indicative of asymmetry in the function of right and left nucleus accumbens.

KEY WORDS: *Lidocaine, Mice, Nucleus accumbens, Stress, Temporary inactivation*.

Please cite this article as follows:

Nicaeili F, Sahraei H, Khosravi M, Rezaeian J, Eftekhari F, Sarahian N, Ghamari F. Effect of Temporary Inactivation of Nucleus Accumbens on Chronic Stress Induced by Electric Shock to the Sole of the Foot in Female NMRI Mice. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(4):21-8.

***Corresponding Author: N.Sarahian (MSc)**
Address: Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Niyavaran, Tehran, I.R.Iran
Tel: +98 21 26127286
E-mail: sarahiannahid@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.4.3.3]
[DOI: 10.22088/jbums.18.4.21]

References

1.McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiolog Rev. 2007; 87(3):873-904.

2.Lin P, Pratt WE. Inactivation of the nucleus accumbens core or medial shell attenuates reinstatement of sugar-seeking behavior following sugar priming or exposure to food-associated cues. PLoS One. 2014 Jun 9;9(6):e99301.

3.Osanloo N, Sarahian N, Zardooz H, Sahraei H, Sahraei M, Sadeghi B. Effects of memantine, and NMDA antagonist, on metabolic syndromes in female NMRI mice. Basic Clin Neurosci. 2015; 6(4): 239-52.

4.Suo X, Lei D, Li K, Du Lei, Kaiming Li, Fuqin Chen, et al. Disrupted brain network topology in pediatric posttraumatic stress disorder: A resting-state fMRI study. Hum Brain Map. 2015.36(9):3677-86.

5.Swartz JR, Williamson DE, Hariri AR. Developmental change in amygdala reactivity during adolescence: effects of family history of depression and stressful life events. Am J Psychiatry. 2015;172(3):276-83.

6.McEwen BS, De Kloet ER, Rostene W. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. Physiolog Rev. 1986; 66(4):1121-88.

7.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 Conqn. 2007;65(3):209-37.

8.Francis DD, Meaney MJ. Maternal care and the development of stress responses. Curr Opin Neurobiol. 1999; 9(1):128-34.

9.Gray CL, Norvelle A, Larkin T, Huhman KL. Dopamine in the nucleus accumbens modulates the memory of social defeat in Syrian hamsters (Mesocricetus auratus). Behav Brain Res. 2015;286:22-8.

10.Zahm DS, Brog JS. On the significance of sub territories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. Neuroscience. 1992;50(4):751-67.

11.Cyriel M. A. Pennartiz, Henk J. Groenewegen T Fernando H. Lopes D Silva. The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. Prog Neurobiol. 1994;42(6):719-61.

12.Koob GF. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. Eur Neuropsychopharmacol. 2003;13(6):442-52.

13.Sheets MF, Hanck DA. Molecular action of lidocaine on the voltage sensors of sodium channels. J Gen Physiol. 2003; 121(2):163-75.

14.Mrose HE, Ritchie JM. Local Anesthetics: do benzocaine and lidocaine act at the same single site? J Gen Physiol. 1978; 71(2):223-5.

15.Gutteling BM, deWeerth C, Zandbelt N, Mulder EJ, Visser GH, Buitelaar JK. Does maternal prenatal stress adversely affect the child's learning and memory at age six?. J Abnorm Child Psychol. 2006; 34(6):787-96.

16.Weekes N, Lewis R, Patel F, Garrison-Jakel J, Berger DE, Lupien SJ. Examination stress as an ecological inducer of cortisol and psychological responses to stress in undergraduate students. Stress. 2006;9(4):199-206.

17.Esmaeili MH, Sahraei H, Ali-Beig H, Ardehari M, Mohamadian Z, Zardooz H. Transient inactivation of the nucleus accumbens reduces both the expression and acquisition of morphine-induced conditioned place preference in rats. Pharmacol Biochem Behav. 2012;102(2):249-56.

18.Paxinos G, Franklin KBJ. The mouse brain in stereotaxic coordinates. Gulf Profess Pub. 2004.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.4.3.3]
[DOI: 10.22088/jbums.18.4.21]

19.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.

20.Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. Metabolism. 2002; 51(6 Suppl 1):5-10.

21.Aguilera G. HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging. Exp Gerontol. 2011;46(2-3):90-5

22.Mulder AH, Geuze JJ, de Wied D. Studies on the subcellular localization of corticotrophin releasing factor (CRF) and vasopressin in the median eminence of the rat. Endocrinology. 1970;87(1):61-79.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.4.3.3]
[DOI: 10.22088/jbums.18.4.21]