دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هفدهم، شماره ۴، صفحه ۵۳۲ – ۵۲۴ (مهر و آبان ۱۳۹۳)

ISMJ 2014; 17(4): 524-532

اثر تزریق داخل هیپوکامپی پروژسترون بر حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال در موش صحرایی نر بالغ

طهمورث شهریور [۱]، احمدعلی معاضدی [۲]، عبدالرحمن راسخ [۲]،
سحر الماسی‌ترک [۳]، امراله روزبهی [۱*]

[۱] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
[۲] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز
[۳] گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۱/۲/۲۶- پذیرش مقاله: ۹۱/۴/۱)

چکیده

زمینه: پروژسترون به‌عنوان هورمونی تولید مثلی در ساختمان مغز مورد بررسی قرار گرفته است. در پژوهش‌های جدید که بیشتر با تزریق سیستمیک انجام گردیده است، گزارش شده که پروژسترون بر حالت‌های مختلف حافظه اثرات متفاوتی دارد. ولی اینکه آیا صرفاً هیپوکامپ واسطه پروژسترون در تقویت حافظه و یادگیری بوده است روشن نیست. بنابراین در بررسی کنونی تزریق داخل هیپوکامپی پروژسترون بر حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال در ناحیه **CA1** موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: حیوانات به ۸ گروه هفت‌تایی شامل گروه‌های کنترل، شاهد سرم فیزیولوژی، شاهد روغن بادام (به‌عنوان حلال) و گروه‌های پروژسترون (۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲ و ۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن) تقسیم شد. در همه گروه‌ها به‌جز گروه کنترل جراحی و کانول‌گذاری با دستگاه استریوتاکس در ناحیه **CA1** سمت چپ صورت گرفت. یک هفته بعد از بهبودی همه گروه‌ها با شاتل باکس آموزش داده شدند و بلافاصله بعد از آموزش دوزهای مختلف پروژسترون در حجم ۰/۵ میکرولیتر با کانول به ناحیه **CA1** هیپوکامپ تزریق گردید و گروه‌های شاهد به همان حجم سرم فیزیولوژی یا روغن بادام دریافت کردند، سپس حافظه همه گروه‌ها پس از ۴۸ ساعت مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: تجزیه وتحلیل آماری نشان می‌دهد که پروژسترون با دوزهای ۰/۵، ۱/۵ و ۲ میکروگرم به‌طور معنی‌داری (**P<۰/۰۰۱**) حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال را افزایش می‌دهند. اما مقادیر پروژسترون ۱ و ۳ میکروگرم تأثیر معنی‌داری در حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال ندارد. روغن بادام باعث افزایش حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال در مقایسه با سالین می‌شود (**P<۰/۰۰۱**).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که اثرات پروژسترون به‌عنوان یک نورواستروئید، بر حافظه و یادگیری وابسته به دوز استفاده شده از این هورمون می‌باشد و روغن بادام نیز با داشتن ترکیبات ویتامین **E**، امگا ۳ و اسید اولئیک نیز در تقویت حافظه و یادگیری نیز اثرات مفیدی دارد.

واژگان کلیدی: یادگیری، حافظه، پروژسترون، هیپوکامپ، شاتل باکس

* یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی

E-mail:aroozbehi@yahoo.com

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-19]

مقدمه

هیپوکامپ در پستانداران، ساختار اصلی در یادگیری فضایی و ضبط حافظه می‌باشد (۳-۱). چندین مطالعه ثابت می‌کند، هیپوکامپ پشتی برای حافظه فضایی مهم می‌باشد (۴).

ناحیه CA1 در هیپوکامپ فرایندهایی را که در ارتباط با حافظه میان مدت می‌باشد را حمایت می‌کند (۵). در هیپوکامپ گیرنده‌هایی برای پروژسترون مثل برخی نواحی مختلف مغز وجود دارد (۶). در هیپوکامپ پریمات‌های غیر انسانی ماده، پروژسترون قادر به تنظیم سطوح پروتئین‌های پیش و پس سیناپسی در ناحیه CA1 می‌باشد (۷).

نورواستروئیدها در سیستم عصبی مرکزی و محیطی، به‌طور ویژه‌ای از سلول‌های گلیال میلین دار، کلسترول و استروئیدهای پیشرو که به‌عنوان منابع پیرامونی می‌باشند، ساخته می‌شوند (۸).

برخی از نورواستروئیدها در شکل‌پذیری سیناپسی و تغییرات نورونی که در تنظیم طولانی مدت حافظه و یادگیری نقش دارند مشارکت می‌کنند (۹).

پروژسترون به‌عنوان استروئیدی مغزی بر خلاف استروئیدهای معمولی که دارای گیرنده‌های داخل سلولی و مکانیسم طولانی هستند، ابا گیرنده‌های غشایی و در مدت زمان کوتاهی عمل می‌کند (۱۰). بخش عمده پروژسترون از سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های تخمدانی، جفت، جسم زرد و سلول‌های گلیال و نورون‌ها ساخته می‌شود. پروژسترون چند دقیقه بعد از ترشح به استروئیدهای دیگر تبدیل می‌شود. از جمله اثرات پروژسترون، اثرات آن بر روی مغز می‌باشد (۱۱).

امروزه پروژسترون را به‌عنوان نورواستروئیدی می‌شناسند که تحریک پذیری سیستم عصبی مرکزی را تغییر می‌دهد و تنوعی در عملکرد سیستم عصبی مرکزی را نشان می‌دهد (۱۱). گیرنده‌های پروژسترون در سلول‌های گلیال شناسایی شده است (۱۲). یافته‌های آزمایشگاهی اخیر نشان می‌دهد که پروژسترون نقش مهمی را در بازیابی نورون‌ها و ایجاد غلاف میلین بازی می‌کند (۱۳)

بررسی‌ها نشان می‌دهد که کاهش هورمون پروژسترون در طول یائسگی، عاملی خطرناک در پیشرفت بیماری آلزایمر می‌باشد (۱۷-۱۴). شیوع بیماری آلزایمر در زنان به‌دلیل کاهش هورمون پروژسترون دو برابر مردان می‌باشد (۱۸ و ۱۹).

حافظه مرتبط با نورون‌های کولینرژیک که توسط اسکوپولامین تخریب شده با پروژسترون بهبود می‌یابد (۷). پروژسترون عملکرد سلول‌هایی که برای فرایند یادگیری و حافظه لازم می‌باشد را شناسایی می‌کند (۸). تزریق داخل بطنی یا تزریق داخل هیپوکامپی پروژسترون پس از آموزش، حافظه شیئی وابسته به هیپوکامپ را در موش‌های صحرایی تخمدان برداشته شده افزایش می‌دهد (۲۰). استروئیدهای گنادی برای نگهداری ساختار سلول‌های پیرامیدال CA1 هیپوکامپ بالغ ضروری می‌باشد (۲۱).

تزریق درون صفاقی پروژسترون با دوزهای متفاوت اثرات متفاوتی بر حافظه و یادگیری داشته است (۲۰). اثرات پروژسترون بر حافظه به خوبی اثرات استروژن بررسی نگردیده است. اگر چه گزارش شده است که تزریق سیستمیک پروژسترون دقیقاً بعد از آموزش در جوندگان ماده باعث ارتقای شناخت فضایی و شیئی می‌شود (۲۲). ولی اینکه چه بخشی از مغز واسطه این تغییرات می‌گردد مورد سئوال می‌باشد. با توجه به تناقضاتی که در رابطه با اثر پروژسترون بر عملکرد

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-19]

حافظه و یادگیری وجود دارد، دست‌اندرکاران این پژوهش تأثیر پروژسترون را به شیوه تزریق داخل هیپوکامپی بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال در موش‌های صحرایی نر بالغ با استفاده از دستگاه شاتل باکس (shuttle box) بررسی نموده‌اند.

مواد و روش‌ها

برای بررسی اثر تزریق پروژسترون در ناحیه CA1 هیپوکامپ بر حافظه و یادگیری احترازی غیرفعال، موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار ۲ ماهه در محدوده وزنی ۲۰±۱۸۰ گرم از مؤسسه پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه جندی شاپور تهیه و مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات پس از جراحی به‌طور انفرادی در قفس نگهداری می‌شدند و پیش از آزمایش به هشت گروه ۷ تایی تقسیم شدند. محل نگهداری حیوانات دارای دوره تاریکی- روشنایی ۱۲ ساعته و دمای ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد بود. آب و غذا به اندازه کافی در اختیار حیوانات قرار داشت. حیوانات قبل از جراحی با داروی کتامین ۱۰۰ (میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین۱۰ (میکروگرم برکیلوگرم وزن بدن) که با یکدیگر مخلوط شده و به‌صورت عضلانی تزریق گردیده بود، بیهوش شدند.

کانول‌گذاری

کانول‌گذاری تحت بیهوشی عمیق حیوانات و با استفاده از دستگاه استریوتاکسی[1] ساخت شرکت استولتینگ طبق اطلس پاکسینوس و واتسون[2] سال ۱۹۹۸، در ناحیه CA1 هیپوکامپ سمت چپ با مختصات، AP=-۳/۸ میلی‌متر از برگما، ML=±۲/۲ میلی‌متر از خط وسط، DV=-۲/۴ میلی‌متر از سطح سخت شامه انجام شد. کانول توسط سیمان دندانپزشکی و پیچ عینک روی جمجمه ثابت شد.

روند آزمایش

پس از جراحی حیوانات به‌صورت تصادفی در ۸ گروه ۷ تایی (N=۵۶)؛ گروه کنترل بدون مداخله، گروه کنترل سرم فیزیولوژی، گروه کنترل روغن بادام (حلال پروژسترون) با حجم ۰/۵ میکرولیتر و گروه‌های پروژسترون (۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲ و ۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن) تقسیم شدند. یک هفته بعد از کانول‌گذاری با طی دوره بهبودی[3]، حیوان با دستگاه شاتل باکس آشنا و سازگار می‌گردید. ۲۴ ساعت بعد حیوان در دستگاه شاتل باکس آموزش داده شد و بلافاصله بعد از آموزش تزریق مواد (پروژسترون یا روغن بادام و یا سرم فیزیولوژی) با کانول‌ها به‌صورت یک‌سویه در ناحیه CA1 انجام گرفت. عمل تزریق با یک سر سوزن شماره ۲۷ دندانپزشکی که توسط یک لوله پلی‌اتیلن ۱/۵ سانتی‌متری به سرنگ هامیلتون ۱۰ میکرولیتری متصل شده بود طی زمان یک دقیقه انجام گرفت. هورمون پروژسترون مورد استفاده محلول در روغن بادام ساخت شرکت ایران هورمون می‌باشد.

جمع‌آوری داده‌ها

به منظور جمع‌آوری داده‌های مربوط به حافظه احترازی غیرفعال از دستگاه شاتل باکس استفاده گردید. دستگاه شاتل باکس از دو جعبه یکسان به ابعاد (۳۰×۲۰×۲۰) سانتی‌متر از جنس پلکسی گلاس تشکیل شده است.

کف هر جعبه از میله‌های فلزی به قطر ۲/۵ میلی‌متر و با فاصله ۸ میلی‌متر از هم تشکیل شده است. پنجره‌ای به ابعاد ۶/۵×۸ سانتی‌متر دو جعبه را بهم متصل می‌کند

[1] Sterotomy
[2] Paxinos & Qatson
[3] Recovery

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-19]

که به‌وسیله یک درب گیوتینی باز و بسته می‌شود. یکی از جعبه‌ها کاملاً تاریک و جعبه دیگر یک لامپ ۴۰ وات روشن است. دستگاه شوک الکتریکی قابل برنامه‌ریزی و کنترل شده با شدت و فرکانس و مدت مشخص را در زمان دلخواه از طریق میله‌های فلزی به کف پای حیوان اعمال می‌کند. در مرحله سازگاری حیوان را به‌مدت ۳ دقیقه در داخل اتاقک روشن دستگاه قرار داده و دریچه بین دو قسمت را باز کرده تا موش ارتباط بین اتاقک روشن و تاریک را بیاموزد و اگر زمان ورود از جعبه روشن به تاریک از ۱۰۰ ثانیه بیشتر شود حیوان از مطالعه حذف می‌شود. در مرحله آموزش ۲۴ ساعت بعد از سازگاری حیوان در اتاقک روشن (در حالی که درب گیوتینی بسته است) قرار داده شده و ۳۰ ثانیه بعد درب گیوتینی باز گردید و سپس زمان تأخیر در ورود از جعبه روشن به تاریک را یاداشت و درب گیوتینی بسته شد. ۵ ثانیه بعد از ورود حیوان به اتاقک تاریک شوک الکتریکی به‌شدت ۰/۵ میلی‌آمپر به‌مدت ۲ ثانیه از طریق میله‌های کف به پای حیوان اعمال و بعد از ۲۰ ثانیه از جعبه خارج گردید. در مرحله بررسی حافظه و یادگیری، ۴۸ ساعت بعد موش را به‌مدت ۳۰ ثانیه در جعبه روشن قرار داده و سپس درب را باز، و مدت زمان تأخیر در ورود از جعبه روشن به تاریک را یاداشت می‌کنیم. مدت زمان تاخیر در ورود به جعبه تاریک تا حداکثر ۳۰۰ ثانیه ثبت و سپس زمان ماندن در جعبه تاریک نیز ثبت گردید.

ملاحظات اخلاقی کار با حیوانات

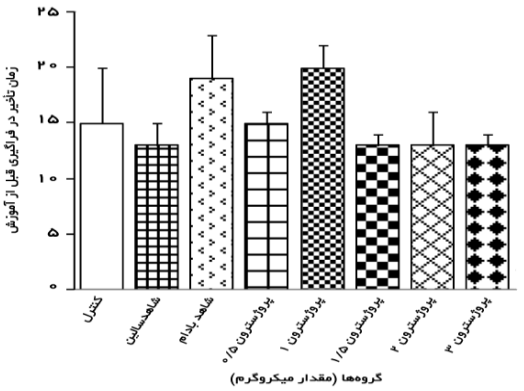
حیوانات قبل از جراحی کاملا دستی شدند و به اندازه کافی آب و غذا داشتند. موش‌های از رده خارج شده با کلروفرم در محیط بسته از رده خارج شدند.

آنالیز آماری

تجزیه وتحلیل داده‌های به‌دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS (USA، Il،Chicago،SPSS Inc) ویرایش ۱۱ انجام پذیرفت. جهت مقایسه از آنالیز واریانس (ANOVA) و روش LSD استفاده گردید. برای رسم نمودارها از نرم‌افزار Excel استفاده گردید. به منظور بررسی تأثیر پروژسترون بر یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال معنی‌داری در سطح (P<۰/۰۵) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

برای مطالعات از ۵ نمودار استفاده گردید. در مقایسه میانگین زمان تأخیر قبل از شوک (آموزش) بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید (نمودار ۱).

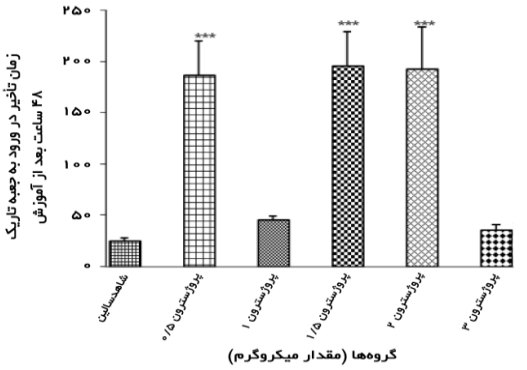


نمودار ۱) مقایسه میانگین زمان تأخیر در قبل از آموزش در همه گروه‌ها

مقایسه میانگین زمان تأخیر گروه‌های مختلف در ورود به جعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش نشان داد که بین گروه‌های دریافت کننده پروژسترون با دوزهای (۰/۵، ۱/۵ و ۲ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن) و گروه شاهد سالین تفاوت معنی‌داری آماری وجود دارد (P<۰/۰۰۱).

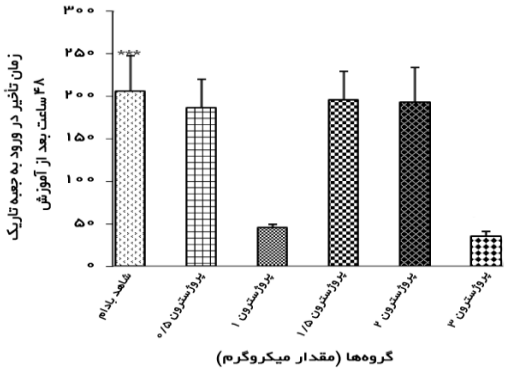
اما بین گروه‌های دریافت کننده پروژسترون با دوزهای (۱ و ۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن) و گروه شاهد سالین تفاوت معنی‌داری آماری وجود ندارد (نمودار ۲).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-19]



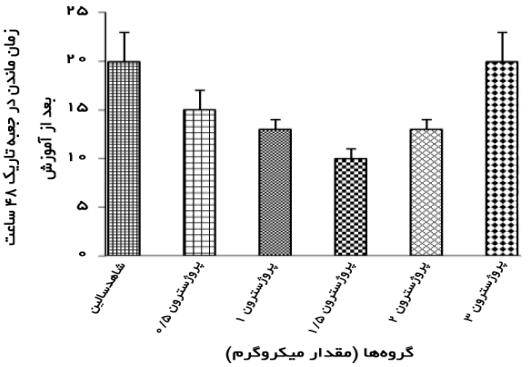
نمودار ۲) مقایسه میانگین زمان تأخیر در ورود به جعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش بین گروه‌های دریافت کننده پروژسترون و گروه شاهد سالین

مقایسه میانگین زمان تأخیر در ورود به جعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش بین گروه‌های دریافت کننده پروژسترون با دوزهای (۰/۵، ۱/۵ و ۲ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن) در مقایسه با گروه شاهد روغن بادام تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید. اما پروژسترون با دوزهای (۱ و ۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن) نسبت به شاهد روغن بادام تفاوت معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۰۱)، (نمودار ۳).

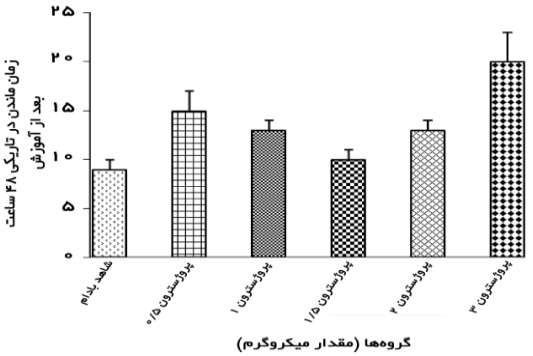


نمودار ۳) مقایسه میانگین زمان تأخیر در ورود به جعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش بین گروه‌های دریافت کننده پروژسترون و گروه شاهد روغن بادام

مقایسه میانگین زمان باقی ماندن در جعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش بین گروه‌های مختلف دریافت کننده پروژسترون و گروه شاهد سالین تفاوت معنی‌داری آماری را نشان نداد (نمودار ۴). مقایسه میانگین زمان باقی ماندن در جعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش بین گروه‌های دریافت کننده پروژسترون و گروه شاهد روغن بادام تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نگردید (نمودار ۵).



نمودار (۴) مقایسه میانگین زمان باقی ماندن درجعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش بین گروه‌های دریافت کننده پروژسترون و گروه شاهد سالین



نمودار ۵) مقایسه میانگین زمان باقی ماندن در جعبه تاریک ۴۸ ساعت بعد از آموزش بین گروه‌های دریافت کننده پروژسترون و گروه شاهد روغن بادام

بحث

پروژسترون به‌عنوان یک نورواستروئید، عملکرد شناختی در موش‌های پیر و تخمدان برداشته شده را بهبود بخشیده و در شناخت هدف در هیپوکامپ پشتی نقش دارد. در حقیقت هیپوکامپ پشتی، نقش اساسی در افزایش القاء شده پروژسترون در شناخت هدف ایفا می‌کند. این هورمون شکل دندریت‌ها در هیپوکامپ، که یک ناحیه درگیر در حافظه می‌باشد را تغییر می‌دهد (۱۰، ۲۲ و ۲۳).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-19]

یافته‌های این بررسی نشان می‌دهد که اثرات پروژسترون بر حافظه و یادگیری وابسته به دوز استفاده شده از این هورمون می‌باشد. مقایسه میانگین زمان تأخیر در ورود به جعبه تاریک بین گروه‌های مختلف پروژسترون با شاهد سرم فیزیولوژی تغییر معنی‌دار آماری، در دوزهای ۵/، ۱/۵، و ۲ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن رت پروژسترون مشاهده گردید در حالی‌که دوزهای ۱ و ۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن رت تغییر معنی‌دار آماری نشان نداد (نمودار ۲). به‌نظر می‌آید نتایج گزارش لوئیس (Lewis) و همکاران بخشی از این یافته‌ها را تأیید می‌نماید آن‌ها گزارش نمودند که تزریق سیستمیک پروژسترون پس از آموزش شناخت هدف جدید را بهبود می‌بخشد. و پس از آموزش بر تقویت حافظه در موش‌های پیر مفید می‌باشد. بنابراین پروژسترون عملکرد خود را توسط اتصال به گیرنده‌های بیشتری در سراسر هیپوکامپ تنظیم می‌کند (۲۴).

تغییر معنی‌دار آماری دوزهای ۱ و ۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن رت را می‌توان چنین تحلیل نمود که پروژسترون با دوز ۱ (میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن) اثر تحریکی بر روی سیناپس‌ها و دندریت‌ها ندارد و با دوز ۳میکروگرم که دوز بالایی می‌باشد، تعداد گیرنده‌های آن در سطح غشاء کاهش می‌یابد یا ممکن است گیرنده‌ها مخفی شوند. افزایش میزان پروژسترون باعث کاهش ارتباطات سیناپسی و کاهش دندریت‌ها و در نتیجه کاهش حافظه و یادگیری می‌گردد.

مقایسه میانگین زمان تأخیر در ورود به جعبه تاریک بین گروه شاهد روغن بادام (۵/ میکرولیتر) افزایش معنی‌دار آماری نسبت به دوزهای ۱ و ۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن رت پروژسترون مشاهده گردید، در حالی‌که نسبت به دوزهای ۵/، ۱/۵، و ۲ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن رت پروژسترون تغییر معنی‌دار آماری مشاهده نگردید (نمودار ۳).

اینکه روغن بادام نسبت به دوزهای ۱ و ۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن رت پروژسترون اثرات مفیدتری دارد پیش از این قید گردید که دوزهای پروژسترون تغییر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سرم فیزیولوژی ندارند در حالی‌که روغن بادام با داشتن ترکیباتی مانند اولئیک اسید، امگا ۳، ۶، ۹ و ویتامین E می‌باشد که ویتامین E با جلوگیری از کم شدن سطوح استیل کولین و با فعالیت سیستم کولینرژیک در قسمت‌هایی از مغز، که در فرایند ضبط حافظه نقش دارند بر تقویت حافظه اثر می‌گذارد (۲۵ و ۲۶) امگا ۳ باعث تغییر در پاسخ‌های جدید و اصلاح برخی نقص‌های حافظه می‌شود (۲۷ و ۳۲). و در سایر دوزهای پروژسترون با روغن بادام به‌دلیل اینکه هر دو اثرات مثبت بر حافظه و یادگیری داشته‌اند تغییر معنی‌دار آماری نسبت به هم نشان ندادند.

مقایسه میانگین زمان باقی ماندن در تاریکی در تمامی گروه‌ها تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۴ و ۵). اگرچه مقایسه میانگین‌ها در گروه‌های متفاوت معنی‌دار نبودند ولی می‌توان این یافته‌ها را چنین تحلیل نمود که در بررسی تأثیر داروها بر رفتار حیوانات به‌دلیل وجود عوامل محیطی مخدوش کننده، بررسی زمان باقی ماندن در اطاق تاریک نیاز به بررسی جداگانه دارد.

مقایسه میانگین زمان تأخیر قبل از آموزش در گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. شاید بتوان اینگونه توجیه نمود که تنها مداخله در همه گروه‌ها کانول‌گذاری است که به شکل یکسان برای همه گروه‌ها انجام شده است (نمودار ۱).

کاهش پروژسترون بعد از قاعدگی، فاکتوری خطرناک

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-19]

برای گسترش بیماری آلزایمر در زنان می‌باشد (۲۸ و ۲۹). مکانیسم نورونی اثرات پروژسترون بر روی حافظه ناشناخته باقی می‌ماند. این نتایج برای بررسی اثرات پروژسترون بر روی عملکرد شناختی در موش‌های پیر مهم می‌باشد (۳۰). در بررسی‌های أخیر، اثرات پروژسترون در موش‌های پیر بر روی عملکرد شناختی، توسط کورتکس و هیپوکامپ صورت می‌گیرد (۱۸ و ۳۱).

اطلاعات اخیر ثابت می‌کند که تزریق پروژسترون پس از آموزش در هیپوکامپ پشتی، تشخیص هدف را در موش افزایش می‌دهد. پروژسترون گیرنده‌های GABA، که در هیپوکامپ وجود دارد و در عملکردهای حافظه در هیپوکامپ اثر دارد را تنظیم می‌کند. همچنین تزریق سیستمیک پروژسترون پس از آموزش، تشخیص هدف را در موش‌های تخمدان برداشته شده میان سال و پیر را بهبود می‌بخشد (۲۷).

همچنین روغن بادام دارای ترکیباتی می‌باشد که با اثر بر روی هیپوکامپ باعث افزایش حافظه و یادگیری می‌گردد. گزارش‌های گوناگونی در مورد تأثیر پروژسترون بر فرایند حافظه مشاهده می‌شود. نقش هیپوکامپ به‌عنوان یک هدف برای اثرات هورمون‌های استروئیدی، در فرایندهای شناختی مهم می‌باشد. پروژسترون در موش‌های تخمدان برداشته شده عملکرد شناخت هدف را افزایش می‌دهد (۳۱). بر خلاف استرادیول، اثرات پروژستین‌ها، مانند پروژسترون بر روی حافظه و فیزیولوژی هیپوکامپ بسیار دورتر شناخته شد (۲۰).

با توجه به یافته‌های بررسی پیش رو می‌توان عنوان کرد که هورمون پروژسترون می‌تواند در زنان در بهبود حافظه، در درمان بیماری آلزایمر و جلوگیری از نقص عملکرد شناختی می‌تواند مؤثر باشد که این امر به توجه و پژوهش‌های بیشتری نیاز دارد.

مطالعات ثابت می‌کند که هورمون پروژسترون در بهبود حافظه و یادگیری مؤثر می‌باشد و این هورمون با اثر بر روی نواحی مانند هیپوکامپ در بهبود حافظه و یادگیری و جلوگیری از نقص عملکردی ایجاد شده در موش‌های پیر که در اثر بیماری آلزایمر ایجاد می‌شود مؤثر می‌باشد.

سپاس و قدردانی

هزینه این پژوهش توسط معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز تأمین اعتبار گردید که نویسندگان برخود لازم می‌دانند که قدردانی لازم را از این حیث بنمایند.

References:

1.Garew TJ. Behavioral Neurobiology: The cellular organization of natural behavior. Sinauer Associates2000 375-413.
2.Lathe R. Hormone and the hippocampus. J Endocrinol 2001; 169: 205-31.
3.Talaei Zavareh SA, Hamidi G, Salami M. Long Term Potentiation as a Mechanism for Learning and Memory. Yakhteh Me J 2009; 11: 88-105.
4.Hock BJ Jr, Bunsey MD. Differential effects of dorsal and ventral hippocampal lesions. JNeuroscien 1998; 18: 7027-32.
5.Kesner RP, Lee I, Gilbert PA. A behavioral assessment of hippocampal function based on a sub regional analysis. Rev Neurosci 2004; 15: 333-51.
6.Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, et al. Progesterone receptor: from and function in brain. Front Neuroendocrinol 2008; 29: 313-9.
7.Choi JM, Romeo RD, Brake WG, et al. Estradiol Increases Pre- and Post-Synaptic Proteins in the CA1 Region of the Hippocampus in Female Rhesus Macaques (Macaca mulatta). Endocrinology 2003; 144: 4734-8.
8.Baulieu EE. Neurosteroids: of the nervous

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-19]

system, by the nervous system, for the nervous system. Recent Prog Horm Res 1997; 52: 1-32.
9.Vallée M, Mayo W, Koob GF, et al. Neurosteroids in learning and memory processes. Int Rev Neurobiolo 2001; 46: 273-320.
10.Bahrevar M, Taherianfard M. The analysis of communion of steroids in the activity related to neurotransmeter GABA. J Med Sci Azad Univ 2007; 1: 9-15.
11.Palizvan MR, Rajabian H, Mirzazadeh EJ, et al. Effect of progesterone administration in newborns rats on Morris Water Maze learning susceptibility after adolescence. J Arak Univ Med Sci 2009; 11: 23-31.
12.Pluchino N, Luisi M, Lenzi E . Progesterone and progestins: Effects on brain, allopregnanolone and β-endorphin. J Steroid Biochem Mol Biol 2006; 102: 205-13.
13.Schumacher M, Akwa Y, Guennoun R, et al. Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: trophic and protective effects. J Neurocytol 2000; 29: 307-26.
14.Gibbs RB. Long-term treatment with estrogen and progesterone enhances acquisition of a spatial memory task by ovariectomized aged rats. Neurobiol Aging 2000; 21: 107-16.
15.Nourjah P, Rostami P, Barzegar Befrouei MH. The role of GABA-$_B$ receptors of NBM in learning and memory. Iranian J Biol 2007; 20: 278-87.
16.Sato T, Tanaka KI, Ohnishi Y, et al. Effects of estradiol and progesterone on radial maze performance in middle-aged female rats fed a low-calcium diet. Behav Brain Rese 2004; 150: 33-42.
17.Tanabe F, Miyasaka N, Kubota T, et al. Estrogen and progesterone improve scopolamine-induced impairment of spatial memory. J Med Dent Sci 2004; 51: 89-98.
18.Frye CA, Walf AA. Effects of progesterone administration and APPswe+PSEN1De9 mutation for cognitive performance of mid-aged mice. Neurobiol Learn Mem 2008; 89: 1726.
19.Frye CA, Walf AA. Progesterone enhances performance of aged mice in cortical or hippocampal tasks. Neurosci Lett 2008; 437: 116-20.
20.Harburger LL, Saadi A, Frick KM. Dose-dependent effects of post-training estradiol plus progesterone treatment on object memory consolidation and hippcampal ERK activation in young ovariectomized mice. Neuroscience 2009; 160: 6-12.
21.Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, et al. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. J Neurosc 1990; 10: 1286-91.
22.Orr PT, Lewis MC, Frick KM. Dorsal hippocampal progesterone infusions enhance object recognition in young female mice. Pharmacol Biochem Behav 2009; 93: 177-82.
23.Gresack JE, Frick KM. Post-training estrogen enhance spatial and object memory consolidation in female mice. Pharmacol Biochem Behav 2006; 84: 172-9.
24.Lewis MC, Orr PT, Frick KM. Differential effects of acute progesterone administration on spatial and object memory in middle-aged and aged female C57BL/6 mice. Horm Behav 2008; 54: 455-62.
25.Eidi A, Eidi M, Mahmoodi G, et al. Effect of vitamin E on memory retention in rats: Possible involvement of cholinergic system. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16: 101-6.
26.Carroll JC, Rosario ER, Pike CJ. Progesterone blocks estrogen neuroprotection from kainate in middle-aged female rats. Neurosci Lett 2008; 445: 229-32.
27.Fontani G, Corradeschi F, Felici A, et al. Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. Eur J Clin Invest 2005; 35: 691-9.
28.Moreira JD, Knorr L, Ganzella M, et al. Omega-3 fatty acids deprivation affects ontogeny of glutamatergic synapses in rats: Relevance for behavior alternatoins. Neurochem Int 2010; 56: 753-9.
29.Rosario ER, Ramsden M, Pike CJ. Progestins inhibit the neuroprotective effects of estrogen in rat hippocampus. Brain Res 2006; 1009: 206-10.
30.Harburger LL, Bennett JC, Frick KM. Effects of estrogen and progesterone on spiatial memory consolidation in aged female. Neurobiol Aging 2007; 28: 602-10.
31.Frye CA, Duffy CK, Walf AA. Estrogens and progestins enhance spatial learning of intact and ovariectomized rats in the object placement task. Neurobiol Learn Mem 2007; 88: 208-16.
32.Asle Iranifam N, Papahn AA , Moazedi AA, et al. The effect of sesame oil consumption during pregnancy and lactation on the memory of rat offspring in 30 days after birth. ISMJ 2013; 16; 92-9.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-19]

ISMJ 2014; 17(4): 524-532

Original Article

The effects of intrahippocampus injection of progesterone on passive avoidance learning and memory in adult male rats

T. Shahrivar [1*], AA. Moazedi [2], AR. Rasekh [2], S. Almasi-Turk [3], A. Roozbehi [1]

[1]*Cellular and Molecular Research Center, School of Medicine, Yasouj University of Medical Sciences, Yasouj, IRAN*
[2]*Department of Biology, School of Science, Shahid Chamran University, Ahwaz, IRAN*
[3]*Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Boushehr University of medical Sciences, Boushehr, IRAN*

(Received 15 May, 2012 Accepted 21 Jun, 2013)

Abstract

Background: Progesterone as a reproductive hormone is studied in the brain structure. New studies are mainly about systemic injection and have shown that the progesterone has different effects on memory. But it is not clear if hippocampus is mediator of progesterone in reinforcement of memory and learning. So, the effects of intra-hippocampal injection of progesterone on passive avoidance memory and learning was studied in male Wistar rats.

Material and Methods: Animals were divided in eightgroups as a control, saline, almond oil (as a vehicle) and progesterone groups (0.5, 1, 1.5, 2, 3µg/Kg. body weight). All groups except the control were cannulated in left CA1 area by stereotaxic device. One week after recovery, all groups were trained by shuttle box and immediately after training different doses of progesterone in the volume of 0.5µL were injected through the cannula in CA1 of hippocampus and control groups received saline and almond oil at the same volume and condition respectively. After 48 hours passive avoidance memory and learning was evaluated.

Results: Statistical analysis showed that 0.5, 1.5, 2 µg/µl progesterone groups had significantly improved passive avoidance learning and memory compared with saline group ($p < 0.001$), but 1 and 3 µg/µl progesterone groups did not show significant effect on passive avoidance learning and memory compared with saline group. Also almond oil increased passive avoidance learning and memory compared with saline group ($p < 0.001$).

Conclusion: It seems that effects of progesterone as a neurosteroid on memory and learning depend on its dose. Also almond oil contains vitamin E, omega 3 and oleic acid that has beneficial effects on learning and memory.

Key words: learning, memory, progesterone, hippocampus, shuttle box

**Address for correspondence*: Cellular and Molecular Research Center, School of Medicine, Yasouj University of Medical Sciences, Yasouj, IRAN; E-mail: aroozbehi@yahoo.com

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-12-19]