Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

Physiology and Pharmacology, 18 (4), 383-396
Winter 2015 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Comparison of effect of intraperitoneal vs. intra-accumbal injection of memantine on response to acute stress in female NMRI mice

Nahid Sarahian[1*], Hedayat Sahraei[2], Homeira Zardooz[3], Hengameh Alibeik[1], Bahareh Sadeghi[1], Tahereh–al-sadat Javadifar[2], Gholamreza Herfehdoost[2], Badri Zarin Ehteram[1], Zahra Ghanbari[1], Fatemeh-al-sadat Hoseini Namvar[1]

1. Dept. of Biology, Islamic Azad University, North Tehran branch, Tehran, Iran
2. Neuroscience Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Dept. of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 25 June 2014 **Accepted: 29 Nov 2014**

Abstract

Introduction: In this study, the effect of memantine administration into the nucleus accumbens on the metabolic changes induced by acute stress in female mice was evaluated.

Methods: Intra-accumbens unilateral or bilateral canulation was performed. One week after recovery, a group of animals were given memantine (1, 0.5, and 0.1 µg/mouse) five min before stress induction intra-accumbally, and the other group received it (1, 0.5 and 0.1 mg/kg) 30 min before stress intraperitoneally. Food and water intake, weight of fecal material, and the delay time before eating were measured as metabolic parameters after stress induction.

Results: Acute stress reduced water and food intake, fecal matter, and the delay time before eating. Intraperitoneal memantine injections augmented the stress effect on water intake, but inhibited its effect on food intake at dose of 0.1 mg/kg and had no impact on defecation. The drug induced anorexia especially at dose of 1 mg/kg. On the other hand, intra-accumbens memantine injections reduced water intake when the drug was injected in the left side. Moreover, memantine injections inhibited or enhanced the effects of stress on water intake, food intake and defecation in a dose- and location-dependent manner, and also increased the delay time before eating.

Conclusion: Memantine inhibits or enhances the effects of acute stress dose-dependently. In addition, it seems that there is asymmetry in nucleus accumbens response.

Key words: Memantine, Nucleus accumbens, Acute stress, NMDA glutamate receptor

* Corresponding author e-mail: sarahiannahid@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۸ (٤)، ۳۸۳ – ۳۹٦
زمستان ۱۳۹۳

فیزیولوژی و فارماکولوژی

مقایسه تاثیر تزریق داخل صفاقی و داخل هسته آکومبانسی ممانتین بر پاسخ به استرس حاد در موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد NMRI

ناهید سراحیان[۱*]، هدایت صحرایی[۲]، حمیرا زردوز[۳]، هنگامه علی بیک[۱]، بهاره صادقی[۱]، طاهره سادات جوادی فر[۲]، غلامرضا حرفه دوست[۲]، بدری زرین احترام[۱]، زهرا قنبری[۱]، فاطمه السادات حسینی نامور[۱]

۱. گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران
۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)، تهران
۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

دریافت: ۴ تیر ۹۳ پذیرش: ۸ آذر ۹۳

چکیده

مقدمه: در این تحقیق اثر تجویز ممانتین در هسته آکومبانس بر تغییرات متابولیکی ناشی از استرس حاد در موشهای کوچک آزمایشگاهی ماده بررسی شد.

روش ها: کانولگذاری هسته آکومبانس به صورت یک طرفه و دو طرفه صورت گرفت. یک هفته پس از بهبودی گروهی از حیوانات ممانتین (۰/۱µg/Mouse، ۰/۵و ۱) را به صورت درون آکومبانسی ۵ دقیقه قبل از استرس و گروه دیگر آن را به صورت داخل صفاقی (۰/۱mg/kg، ۰/۵ و ۱) ۳۰ دقیقه قبل از استرس دریافت کردند. پس از القاء استرس، آب و غذای دریافتی، وزن مدفوع در زمان استرس و زمان تأخیر در غذا خوردن به عنوان معیارهای متابولیکی سنجیده شد.

یافته ها: استرس حاد باعث کاهش آبنوشی، دریافت غذا، میزان دفع و زمان تأخیر در غذا خوردن گردید. تجویز داخل صفاقی ممانتین به صورت وابسته به دوز باعث تقویت اثر استرس در میزان آبنوشی و مهار اثر استرس در دریافت غذا در دوز ۰/۱ mg/kg شد و بر میزان دفع نیز اثری نداشت، همچنین موجب افزایش زمان تأخیر در غذا خوردن به خصوص در دوز ۱mg/kg گردید. از سوی دیگر، تجویز داخل آکومبانسی ممانتین به صورت وابسته به دوز و محل تزریق باعث مهار یا تقویت اثرات استرس در میزان آبنوشی، دریافت غذا و دفع مدفوع شد و بر میزان تأخیر در غذا خوردن باعث مهار اثر استرس شد.

نتیجه گیری: ممانتین وابسته به دوز اثرات استرس حاد را مهار و یا تقویت می‌کند. همچنین، سوگیری در پاسخ در هسته آکومبانس دیده می‌شود.

واژه‌های کلیدی: ممانتین، هسته آکومبانس، استرس حاد، گیرنده های NMDA گلوتاماتی

مقدمه

قرار گرفتن در معرض موقعیت‌های استرس زا باعث آغاز پاسخ‌های سازمان یافته در مغز و بدن می‌شود که این امر به منظور افزایش شانس بقای موجود زنده صورت می‌گیرد. این پاسخ‌های هماهنگ شده که تحت عنوان پاسخ‌های استرسی شناخته می‌شوند، در نتیجه رها شدن انتقال دهنده‌های عصبی و هورمون‌هایی مانند کاتکول آمین‌ها، فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین (CorticotropinReleasingFactor-CRF)، وازوپرسین (Vasopressin-VP) و هورمون‌های کورتیکوستروئیدی می‌باشد که به صورت هماهنگ و در مجموع باعث افزایش سازگاری موجود زنده با تغییرات شرایط محیطی می‌شود [۲۳]. مشخص شده است که فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین و محور هیپوتالاموس- هیپوفیز-آدرنال (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis ,HPA)

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: sarahiannahid@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

نقش اساسی را در پاسخ به استرس بازی می‌کنند. اجزای "عصبی- غده‌ای" (نوروآندوکرین) فعال شده توسط عوامل استرس زا عبارتند از: افزایش ترشح اپی نفرین و نوراپی نفرین از دستگاه عصبی سمپاتیکی و مغز غده فوق کلیه، رهاشدن CRF از نورون های پاروسلولار و وازوپرسین از نورونهای ماگنوسلولار موجود در هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس به گردش خون باب هیپوتالاموسی-هیپوفیزی و در مرحله بعد ترشح آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH-Adrenocorticotropic hormone) از هیپوفیز قدامی که در نهایت ترشح گلوکوکورتیکوئیدها (در این جا کورتیکوسترون) از بخش فاسیکولاتای قشر غدد فوق کلیه می‌شود [۳، ۵]. تحقیقات نشان داده‌اند که ترشح گلوکوکورتیکوئیدها به صورت حاد (در عرض چند ساعت) مانع از فعالیت بیشتر محور HPA می‌شود اما ترشح مزمن (در طی روزهای متوالی) آن بر محور فوق اثر تحریکی دارد [۱۳]. ترشح کورتیکوسترون از قشر غدد فوق کلیه منجر به افزایش سریع سطوح کورتیکوسترون در پلاسما می‌شود [۲۷]. چون این هورمون به راحتی از سد خونی-مغزی عبور می‌کند، می‌توان انتظار داشت که نواحی غنی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در مغز مانند هیپوکمپ نیز تحت تاثیر این هورمون قرار بگیرند [۲۷]. در تقسیم بندی‌های جدیدی که از مغز بر پایه عملکرد اجزای مختلف آن انجام می‌گیرد، محققان به ناحیه "آمیگدال گسترش یافته" اشاره می‌کنند که به زیر بخش‌های عملکردی مجزا تقسیم شده است. سه چهارم آمیگدال گسترش یافته را پوسته هسته آکومبانس تشکیل می‌دهد که قسمت مرکزی آن را به صورت میانی، شکمی و جانبی احاطه کرده است. بخش پوسته و هسته آکومبانس از لحاظ مولکولی، تشکیلات سیناپسی، اتصال و ویژگی‌های عملکردی با یکدیگر تفاوت دارند [۵۰]. هسته آکومبانس در فرآیندهای مختلف ازجمله انگیزش، پاداش، توجه، حافظه و یادگیری نقش دارد [۲۲، ۲۵].

گلوتامات انتقال دهنده عصبی تحریکی در دستگاه عصبی مرکزی است. گیرنده NMDA گلوتاماتی برای مدت‌های طولانی به عنوان عامل موثر بر عملکردهای شکل‌پذیری سیناپسی و LTP (long-term potentiation) شناخته می‌شده است که هر دو این‌ها در محل سیناپس، عناصر فیزیکی را تغییر می‌دهند و در فرآیندهای مربوط به یادگیری و حافظه نقش مهمی ایفا می‌کنند [۲۹، ۳۵]. اعتقاد بر این است که عملکرد غیر طبیعی گیرنده NMDA با چندین بیماری از جمله اسکیزوفرنی، آلزایمر، اختلال حرکتی و اعتیاد به مواد مخدر در ارتباط است. فعالیت بیش از حد گیرنده NMDA منجر به ورود بیش از حد Ca^{+2} می‌شود که این امر موجب "سمیت تحریکی" (excitotocity)[۴، ۲۱] و در نهایت مرگ سلولی و پیشرفت بیماری می‌شود. همچنین فعالیت بیش از اندازه گیرنده NMDA منجر به توهم، کما و ناهنجاری‌های رشدی می‌شود [۲۰، ۴۱].

در تحقیق حاضر از داروی ممانتین به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA استفاده شد. این دارو از آمانتادین مشتق شده است در درمان متوسط تا شدید بیماری آلزایمر تجویز می‌شود [۱۹]. ممانتین در مقایسه با دیگر آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA بسیار سریعتر عمل می‌کند و پتانسیل سوء مصرف نیز ندارد [۱۰].

از آنجایی که جنس ماده به صورت متفاوتی از جنس نر به استرس پاسخ می‌دهد که این پاسخ متفاوت ممکن است مربوط به چرخه استروس در آنها باشد [۴۸]، در این مطالعه نقش گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA را توسط تجویز داروی ممانتین به صورت داخل صفاقی و درون هسته آکومبانسی بر اثرات استرس حاد بررسی کردیم. همچنین، به دلیل اینکه هسته آکومبانس در تحقیقات قبلی نوعی سوگیری در پاسخ به مورفین از خود نشان داده است [۱۷]، در این تحقیق احتمال وجود سوگیری در هسته آکومبانس نسبت به بروز پاسخهای استرسی نیز مطالعه شد.

مواد و روش ها

در این پژوهش از موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده با میانگین وزنی۳±۲۵گرم استفاده شد. حیوانات در ۱۴ گروه ۶ تایی با دوره روشنایی تاریکی۱۲ساعته و در دمای ۲۳°C-۲۱ با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. در هر سری آزمایش ۶ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت و حیوانات به صورت تصادفی در دو گروه کنترل و آزمایش قرار گرفتند. حیوانات برای سازگاری به محیط جدید حدود یک هفته قبل از شروع

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

آزمایش به محیط آزمایش منتقل شدند. از همه حیوانات اسمیر واژینال تهیه شد و سیکل جنسی آنها 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 بقیه‌الله (عج) انجام گردید.

داروی مورد استفاده در این تحقیق ممانتین هیدروکلراید (سیگما-آمریکا) بود که با نرمال سالین ۰/۹٪ حل شد. از کتامین هیدروکلراید (سیگما-آمریکا) (۵۰-۷۵mg/kg) و دیازپام (سیگما-آمریکا) (۵-۷mg/kg) جهت بی هوشی حیوانات استفاده شد.برای انجام جراحی و کانول گذاری ابتدا حیوانات بی‌هوش شدند، پس از تراشیدن موها سر حیوان در دستگاه استریوتکس فیکس شد با ایجاد شکافی در پوست سر، بافت‌های سطحی تمیز گردید تا نقطه برگما و لامبدا در سطح جمجمه کاملاً مشخص شود. بر اساس اطلس پاکسینوس [۳۷] مختصات هسته آکومبانس مشخص شد (DV=۴/۵، ML=±۱/۵، AP=۱) سپس نقاط مشخص شده توسط مته دندانپزشکی سوراخ گردید. کانول راهنما از سرسوزن شماره ۲۳ و کانول تزریق با سر سوزن ۳۰G تهیه شد، طول کانول تزریق ۵۰۰µ بلندتر از طول کانول راهنما در نظر گرفته شد، حیوانات یک ساعت قبل از شروع استرس به منظور سازش با محیط به اتاق آزمایش منتقل شدند، سپس دوز های متفاوت ممانتین (۰/۱µg/Mouse، ۰/۵ و ۱) توسط سرنگ هامیلتون ۱۰میکرو لیتری با حجم تزریق ۰/۲۵µL در هر طرف تزریق شد. تزریق داخل صفاقی (۰/۱mg/ kg، ۰/۵ و ۱) ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش و تزریق درون آکومبانسی ۵ دقیقه قبل از شروع آزمایش انجام شد. تزریق درون آکومبانسی به منظور انتشار بهتر دارو به آرامی به مدت ۶۰ ثانیه به طول انجامید و کانول تزریق نیز ۶۰ ثانیه بعد، از داخل کانول راهنما خارج گردید. در طول این مدت حیوانات حرکت آزادانه داشتند، سپس توسط دستگاه Communication Box (ساخت شرکت برج صنعت، تهران، ایران) به حیوانات شوک الکتریکی کف پا القا شد. این دستگاه متشکل از ۹ قسمت مجزا است که این قسمت‌ها توسط دیواره های شفاف (پلکسی گلاس) سوراخ دار با هم ارتباط دارند. کف دستگاه دارای میله های استیل به قطر ۴mm با فواصل ۱/۵سانتی‌متری است که شوک الکتریکی توسط رایانه متصل به دستگاه تنظیم می‌شود (ولتاژ ۴۰ میلی ولت، فرکانس ۱۰ هرتز و به مدت ۱۰۰ ثانیه). حیوانات ۳۰ دقیقه قبل و ۳۰ دقیقه بعد از استرس در دستگاه باقی ماندند. با حیوانات گروه کنترل نیز همانند گروه آزمایش رفتار می‌شد با این تفاوت که آن‌ها در دستگاه استرس بدون القا شوک به مدت ۶۰ دقیقه قرار گرفتند. پس از القای شوک حیوانات به قفس‌هایشان منتقل شدند و مدت زمان تأخیر در غذا خوردن (مدت زمان قرار گیری حیوان در قفس تا زمان شروع به خوردن) اندازه‌گیری شد. در این تحقیق آب و غذای دریافتی در مدت ۲۴ ساعت و وزن مدفوع در زمان استرس و زمان تأخیر در غذا خوردن به عنوان معیارهای متابولیکی در گروه‌های آزمایشی و کنترل سنجیده شد.

اطلاعات به صورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد متغیرها بیان شد. به منظور بررسی آماری داده‌ها از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه (تزریق داخل صفاقی) یا دو طرفه (تزریق داخل آکومبانسی) در صورت نیاز و تست توکی برای تعیین اختلافات استفاده شد. $P<0.05$ معیار معنی دار بودن اختلافات در نظر گرفته شد.

یافته ها

- تاثیر تجویز داخل صفاقی و داخل هسته آکومبانسی ممانتین بر میزان آبنوشی در حیوانات مواجه شده با استرس حاد:

در این سری از آزمایش‌ها حیوانات در ۱۸ گروه ۶ تایی مورد آزمایش قرار گرفتند. گروهی از آنها دوزهای مختلف ممانتین را به صورت داخل صفاقی (۰/۱mg/kg، ۰/۵ و ۱) ۳۰ دقیقه قبل از استرس و گروه دیگر پس از کانول گذاری یکطرفه و دوطرفه در هسته آکومبانس و طی هفت روز دوره بهبودی دارو را به صورت داخل هسته آکومبانس (۰/۱µg/Mouse، ۰/۵ و ۱) ۵ دقیقه قبل از شوک الکتریکی کف پا دریافت کردند. نتایج نشان داد که استرس میزان آب دریافتی را کاهش می‌دهد. از سویی دیگر، تجویز داخل صفاقی ممانتین به صورت وابسته به دوز اثر استرس را تقویت کرد (شکل ۱). همچنین تجویز داخل هسته آکومبانسی ممانتین به

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

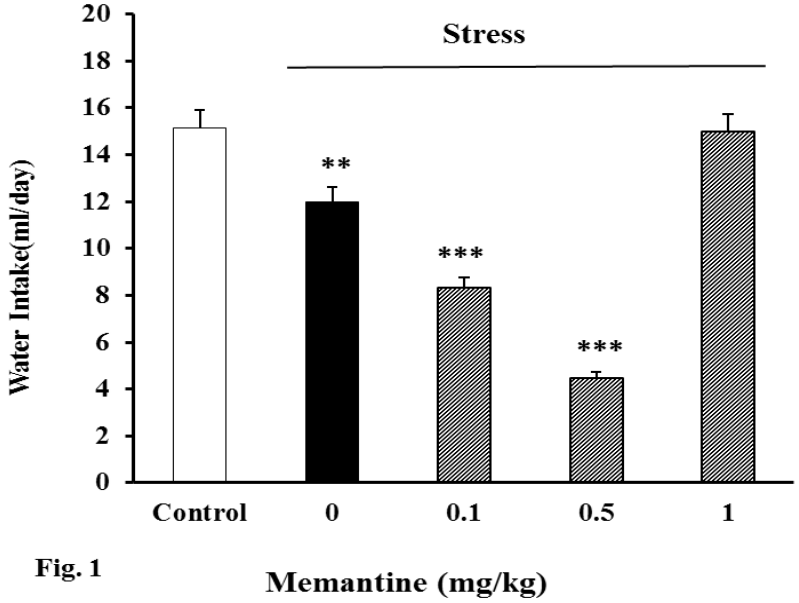

Fig. 1

شکل۱- تاثیر تجویز داخل صفاقی ممانتین بر میزان آب دریافتی در حیوانات پس از القای استرس حاد.

حیوانات پس از القای استرس به محل‌های نگه داری خود بر گشت داده شدند و میزان آب دریافتی آنها در ۲۴ ساعت بعد اندازه گیری شد. همان طور که در شکل مشاهده می‌شود، تجویز ممانتین به صورت داخل صفاقی موجب کاهش آبنوشی به جز در دوز mg/kg ۱ گردید. اطلاعات میانگین± انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر حیوان است. P<0.001***و P< 0.01** اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

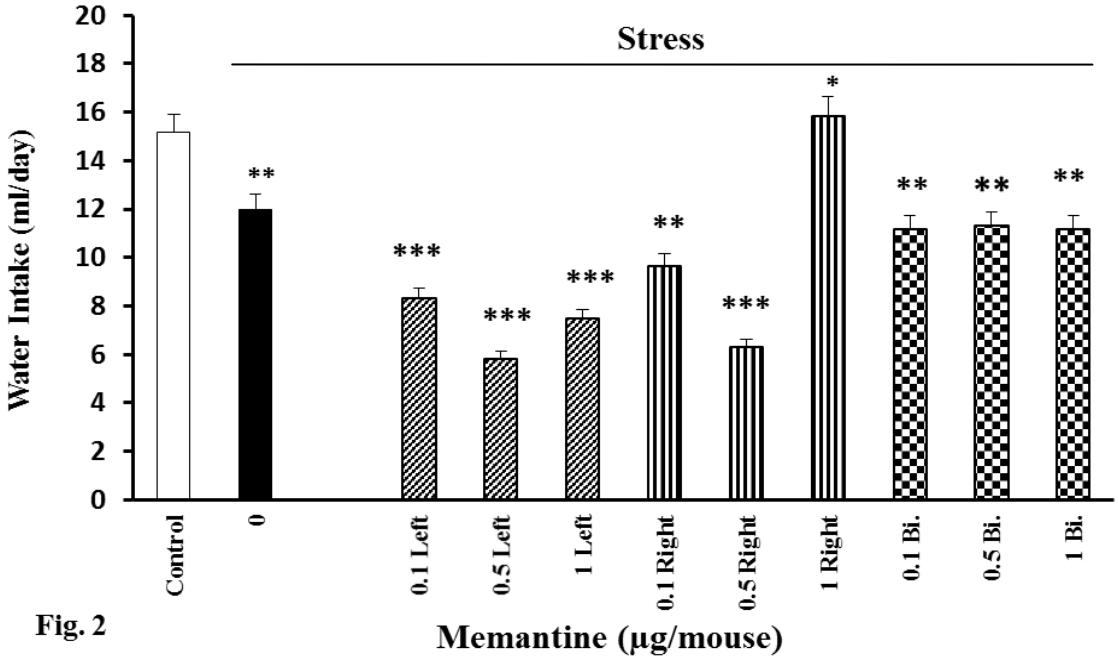

Fig. 2

شکل۲- تاثیر تجویز داخل هسته آکومبانسی ممانتین بر میزان آب دریافتی در حیوانات پس از القای استرس حاد.

حیوانات پس از القای استرس به محل‌های نگه داری خود بر گشت داده شدند و میزان آب دریافتی آنها در ۲۴ ساعت بعد اندازه گیری شد. همانطور که مشاهده می‌شود، تجویز ممانتین به صورت داخل هسته آکومبانسی به جز در دوزµg/Mouse۱سمت راست هسته باعث کاهش آبنوشی در حیوانات گردید. اطلاعات میانگین± انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر حیوان است. P<0.05* ,P<0.01** و P<0.001*** اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

جز در دوز µg/Mouse۱ سمت راست هسته باعث تقویت اثر استرس و کاهش آبنوشی در حیوانات گردید (شکل۲).

- تاثیر استرس حاد بر میزان غذای دریافتی و تاثیر تجویز داخل صفاقی و داخل هسته آکومبانس ممانتین بر آن:

در قسمت دوم این آزمایش میزان غذای دریافتی حیوانات

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

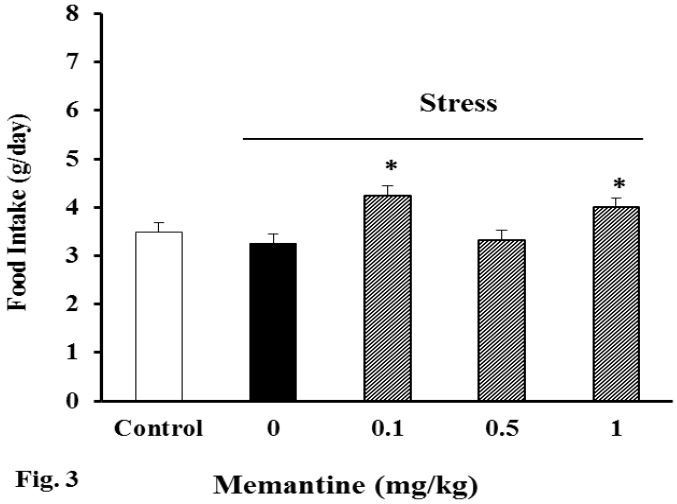

Fig. 3

شکل۳- تجویز داخل صفاقی ممانتین و میزان غذای دریافتی پس از القای استرس حاد.

حیوانات پس از القای استرس حاد به محل‌های نگه داری خود بر گشت داده شدند و میزان غذای دریافتی آنها طی۲۴ ساعت اندازه گیری شد. استرس موجب کاهش دریافت غـذا گردید. تجویز ممانتین به صورت داخل صفاقی باعث افزایش غذای دریافتی در دوز ۰/۱mg/kg شد. اطلاعات میـانگین± انحـراف معیـار اسـتاندارد بـرای ۶ سـر حیـوان اسـت. P<0.05* اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

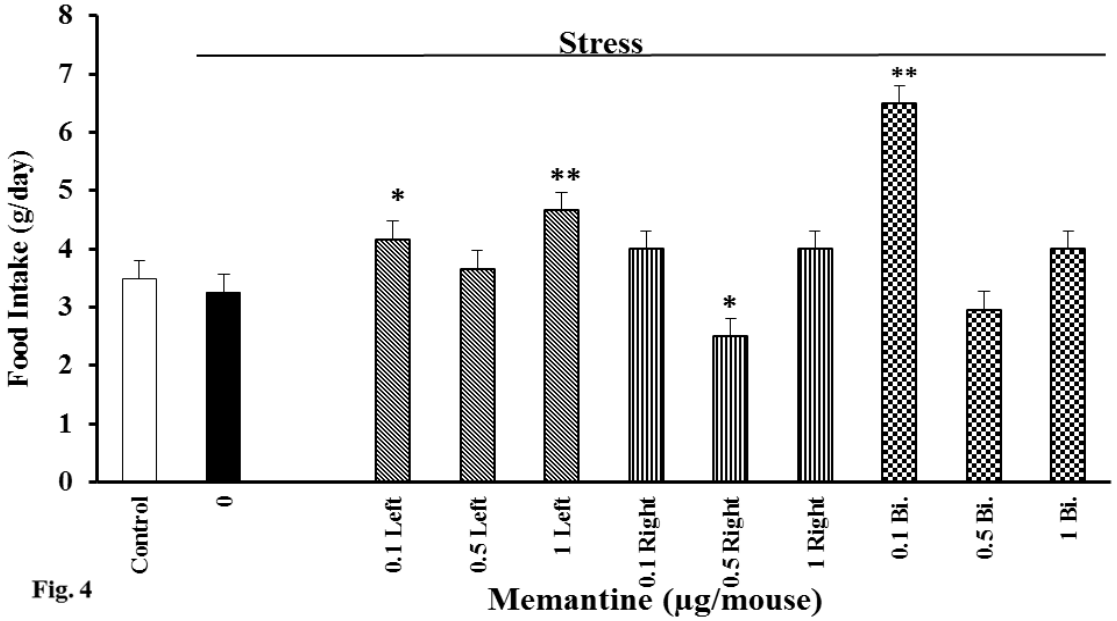

Fig. 4

شکل٤- تاثیر تجویز داخل هسته آکومبانسی ممانتین بر میزان غذای دریافتی پس از القای شوک الکتریکی کف پا.

حیوانات پس از القای استرس حاد به محل‌های نگه داری خود بر گشت داده شدند و میزان غذای دریافتی آنها طی۲۴ ساعت اندازه گیری شـد. همـانطور کـه در شـکل مشـاهده می‌شود، تجویز ممانتین به صورت داخل هسته آکومبانسی باعث مهار اثر استرس به جز در دوز ۰/۵ سمت راست هسته گردید. اطلاعات میانگین± انحراف معیار اسـتاندارد بـرای ۶ سر حیوان است. P< 0.01 ** و P<0.05* اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

طی ۲۴ ساعت پس از استرس و تـاثیر ممـانتین بـر آن مـورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد اسـترس بـه میـزان کمـی دریافت غذا را در حیوانات کاهش داد که این کـاهش دریافـت غذا از نظر آماری معنی دار نبود. از سوی دیگر، اثر ممانتین در تزریق داخل صفاقی جزیی است و در دوز mg/kg ۰/۱ باعث مهـار اثـر اسـترس شـد (شـکل۳). همچنـین تجـویز درون آکومبانسی ممانتین به صورت وابسته بـه دوز و محـل تزریـق موجب مهار و یا تقویت اثر استرس در دریافت غذا گردیـد کـه دوز µg/Mouse ۰/۵ ممانتین سمت راست هسـته اکومبـانس باعث تقویت اثر استرس و دوز µg/Mouse ۰/۱ دوطرفه دارو موجـب مهـار اثـر اسـترس و افـزایش دریافـت غـذا گردیـد. (شکل۴).

- اسـترس حـاد و میـزان دفـع مـدفوع و تجـویز داخـل صفاقی و داخل هسته آکومبانس ممانتین بر این متغیر:

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

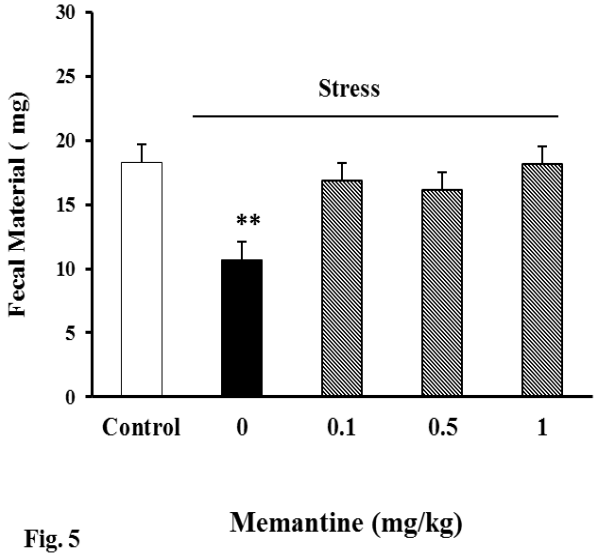

Fig. 5

شکل ۵- تاثیر تجویز داخل صفاقی ممانتین به همراه استرس حاد بر میزان مواد دفعی. میزان مواد دفعی حیوانات در زمان قرار گیری آنها در دستگاه شوک الکتریکی کف پا سنجیده شد. همانطور که مشاهده می‌شود، استرس باعث کاهش میزان دفع مدفوع گردید، از سویی دیگر تجویز داخل صفاقی ممانتین از کاهش دفع مدفوع توسط استرس حاد جلوگیری کرده است. اطلاعات میانگین± انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر حیوان است. P<0.01**اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

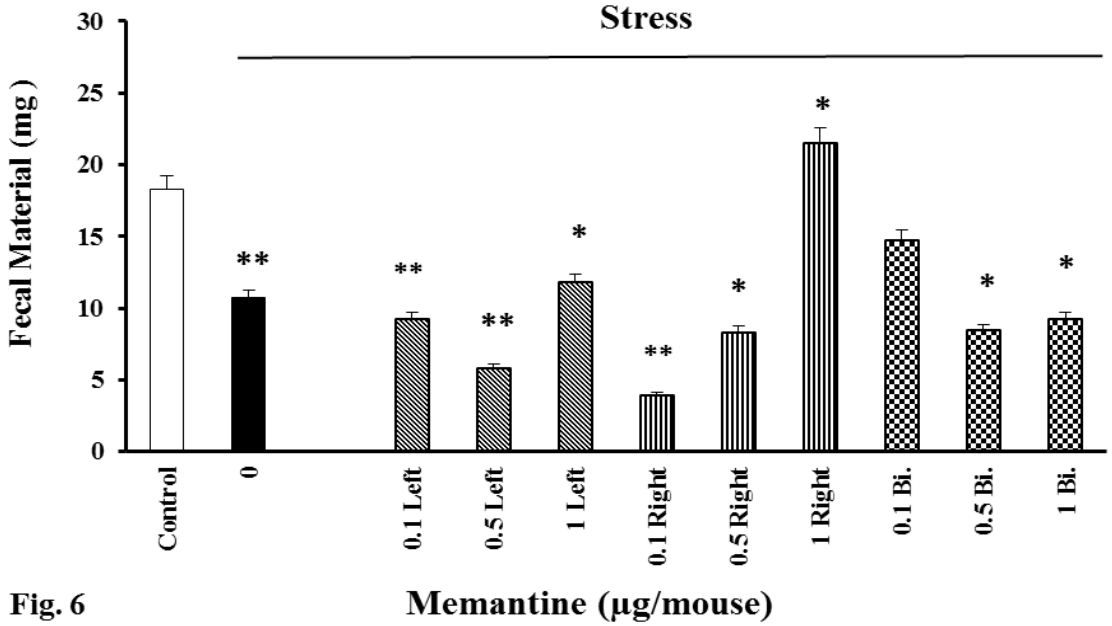

Fig. 6

شکل ٦- تاثیر استرس حاد بر میزان دفع مدفوع و تجویز داخل هسته آکومبانسی ممانتین بر این متغیر.

پس از تجویز داخل آکومبانسی ممانتین حیوانات تحت استرس قرار گرفتند و میزان مدفوع آنها در هنگام قرار گیری در دستگاه اندازه گیری شد. استرس موجب کاهش میزان دفع گردید. از سوی دیگر، تجویز داخل آکومبانسی ممانتین به صورت وابسته به دوز و محل تزریق موجب مهار و یا تقویت اثر استرس گردید. اطلاعات میانگین± انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر حیوان است. P< 0.01** و P<0.05* اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

در قسمت بعدی این تحقیق، میزان دفع مدفوع در زمان استرس و اثر ممانتین بر میزان آن در حیوانات مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد، استرس موجب کاهش میزان دفع گردید. از سوی دیگر، تجویز داخل صفاقی ممانتین باعث مهار اثرات استرس حاد و افزایش میزان دفع مدفوع گردید (شکل ۵). همچنین، تجویز داخل آکومبانسی ممانتین به صورت وابسته به دوز و محل تزریق موجب مهار یا تقویت اثرات استرس شد (شکل ۶).

- تاثیر تجویز داخل صفاقی و داخل آکومبانسی ممانتین بر زمان تأخیر در غذا خوردن پس از القا شوک الکتریکی کف پا:

در آخرین بخش از این تحقیق زمان تأخیر در غذا خوردن

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

پس از القا استرس و اثر ممانتین بر این زمان اندازه گیری شد. نتایج نشان داد، استرس حاد باعث کاهش در زمان بی اشتهایی گردید. همچنین تجویز داخل صفاقی ممانتین باعث مهار اثرات استرس شد و زمان تأخیر در غذا خوردن را افزایش داد که دوز mg/kg ۱ بیشترین اثر مهارکنندگی را در این زمینه داشت (شکل ۷). از سوی دیگر، تجویز داخل آکومبانسی ممانتین نیز توانست اثرات استرس را مهار کند و موجب افزایش زمان تأخیر در غذا خوردن شود. در این رابطه دوز µg/Mouse ۰/۱ سمت راست و µg/Mouse ۰/۵ دو طرفه هسته آکومبانس بیشترین اثر مهارکنندگی را داشت و موجب افزایش زمان تأخیر در غذا خوردن گردید (شکل ۸).

بحث

مدیریت استرس از مهمترین برنامه‌های دستگاه‌های بهداشتی در کشورهای مختلف جهان می‌باشد که ممکن است بصورت روانی و یا با استفاده از دارو باشد. استرس به عنوان سیگنالی که تهدیدهای بالاقوه را منتقل [۱۴، ۲۶، ۳۰، ۳۳] و سیستم‌های مغزی ویژه ای را فعال می‌کند شناخته شده است [۳۶ – برای مرور به مقدمه مراجعه شود].

تحقیق حاضر نشان داد که استرس حاد موجب کاهش آبنوشی، دریافت غذا، و همچنین کاهش دفع مدفوع و زمان تأخیر در غذا خوردن گردید. نتایج این مطالعه از یک سو نشان دهنده اثر وابسته به دوز ممانتین بر این نشانگان و از سوی دیگر نشان دهنده سوگیری در پاسخ‌های بدست آمده بود.

در اولین بخش از این پژوهش نتایج نشان داد که استرس حاد منجر به کاهش آبنوشی در موشهای ماده گردید. اگرچه طبق مطالعات دیگر محققان که بیان کرده‌اند استرس از طریق تحریک ترشح همزمان CRF و وازوپرسین موجب افزایش آبنوشی می‌گردد [۲] ولی در تحقیق ما این امر معکوس شد. ممکن است دلیل این تفاوت به جنسیت موش‌ها مربوط باشد در هر حال یافته‌های قبلی بیان می‌کنند که تاثیر استرس در موش‌های نر بسیار متفاوت از موش‌های ماده است و به همین دلیل ممکن است تفاوت در آبنوشی نیز به دلیل جنسیت موش‌های ما باشد. تحقیقات گذشته نشان داده است که سازمان‌بندی سلولی در هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس در موش‌های ماده با موش‌های نر متفاوت است و بیشترین تعداد نورون‌های این هسته را نورون‌های حاوی CRF تشکیل می‌دهند که نسبت به موش‌های نر که تعداد زیادی از نورون‌های این هسته را نورون‌های حاوی وازوپرسین تشکیل می‌دهند کاملاً متمایز هستند [۳۴]. به همین دلیل ممکن است در حین استرس در موش‌های نر مقادیر متفاوتی از CRF و وازوپرسین از هسته پاراونتریکولار نسبت به موش‌های ماده به داخل خون ترشح شود. از سوی دیگر، تحقیق ما نشان داد که تجویز داخل صفاقی ممانتین در دوزهای mg/kg ۰/۱ و ۰/۵ باعث کاهش آبنوشی در موش‌های استرس دیده گردید و همچنین تجویز درون آکومبانسی ممانتین به جز در دوز µg/Mouse ۱ سمت راست هسته که تأثیری بر میزان دریافت آب نداشت، در بقیه دوزها باعث کاهش آبنوشی در حیوانات گردید. اینکه سازمانبندی گلوتاماتی در هسته آکومبانس به چه صورتی است که باعث بروز این پاسخها شده در این تحقیق، دقیقاً روشن نیست، اما تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که گیرنده های NMDA گلوتاماتی به صورت پیش و پس سیناپسی وجود دارند و تحریک هر کدام از این نوع گیرنده‌ها ممکن است اثرات متفاوتی را از خود نشان دهند [۴۷]. از سوی دیگر، گیرنده‌های NMDA بصورت هترورسپتور بر روی پایانه‌های کولینرژیک این بخش از مغز وجود دارند و ممکن است که با تحریک آنها عملکرد کولینرژیک در هسته آکومبانس تغییر کرده و در نتیجه پاسخهای فوق دیده شده است. همچنین، تحقیقات نشان داده است که ممانتین می‌تواند گیرنده‌های نورآدرنرژیک و نیز سروتونینی را هم تحت تاثیر قرار دهد [۶]. به همین دلیل، ممکن است ممانتین با اثر بر گیرنده‌های سروتونینی و یا آدرنرژیک موجود در هسته آکومبانس [۲۴] باعث بروز این اثرات شده باشد. از سوی دیگر، در این تحقیق سعی بر آن شد تا در منطقه‌ای از هسته آکومبانس تزریق انجام شود که ناحیه پوسته هسته آکومبانس پوشش داده شود اما ممکن است قسمتی از قسمت مرکزی هسته هم تحت تأثیر ممانتین قرار گرفته باشد و به همین دلیل ممکن است اثرات دیده شده مربوط به این ناحیه از هسته باشد. در ضمن، با توجه به اینکه اثرات ممانتین در هسته آکومبانس قسمت راست متفاوت از قسمت چپ بود، به نظر می‌رسد یک

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

سوگیری در پاسخ در هسته آکومبانس وجود دارد. یکی از دلایل اصلی سوگیری در دستگاه عصبی را احتمالاً پراکندگی غیریکسان گیرنده‌های گلوتاماتی در این هسته بایستی برشمرد. هرچند که این ادعا نیاز به تحقیق و اثبات دارد. این سوگیری قبلاً در مورد هسته آکومبانس در ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش بزرگ آزمایشگاهی نر [۱۷] گزارش شده است و تحقیق ما با توجه به اینکه قسمت پوسته هسته آکومبانس به عنوان بخشی از سیستم آمیگدال گسترش یافته نقش مهمی را تنظیم پاسخ‌های حیوان به استرس بازی می‌کند، اهمیت این سوگیری را در بروز پاسخ‌ها و نقش گیرنده‌های گلوتاماتی را در این زمینه بیشتر نشان می‌دهد. در هر حال، تحقیقات بیشتری بخصوص در حیواناتی مثل موش بزرگ آزمایشگاهی بایستی انجام شود تا بتوان در این زمینه نتیجه‌گیری درستی داشت.

در بخش بعدی از این مطالعه القا استرس حاد موجب کاهش دریافت غذا گردید (البته این کاهش در دریافت غذا از نظر آماری معنی‌دار نبود) که این امر با یافته دیگر محققان همخوانی ندارد [۱۸]. یکی از اثرات مهم استرس علاوه بر تغییر در رفتار روانی–اجتماعی، تغییر الگوی دریافت غذا می‌باشد. محور HPA سیستمی است که پاسخ‌های استرسی و تغذیه‌ای را تنظیم می‌کند زیرا مدارهای عصبی تنظیم کننده این دو سیستم به صورت همگرا در هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس قرار دارند. این سیستم شامل نورون‌های حاویCRF و نورون‌های حاوی یوروکورتین هستند و عملکرد این نوروترنسمیترها در پاسخ به استرس ممکن است به صورت کاهش یا افزایش در مصرف غذا باشد [۳۲]. CRF یک پپتید مغزی است که نشانه بسیاری از پاسخ‌های استرس است طبق آزمایش دیگر محققان زمانیکه این هورمون به مغز جوندگان تزریق شد پاسخ‌های کاهش اشتهایی قوی را در آنها القا کرد [۴۳]. محققان دریافتند که مواجه حاد با عوامل استرس زای مختلف مانند عوامل استرس‌زای فیزیکی [۴۲]، ایمنی [۸، ۴۹] و روانی [۹] منجر به سرکوب دریافت غذا در جوندگان می‌شود. نکته مهم دیگری که در این بخش از تحقیقات نیز مشخص شد، وجود سوگیری در عملکرد هسته آکومبانس سمت چپ و راست می‌باشد که بخوبی در این تحقیق نیز دیده شد. همچنین، بایستی اذعان کرد که پوسته هسته آکومبانس از نظر عملکردی قسمتی از سیستم تغذیه در مغز محسوب می‌شود که با همکاری آمیگدال نقش مهمی را در کنترل تغذیه بازی می‌کند [۴۰]. به راحتی قابل درک است که این بخش از دستگاه عصبی تحت تاثیر استرس می‌تواند فعالیت متفاوتی از حالت عادی خود داشته باشد. اما نکته مهم در این مورد، نقش گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA در این زمینه است که در تحقیق حاضر بخوبی مشخص گردید.

تجویز درون صفاقی ممانتین در دوز کم توانست باعث مهار اثر استرس در حیوانات شود و تجویز درون آکومبانسی آن به صورت وابسته به دوز و محل تزریق موجب مهار و یا تقویت اثر استرس در دریافت غذا گردید. در توضیح یافته‌های این بخش از تحقیق بایستی بیان کرد که هسته پاراونتریکولار با چندین ناحیه مغزی از جمله هیپوتالاموس جانبی و پوسته هسته آکومبانس که نقش مهمی در کنترل مصرف مواد غذایی دارند در ارتباط است، این امر بیانگر این است که ممکن است هسته آکومبانس از این طریق نیز در کنترل تغذیه موثر بوده و سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلفی که در این هسته وجود دارند ممکن است در امر تغذیه از طریق هسته پاراونتریکولار موثر باشند [۴۵]. تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تزریق آنتاگونیست‌های گیرنده‌های غیر NMDA گلوتاماتی به پوسته هسته آکومبانس موجب افزایش در تغذیه شد که این امر نیز نشان دهنده این است که گلوتامات موجود در پوسته هسته آکومبانس نقش مهمی در کنترل مصرف مواد غذایی ایفا می‌کند [۳۱، ۴۴]. اما این کار از طریق گیرنده‌های گلوتاماتی غیر از NMDA انجام می‌گیرد. به همین دلیل، ممکن است بخش مرکزی هسته آکومبانس در نتایج دیده شده موثر باشد که در تحقیق ما جداسازی بخشهای پوسته و مرکزی هسته آکومبانس از هم امکان نداشت. از آنجایی که هسته پاراونتریکولار ورودی‌هایی از ساختارهای مرتبط با تغذیه نظیر ساقه مغز و هیپوتالاموس دریافت می‌کند و به پوسته هسته آکومبانس می‌فرستد، این ساختار ممکن است نقش مهمی در ارائه اطلاعات مرتبط با مصرف غذا (در هنگام استرس) به پوسته هسته آکومبانس بازی کند [۴۵]. از سوی دیگر، گزارش‌های قبلی نشان می‌دهد که گیرنده‌های NMDA در کنترل مصرف مواد غذایی توسط نورون‌های آورانی واگی که

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

لوله گوارش فوقانی (Gastrointestinal-GL) را عصب دهی می‌کنند نقش دارند [۱۲]. این گیرنده‌ها که باعث تنظیم سرعت تخلیه معده نیز می‌شوند و به این ترتیب می‌توانند نقش مهمی در کنترل میزان وعده غذایی ایفا کنند [۱۱]. از آنجا که یکی از مهمترین مکانهای کنترل اعمال واگی بخش مرکزی آمیگدال است که با هسته آکومبانس در ارتباط مستقیم است، بعید نیست که ممانتین با اثر بر هسته آکومبانس و تغییر در فعالیت آن باعث افزایش فعالیت قسمت مرکزی آمیگدال و در نتیجه کنترل غیر مستقیم هسته‌های عصب واگ در بصل النخاع شده باشد.

در بخش بعدی این پژوهش استرس حاد منجر به کاهش دفع مدفوع در موش‌های ماده گردید. استرس موجب فعال کردن مسیرهای CRF ارژیک هسته میانی آمیگدال می‌شود که این هسته به ساقه مغز عصب دهی می‌کند و باعث تحریک این ناحیه از مغز از جمله هسته‌های پاراسمپاتیکی موجود در آن می‌شود [۳۸]. استرس حاد موجب اثرات حرکتی متفاوتی در لوله گوارش فوقانی و تحتانی می‌شود [۴۶]. عوامل استرس زای حاد و CRF تزریق شده به صورت داخل مغزی یا محیطی باعث تحریک عملکرد حرکتی روده بزرگ در جوندگان می‌شوند که این پاسخ حرکتی تا حدود زیادی به واسطه فعالیت گیرنده‌های نوع ۱، CRF در مغز و روده بزرگ صورت می‌گیرد [۱، ۲۸]. پاسخ حرکتی دستگاه گوارش به استرس حاد تحت تاثیر تجربه قبلی از استرس و عوامل ذاتی بیولوژیکی مانند گونه‌های جانوری، نژاد، جنسیت، سیکل جنسی، الگوهای شبانه‌روزی و ناحیه لوله گوارش نیز قرار دارد [۴۶]. در این مطالعه تجویز درون صفاقی ممانتین باعث افزایش دفع مدفوع شد، از سوی دیگر تجویز درون آکومبانسی ممانتین به صورت وابسته به دوز و محل تزریق موجب مهار یا تقویت اثرات استرس در میزان دفع مدفوع گردید. لوله گوارش یک دستگاه حسی تخصص یافته است که تغییرات ثابت سیگنال‌های روده‌ای مشتق از باکتری و مواد غذایی را تشخیص و پاسخ می‌دهد و بنابراین مصرف مواد غذایی را کنترل می‌کند [۱۶]. محققان دریافتند که گیرنده‌های NMDA در کنترل حرکات دستگاه گوارش از طریق مدارهای عصبی روده نقش دارند و آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA می‌توانند انتقال سیگنال‌های درد را از روده مهار کنند و همچنین باعث مهار رفلکس‌های روده شوند [۳۹]. همچنین گلوتامات و NMDA رها شدن نورآدرنالین و استیل کولین را از سیستم عصبی روده افزایش می‌دهند [۱۵]. به همین دلیل می‌توان گفت که ممانتین با مهار گیرنده‌های محیطی NMDA در لوله گوارش باعث بروز پاسخ‌های فوق شده است.

در قسمت آخر این تحقیق مشخص شد استرس حاد باعث کاهش در زمان تأخیر در غذا خوردن شد. طبق پژوهش‌های قبلی تنها ۷۰ درصد موش‌ها پس از استرس دچار آنورکسی می‌شوند و ۳۰ درصد نیز ممکن است از خود پرخوری نشان دهند [۱۸]. طبق تحقیقات قبلی دیگر محققان مشخص شد که استرس حاد خفیف در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی موجب جلوگیری از مصرف غذا می‌شود [۹]. مدارهای عصبی که مصرف غذا را بصورت مرکزی تنظیم می‌کنند بر هسته پاراونتریکولار همگرا می‌شوند. نورونهای این هسته حاوی CRF هستند و در هنگام استرس این نورونها با ترشح این نوروهورمون باعث بروز آنورکسی در هنگام استرس می‌شود. در این تحقیق تجویز درون صفاقی دوز ۱ mg/kg ممانتین به صورت معنی‌داری موجب افزایش در زمان تأخیر در غذا خوردن گردید و همچنین تجویز درون آکومبانسی نیز توانست اثرات استرس را مهار کند و موجب افزایش زمان تأخیر در غذا خوردن شود. در این رابطه دوز ۰/۱ µg/Mouse سمت راست و ۰/۵ µg/Mouse دو طرفه هسته آکومبانس بیشترین اثر مهارکنندگی را داشتند. این اثرات با نتایج حاصل در موش نر کاملاً برعکس بود [۷] و می‌تواند نشانه تاثیر متفاوت استرس و ممانتین در حیوانات نر و ماده باشد.

در یک نگاه کلی، به نظر می‌رسد که نتایج تحقیق حاضر به چند نکته اساسی در مورد تاثیر استرس در پاسخ‌های موش ماده، اثر گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA موجود در هسته آکومبانس در بروز این پاسخ‌ها و نیز وجود سوگیری در این هسته نسبت به بروز پاسخ‌های استرسی اشاره داشت. در این میان وجود سوگیری در هسته آکومبانس و احتمال توزیع غیر یکسان گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی در این هسته به عنوان دلیل مهم سوگیری در پاسخها را نبایستی از نظر دور داشت.

سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقـات علـوم اعصـاب دانشـگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) انجام شد.

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

References

[1] Ache Y, Brunnhuber S, From Hans Selye's discovery of biological stress to the identification of corticotropin-releasing factor signaling pathways: implication in stress-related functional bowel diseases. ***Ann N Y Acad Sci*** 1148 (2008) 29-41.

[2] Aguilera G, HPA axis responsiveness to stress: Implications for healthy aging. ***Exp Gerontol*** 46 (2011) 90-95.

[3] Aguilera G, Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. ***Front Neuroendocrinol*** 15 (1994) 321–350.

[4] Albensi BC, The NMDA receptor/ion channel complex: A drug target for modulating synaptic plasticity and excitotoxicity. ***Curr Pharm Des*** 13 (2007) 3185-3194.

[5] Antoni FA, Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. ***Endocr Rev*** 7 (1986) 351-378.

[6] Babic S, Ondrejcakova M, Bakos J, Racekova E, Jezova D, Cell proliferation in the hippocampus and in the heart is modified by exposure to repeated stress and treatment with memantine. ***Psychiatric Res*** 46 (2012) 526-532.

[7] Bagheri GR, Khosravi M, Sahraei H, Ranjbaran M, Sarahian N, Zardooz H, Bourbour Z, Aref M, Pirzad G, Herferhdoost GR, Effects of systemic and intra-accumbal memantine administration on the effects of electro foot shock in male NMRI mice. ***Physiol Pharmacol*** 18 (2014) 61-71.

[8] Basa NR, Wang L, Arteaga JR, Heber D, Livingston EH, Taché Y, Bacterial lipopolysaccharide shifts fasted plasma ghrelin to postprandial levels in rats. ***Neurosci Lett*** 343 (2003) 25-28.

[9] Calvez J, Fromentin G, Nadkarni N, Darcel N, Even P, Tomé D, Ballet N, Chaumontet C, Inhibition of food intake induced by acute stress in rats is due to satiation effects. ***Physiol Behav*** 104 (2011) 675-683.

[10] Chen HS, Pellegrini JW, Aggarwal SK, Lei SZ, Warach S, Jensen FE, Lipton SA, Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. ***J Neurosci*** 12 (1992) 4427-4436.

[11] Covasa M, Ritter RC, Burns GA, NMDA receptor participation in control of food intake by the stomach. ***Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*** 278 (2000) 1362-1368.

[12] Czaja K, Ritter RC, Burns GA, Vagal afferent neurons projecting to the stomach and small intestine exhibit multiple N-methyl-D-aspartate receptor subunit phenotypes. ***Brain Res*** 1119 (2006) 86-93.

[13] Dallman MF,Pecoraro N, Akana SF, la Fleur SE, Gomez F,Houshyar H, Bell ME, Bhatnagar S, Laugero KD, Manalo S, Chronic stress and obesity: A new view of comfortfood. ***PNAS*** 100 (2003) 11696-11701.

[14] de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F, Stress and the brain: from adaptation to disease. ***Nat Rev Neurosci*** 6 (2005) 463-475.

[15] Del Valle-Pinero AY, Suckow SK, Zhou Q, Perez FM, Verne GN, Caudle RM, Expression of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 splice variants and NR2 subunit subtypes in the rat colon. ***Neuroscience*** 147 (2007) 164 -173.

[16] Duca FA, Sakar Y, Covasa M, The modulatory role of high fat feeding on gastrointestinal signals in obesity. ***J Nutr Biochem*** 24 (2013) 1663-1677.

[17] Esmaeili MH, Sahraei H, Ali-Beig H, Ardehari-Ghaleh M, Mohammadian Z, Zardooz H, Salimi SH, Shams J, Noroozzadeh A, Transient inactivation of the nucleus accumbens reduces both the expression and acquisition of morphine-induced conditioned place preference in rats. ***Pharmacol Biochem Behav*** 102 (2012) 249-256.

[18] Gluck ME, Stress response and binge eating disorder. ***Appetite*** 46 (2006) 26-30.

[19] Greenamyre JT, Maragos EF, Albin RL, Penney JB, Young AB, Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. ***Prog NeuroPsychopharmacol*** 12

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

(1988) 421–430.

[20] Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Hanig JP, Slikker WJ, Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. ***Toxicol Sci*** 68 (2002) 9–17.

[21] Hardingham GE, Bading H, The Yin and Yang of NMDA receptor signalling. ***Trends Neurosci***26 (2003) 81-89.

[22] Ikemoto S, Panksepp J, The Role of Nucleus Accumbens Dopamine in Motivated Behavior: A Unifying Interpretation with Special Reference to Reward-seeking. ***Brain Res Brain Res Rev*** 31 (1999) 6-41.

[23] Joe¨ls M, Sarabdjitsingh RA, Karst H, Unraveling the Time Domains of Corticosteroid Hormone Influences on Brain Activity: Rapid, Slow, and Chronic Modes. ***Pharmacol Rev*** 64 (2012) 901-938.

[24] Kehr J, Ichinose F, Yoshitake S, Goiny M, Sievertsson T, Nyberg F, Yoshitake T, Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats. ***Br J Pharmacol*** 164 (2011) 1949-1958.

[25] Kelley AE, Memory and Addiction: Shared Neural Circuitry and Molecular Mechanisms. ***Neuron*** 44 (2004) 161-179.

[26] Kim JJ, Diamond DM, The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. ***Nat Rev Neurosci*** 3 (2002) 453-462.

[27] Komatsuzaki Y, Hatanaka Y, Murakami G, Mukai H, Hojo Y, Saito M, Kimoto T, Kawato S, Corticosterone induces rapid spinogenesis via synaptic glucocorticoid receptors and kinase networks in hippocampus. ***PLoS One*** 7 (2012) e34124.

[28] Larauche M, Mulak A, Taché Y, Stress-related alterations of visceral sensation: animal models for irritable bowel syndrome study. ***J NeurogastroenterolMotil*** 17 (2011) 213-234.

[29] Lau CG, Zukin RS, NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. ***Nat Rev Neurosci*** 8 (2007) 413-426.

[30] Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C, Effects of stress throughout the life span on the brain, behavior and cognition. ***Nat Rev Neurosci*** 10 (2009) 434-445.

[31] Maldonado-Irizarry CS, Swanson CJ, Kelley AE, Glutamate receptors in the nucleus accumbens shell control feeding behavior via the lateral hypothalamus. ***J Neurosci*** 15 (1995) 6779-6788.

[32] Maniam J, Morris MJ, The link between stress and feeding behaviour. ***Neuropharmacology*** 63 (2012) 97-110.

[33] McEwen BS, Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic over- load and relevance to the patho- physiology of psychiatric disorders. ***Ann NY Acad Sci*** 1032 (2004) 1-7.

[34] 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*** 87 (1970) 61-79.

[35] Nicoll RA, Malenka RC, Expression mechanisms underlying NMDA receptor-dependent long-term potentiation. ***Ann NY Acad Sci*** 868 (1999) 515-525.

[36] Pacák K, Palkovits M, Stressors pecificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. ***Endocr Rev*** 22 (2001) 502-548.

[37] Paxinos G, Franklin KBJ, ***The mouse brain in stereotaxic coordinates***. Second Ed.2001, San Diego, Academic Press.

[38] Schipper J, Steinbusch HW, Vermes I, Tilders FJ, Mapping of CRF-immunoreactive nerve fibers in the medulla oblongata and spinalcord of the rat. ***Brain Res*** 267 (1983) 145-150.

[39] Shafton AD, Bogeski G, Kitchener PD, Sanger GJ, Furness JB, Shimizu Y, Effects of NMDA receptor antagonists on visceromotor reflexes and on intestinal motility, in vivo. ***Neurogastroenterol Motil*** 19 (2007) 617-624.

[40] Smith KL, Rao RR, Velázquez-Sánchez C, Valenza M, Giuliano C, Everitt BJ, Sabino V, Cottone P, The Uncompetitive N-methyl-D-Aspartate Antagonist Memantine Reduces Binge-Like Eating, Food-Seeking Behavior and Compulsive Eating: Role of the Nucleus Accumbens Shell. ***Neuropsychopharmacology*** (2014) [In press].

[41] Smith PF, Therapeutic N-methyl-D-aspartate receptor antagonists: will reality meet expectation? ***Curr Opin Investig Drugs*** 4 (2003) 826-832.

[42] Stengel A, Goebel-Stengel M, Wang L, Luckey A, Hu E, Rivier J, Taché Y, Central administration of pan-somatostatin agonist ODT8-SST prevents abdominal surgery-induced inhibition of circulating ghrelin, food

Downloaded from phypha.ir at 16:41 IRST on Monday December 5th 2016

intake and gastric emptying in rats. ***Neurogastroenterol Motil*** 23 (2011) 294- 308.

[43] Stengel A, Taché Y, CRF and urocortin peptides as modulators of energy balance and feeding behavior during stress. ***Front Neurosci*** 8 (2014) 52.

[44] Stratford TR, Swanson CJ, Kelley AE, Specific changes in food intake elicited by blockade or activation of glutamate receptors in the nucleus accumbens shell. ***Behav Brain Res*** 93 (1998) 43-50.

[45] Stratford TR, Wirtshafter D, Injections of muscimol into the paraventricular thalamic nucleus, but not mediodorsal thalamic nuclei, induce feeding in rats. ***Brain Res***1490 (2013) 128-133.

[46] Taché Y, Martinez V, Million M, Wang L, Stress and the gastrointestinal tractIII. Stress-relatedalterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factorreceptors. ***Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*** 280 (2001) 173-177.

[47] 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*** 30 (1998) 227-235.

[48] Ter Horst JP, de Kloet ER, Schächinger H, Oitzl MS, Relevance of stress and female sex hormones for emotion and cognition. ***Cell Mol Neurobiol*** 32 (2012) 725-735.

[49] Wang L, Basa NR, Shaikh A, Luckey A, Heber D, St-Pierre DH, Taché Y, LPS inhibits fasted plasma ghrelin levels in rats: role of IL-1 and PGs and functional implications. ***Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*** 291 (2006) 611-620.

[50] Zahm DS, Brog JS, On the significance of subterritories in the “accumbens” part of the rat ventral striatum. ***Neuroscience*** 50 (1992) 751-767.