Archive of SID

پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۴، شماره ۴، صفحات ۳۲۷ـ۳۳۷ (زمستان ۱۳۷۹)

تاثیر تزریق درون هیپوکامپی فلوتامید بر یادگیری فضایی موش‌های نر صحرایی

دکتر ناصر نقدی*، نسترن نفیسی** و دکتر ناهید مجلسی*
* بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی - انستیتو پاستور ایران
** دانشکده علوم دانشگاه تهران

خلاصه

هیپوکامپ در بسیاری از پستانداران در یادگیری و حافظه نقشی اساسی بر عهده دارد. وجود درصد بالایی از گیرنده‌های آندروژنی و حضور مقادیر زیاد از mRNA این گیرنده‌ها در ناحیه هیپوکامپ بیان‌گر آن است که این ناحیه یکی از اندام‌های هدف اصلی عصبی برای آندروژنها است. بنابراین، ضروری به نظر می‌رسد که نقش گیرنده‌های آندروژنیک در این ناحیه بر یادگیری و حافظه فضایی و نحوه عملکرد آن مورد بررسی قرار گیرد. به همین منظور این تحقیق به گونه‌ای طرح‌ریزی شد که اثر فلوتامید (یک آنتی‌آندروژن غیراستروئیدی) در ناحیه CA1 روی حافظه فضایی بوسیله Morris Water Maze بررسی شود. بدین منظور در ناحیه CA1 هیپوکامپ موشهای Wistar نر کانول‌گذاری دو طرفه انجام گرفت. حیوانات به پنج گروه هشت تایی مختلف تقسیم شدند و دوزهای متفاوتی از فلوتامید (۰/۵ µl /µg ۲۰، ۱۰، ۵، ۲) یا حلال آن (۰/۵ µl DMSO) ۳۰ دقیقه قبل از آموزش، در هر روز به آنان تزریق شد. نتایج نشان داده‌اند که افزایش وابسته به مقدار در زمان و مسافت پیموده شده برای یافتن سکوی پنهان در گروه‌هایی که فلوتامید دریافت کردند، نسبت به گروه کنترل، وجود دارد. اوج این اثر در دوز ۰/۵ µl و ۵ µg دیده می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد که حافظه فضایی در Morris Water Maze ممکن است به وسیله آنتی‌آندروژنها تخریب شود.

واژگان کلیدی: تستوسترون، فلوتامید، موریس‌واترمیز، هیپوکامپ، تمایز فضایی

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

نتایج مطالعات انجام شده در مورد تاثیر آندروژنها بر یادگیری و حافظه فضایی در حیوان و انسان بسیار پیچیده و دارای تناقض است (۵۱). تحقیقات به عمل آمده حاکی از آن است که حافظه فضایی در جوندگان نر نسبت به جوندگان ماده برتری دارد (۲۸،۱۴،۲۲،۱۹،۱۳ و ۴۱). همچنین، این امر در مردان نسبت به زنان دیده شده است (۱۹ و ۲۲). تعدادی از تحقیقات نشاندهنده ارتباط مثبت بین تستوسترون و حافظه فضایی در مردان جوان می‌باشد (۵۴،۱۱، ۱۸ و ۱۰). علاوه بر آن، مشاهده شده است که موشهای مسن که تستوسترون دریافت می‌کنند نسبت به گروه کنترل، آزمونهای فضایی- دیداری را بهتر انجام می‌دهند (۶). در آزمایش دیگری نیز یک تاثیر تسهیلی بر حافظه کوتاه مدت و بلند مدت پس از تزریق تستوسترون انانتات ونورآندروستنلون در موشهای نر بالغ گزارش شده است (۵۴). ولی، بعضی دیگر از محققان بر این باورند که تجویز تستوسترون به حیوانات آزمایشگاهی و انسان بالغ امکان دارد بر حافظه اثرات نامطلوب برجای گذارد (۵۲،۲۰،۶،۱۹،۳۰،۴۹ و ۲۱). همچنین گزارش شده است که تستوسترون اگزوژن، حافظه موشهای میانسال و جوان را تخریب می‌کند (۲۰). نتایج تعدادی از تحقیقات نیز بین توانایی فضایی- دیداری با تستوسترون درونزا (۱۵ و ۳۵) و تستوسترون اگزوژن (۱۷) و یا متابولیتهای تستوسترون [دی‌هیدرواپی آندروسترون سولفات (۴)، ۱۷ آلفا متیل تستوسترون و متاروند و ستنلون (۵۱)] ارتباطی را نشان نمی‌دهد؛ همچنین، گزارش شده است که گنادکتومی بر عملکرد موشهای نر بالغ در مازهای مختلف اثری نداشته است (۲۶). همچنین عده‌ای از محققان معتقد هستند که تستوسترون هم در مقادیر بالاتر و نیز پایین‌تر از حدّ طبیعی خود (مقدار تستوسترون در یک فرد بالغ جوان) باعث تضعیف درک فضایی می‌شود (۲۵ و ۲۶).

هیپوکامپ یکی از ساختارهای مغزی است که در پردازش اطلاعات فضایی نقش اساسی دارد (۳، ۳۸ و ۵۳). شواهد زیادی حاکی از وجود تراکم بالایی از گیرنده‌های آندروژنی - علاوه بر هیپوتالاموس- در نواحی دیگری از مغز مانند قشر مغز، سپتوم جانبی و هیپوکامپ موش صحرایی است (۴۴،۴،۵۶،۳۷ و ۲۸). این مطلب نشانگر آن است که عمل آندروژنها به رفتارهای تولید مثلی و سازوکارهای فیدبکی درون‌ریز محدود نمی‌شود (۲۹). در هیپوکامپ، گیرنده‌های آندروژنی موجود در ناحیه CA1 نسبت به دیگر نواحی آن، از تراکم بیشتری برخوردارند (۲۹)، اما نقش این گیرنده‌های آندروژنی در هیپوکامپ هنوز به خوبی روشن نشده است (۲۹ و ۳۱).

با توجه به نقش احتمالی آندروژنها در حافظه و یادگیری و همچنین اهمیت ناحیه CA1 در این امر و تراکم زیاد گیرنده‌های آندروژنی در آن ناحیه برای بررسی نقش این گیرنده‌ها در روند حافظه و یادگیری در ناحیه CA1، از فلوتامید که یک آنتی‌آندروژن غیراستروئیدی و عاری از سایر خواص هورمونی است استفاده شد. فلوتامید در بدن احتمالا" پس از تبدیل به ۲-هیدرکسی فلوتامید که یک مهار کننده رقابتی اتصال دی‌هیدروتستوسترون به گیرنده‌های آندروژنی است، عمل کرده و احتمالا" اثر خود را از طریق مهار برداشت آندروژنها و یا مهار اتصال آندروژنها به گیرنده‌های مربوطه اعمال می‌نماید (۵۸،۵ و ۵۹). دستگاه Morris Water Maze ابزاری است که برای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفت.

مواد و روشها

موشهای سفید صحرایی (rat) نر بالغ از نژاد Wistar به وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم از انستیتوپاستور ایران تهیه شد و مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات قبل از جراحی در

www.SID.ir

Archive of SID

گروه‌های چهارتایی و پس از جراحی به طور انفرادی در قفس نگهداری می‌شدند. محل نگهداری حیوانات دارای دوره روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته ۲±۲۲ درجه‌سانتی‌گراد بود که آب و غذا به مقدار کافی در اختیار حیوانات قرار داشت. داروی مورد استفاده فلوتامید تهیه شده از کارخانه سیگما بود. فلوتامید در DMSO (Dimethyl Sulfoxide) حل شد و با غلظتهای مختلف به کار رفت. حیوانات که به طریق درون صفاقی (IP) با داروی پنتوباربیتال سدیم به میزان ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم بیهوش شده بودند، در دستگاه استریوتاکس (Stoelting ساخت آمریکا) قرار می‌گرفتند. کانولهای مورد استفاده عبارت بودند از سر سوزنهای شماره ۲۱ که به طور دو طرفه در ناحیه CA1 هیپوکامپ موشهای صحرایی قرار داده می‌شدند. مختصات مورد استفاده طبق اطلس Paxinos & Watson (۴۰) عبارت بودند از: AP=-۳/۸ mm از برگما، ML=±۲/۲ از خط وسط، DV=-۲/۴ mm از سطح سخت شامه (dura mater).

میله دندانی ۳/۳ میلی‌متر زیر صفر افقی قرار داشت تا مطابق اطلس، وضعیت صاف جمجمه حاصل شود. کانولهای به وسیله سیمان دندانپزشکی و پیچهای کوچک روی جمجمه ثابت می‌شدند. یک هفته پس از جراحی، آموزش شروع می‌گردید. آموزش به وسیله Morris Water Maze انجام می‌شد و به مدت چهار روز ادامه داشت. هر روز نیم ساعت قبل از شروع آموزش، تزریق دارو یا حامل آن از طریق کانولها به درون ناحیه CA1 صورت می‌پذیرفت. عمل تزریق از طریق یک سوزن شماره ۲۷ که به وسیله لوله پلی‌اتیلن به طول ۱۵ سانتیمتر به سرنگ هامیلتون متصل شده بود، صورت می‌گرفت.سوزن تزریق در طول مشخصی بریده شده تا هنگامی که به داخل کانول فرو می‌رود، نوک آن نیم میلی‌متر از سر کانول بیرون باشد. هنگام تزریق، حیوانات بیدار بودند و با ملایمت گرفته می‌شدند. سوزن تزریق در داخل کانول قرار می‌گرفت و مقدار نیم میکرولیتر حامل یا دارو در مدت ۱ دقیقه در ناحیه CA1 هر طرف تزریق می‌شد. حیوانات به پنج گروه هشت تایی تقسیم شدند: گروه اول که گروه sham operated نامیده می‌شد، نیم میکرولیتر DMSO، و چهار گروه بعدی به ترتیب مقادیر ۰،۵،۲ و ۲۰ میکروگرم فلوتامید در حجم نیم میکرولیتر DMSO در ناحیه CA1 هر طرف، دریافت می‌کردند.

دستگاه Morris Water Maze مورد استفاده از یک حوضچه استوانه‌ای شکل سیاه رنگ با قطر ۱۳۶ سانتیمتر و ارتفاع ۶۰ سانتیمتر تشکیل شده بود که تا ارتفاع ۲۵ سانتیمتری با آب ۱±۲۰ درجه سانتیگراد پر می‌شد. یک سکوی کوچک از جنس پلکسی گلاس شفاف با قطر ۱۰ سانتیمتر، یک سانتیمتر زیر سطح آب در مرکز ربع دایره جنوب غربی قرار داشت. موقعیت سکو در طول سه روز اول آزمایش ثابت بود. یک فرستنده نور مادون قرمز به موش متصل شده بود و مسیر حرکت حیوان از طریق یک دوربین مدار بسته که نور مادون قرمز را ردیابی می‌کرد به کامپیوتر انتقال می‌یابت. فراسنجها (پارامترهای) مختلف از جمله مدت زمان لازم برای یافتن سکو، مسافت طی شده، سرعت حرکت حیوان، مدت زمان، مسافت طی شده و میزان ورود حیوان به ربع دایره هدف که سکو در آن قرار داشت، ربع دایره مخالف و دو ربع دایره مجاور، به وسیله کامپیوتر ثبت و تجزیه و تحلیل می‌شد. هر موش به مدت سه روز و هر روز در دو نوبت (هر نوبت شامل ۴ کارآزمایی) تحت آموزش قرار می‌گرفت. در هر کارآزمایی حیوان به طوری که صورتش به طرف دیوار حوض باشد، از یکی از چهار نقطه شروع (شمال، جنوب، شرق و یا غرب) در آب رها می‌شد. در هر نوبت از هر یک از چهار نقطه شروع یک بار استفاده می‌شد و ترتیب آنها به صورت تصادفی توسط کامپیوتر تعیین می‌شد. یک کارآزمایی، زمانی تمام می‌شد که موش روی سکو رفته و یا ۶۰ ثانیه گذشته

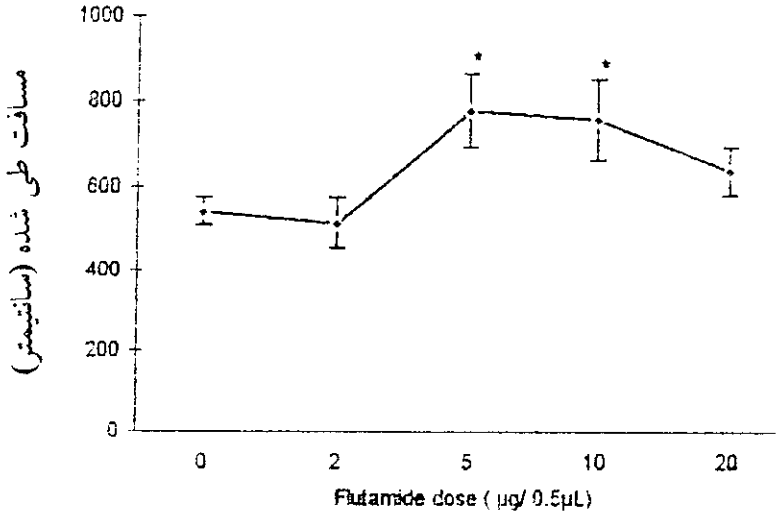
www.SID.ir

Archive of SID

باشد. سپس ۳۰ ثانیه به حیوان فرصت داده می‌شد و پس از آن کارآزمایی بعد شروع می‌شد. موشهایی که محل سکو را پیدا نمی‌کردند توسط آزمایشگر به روی سکو منتقل شده، اجازه می‌یافتند ۳۰ ثانیه در آنجا بمانند. پس از اتمام کارآزمایی چهارم موشها از حوضچه خارج شده، پس از ۲-۴ دقیقه استراحت، ۴ کارآزمایی بعد انجام می‌گردید. در روز چهارم آزمایش، سکو در مرکز ربع دایره جنوب شرقی بالاتر از سطح آب قرار داده شده و با فویل آلومینیوم پوشانده می‌شد تا برای موش کاملا" قابل دید باشد. روز چهارم آزمایش برای تعیین توانایی بینایی- حرکتی حیوان انجام می‌شد. پس از اتمام دوره آزمایش، مغز حیوانات خارج و پس از ثابت شدن مغزها در محلول فرمالین ۱۰ درصد، برشهای ۱۰۰ میکرونی از آنها تهیه می‌شد و به کمک میکروسکوپ محل قرار گرفتن کانولها مورد بررسی قرار می‌گرفت. نتایج به دست آمده از هر حیوان تنها در صورتی جهت تجزیه و تحلیل آماری پذیرفته می‌شد که کانولها در هر دو طرف، در موقعیت صحیح قرار گرفته بودند. آزمون آماری مورد استفاده تحلیل پراکنش (آنالیز واریانس) یک طرفه (one way ANOVA) بود. در مواردی که اختلاف معنی‌داری بین داده‌های مورد مقایسه وجود داشت، از آزمون LSD استفاده می‌شد. $P<0/05$ به عنوان معیار معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که فلوتامید در دوز ۵ میکروگرم مدت زمان لازم برای یافتن سکوی پنهان در Morris Water Maze را- در مقایسه با گروه کنترل- به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد ($P<0/05$, $F=3/406$). این دارو در مقادیر ۱۰،۲ و ۲۰ میکروگرم تغییر معنی‌داری در پارامتر فوق ایجاد نمی‌کند. مسافت طی شده برای یافتن سکوی پنهان در گروههایی که مقادیر ۵ و ۱۰ میکروگرم فلوتامید را دریافت کرده‌اند. در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش نشان می‌دهد ($P<0/01$, $F=4/608$) (نمودار ۱).

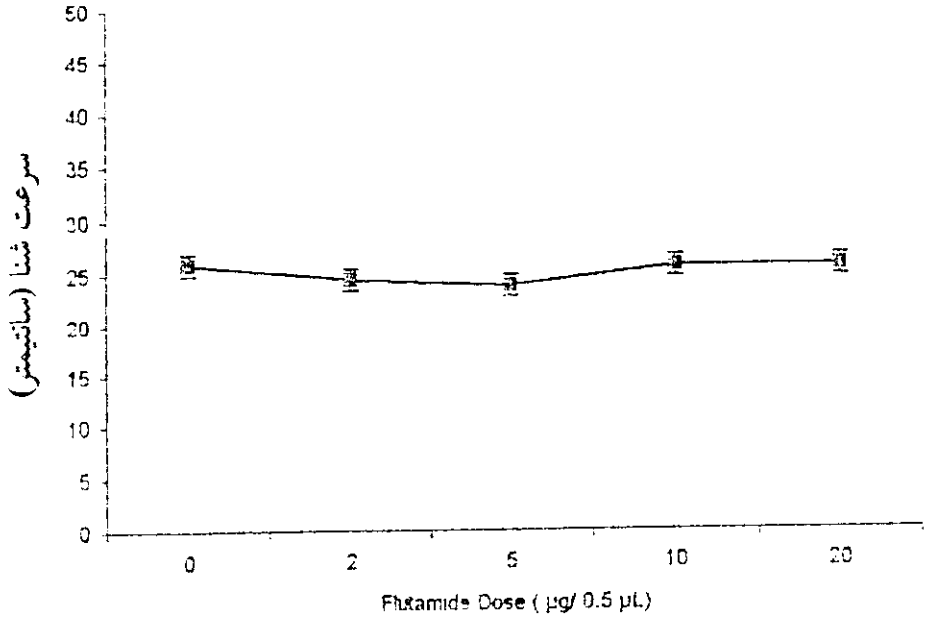


نمودار ۱) تاثیر مقادیر مختلف فلوتامید در ناحیه CA1 موشهای نر بالغ بر مسافت طی شده جهت یافتن سکوی پنهان در مجموع سه روز آزمایش. نتایج به صورت میانگین (±SEM) نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر می‌باشد

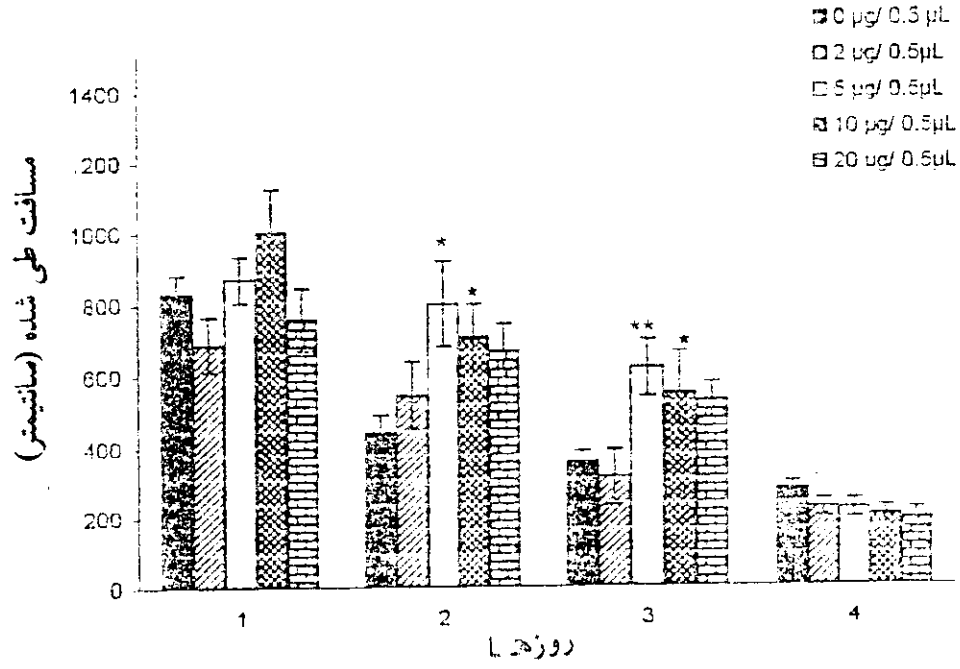
www.SID.ir

Archive of SID

سرعت حرکت حیوان در هیچ کدام از گروههای مورد آزمایش- در مقایسه با گروه کنترل- اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد (F=۱/۸۷ ns) (نمودار ۲). در مقایسه روز به روز، عملکرد حیوانات در Morris Water Maze مشاهده می‌شود که در روز اول آموزش هیچ کدام از گروههای مورد آزمایش- در مقایسه با گروه کنترل- اختلاف معنی‌داری ندارند (F=۱/۱۸ ns) (نمودار ۳)؛ در صورتی که، در روز دوم،



نمودار ۲) تاثیر مقادیر مختلف فلوتامید در ناحیه CA1 موشهای نر بالغ بر سرعت شنای حیوان در مجموع سه روز آزمایش. نتایج به صورت میانگین (±SEM) نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر می‌باشد



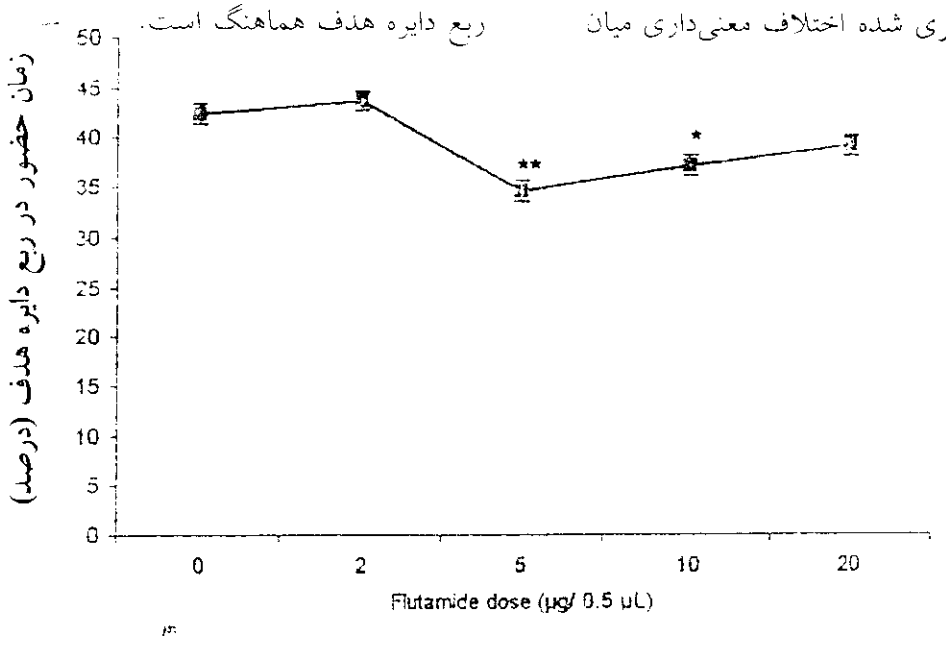
نمودار ۳) تاثیر مقادیر مختلف فلوتامید در ناحیه CA1 موشهای نر بالغ بر روند یادگیری در طول چهار روز آموزش. (سه روز اول سکو پنهان و محل آن در طول آزمایش ثابت بود و در روز چهارم سکو آشکار بود). نتایج به صورت میانگین (±SEM) نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر می‌باشد

www.SID.ir

Archive of SID

گروهی که مقدار ۵ و ۱۰ میکروگرم فلوتامید را دریافت کرده‌اند، نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری مسافت بیشتری را برای یافتن سکوی پنهان طی می‌کنند (P<۰/۰۵، F=۳/۰۶۶) (نمودار ۳). در روز سوم آموزش، در گروهی که فلوتامید به مقدار ۵ یا ۱۰ میکروگرم دریافت کرده‌اند، اختلاف در مسافت طی شده برای یافتن سکو- در مقایسه با گروه کنترل- قابل مشاهده است (P<۰/۰۵، F=۳/۲۳) (نمودار ۳). نتایج در مورد مدت زمان طی شده جهت یافتن سکوی پنهان با نتایج حاصل از مسافت طی شده مشابه بود. در روز چهارم که سکو آشکار است، در هیچ کدام از فراسنجهای اندازه‌گیری شده اختلاف معنی‌داری میان گروههای مورد آزمایش مشاهده نشد (زمان صرف شده:ns، F=۰/۱۴۲ و مسافت طی شده: ns، F=۰/۸۶)(نمودار ۳).

درصد زمان حضور حیوان در ربع دایره هدف (ربع دایره‌ای که سکو در آن قرار دارد)، در گروهی که فلوتامید دریافت کرده است- در مقایسه با گروه کنترل - کاهش یافته است. این کاهش در مقادیر ۵ و ۱۰ میکروگرم معنی‌دار است (P<۰/۰۱، F=۴/۴۰۶) (نمودار ۴). نتایج به دست آمده در مورد درصد مسافت طی شده (P<۰/۰۱، F=۳/۹۴۱) و درصد میزان ورود به ربع دایره هدف نیز با نتایج درصد زمان حضور در ربع دایره هدف هماهنگ است.



نمودار ۴) تاثیر مقادیر مختلف فلوتامید در ناحیه CA1 موشهای نر بالغ بر میزان حضور حیوان در ربع دایره هدف(سکوی پنهان در این ربع دایره قرار دارد). نتایج به صورت میانگین (±SEM) نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر می‌باشد

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که فلوتامید تزریق شده در ناحیه CA1 هیپوکامپ با مقادیر ۵ و ۱۰ میکروگرم به طور چشمگیری عملکرد موشهای صحرایی را در Morris Water Maze - در مقایسه با گروه کنترل- دچار اختلال کرده است و با توجه به عدم تغییر سرعت حرکت حیوان در طول آزمایش و همچنین عدم وجود اختلاف معنی‌دار در بین گروههای مورد آزمایش در روز چهارم که سکوی آشکار وجود دارد این نتیجه به دست می‌آید که فلوتامید در این آزمایش یادگیری و حافظه فضایی موشها را تحت تاثیر قرار داده در حالی که بر فعالیت حرکتی و انگیزشی

www.SID.ir

Archive of SID

موشهای مورد آزمایش تاثیری نداشته است.

نتایج مطالعات نشان می‌دهد که مقدار هورمونهای جنسی در افراد بالغ می‌تواند روی حافظه فضایی انسان و جوندگان نیز تاثیر بگذارد (۲۳ و ۳۰). جوندگان نر و ماده بالغ آزمایشگاهی در دستگاههای پیچیده سنجش حافظه فضایی مانند Morris Water Maze و radial arm maz نسبت به یکدیگر تفاوت مشخصی را نشان داده‌اند: بدین ترتیب که معمولا" موشهای ماده نسبت به نر بیشتر خطا و اشتباه می‌کنند (۱۳ و ۴۱). شواهد زیادی نشان می‌دهند که تفاوت حافظه فضایی بین دو جنس، به علت نقش تنظیمی هورمونهای جنسی بر سیستم عصبی مرکزی است. هورمونهای جنسی نقش تنظیمی خود را از طریق تغییرات بلند مدت ساختمانی (تفاوت دو جنس در حجم نورون، تعداد نورون، شکل دندریتها و سازماندهی در غشاء نورونها) در دوران جنینی و نوزادی و یا از طریق تغییرات کوتاه مدت و موقتی تغییراتی در وقایع نوروفیزیولوژیکی یا نوروشیمیائی در سیستم عصبی- درون‌ریز مغز در دوران بزرگسالی بر مغز می‌گذارند (۱۵،۳۱،۲۷،۱۴،۵۷ و ۴۱).

سازو کارهای اثر این هورمونها در روندهای حافظه کاملا" مشخص نشده است (۵۴). این اثرات ممکن است از طریق گیرنده‌های آندروژنی موجود در قشر مغز، هیپوتالاموس و سایر ساختارهای مغزی مرتبط با حافظه اعمال شود (۵۴). نتایج این تحقیق مبنی بر اثر منفی دوزهای مشخصی از فلوتامید، که یک مهار کننده رقابتی گیرنده‌های آندروژنی است، بر حافظه و یادگیری، نشان دهنده وجود گیرنده‌های آندروژنی در هیپوکامپ و ارتباط بین این گیرنده‌ها با حافظه و یادگیری می‌باشد.

در سالهای اخیر وجود ارتباط دو جانبه بین هورمونهای استروئیدی مغز و میانجی‌های عصبی به اثبات رسیده است (۳۲). هورمونهای استروئیدی از جمله هورمونهای جنسی، با تاثیر مستقیم بر غشاء نورون و تغییر در ساخت و تجزیه شدن میانجی‌های عصبی و میزان گیرنده‌ها موجب تعدیل انتقال عصبی می‌شوند (۳۶). میانجی‌های عصبی نیز با تنظیم متابولیسم هورمونها یا کنترل سنتز گیرنده‌های هورمونی، عمل استروئیدها را تنظیم می‌کنند (۳۹). شاید هورمونهای جنسی با تاثیر بر فعالیت میانجی‌های عصبی مانند استیل‌کولین و دوپامین، در تنظیم روند حافظه و یادگیری نقش داشته باشند (۵۴). برای مثال استروئیدهای جنسی می‌توانند فعالیت استیل کولین استراز و استیل کولین ترانسفراز را تنظیم کنند (۳۶). شاید بر این اساس است که وقتی میزان فلوتامید مصرفی بالا می‌رود نتایج متفاوتی مشاهده می‌شود که ابتدا زمان و مسافت طی شده افزایش می‌یابد و در دوزهای بالا، روند عکس طی می‌شود که احتمالا" تداخل میانجی‌های شیمیائی با آندروژنها سبب ایجاد این اختلاف می‌شود.

تستوسترون می‌تواند مستقیما" از طریق گیرنده‌های آندروژنی و یا پس از تبدیل به استرادیول از طریق گیرنده‌های استروژنی بر اعمال مغز تاثیر گذارد (۲۳،۱۹ و ۴۹). در بعضی از هسته‌های مغزی تستوسترون ممکن است توسط آنزیم آروماتاز به استروژن تبدیل شود (۴۳،۳۷،۳۳ و ۳۶). به خصوص در پستانداران ثابت شده است که تستوسترون از طریق گیرنده‌های آندروژنی باعث افزایش فعالیت آنزیم آروماتاز می‌شود (۱ و ۴۲). در موشهای نر بالغ نیمی از غلظت استروژن موجود در مغز در سیستم لیمبیک و هیپوتالاموس یافت می‌شود (۳۶ و ۵۶). این دو ناحیه در روند حافظه نقش دارند. استروژن می‌تواند مستقیما" با اثر روی میانجی‌های عصبی مختلف موثر بر حافظه برای مثال تسهیل در عمل انتقال دهنده‌های عصبی منوآمینی و یا به طور غیرمستقیم با تنظیم فعالیت هورمون وازوپرسین اثرات تسهیلی بر یادگیری و حافظه

www.SID.ir

Archive of SID

داشته باشد (۲۱). میزان زیاد آنزیم آروماتاز فعال در پایانه نورونها و در نتیجه تجمع بالای استروژن در این ناحیه بیانگر این مطلب است که امکان دارد استروژن اثرات نورومدولاری از خود بروز دهد (۴۷). این اثرات سریع به اثرات غیرژنومیک هورمونهای جنسی منتسب می‌گردد (۵۵). بنابراین، این احتمال را نیز می‌توان بیان داشت که تستوسترون موجود در ناحیه سیناپس به دلیل اشغال گیرنده‌های تستوسترونی توسط فلوتامید با مقادیر بالا به استروژن تبدیل شده، اثرات استروژنیک را از مقدار ۵ میکروگرم به بعد ایجاد کند.

در تحقیقات اخیر نشان داده شده است که هورمونهای استروئیدی علاوه بر اثرات بلند مدت و تاخیری (اثرات ژنومیک)، اثرات کوتاه مدت و آنی (اثرات غیرژنومیک) نیز داشته باشند (۴۸،۳ و ۵۵)، که این اثرات بلند مدت از طریق گیرنده‌های کلاسیک آن در سیتوپلاسم سلول و اثرات کوتاه مدت به وسیله گیرنده‌های غشایی آن و از طریق پیامبرهای ثانویه می‌باشد (۴۸ و ۵۵). هورمونهای استروئیدی می‌توانند به طور همزمان با واسطه هر دو سازوکار (ژنومیک و غیرژنومیک) عمل نمایند (۵۵). این نکته که فلوتامید علاوه بر ممانعت از اثرات بلند مدت تستوسترون (۵۸،۵ و ۵۹) مانع از اثرات سریع تستوسترون (مثل افزایش کلسیم ۸۰ ثانیه بعد از مصرف تستوسترون در یاخته‌های سرتولی بیضه) نیز می‌شود. احتمالا" دخالت گیرنده‌های آندروژنی درون یاخته‌ای را در این روند نشان می‌دهد (۱۶). بنابراین احتمال دارد حداقل بعضی از آنتاگوسیتهای آندروژنی هم اعمال ژنومیک و هم اعمال غیرژنومیک استروئیدهای جنسی را مهار نمایند (۵۵).

با توجه به یافته‌های این تحقیق، این احتمال وجود دارد که انسداد گیرنده‌های آندروژنی توسط فلوتامید با مقادیر مشخص در هیپوکامپ سبب تخریب یادگیری و حافظه فضایی گردد؛ در حالی که، این اثر در مقادیر بالای فلوتامید قابل برگشت می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

مـــراجـــع

1. Aste N, Panzica GC, Viglietti-Panzica C, et al. Distribution and effects of the testosterone on aromatase mRNA in the quailforebrain: A non radioactive in situ hybridization study. Journal of Chemical Neuroanatomy 1998; 14:103-115.
2. Barrett-connor E, Edelstein SL. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in an older population. The Rancho Bernardo study. Journal of the American Geriatrics Society 1994; 42:420-3.
3. Beachaward FA, McCarthy MM. Functional significance of steroid modulation of GABA ergic neurotransmission: Analysis at the behavioral, cellular, and molecular levels. 1995; 29:131-40.
4. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1983; 56:1278-81.
5. Brogden RN, Clissold SP, Flutamide. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in advanced prostatic cancer. Drugs. 1989; 38:185-203.
6. Broverman DM, Broverman JK, Vogel W, Palmer RD. The automatization of cognitive style and physical development. Child Development 1964; 35:1343-59.
7. Cappa SF, Guariglia C, Papagno C, et al. Patterns of lateralization and performance levels for verbal and spatial tasks in congenital androgen deficiency. Behavioral Brain Research. 1988; 31:177-83.
8. Carlson NR. Physiology of behav. 3rd ed. New York: Allyn & Bacon; 1986. pp 505-36.
9. Cherry KE, Park DC. Age-related differences in three-dimensional spatial memory. Journal of Gerontology. 1989; 44:16-22.
10. Christiansen K, Knussmann R. Sex hormones and cognitive functioning in men. Neuropsychobiology. 1987; 18:27-36.
11. Christiansen K. Sex hormone-related variations of cognitive performance in Kung San hunter-gathers of Namibia. Neuropsychobiology. 1993; 27:97-107.
12. Flood JF, Farr SA, Kaiser FE, et al. Physiology & Behavior. 1994; 57:669-73.
13. Galea LAM, Ossenkopp KP, Kavaliers M. Litter sex ratios affect adult performance in a spatial task. Soc Neurosci Abstr 1992; 18:569.
14. Galea LAM, Kavaliers M, Innes DL, Hargreaves EL. Sexually dimorphic spatial learning varies seasonally in two populations of deer mince. Brain Res. 1994; 635:18-26.
15. Galea LAM, Kavaliers M, Ossenkopp KP, Hampson E. Gonadal hormone levels and spatial learning performance in the Morris water maze in male and female meadow voles, Microtus Pennsylvanicus. Horm Behav. 1995; 29:106-25.
16. Gorczynska E. Handelsman rapidly increase the cytosolic calcium concentration in Sertoli cells. Endocrinology 1995; 136:2052-9.
17. Gordon HW, Corbin ED, Lee PA. Changes in specialized cognitive function following changes in hormone levels. Cortex. 1986; 22:399-415.
18. Gordon HW, Lee PA. A relationship between gonadotropins and visuospatial function. Neuropsychologia. 1986; 24:563-76.
19. Gouchie C, Kimura D. The relationship between testosterone levels and cognitive ability patterns. Psychoneuroendocrinology. 1991; 16:323-34.
20. Goudsmit E, Van De Poll NE, Swaab DF. Testosterone fails to reverse spatial memory decline in aged rats and impairs retention in young and middle aged animals. Behav Neural Biol. 1990; 53:6-20.
21. Hampson E. Spatial cognition in humans: Possible modulation by androgens and estrogens. J Psychol

www.SID.ir

Archive of SID

Neurosci. 1995; 20:397-404.

22. Hampson E, Kimura D. sex differences and hormonal influences on cognitive function in humans. In: Becker JB, Breedlove SM, Crews D (Eds.). Behavioral Endocrinology. Cambridge MA: MIT Press; 1992, pp 325-98.
23. Hampson E. Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. Brain Cognit. 1990; 14:26-43.
24. Handa RJ, Roselli CE, Resko JA. The quantitative distribution of cytoplasmic androgen receptor in microdissected areas of the male rat brain: effect of estrogen treatment. Endocrinology. 1987; 121:233-40.
25. Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. Behavioral Neuroscience. 1994; 108:325-32.
26. Joseph RHS, Bireeree E. Effect of hormone manipulations and exploration on sex differences in maze learning. Behavioral Biology. 1978; 24:364-77.
27. Kampen DL, Sherwin BB. Estradiol related to visual memory in healthy young men. Behavioral Neuroscience. 1996; 110:613-17.
28. Kavaliers M, Eckel LA, Ossenkopp KP. Brief exposure to 60 HZ magnetic fields improves sexually dimorphic spatial learning performance in the meadow vole, Microtus Pennsylvanicus. J Comp Physiol. 1993; 173:241-8.
29. Kerr JE, Allore RJ, Beck SE, Handa RJ. Distribution and hormonal regulation of androgen receptor (AR) and AR messenger RNA in the rat hippocampus. Endocrinology. 1995; 136:3213-21.
30. Kimura D, Toussaint C. Sex differences in cognitive function vary with the season. Soc Neurosci Abstr. 1991; 17:868.
31. Kus L, Handa RJ, Hautman JA, Beitz AJ. Castration increases [^{125}I] MK801 binding in the hippocampus of male rats. Brain Research. 1995; 683:270-4.
32. Lauber AH, Whalen RE. Muscarinic cholinergic modulation of hypothalamic estrogen binding sites. Brain Research. 1988; 443:21-6.
33. MacLusky NJ, Toran-Allerand CD. Estrogen biosynthesis in the developing rat brain: Regional and temporal aspects. Society for Neuroscience Abstracts. 1986; 13:88.
34. MacLusky NJ, Clark AS, Toran-Allerand CD. Aromatase activity in explant cultures of the developing mouse brain: Is the rodent cerebral cortex a target for locally-synthesized estrogen? Society for Neuroscience Abstracts. 1986; 12:1217.
35. McKeever WF, Rich DA, Deyo RA, Conner RL. Androgens and spatial ability: Failure to find a relationship between testosterone and ability measures. Bulletin of the psychonimic Society. 1987; 25:438-40.
36. McEwen BS, Bigeon A, Davis PG, et al. Steroid hormones: Humoral signals which alter brain cell properties and functions. Recent Prog Horm Res. 1983; 30:41-92.
37. Michael RP, Ress HD, Bonsall RW. Sites in the male primate brain at which testosterone acts as androgen. Brain Research. 1989; 502:11-20.
38. Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature. 1982; 297:681-3.
39. Nock B, Feder H. Neurotransmitter modulation of steroid action in target cells that mediate reproduction and behavior. Neurosci Biobehav Rev. 1981; 5:437-47.
40. Paxions G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2 nd ed. Orlado: Academic Press 1986, PP 1-20.
41. Root RL, Havens MD. Testosterone improve maze performance and induces development of a male hippocampus in females. Brain Res. 1992; 572:310-13.
42. Roselli CE, Ellinwood WE, Resko JA. Regulation of

www.SID.ir

Archive of SID

brain aromatase activity in rats. Endocrinology. 1984; 114:191-200.

43. Rosenzweig MR, Leiman AL, Breed Love SM. Biological psychology, United States of America, 1996, P 438.
44. Sar M, Lubahn DB, French FS, Wilson EM. Immunocytochemical localization of the androgen receptor in rat and human tissues. Endocrinology. 1990; 127:3180-6.
45. Sauve D, Mazmanian D, Woodside B. Sex differences and the influence of the estrous cycle on activity and spatial memory Canad Psychol Abstr. 1990; 31:360.
46. Schlinger BA, Callard GV. Aromatization mediates aggressive behavior in quail. General and Comparative Endocrinology. 1990; 79:39-53.
47. Schlinger BA, Callard GV. A comparison of aromatase, 5 -and 5 -reductase in the brain and pituitary of male and female quail (C.C. japonica). J Exp Zool. 1987; 242:171-80.
48. Shepherd GM. Neurobiology. 3th ed. New York. Oxford University Press, 1994, PP 585-602.
49. Shute VJ, Pellegrino JW, Hubert L, Reynolds RW. The relationship between androgen levels and human spatial abilities. Bulletin of the Psychonomic Society. 1983; 21:465-8.
50. Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in rat brain: An in situ hybridization study. Journal of Comparative Neurology. 1990; 294-95.
51. Smit ST, Stackman RW, Clark AS. Spatial working memory is preserved in rats treated with anabolic-androgenic steroids. Brain Research. 1996; 737:313-6.
52. Su TP, Pagliaro M, Schmidt PJ, et al. Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. J Am Med Assoc. 1993; 269:2760-4.
53. Teyler T. Memory: Electrophysiological analogs. In: Martinez JL., Kesner RP(eds) Learning and memory a biological view. 2nd ed. New York: Academic Press 1991, pp 299-327.
54. Vazquez-pereyra F, Rivas-Arancibia S, Castillo ALD, Schneider-Rivas S. Modulation of short term and long term memory by steroid sexual hormones. Life Sciences. 1995; 56:255-60.
55. Wehling M, Specific, nongenomic actions of steroid hormones. Ann Rev Physiol. 1997; 59:365-93.
56. Williams CL, Barnett AM, Meck WJ. Organizational effects of early gonadal secretions on sexual differentiation in spatial memory. Behav Neurosci. 1990; 104:84-97.
57. Williams CL, Meck WH. The organizational effects of gonadal steroids on sexually dimorphic spatial ability. Psychoneuroendocrinology. 1991;16:155-76.
58. Wilson JD. Androgens In: Hardman JG, et al(eds.). Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996, pp1453-55.
59. Winters SJ. Androgens and antiandrogens. Brody, et al. Human pharmacology. 3rd ed. Mosby; pp 519-531.

www.SID.ir