JAMS
Journal of Arak University of Medical Sciences
2019; 22(3)
Journal Homepage: http://jams.arakmu.ac.ir

ORIGINAL RESEARCH

The Study of Effect of Nilutamide (An Androgen Receptor Antagonist) on Spatial Learning And Memory in Adolescent Male Rats

Zahra Salimi [1], **Lotfollah Khajehpour** [1*], **Farshad Moradpour** [2, 3], **Ahmad Ali Moazedi** [1], **Ali Pourmotabbed** [3]

1. Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
2. Fertility & Infertility Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
3. Department of Physiology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

ARTICLE INFORMATION

Article history

Received: *06 January 2019*

Accepted: *17 April 2019*

Published online: *18 August 2019*

Keywords

Learning and memory

Morris water maze

Nilutamide

**** Corresponding Author:***

Lotfollah Khajehpour; P.O. Box 6135713539, Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

Fax: *+98 61 3333 7009*

Email: *khajehpour@scu.ac.ir*

ABSTRACT

Background and Aim: Nilutamide is a pure non-steroidal antiandrogen that is used in the treatment of advanced-stage (metastatic) prostate cancer and acts as a potent and selective antagonist of the androgen receptors. Previous studies showed that there must be relationship between androgen receptors and cognitive aspects of the brain. Therefore, it seems that nilutamide affects spatial learning and memory through effect on androgen receptors. The aim of this study is to evaluate the effect of nilutamide on spatial localization in the Morris Water Maze and synaptic plasticity at the hippocampus CA1 area of male adolescent rats.

Materials and Methods: In this experimental study, male Wistar rats were randomly divided into 4 groups (n=9). Experimantal groups received vehicle (DMSO 10%) as control groups and different doses of Nilutamide (5, 10 and 15µg/2.5µl). Drug and vehicle were injected for 4 days before training.

Ethical Considerations: This study with research ethics code EE/ 97, 24, 3061300/ scu.ac.ir has been approved by research ethics committee at Shahid Chamran University of Ahvaz.

Findings: Analysis showed that escape latency and traveled distance for finding hidden platform in the group which received nilutamide (15µg) were significantly lower than of control group at first ($p < 0.05$) and second ($p < 0.01$) training days. The results of field potential recording showed that nilutamide had not any significant effect on fEPSP and PS.

Conclusion: The results of peresent study releaved that i.c.v microinjection of nilutamide improved spatial learninig in first and second days, wherease increase of treatment (4 days) not affected spatial learning.

© Copyright (2019) Arak University of Medical Sciences

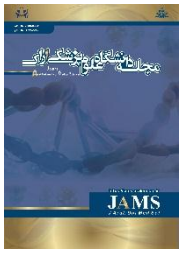
Use your device to scan and read this article online:

Salimi Z., Khajehpour L., Moradpour F., et al. The Study of Effect of Nilutamide (An Androgen Receptor Antagonist) on Spatial Learning And Memory in Adolescent Male Rats. J Arak Uni Med Sci. 2019; 22(3): 81-94.

This open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

www.SID.ir

JAMS
مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک
دوره بیست و دو، شماره سه، مرداد و شهریور ۱۳۹۸
journal homepage: http://jams.arakmu.ac.ir



مقاله پژوهشی

بررسی اثر داروی نیلوتامایید (آنتاگونیست گیرنده‌های آندروژنی) بر یادگیری و حافظه فضایی در دوران بلوغ موش صحرائی نر

زهرا سلیمی [۱]، لطف‌اله خواجه‌پور [*۱]، فرشاد مرادپور [۲، ۳]، احمدعلی معاضدی [۱]، علی پورمتعبد [۳]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۲. مرکز تحقیقات باروری و ناباروری،دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۳. گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۱۰/۱۶

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۱/۲۸

تاریخ انتشار: ۹۸/۰۵/۲۷

واژگان کلیدی

ماز آبی موریس

نیلوتامایید

یادگیری و حافظه

*نویسنده مسئول:

لطف‌اله خواجه‌پور

آدرس پستی: ایران، اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، کد پستی: ۶۱۳۵۷۱۳۵۳۹.

نمابر: +98 61 3333 7009

E-mail:
khajehpour@scu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: نیلوتامایید یک آنتی‌آندروژن خالص و غیراستروئیدی است که در مراحل پیشرفته (متاستاتیک) سرطان پروستات مصرف می‌شود و به‌عنوان یک آنتاگونیست قوی رقابتی و انتخابی برای گیرنده‌های آندروژنی عمل می‌کند. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد بین گیرنده‌های آندروژنی و جنبه‌های شناختی ارتباط وجود دارد. بنابراین به نظر می‌رسد نیلوتامایید از طریق اثر بر گیرنده‌های آندروژنی می‌تواند بر یادگیری و حافظه موثر باشد. هدف این مطالعه، ارزیابی اثر نیلوتامایید بر موقعیت‌یابی فضایی در ماز آبی موریس و انعطاف‌پذیری سیناپسی ناحیه CA1 هیپوکمپ در دوران بلوغ موش صحرایی نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۹ تایی تقسیم شدند. گروه‌های موردمطالعه شامل گروه دریافت کننده حلال (DMSO ده درصد) و گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف نیلوتامایید (۵، ۱۰ و ۱۵ میکروگرم با حجم ۲/۵ میکرولیتر) می‌باشد. حلال و دارو به مدت ۴ روز قبل از آموزش تزریق می‌شد.

ملاحظات اخلاقی: این مطالعه با کد ۳۰۶۱۳۰۰/scu.ac.ir، ۲۴، EE/۹۷ در کمیته پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به ثبت رسیده است.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که در گروه تحت تیمار با نیلوتامایید (۱۵ میکروگرم)، در روز اول($p<۰/۰۵$) و دوم ($p<۰/۰۱$) آموزش، زمان سپری شده و مسافت طی شده تا یافتن سکوی پنهان نسبت به گروه دریافت کننده حلال کاهش معنی‌دار داشت. در نتایج حاصل از ثبت پتانسیل‌های میدانی مشخص گردید که نیلوتامایید اثر معنی‌داری بر شیب fEPSP و دامنه PS ندارد.

نتیجه‌گیری: نتایج بیان‌گر این موضوع است که تزریق داخل بطن مغزی نیلوتامایید در دو روز اول باعث بهبود یادگیری فضایی شده، در حالی‌که با افزایش دوره تیمار (۴روز) اثری بر یادگیری دیده نمی‌شود.

تمامی حقوق انتشار این اثر، متعلق به دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد.

www.SID.ir

۱. مقدمه

نیلوتامایید (Nilutamide) یک آنتی‌آندروژن خالص و غیراستروئیدی است که در مراحل پیشرفته (متاستاتیک) سرطان پروستات مصرف می‌شود و به‌عنوان یک آنتاگونیست قوی رقابتی و انتخابی برای گیرنده‌های آندروژنی عمل کرده و از فعال شدن گیرنده‌های آندروژنی توسط تستوسترون و آندروژن‌ها ممانعت می‌کند. نیلوتامایید علاوه بر این‌که در درمان سرطان پروستات استفاده می‌شود، می‌تواند به عنوان یک ترکیب (آنتی‌آندروژنی ویژه) جایگزین هورمون درمانی، در زنان ترنس (دوجنسی) استفاده شود (۱). نیمه عمر این دارو ۵۶ ساعت است. این دارو سریعاً جذب می‌شود و نیاز ندارد که قبل از اتصال به گیرنده‌های آندروژنی، به یک متابولیت فعال تبدیل شود (۲).

عوارض جانبی نیلوتامایید شامل درد در ناحیه سینه، خستگی، افسردگی و کاهش حجم توده عضلانی می‌باشد (۳، ۴). برخلاف آنتی‌آندروژن‌های استروئیدی، نیلوتامایید با گیرنده‌های غیر از گیرنده‌های آندروژنی واکنش نمی‌دهد، بنابراین فاقد عوارض جانبی هورمونی است (۵).

تحقیقات انجام شده، تراکم بالایی از گیرنده‌های آندروژنی را در مراکز اصلی حافظه و یادگیری در مغز، از قبیل سلول‌های پیرامیدال هیپوکمپ نشان می‌دهد (۶). بنابراین بین گیرنده‌های آندروژنی موجود در هیپوکمپ و جنبه‌های شناختی ارتباط وجود دارد. این که آندروژن‌ها به علت محلول بودن در چربی از طریق غشا وارد سلول می‌شوند و با اتصال و فعال‌کردن گیرنده‌های ویژه هسته‌ای باعث نسخه‌برداری می‌شوند، مورد قبول اکثر محققین می‌باشد. اما تحقیقات نشان داده‌اند که آندروژن‌ها علاوه بر اثرات بلند مدت و ساختاری دارای یک‌سری اثرات کوتاه مدت و عملکردی نیز هستند و به این ترتیب گیرنده‌های غشایی نیز برای عمل آندروژن‌ها پیشنهاد شده است (۷). با توجه به مطالب فوق، به نظر می‌رسد، آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آندروژنی می‌توانند منجر به تغییر در حافظه و یادگیری شوند. یادگیری فرآیندی است که به واسطه آن نسبت به دنیای اطراف خود کسب اطلاعات می‌کنیم. در حالی‌که حافظه مکانیسمی برای کدبندی، ذخیره‌سازی و فراخوانی دوباره اطلاعات ذخیره شده است (۸). حافظه و یادگیری وابسته به شکل‌پذیری سیناپسی است که شامل تغییرات وسیع در ساختمان و عملکرد سیستم عصبی مرکزی می‌باشد و عمدتاً به سیناپس‌های درگیر در مسیر هدایت پیام‌ها و اطلاعات حسی در سیستم عصبی مرکزی منحصر می‌گردد. تغییرات ساختمانی شامل تغییر در تعداد سیناپس، تغییر در گستردگی غشای پس‌سیناپسی و تغییرات فیزیولوژیک شامل تغییر در هدایت یونی غشاهای پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی است (۹). اعتقاد بر این است که تقویت طولانی‌مدت (Long Term : LTP Potential) یک کلید مهم برای درک مکانیسم‌های سلولی و مولکولی تشکیل حافظه فراهم می‌نماید. یادگیری فضایی، یادگیری وابسته به هیپوکامپ است. مدارهای هیپوکامپ به دلیل سازمان‌یابی آناتومیکی خوب، جهت بررسی شکل‌پذیری سیناپسی و القای تقویت طولانی‌مدت مکان مناسبی هستند (۱۰).

دوران بلوغ، دوران حساس به اثرات آندروژن‌ها می‌باشد. زیرا در این دوران، افزایش هورمون‌های درون‌زاد بر الگوهای رفتاری اثر می‌گذارند. نواحی مختلف مغزی، مانند هیپوکمپ و آمیگدال که در اعمال شناختی مانند یادگیری و حافظه فضایی و احترازی نقش دارند، در انسان و حیوان به اثرات هورمون‌های دوران بلوغ حساس می‌باشند. به موازات رشد و نمو، این مناطق دستخوش تغییراتی می‌شوند (۱۱، ۱۲).

وظایف هیپوکمپ مانند شناخت و پاسخ به استرس در طی دوران بلوغ تکمیل شده و تظاهر پیدا می‌کنند. به علاوه، ساختار نورونی هیپوکمپ به‌وسیله آندروژن‌ها که در دوران بلوغ افزایش زیادی می‌یابند، دستخوش تغییر می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که در طی دوران بلوغ رشد و نمو شبکه عصبی در ناحیه‌ی CA1 (Cornu Ammonis) اتفاق می‌افتد. مطالعات بر نمو یادگیری فضایی در طی دوران بلوغ تاکید دارند. به‌علاوه نشان داده شده است که سلول‌های مکانی هیپوکمپ موش‌ها در طی دوران بلوغ افزایش پیدا می‌کنند (۱۳، ۱۴). علی‌رغم اهمیت دوران بلوغ در رشد و نمو شناختی در این دوره، اطلاعات کمی در خصوص اثر آندروژن‌ها و مهار کننده‌های گیرنده‌های آندروژنی بر رفتار و فعالیت نورونی در این دوره در دست است.

Archive of SID

www.SID.ir

در مطالعات قبلی اثر نیلوتاماید (آنتاگونیست گیرنده‌های آندروژنی) بر یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال مورد بررسی قرار گرفته است (۱۵). اما تاکنون مطالعه‌ای که در آن اثر نیلوتاماید بر روی یادگیری و حافظه فضایی بررسی شده باشد، انجام نشده است. از این‌رو در این مطالعه، با توجه به حساسیت دوران بلوغ، برای اولین تاثیر نیلوتاماید بر روی یادگیری و حافظه فضایی، میزان تقویت طولانی مدت و پتانسیل‌های میدانی ثبت‌شده از ناحیه CA1 هیپوکمپ موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفته است.

۲. مواد و روش‌ها

۲-۱. حیوانات

از آن‌جا که دوره بلوغ در موش‌های صحرایی از سن ۳۰ تا ۵۶ روزگی می‌باشد، در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده سنی ۲ ±۲۷ روزه (با محدوده‌ی وزنی ۸۰ تا ۱۰۰ گرم)، از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه شهید چمران اهواز تهیه شدند. رژیم استاندارد آزمایشگاهی (غذای پلت استاندارد) و آب بدون محدودیت در نظر گرفته شد. شرایط اتاق ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی می‌باشد و دما ۲۰ تا ۲۵ درجه و رطوبت نسبی ۲۵ تا ۳۰ درصد است. جهت رعایت اصول اخلاق پژوهشی، حیوانات در شرایط استاندارد نگهداری و در خصوص آن‌ها دستورات کمیته اخلاقی رعایت می‌شد و تحت بی هوشی کامل جراحی شده و پس از پایان دوره تیمار قربانی می‌شدند. جهت انجام عمل جراحی و کانول‌گذاری ابتدا حیوان‌ها با تزریق مخلوط کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)و زایلازین (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش می‌شدند. بعد از بیهوش شدن کامل، با استفاده از استریوتاکس، کانول‌گذاری در بطن جانبی راست بر اساس مختصات اطلس پاکسینوس و واتسون (۰/۹میلی‌متر به سمت عقب، ۱/۲میلی‌متر به سمت راست و ۳/۴ میلی‌متر زیر جمجمه) انجام شد (۱۶).

تزریق دارو

حیوانات در چهار گروه، گروه دریافت کننده حلال (DMSO ۱۰ درصد) و گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف نیلوتاماید (۵، ۱۰ و ۱۵ میکروگرم با حجم ۲/۵ میکرولیتر) تقسیم‌بندی شدند. پس از ۷ روز دوره ریکاوری تزریق دارو یا حلال شروع شد. در روزهای آموزش، ۳۰ دقیقه قبل از شروع تست رفتاری، دارو یا حلال با حجم ۲/۵ میکرولیتر از طریق یک سوزن دندانپزشکی شماره ۲۷ که به وسیله رابط پلی- اتیلنی به سرنگ هامیلتون متصل بود، به‌وسیله دستگاه Microinjection به داخل بطن جانبی راست تزریق می‌شد. تزریق به مدت ۲/۵ دقیقه انجام می‌شد و سوزن تزریق به مدت یک دقیقه بعد از تزریق در جای خود نگه داشته می‌شد تا تزریق کامل انجام شود و با بیرون کشیدن سوزن تزریق، دارو یا حلال به عقب برگشت نکند. دارو و حلال، روزانه به حیوانات (۴ روز) تزریق می‌شد.

۲-۲. مطالعه‌ی رفتاری

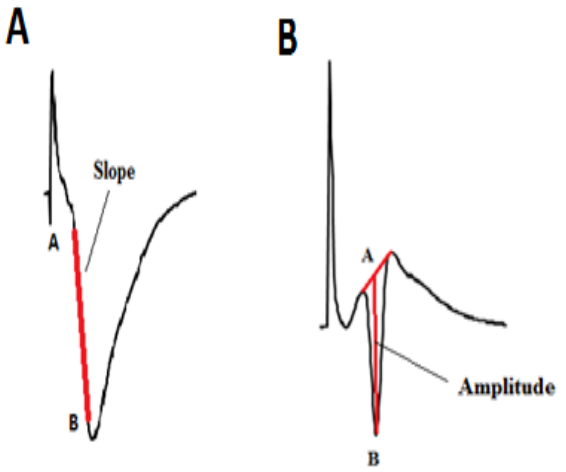
ماز آبی موریس مورد استفاده در این مطالعه از یک حوضچه‌ی استوانه‌ای فلزی، با قطر ۱۴۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۸۰ سانتی‌متر تشکیل شده است که تا ارتفاع ۳۵ سانتی‌متری آن توسط آب با دمای ۱±۲۳ درجه سانتی‌گراد پر می‌شد. ماز در اتاقی که در آن علائم فضایی ثابت و مختلفی وجود دارد، قرار داده‌شده‌است. حوضچه به‌طور فرضی به چهار ربع دایره تقسیم شده و مسیر شناکردن حیوان توسط یک دوربین مدار بسته ردیابی می‌شد. جهت آشنایی با شرایط، هر حیوان ۵ روز قبل از شروع آزمایش مرحله آماده سازی را طی می‌کرد، به‌گونه‌ای که حیوانات در ۳ روز اول هر روز به مدت ۱۰ دقیقه با دست لمس می‌شدند. در روز چهارم و پنجم سکو در مرکز حوضچه قرار می‌گرفت. در روز چهارم حوضچه خالی از آب بوده و هر حیوان برای مدت ۶۰ ثانیه روی سکو قرار داده می‌شد و در روز پنجم همین کار تکرار می‌شد با این تفاوت که حوضچه از آب پر می‌شد. طی این مرحله هرگاه حیوان از سکو وارد آب شد، دوباره روی سکو قرار داده می‌شد تا ۶۰ ثانیه آن تمام شود. در طی مرحله آموزش سکو در مرکز ربع دایره شمال غربی قرار می‌گرفت و همه حیوانات به مدت ۴ روز متوالی و در هر روز ۴ تریال تحت آموزش قرار می‌گرفتند. در هر تریال به‌طوری‌که صورتش رو به دیواره حوضچه بود از یکی از چهار نقطه شروع (شمال، جنوب، شرق و غرب) که به‌طور تصادفی انتخاب می‌شد در آب رها می‌شد. زمانی‌که موش سکو را پیدا کرده و روی آن قرار می‌گرفت، اجازه

Archive of SID
www.SID.ir

داده می‌شد تا به مدت ۳۰ ثانیه روی سکو بماند و با دیدن علائم موجود در اطراف موقعیت خود را شناسایی کند. در صورتی‌که در مدت۶۰ ثانیه موش نتواند سکو را پیدا کند، حیوان به آرامی به سوی سکو هدایت می‌شد تا برای ۳۰ ثانیه روی آن قرار بگیرد. به این ترتیب یک تریال به اتمام رسیده و پس از یک فاصله زمانی ۳۰ ثانیه‌ای تریال بعدی شروع می‌شد. پس از انجام ۴ تریال حیوان توسط یک حوله گرم کاملا خشک شده و به قفس خود برگردانده می‌شد. در این مرحله از آزمایش پارامترهایی نظیر سرعت شنا، مسافت طی شده تا یافتن سکوی پنهان و زمان پیدا کردن سکوی پنهان، توسط نرم‌افزار ردیابی محاسبه می‌شد. ۲۴ساعت پس از اتمام مرحله آموزش، آزمون به‌خاطرآوری انجام می‌شد. در این مرحله سکو از درون حوضچه برداشته می‌شد و به حیوان اجازه داده می‌شد به مدت ۶۰ ثانیه شنا کند. در آزمون به‌خاطرآوری مدت زمان سپری‌شده در محدوده هدف اندازه‌گیری می‌شد (۱۷).

۳-۲. مطالعه الکتروفیزیولوژیکی

حلال (DMSO ده درصد) و دارو (نیلوتاماید با دوز ۱۵ میکروگرم) به مدت چهار روز، به داخل بطن مغز حیوان تزریق شد. سپس در روز پنجم، به منظور تهیه مقاطع زنده از هیپوکمپ، ابتدا موش‌های صحرایی با زدن سر قربانی می‌شدند و سپس با استفاده از ویبرواسلایس ۵-۴ برش به ضخامت ۴۰۰ میکرومتر از ناحیه هیپوکمپ پشتی تهیه می‌شد. برش‌ها بلافاصله در مایع مغزی-نخاعی مصنوعی (Artificial Cerebrospinal Fluid: aCSF) کربوژنه، حداقل برای یک و نیم ساعت در دمای اتاق انکوبه می‌شدند. بعد از مرحله ریکاوری اسلایس‌ها به اتاقک ثبت با دمای ۳۲±۲ درجه سانتی‌گراد منتقل شده و توسط aCSF با سرعت ۳ تا ۴ میلی‌لیتر در دقیقه مشروب می‌شدند. بعد از ۱۰ دقیقه دو میکروالکترود شیشه‌ای در لایه استراتوم رادیاتوم و استراتوم پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکمپ قرار داده می‌شد. پالس‌های تحریکی از طریق الکترودهای دوقطبی فولاد ضدزنگ با پوشش تفلون که در لایه استراتوم رادیاتوم قرار داده می‌شد، جهت تحریک مسیر شافر ارسال می‌شد. ثبت پتانسیل میدانی پانزده دقیقه پس از الکترودگذاری آغاز می‌شد. به مدت ۱۵ دقیقه ثبت ادامه پیدا می‌کرد تا زمانی‌که نوسان در پاسخ ثبت شده به کمتر از ۱۰ ± درصد می‌رسید که ثبت پایه پایدار در نظر گرفته می‌شد. سپس هشت تحریک که شدت آن‌ها به‌تدریج افزایش پیدا می‌کرد، جهت تعیین منحنی Input/output (I/O) اعمال می‌شد. کمترین شدت که یک پاسخ قابل اندازه‌گیری را برانگیخته می‌کرد، به‌عنوان شدت آستانه (T) و دیگر شدت‌های تحریک در نظر گرفته می‌شد تا این‌که به حداکثر شدت تحریک (۱۲۰ میکروآمپر) می‌رسیدیم. پس از رسم منحنی I/O شدت تحریکی که سبب برانگیختن ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر پاسخ می‌شد، به‌عنوان test pulse در نظر گرفته شده و به مدت ۱۵ دقیقه اعمال می‌شد. پس از ۱۵ دقیقه ثبت پایه پایدار به منظور القای LTP از الگوی تحریک با فرکانس بالا (۱۰۰ هرتز به مدت ۱ ثانیه) استفاده می‌شد و تا یک ساعت بعد از القای LTP پاسخ‌ها ثبت می‌گردید. سپس منحنی I/O آخر رسم شده و ثبت خاتمه پیدا می‌کرد. در ثبت پتانسیل میدانی پس سیناپسی تحریکی (Filed Excitatory Post Synaptic Potential: fEPSP) که از بخش دندریتی ناحیه CA1 گرفته شد، شیب فاصله بین ۱۰ درصد، بعد از اولین نقطه گذر از صفر شاخه پایین رو تا ۹۰ درصد حداکثر اندازه‌گیری شد که در شکل با خط ممتد پررنگ بر روی یک نمونه ثبت fEPSP نشان داده شده است. در ثبت PS طول خطی که نقطه حداکثر منفی (A) را به خط اتصال دهنده دو قله مثبت (نقطه B) وصل می‌کند، به عنوان دامنه PS اندازه گیری شد (۱۸).



شکل ۱. نمایش شماتیک شاخص‌های اندازه‌گیری شده در ثبت‌های fEPSP (A) و PS (B)

www.SID.ir

۴-۲. آزمایش بافت شناسی

در انتهای آزمایش جهت بررسی محل کانول‌گذاری و محل تزریق دارو به درون مغز، موش‌ها تحت بیهوشی قرار گرفته، سپس بافرفسفات سالین و به دنبال آن فرمالین ۲ درصد به داخل قلب پرفیوژ می‌شد. پس از انجام فرآیند پرفیوژ، مغز موش خارج شده و جهت فیکس شدن در فرمالین ۲ درصد قرار داده می‌شد. پس از فیکس‌شدن، از مغزها توسط دستگاهی به نام ویبرواسلایس، برش‌های ۴۰۰ میکرومتری تهیه شده و در زیر استرئو میکروسکوپ نوری (لوپ) محل دقیق کانول‌گذاری و تزریق دارو مورد بررسی قرار می‌گرفت.

موش‌هایی که محل کانول‌گذاری یا تزریق دارو در آن‌ها از مختصات مورد نظر انحراف داشت، از بررسی‌های آماری حذف می‌شد.

تحلیل آماری

در بررسی رفتاری جهت مقایسه روند یادگیری آزمون آنوا با اندازه‌گیری مکرر استفاده شد. در مواردی که بین گروه‌ها اختلاف معنی دار وجود داشت، آزمون آماری LSD post hoc test برای مشخص شدن تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. در مواردی که سرعت شنای حیوان‌ها در گروه‌های مورد بررسی اختلاف معنی‌دار داشت، سرعت به عنوان متغیر همراه (Covariate) استفاده شد (۱۹). نتایج به‌صورت میانگین±انحراف نشان داده شده‌اند. در تمام مقایسه‌ها ($p<۰/۰۵$) سطح معنی‌دار بودن تفاوت بین گروه‌ها در نظر گرفته شد. در مطالعه الکتروفیزیولوژیک، در هر شدت تحریک میانگین دو پاسخ به‌صورت یک موج در آنالیزهای بعدی مورد استفاده قرار گرفت.

از Potentialize data analysis package (Science Beam، ایران) جهت تعیین شیب fEPSP و دامنه PS استفاده شد (۱۴). جهت تایید بروز LTP به‌دنبال اعمال HFS، شیب fEPSP و دامنه PS نرمالیزه شده و درصد تغییرات شیب fEPSP و دامنه PS طی دوره ۶۰ دقیقه‌ای ثبت شده بعد از اعمال HFS با ثبت پایه قبل از اعمال HFS (به‌عنوان رفرنس) از نرم افزار اکسل استفاده شد.

برای مقایسه میانگین LTP بین گروه‌های آزمایش از آزمون تی تست و برای مقایسه نمودارهای I/O از آزمون آنوا با اندازه‌گیری مکرر استفاده شد (۲۰).

۳. ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد EE/۹۷، ۲۴، ۳۰۶۱۳۰۰/scu.ac.ir در کمیته پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به ثبت رسیده است.

۴. یافته‌ها

۴-۱. یافته‌های رفتاری

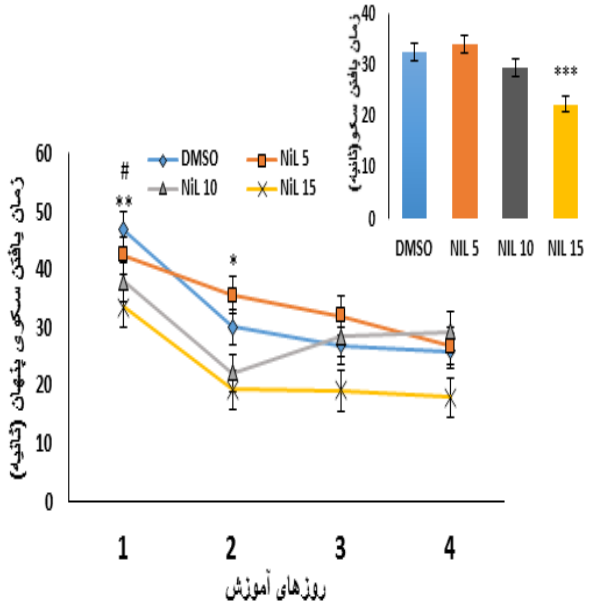
۴-۱-۱. بررسی اثر نیلوتاماید بر یادگیری و حافظه فضایی در تست ماز آبی موریس

زمان یافتن سکوی پنهان در روزهای آموزش

بر اساس نتایج حاصل از آزمون آنوا با اندازه‌گیری مکرر، نیلوتاماید، زمان سپری شده برای یافتن سکوی پنهان را به‌طور معنی‌دار کاهش داد ($p<۰/۰۵$).

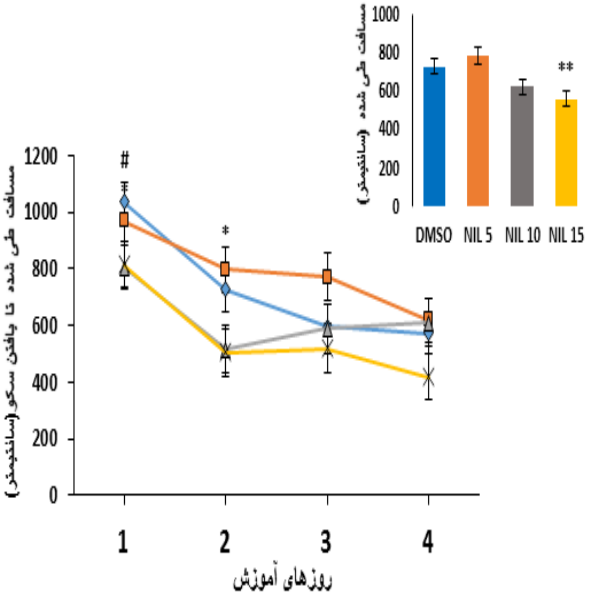
نتایج حاصل از آنالیز Post-hoc LSD نشان داد که در گروه دریافت‌کننده نیلوتاماید با دوز ۱۰ میکروگرم، کاهش زمان یافتن سکوی پنهان در روز اول آموزش در مقایسه با گروه دریافت‌کننده حلال معنی‌دار می‌باشد، در حالی‌که دوز ۱۵ میکروگرم نیلوتاماید، زمان سپری شده برای یافتن سکوی پنهان را به‌طور معنی‌دار در روز اول ($p<۰/۰۵$) و دوم ($p<۰/۰۱$) یادگیری نسبت به گروه دریافت‌کننده حلال کاهش داد. اما تغییرات ایجادشده در زمان یافتن سکوی پنهان در روزهای سوم و چهارم یادگیری در گروه‌های دریافت‌کننده نیلوتاماید (۱۰ و ۱۵ میکروگرم با حجم ۲/۵ میکرولیتر) در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نبود. هم‌چنین در گروه تحت تیمار با دوز ۵ میکروگرم نیلوتاماید، تغییری در یادگیری دیده نشد (نمودار ۱).

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار ۱. بررسی روند تغییرات زمان سپری شده برای یافتن سکوی پنهان در ماز آبی در گروه‌های دریافت کننده حلال و نیلوتاماید (۵، ۱۰ و ۱۵ میکروگرم). نمودار خطی تغییرات زمان سپری شده برای یافتن سکوی پنهان در چهار روز آموزش را نشان می‌دهد. نمودار ستونی میانگین تغییرات چهار روز آموزش را نشان می‌دهد.*،** و*** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم) به ترتیب در سطح $p<۰/۰۵$، $p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۰۱$ با گروه کنترل. # نشان دهنده تفاوت معنی‌دار نیلوتاماید (۱۰ میکروگرم) در سطح $p<۰/۰۵$ با گروه کنترل. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده‌اند.

مسافت طی شده برای یافتن سکوی پنهان در روزهای آموزش آزمون آنوا با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که نیلوتاماید مسافت طی‌شده برای یافتن سکوی پنهان را به‌طور معنی‌دار کاهش داد ($p<۰/۰۵$). نتایج حاصل از آنالیز Post-hoc LSD نشان داد در گروه دریافت‌کننده نیلوتاماید با دوز ۱۰ میکروگرم کاهش مسافت طی‌شده برای یافتن سکوی پنهان در روز اول آموزش در مقایسه با گروه دریافت‌کننده حلال معنی‌دار می‌باشد ($p<۰/۰۵$). اما در گروه دریافت‌کننده نیلوتاماید با دوز ۱۵میکروگرم، مسافت طی‌شده برای یافتن سکوی پنهان به‌طور معنی‌دار در روز اول ($p<۰/۰۵$) و دوم ($p<۰/۰۵$) یادگیری نسبت به گروه دریافت‌کننده حلال کاهش یافت. در حالی‌که تغییرات ایجادشده در مسافت طی‌شده تا یافتن سکوی پنهان در روزهای سوم و چهارم یادگیری در گروه‌های دریافت‌کننده نیلوتاماید (۱۰ و ۱۵ میکروگرم با حجم ۲/۵ میکرولیتر) در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نبود. هم‌چنین تغییرات یادگیری در گروه دریافت‌کننده نیلوتاماید با دوز ۵ میکروگرم معنی‌دار نبود (نمودار ۲).

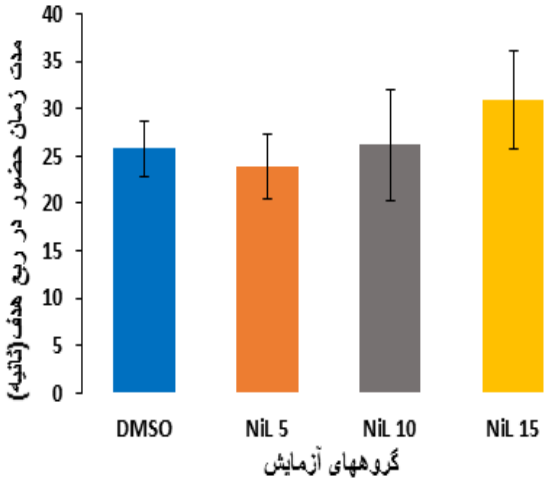


نمودار ۲. بررسی روند تغییرات مسافت طی‌شده برای یافتن سکوی پنهان در ماز آبی در گروه‌های دریافت‌کننده حلال و نیلوتاماید (۵، ۱۰ و ۱۵ میکروگرم). نمودار خطی تغییرات مسافت طی‌شده برای یافتن سکوی پنهان در چهار روز آموزش را نشان می‌دهد. نمودار ستونی میانگین تغییرات چهار روز آموزش را نشان می‌دهد. * و**نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم) به ترتیب در سطح $p<۰/۰۵$ و $p<۰/۰۱$ با گروه کنترل. # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نیلوتاماید (۱۰ میکروگرم) در سطح $p<۰/۰۵$ با گروه کنترل. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده‌اند.

آزمون به‌خاطرآوری بازخوانی

نمودار ۳ مدت زمان سپری‌شده در ربع دایره هدف، در گروه‌های آزمایش (گروه‌های دریافت‌کننده حلال و نیلوتاماید با مقادیر ۵، ۱۰ و ۱۵ میکروگرم) را نشان می‌دهد. نتایج نشان داد که بین گروه‌های آزمایش تفاوت معنی‌دار وجود ندارد.

Archive of SID
www.SID.ir

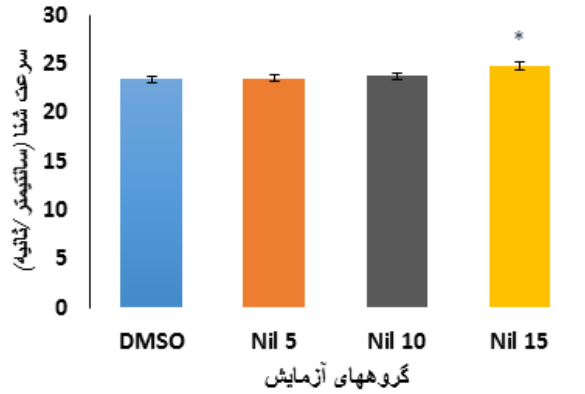


نمودار ۳. بررسی تغییرات اثر نیلوتاماید بر مدت زمان حضور در ربع دایره هدف در آزمون به‌خاطرآوری در گروه‌های دریافت‌کننده حلال و نیلوتاماید (۵، ۱۰ و ۱۵ میکروگرم). داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده‌اند.

سرعت شنا

میانگین سرعت شنا در چهار روز آموزش در گروه‌های دریافت‌کننده حلال و مقادیر مختلف نیلوتاماید (۵، ۱۰ و ۱۵ میکروگرم با حجم ۲/۵ میکرولیتر) مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج نشان داد که نیلوتاماید با دوز ۱۵ میکروگرم در مقایسه با گروه دریافت‌کننده حلال بر سرعت شنا اثر معنی‌دار دارد ($p<۰/۰۵$) (نمودار ۴).



نمودار ۴. بررسی تاثیر تزریق نیلوتاماید بر میانگین سرعت شنای حیوان‌ها در روزهای آموزش، در گروه‌های دریافت‌کننده حلال و نیلوتاماید (۵، ۱۰ و ۱۵ میکروگرم)، * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم) در سطح $p<۰/۰۵$ با گروه کنترل. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده‌اند.

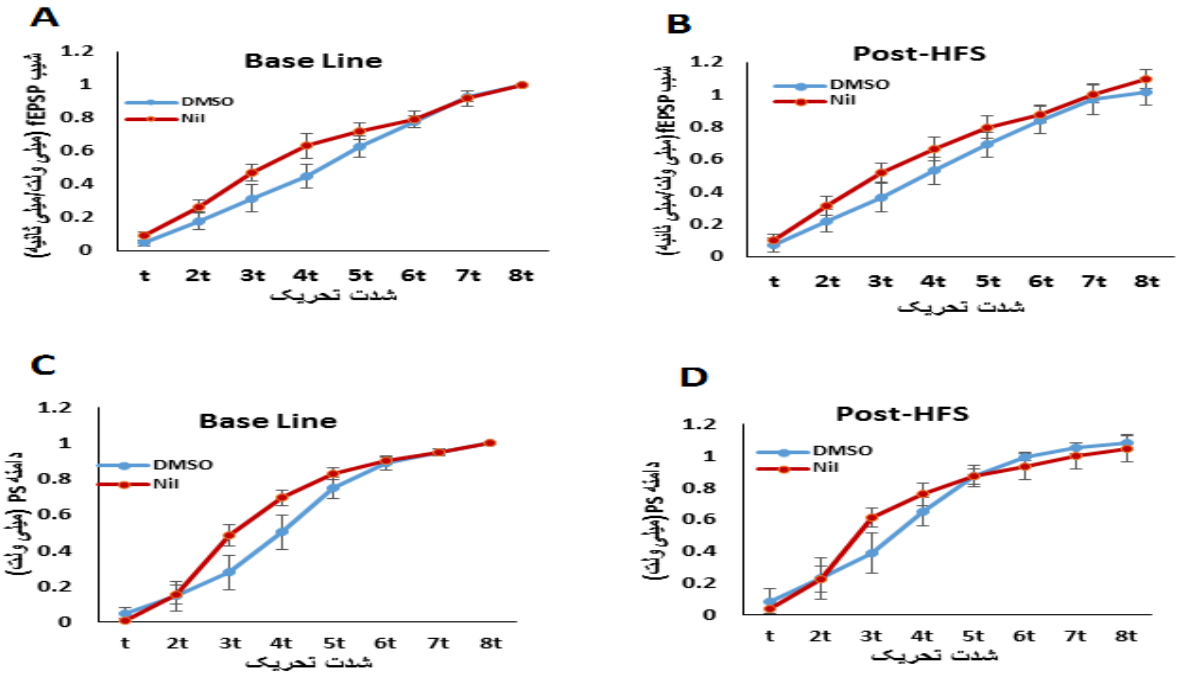
۲-۴. یافته‌های الکتروفیزیولوژی

۱-۲-۴. بررسی اثر نیلوتاماید بر پاسخ سیناپسی پایه

آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از آزمون آنوا با اندازه‌گیری مکرر آشکار می‌کند که تفاوت معنی‌داری بین منحنی‌های I/O قبل از القای LTP مربوط به fEPSP ثبت شده از اسلایس‌های گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم) وجود ندارد ($p>۰/۰۵$) (نمودارA-۵). در رابطه با PS نیز تفاوت معنی‌داری در منحنی‌های I/O قبل از القای LTP مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$) (نمودارB-۵).

آزمون آنوا با اندازه‌گیری مکرر نشان می‌دهد که بین منحنی‌های I/O بعد از القای LTP مربوط به fEPSP ثبت شده از اسلایس‌های گروه کنترل و نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم) تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($p>۰/۰۵$) (نمودارC-۵). همین نتیجه در مورد منحنی‌های I/O بعد از القای LTP مربوط به PS مشاهده شد ($p>۰/۰۵$) (نمودارD-۵).

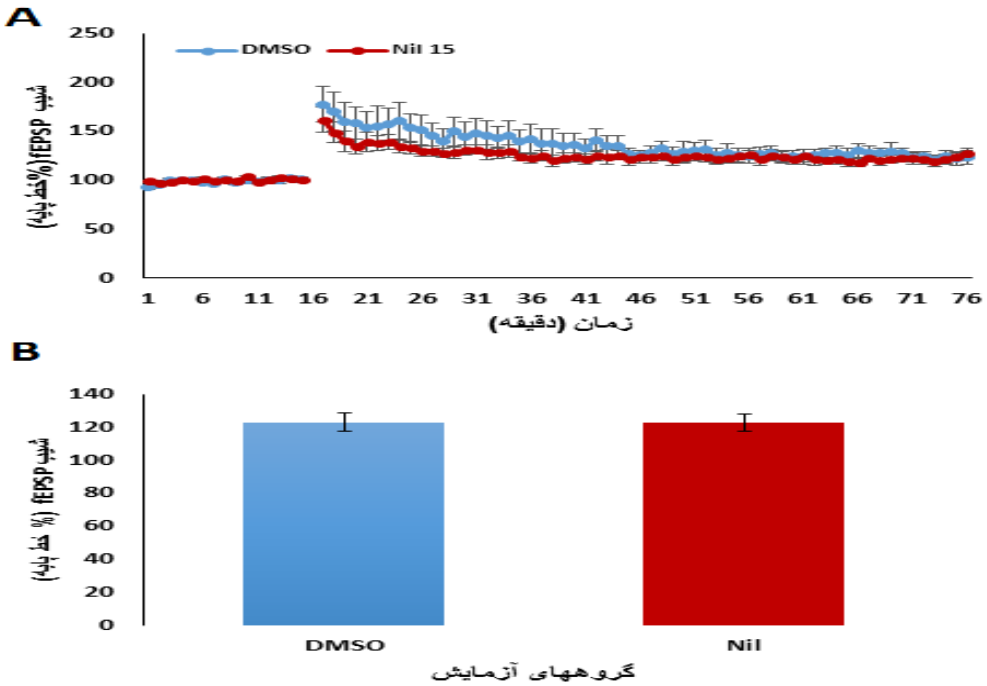
Archive of SID
www.SID.ir



نمودار ۵. مقایسه منحنی I/O مربوط به fEPSP و PS در گروه‌های کنترل و نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم)، منحنی I/O مربوط به fEPSP قبل (A) و بعد از القای HFS (B)، منحنی I/O مربوط به PS قبل (C) و بعد از القای HFS (D). داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده است.

۲-۲-۴. بررسی اثر نیلوتاماید بر القای LTP ناحیه CA1 هیپوکمپ

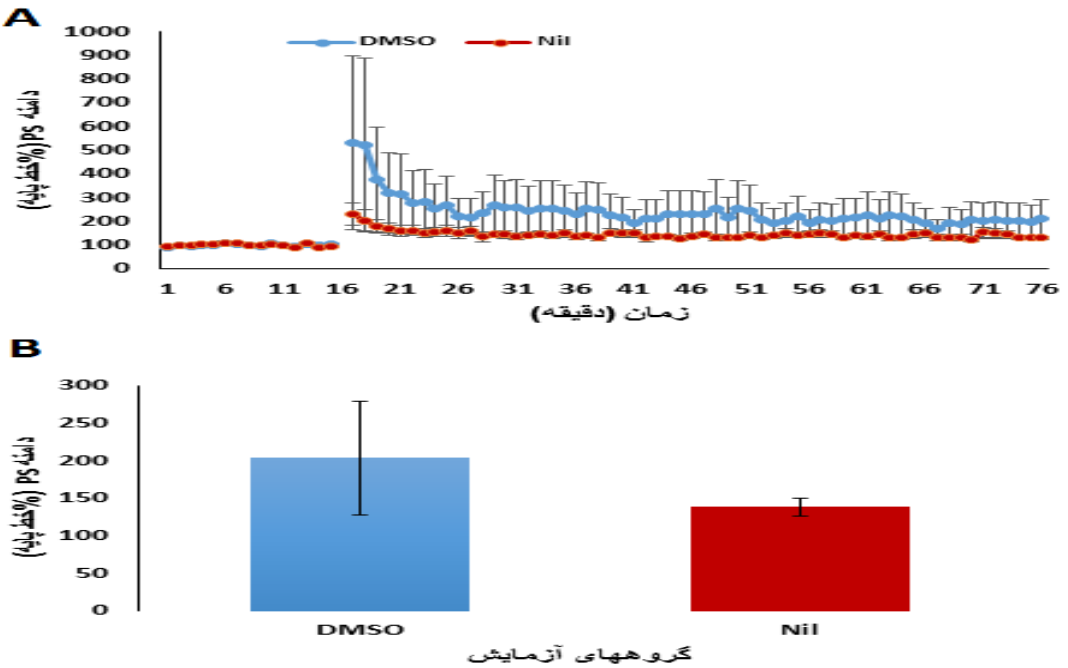
نمودار ۶ نتایج اثر نیلوتاماید بر اندازه شیب fEPSP-LTP را نشان می‌دهد. بررسی‌های آماری نشان داد که از نظر بزرگی شیب fEPSP-LTP تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم) وجود ندارد (p>۰/۰۵).



نمودار ۶. درصد تغییرات شیب fEPSP-LTP (A) در مقابل زمان در گروه کنترل و نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم)، (B) درصد مقادیر میانگین fEPSP-LTP در گروه کنترل و نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم)، داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است.

www.SID.ir

نمودار ۷ نتایج اثر نیلوتاماید بر دامنه PS-LTP را نشان می‌دهد. نتایج نشان داد که در رابطه با بزرگی دامنه PS-LTP نیز تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم) وجود ندارد (p>۰/۰۵).



نمودار۷. درصد تغییرات دامنه PS (A) در مقابل زمان در گروه کنترل و نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم)، (B) درصد مقادیر میانگین PS-LTP در گروه کنترل و نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم)، داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است.

۵. بحث

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که در گروه تیمارشده با دوز ۱۰ میکروگرم نیلوتاماید در روز اول آموزش و در گروه تحت تیمار با دوز ۱۵ میکروگرم نیلوتاماید، در روز اول و دوم آموزش، زمان سپری‌شده و مسافت طی‌شده تا یافتن سکوی پنهان نسبت به گروه دریافت‌کننده حلال کاهش معنی‌دار داشت. این در حالی است که در روز سوم و چهارم یادگیری تغییری در یادگیری دیده نشد. همچنین در گروه تحت تیمار با دوز ۵ میکروگرم نیلوتاماید، تغییری در یادگیری دیده نشد. از طرف دیگر، در روز پنجم که آزمون به‌خاطرآوری انجام شد، مدت زمان حضور در ربع دایره هدف در هر سه گروه تحت تیمار با مقادیر مختلف نیلوتاماید (۵، ۱۰ و ۱۵ میکروگرم) تفاوت معنی‌دار دیده نشد. در نتایج به دست آمده در بخش الکتروفیزیولوژی که در پایان دوره تیمار و در روز پنجم برش‌های زنده هیپوکمپ تهیه شد، نتایج نشان داد که نیلوتاماید (۱۵ میکروگرم) اثر معنی‌داری بر شیب fEPSP و دامنه PS ندارد. در بین آنتی‌آندروژن‌های غیر استروئیدی، فلوتاماید دارای تمایل ضعیف جهت اتصال به گیرنده‌های آندروژنی است، چون یک پیش دارو محسوب می‌شود و برای اثرگذاری باید به متابولیت فعال هیدروکسی فلوتاماید تبدیل شود. متابولیت فعال هیدروکسی فلوتاماید و نیلوتاماید تقریبا دارای افینیتی نسبتاً یکسان جهت اتصال به گیرنده‌های آندروژنی هستند. این توجیه کننده این مطلب است که چرا در شرایط in vitro فلوتاماید فاقد فعالیت است و در شرایط in vivo نیازمند تبدیل به هیدروکسی فلوتاماید است. بنابراین نیلوتاماید برای بیشتر مطالعات انتخاب می‌شود (۵). در مطالعات قبلی اثر فلوتاماید (آنتاگونیست گیرنده‌های آندروژنی) بر روی حافظه و یادگیری فضایی بررسی شده است. مطالعه‌ی حاضر، اولین پژوهشی است که در آن اثر نیلوتاماید بر حافظه و یادگیری فضایی مورد بررسی قرار گرفته است.

نقدی و همکاران (۲۰۰۱) اثر تزریق داخل هیپوکمپی فلوتاماید (آنتاگونیست گیرنده‌های آندروژنی) را بر روی حافظه فضایی با استفاده از ماز آبی موریس مورد مطالعه قرار دادند.

Archive of SID
www.SID.ir

نتایج نشان داد که تزریق فلوتاماید با دوز ۵ میکروگرم در داخل هیپوکمپ اثر تخریبی بر روی حافظه و یادگیری فضایی دارد (۲۱). اما در مطالعه ای دیگر که در سال ۲۰۰۳ انجام شد، اثر فلوتاماید تزریق شده در هسته‌های قاعده‌ای-جانبی آمیگدال بر حافظه و یادگیری فضایی مورد بررسی قرار گرفت و گزارش شد که تزریق فلوتاماید با دوزهای ۲، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میکروگرم اثری بر روی حافظه و یادگیری فضایی ندارد (۲۲).

کوولاس و همکاران (۲۰۰۶) گزارش نمودند که تزریق داخل بطنی مغزی فلوتاماید با دوز ۵ میکروگرم اثری بر یادگیری اجتماعی ندارد (۲۳). این دو گزارش موافق و هماهنگ با نتایج به دست آمده در تحقیق انجام شده می‌باشد. زارعی و همکاران (۲۰۱۸) طی مطالعه‌ای اثر تزریق داخل بطنی نیلوتاماید (۵ میکروگرم) بر یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال را مورد بررسی قرار دادند و گزارش نمودند که نیلوتاماید بر یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال اثر ندارد (۱۵). ارتباط میان سطح استروئیدها و عملکردهای شناختی (۲۴) و تفاوت توانایی یادگیری فضایی به خوبی نشان داده شده است (۲۵، ۲۶).

نقش نورواستروئیدها در یادگیری و حافظه از طریق تعدیل عملکرد سیناپسی در هیپوکمپ می‌باشد. تغییر در سطح نورواستروئیدها باعث تغییر در اکتساب و به یادآوری حافظه می‌شود (۲۷).

شواهد نشان می‌دهند که استروئیدها از طریق شکل‌پذیری ساختاری و بازآرایی سیناپسی بر LTP، حافظه و یادگیری اثر می‌گذارند (۲۸).

اولین مرحله در ساختن استروئیدها، تبدیل کلسترول به پرگنه-نولون (PREG) می‌باشد. سپس پرگنه‌نولون به‌وسیله شماری از آنزیم‌ها به استروئیدهایی از قبیل پرگنه‌نولون سولفات (PREEGS)، دی‌هیدرواپی آندروسترون (DHEA)، استرادیول و تستوسترون تبدیل می‌شود (۲۹).

هریس و همکاران گزارش نمودند که اتصال نیلوتاماید به گیرنده‌های آندروژنی در هیپوفیز مانع اثر فیدبک منفی تستوسترون می‌شود و افزایش آزادسازی LH را به دنبال داردکه باعث تحریک ترشح بیشتر تستوسترون می‌شود و گزارش شده است که تستوسترون، پرگنه‌نولون، DHEA و DHEAS باعث بهبود یادگیری و حافظه فضایی می‌شوند (۵).

از طرف دیگر، تیمار با نیلوتاماید با مهار گیرنده‌های آندروژنی، منجر به کاهش فعالیت آنزیم آروماتاز می‌شود. احتمال دارد مهار آنزیم آروماتاز و در نتیجه سطح پایین استروژن، اثر فیدبک منفی را از روی آنزیم‌های واسطه برداشته و با افزایش تولید پیش‌سازهای استروژن مانند پرگنه‌نولون، DHEA و DHEAS باعث بهبود یادگیری و حافظه شود (۳۰). شاید این توجیه‌کننده اثر حاد نیلوتاماید در روز اول و دوم یادگیری باشد. در حالی‌که با ادامه تزریق و در پایان دوره تزریق و در آزمون به‌خاطرآوری، نتایج به‌دست‌آمده هم در بخش رفتاری و هم در بخش الکتروفیزیولوژی نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده نیلوتاماید وجود ندارد.

همان‌طورکه گفته شد این مطالعه برای اولین بار انجام شده است. بنابراین نیاز هست که تحقیقات دیگری در این زمینه انجام شود. بنابراین پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی در بخش الکتروفیزیولوژی، در روز دوم تیمار، نیم‌ساعت پس از تزریق داروی نیلوتاماید با دوز ۱۵ میکروگرم، برش‌های زنده هیپوکمپ تهیه و مطالعه الکتروفیزیولوژی انجام شود. هم‌چنین پس از چهار روز تزریق نیلوتاماید با مقادیر ۵ و ۱۰ میکروگرم، در روز پنجم برش‌های زنده هیپوکمپ تهیه و بررسی‌های الکتروفیزیولوژی انجام شود.

۶. نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب ارائه شده می‌توان چنین استنباط کرد که اثر نیلوتاماید بر یادگیری و حافظه فضایی متفاوت می‌باشد. اثر نیلوتاماید بر یادگیری وابسته به تعداد روز تزریق، می‌تواند مثبت و یا بدون اثر باشد.

۷. تقدیر و تشکر

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از حمایت مالی دانشگاه شهید چمران اهواز و دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه جهت انجام این مطالعه تشکر نمایند.

Archive of SID
www.SID.ir

۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

۹. تضاد منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد..

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Baudewijntje PC, Gender dysphoria and disorders of sex development: Progress in care and knowledge. Springer Sci & Business Media. pp. 280.
2. Kolvenbag G, Furr B, Blacjledge G,Receptor affinity and potency of non-steroid antiandrogens; translation of preclinical findings into clinical activity, Prostat Cancer and Protatic Diseases. 1998; 1:307-14.
3. Richard C, Medical toxicology. Lippincott William & Wilkins. 2004; pp. 521.
4. Richard A, Pharmocology for nursing care, Elsiver Health Sci. 2013; 1297.
5. Harris MG, Coleman SG, Faulds D, Chrisp P, Nilutamide: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in Prostate Cancer, drugs and aging. 1993; 3(1):2-25.
6. Kerr JE, Allore RJ, Beck SE, Handa RJ,Distribution and hormonal regulation of androgen receptor (AR) and AR messenger RNA in the rat hippocampus, Endocrinol. 1995; 136:3213-21.
7. Choong CS, Wilson EM, Trinucleotide repeats in the human androgen receptor: amolecular basis for disease, J M Endocrinol. 1998; 21:235-57.
8. Kandel E, Schwartz Jh, Jessell Tm. Principles of Neural Science,. Edition F, editor: McGraw-Hill; 2000.
9. Lynch MA, Long-term potentiation and memory, Physiol Rev. 2004;136:84-87.
10. Omar J, The Hippocampal Rate Code: Anatomy, Physiology and Theory. Trends Neurosci. 2009; 32(6):329–38.
11. Hebbard PC, King RR, Malsbury CW, Harley CW, Two organizational effects of pubertal testosterone in male rats: transient social memory and a shift away from long-term potentiation following a tetanus in hippocampal CA1, Exp Neurol. 2003; 182(2): 470-5.
12. Sisk CL, Zehr JL, Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior, Front Neuroendocrinol. 2005; 26:163-74.
13. Martin PD, Berthoz A, Development of spatial firing in the hippocampus of young rats, Hippocampus. 2002; 12(4): 465-80.
14. Scott RC, Richard GR, Holmes GL, Lenck-Santini PP, Maturational dynamics of hippocampal place cells in immature rats, Hippocampus. 2011; 21(4): 347-53.
15. zarei A, moradpour F, moazedi AA, Pourmotabbed A, Nandrolone administration abolishes hippocampal fEPSP-PS potentiation and passive avoidance learning of adolescent male rats, Can J Physiol Pharmacol. 2018; 96:1-12.
16. Paxinos C, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates 4,. editor. edn. New York: Academic Press. 2002.
17. Pourmotabbed A, Effect of prenatal pentylentetrazol- induced kindling on learning and memory of male offspring, Neurosci. 2011; 172:205-11.
18. Moradpour F, Fathollahi Y, Naghdi N, Hosseinmardi N, Javan M, Prepubertal castration-associated developmental changes in sigma-1 receptor gene expression levels regulate hippocampus area CA1 activity during adolescence, Hippocampus. 2016; 26(7):933–46.
19. Moradpour F, Fathollahi Y, Naghdi N, Hosseinmardi N, Javan M, Prepubertal castration causes the age-dependent changes in hippocampal long-term potentiation, Synapse. 2013; 67:235–44.
20. Tidball P, BurnHV, LunTehK, Volianskis A, CollingridgeGL, FitzjohnSM, Differential ability of the dorsal and ventral rat hippocampus to exhibit group I metabotropic glutamate receptor–dependent synaptic and intrinsic plasticity, Brain Neurosci Adv. 2017; 1 (1):1-24.
21. Naghdi N, Nafisy N, Majlessi N,The effects of intrahippocampal testosterone and flutamide on spatial localization in the Morris water maze., Brain Res. 2001; 897(1-2):44-51.
22. Naghdi N, Oryan S, Etemadi R,The study of spatial memory in adult male rats with injection of testosterone enanthate and flutamide into the basolateral nucleus of the amygdale in Morris water maze. , Brain Res 2003; 972:1-8.
23. Kouvelas D, Pourzitaki C, Papazisis G, Dagklis T, Dimou K, Kraus MM,Nandrolone abuse decreases anxiety and impairs memory in rats via central androgenic receptors, int j neuropsychopharmacol. 2008; 11(7): 925-34.
24. Barrett-Connor E, Edelstein SL, A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in an older population: the Rancho Bernardo Study, J Am Geriatr Soc. 1994; 42(4): 420-3.
25. Hampson E, Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills, Psychoneuroendocrinol.1990; 15(2): 97-111.

Archive of SID

www.SID.ir

26. Voyer D, Voyer S, Bryden MP, Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables, Psychol Bull. 1995; 117(2): 250-70.
27. Vallee M, Mayo W, Koob GF, Le Moal M, Neurosteroids in learning and memory processes, Int Rev Neurobiol. 2001; 46:273-320.
28. J afari-Sabet M, NMDA receptor blockers prevents the facilitatory effects of post-training intra-dorsal hippocampal NMDA and physostigmine on memory retention of passive avoidance learning in rats, Behav Brain Res. 2006; 169(1):120-7.
29. Kimoto T, Tsurugizawa T, Ohta Y, Makino J, Tamura H, Hojo Y, Neurosteroid synthesis by cytochrome p450-containing systems localized in the rat brain hippocampal neurons: N-methyl-Daspartate and calcium-dependent synthesis, Endocrinol. 2001; 142(8):3578-89.
30. Migues PV, Johnston ANB, Rose SPR, Dehydroepiandrosterone and its sulfate enhance memory retention in day-old chicks, Neurosci .2002; 109: 243-51.

Archive of SID

www.SID.ir